表 2.7.6 39-8　PANSS 合計スコア（MMRM モデル解析）（ITT）

パラメータ	Estimate [a)]	SE[a)]	95% 信頼区間 [a)]	p 値 [a)]
被験者数 (n=607)				
LUR (n=410)				
ベースライン PANSS 合計スコア	64.5	0.5	(63.6, 65.4)	
RIS (n=197)				
ベースライン PANSS 合計スコア	64.5	0.5	(63.6, 65.4)	
ベースラインからの変化量のモデル推定値				
LUR				
Day 7	−1.4	0.3	(−2.0, −0.7)	
Day 21	−2.9	0.4	(−3.7, −2.1)	
Week 6	−3.8	0.5	(−4.8, −2.8)	
Week 12	−4.4	0.5	(−5.4, −3.3)	
Month 6	−3.7	0.8	(−5.3, −2.2)	
Month 9	−3.8	0.9	(−5.5, −2.2)	
Month 12	−4.7	0.9	(−6.4, −3.0)	
RIS				
Day 7	−1.2	0.5	(−2.1, −0.3)	
Day 21	−3.0	0.6	(−4.2, −1.8)	
Week 6	−3.4	0.7	(−4.8, −2.0)	
Week 12	−5.0	0.8	(−6.5, −3.6)	
Month 6	−5.0	1.1	(−7.1, −2.9)	
Month 9	−5.8	1.1	(−8.1, −3.5)	
Month 12	−6.5	1.1	(−8.8, −4.3)	
LUR と RIS の比較：ベースラインからの変化量 [b)]				
Day 7	−0.1	0.5	(−1.2, 0.9)	0.806
Day 21	0.1	0.7	(−1.3, 1.5)	0.920
Week 6	−0.4	0.9	(−2.1, 1.3)	0.609
Week 12	0.7	0.9	(−1.1, 2.4)	0.455
Month 6	1.3	1.3	(−1.3, 3.8)	0.323
Month 9	1.9	1.4	(−0.8, 4.7)	0.166
Month 12	1.9	1.4	(−0.9, 4.6)	0.181

a)　推定値、SE、信頼区間及び p 値は、併合した実施医療機関、カテゴリカル変数としての Visit、投与群と Visit 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反復測定線形回帰モデルに基づいて解析した。このモデルには反応変数としてのベースラインデータが含まれ、すべての被験者で一つのベースライン推定値が得られる。

b)　比較は、ベースラインと比較した各 Visit 時の差（ルラシドン対リスペリドン）に基づく。

添付資料 5.3.5.1.08 Table 20 引用

表 2.7.6 39-9　PANSS 合計スコア：スコア及びベースラインからの変化量（ITT）

	LUR N=410		RIS N=198	
Visit	Observed	Change	Observed	Change
ベースライン [a]				
n	410		198	
Mean (SD)	65.0 (12.3)		65.3 (12.3)	
LS mean (SE)	64.3 (0.6)		64.9 (0.8)	
投与群間差 (SE)	−0.6 (0.9)			
95% 信頼区間 (投与群間差)	(−2.4, 1.2)			
p 値 [b]	0.532			
Month 12				
n	157		100	
Baseline mean (SD)	63.5 (13.2)		64.6 (12.5)	
Mean (SD)	55.7 (13.7)	−7.8 (10.5)	56.4 (11.9)	−8.2 (12.0)
群内 effect size[c]		0.74		0.68
LS mean (SE)		−7.6 (0.8)		−7.6 (0.9)
95% 信頼区間 (LS mean)		(−9.2, −6.1)		(−9.5, −5.8)
p 値 [d]		< 0.001		< 0.001
投与群間差 (SE)		−0.0 (1.2)		
95% 信頼区間 (投与群間差)		(−2.3, 2.3)		
群間 effect size[e]		0.00		
p 値 [f]		0.999		
最終投与時（LOCF）				
n	410		197	
Baseline mean (SD)	65.0 (12.3)		65.2 (12.3)	
Mean (SD)	62.3 (15.3)	−2.7 (13.3)	60.8 (14.4)	−4.4 (12.9)
群内 effect size[c]		0.21		0.34
LS mean (SE)		−2.9 (0.6)		−4.6 (0.8)
95% 信頼区間 (LS mean)		(−4.1, −1.7)		(−6.3, −3.0)
p 値 [d]		< 0.001		< 0.001
投与群間差 (SE)		1.7 (1.0)		
95% 信頼区間 (投与群間差)		(−0.3, 3.7)		
群間 effect size[e]		0.15		
p 値 [f]		0.089		

a) ベースラインとは、ランダム化日又はランダム化前の最後の測定値と定義した。投与終了時（LOCF）とは、Month 12 の Visit 日までに（継続投与試験へ移行した被験者）、又は中止後 7 日間以内（継続投与試験へ移行せず中止した被験者）に収集されたベースライン後の最後の測定値と定義した。

b) ベースラインでのリスペリドン群に対する p 値、最小二乗平均値及び信頼区間は、投与群及び併合した実施医療機関を固定因子とした ANOVA モデルに基づいて解析した。

c) 群内 effect size は、平均値を SD で割った絶対値である。

d) ベースラインからの変化量について、群内 p 値は、最小二乗平均値の 1 標本 t 検定に基づいている。

e) 群間 effect size は、リスペリドン群との最小二乗平均値の差をプール SD のモデル推定値（最小二乗平均値の差の SE を投与群サイズの逆数の合計の平方根で割る）で割った絶対値である。

f) リスペリドン群に対する p 値、最小二乗平均値及び信頼区間は、投与群及び併合した実施医療機関を固定因子とし、ベースライン値を共変量とする ANCOVA に基づいて解析した。

添付資料 5.3.5.1.08 Table 21 引用

39.3.2.2 PANSS サブスケール別スコア

MMRM 解析の結果、PANSS 陽性症状スコアは、ルラシドン群では Day 7 で−0.4（95%信頼区間：−0.7〜−0.2）、Month 12 で−1.6（95%信頼区間：−2.1〜−1.1）、リスペリドン群では Day 7 で−0.4（95%信頼区間：−0.7〜−0.1）、Month 12 で−1.9（95%信頼区間：−2.5〜−1.2）と継続的に低下した。

PANSS 陰性症状スコアは、ルラシドン群では Day 7 で−0.5（95%信頼区間：−0.7〜−0.2）、Month 12 で−1.3（95%信頼区間：−1.9〜−0.8）、リスペリドン群では Day 7 で−0.3（95%信頼区間：−0.6〜−0.1）、Month 12 で−1.4（95%信頼区間：−2.1〜−0.6）と継続的に低下した。

PANSS 総合精神病理スコアは、ルラシドン群では Day 7 で−0.5（95%信頼区間：−0.9〜−0.1）、Month 12 で−2.3（95%信頼区間：−3.1〜−1.4）、リスペリドン群では Day 7 で−0.6（95%信頼区間：−1.1〜−0.0）、Month 12 で−3.6（95%信頼区間：−4.7〜−2.4）と継続的に低下した。

PANSS 認知スコアは、ルラシドン群では Day 7 で−0.2（95%信頼区間：−0.3〜−0.0）、Month 12 で−0.8（95%信頼区間：−1.1〜−0.5）、リスペリドン群では Day 7 で−0.2（95%信頼区間：−0.4〜−0.0）、Month 12 で−0.9（95%信頼区間：−1.3〜−0.4）と継続的に低下した。

MMRM 解析ではいずれのサブスケールでもルラシドン群とリスペリドン群の間に統計学的有意差はみられなかった。

ANCOVA 解析では、Week 12 の PANSS 陽性症状スコアで 0.6 の有意な投与群間差（95%信頼区間：0.0〜1.2、p=0.05）がみられた以外、統計学的有意差はみられなかった。

39.3.3 CGI-S

ITT 集団での CGI-S 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 39-10 に、ITT 集団での CGI-S 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 39-11 に示した。MMRM 解析では、Month 12 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。ルラシドン群とリスペリドン群の間に統計学的有意差はみられなかった。ANCOVA 解析では、Month 12 の CGI-S スコア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）。ルラシドン群とリスペリドン群の間に統計学的有意差はみられなかった。

全体として、MMRM 解析及び ANCOVA の結果から、CGI-S スコアにより評価した臨床的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。

表 2.7.6 39-10　CGI-S スコア（MMRM モデル解析）（ITT）

パラメータ	Estimate[a)]	SE[a)]	95% 信頼区間	p 値[a)]
被験者数 (n=608)				
LUR (n=410)				
ベースラインスコア	3.4	0.0	(3.4, 3.5)	
RIS (n=198)				
ベースラインスコア	3.4	0.0	(3.4, 3.5)	
ベースラインからの変化量のモデル推定値				
LUR				
Day 7	−0.1	0.0	(−0.1, −0.0)	
Day 21	−0.2	0.0	(−0.2, −0.1)	
Week 6	−0.2	0.0	(−0.3, −0.1)	
Week 12	−0.2	0.0	(−0.3, −0.2)	
Month 6	−0.3	0.0	(−0.3, −0.2)	
Month 9	−0.3	0.1	(−0.4, −0.2)	
Month 12	−0.4	0.1	(−0.5, −0.3)	
RIS				
Day 7	−0.1	0.0	(−0.2, −0.0)	
Day 21	−0.1	0.0	(−0.2, −0.1)	
Week 6	−0.2	0.0	(−0.3, −0.1)	
Week 12	−0.2	0.1	(−0.4, −0.1)	
Month 6	−0.3	0.1	(−0.4, −0.2)	
Month 9	−0.4	0.1	(−0.5, −0.2)	
Month 12	−0.4	0.1	(−0.5, −0.2)	
LUR と RIS の比較：ベースラインからの変化量[b)]				
Day 7	0.0	0.0	(−0.0, 0.1)	0.301
Day 21	−0.0	0.0	(−0.1, 0.1)	0.649
Week 6	−0.0	0.1	(−0.2, 0.1)	0.405
Week 12	0.0	0.1	(−0.1, 0.1)	0.894
Month 6	0.0	0.1	(−0.1, 0.2)	0.578
Month 9	0.1	0.1	(−0.1, 0.3)	0.333
Month 12	−0.0	0.1	(−0.2, 0.2)	0.929

a)　推定値、SE、信頼区間及び p 値は、併合した実施医療機関、カテゴリカル変数としての Visit、及び投与群と Visit 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反復測定線形回帰モデルに基づいて解析した。このモデルには反応変数としてのベースラインデータが含まれ、すべての被験者で一つのベースライン推定値が得られる。

b)　比較は、ベースラインと比較した各 Visit 時の差（ルラシドン対リスペリドン）に基づく。

添付資料 5.3.5.1.08 Table 22 引用

表 2.7.6 39-11　CGI-S スコア：スコア及びベースラインからの変化量（ITT）

	LUR N=410		RIS N=198	
Visit	Observed	Change	Observed	Change
ベースライン [a]				
n	410		198	
Mean (SD)	3.4 (0.6)		3.5 (0.6)	
LS mean (SE)	3.4 (0.0)		3.5 (0.0)	
投与群間差 (SE)	−0.1 (0.0)			
95% 信頼区間 (投与群間差)	(−0.2, 0.0)			
p 値 [b]	0.067			
Month 12				
n	156		101	
Baseline mean (SD)	3.4 (0.7)		3.5 (0.6)	
Mean (SD)	2.8 (0.8)	−0.5 (0.8)	3.0 (0.9)	−0.5 (0.8)
群内 effect size [c]		0.65		0.65
LS mean (SE)		−0.6 (0.1)		−0.5 (0.1)
95% 信頼区間 (LS mean)		(−0.7, −0.5)		(−0.6, −0.4)
p 値 [d]		< 0.001		< 0.001
投与群間差(SE)		−0.1 (0.1)		
95% 信頼区間 (投与群間差)		(−0.2, 0.1)		
群間 effect size [e]		0.11		
p 値 [f]		0.402		
最終投与時（LOCF）				
n	410		198	
Baseline mean (SD)	3.4 (0.6)		3.5 (0.6)	
Mean (SD)	3.2 (0.9)	−0.2 (0.9)	3.2 (0.9)	−0.3 (0.8)
群内 effect size [c]		0.23		0.37
LS mean (SE)		−0.2 (0.0)		−0.3 (0.1)
95% 信頼区間 (LS mean)		(−0.3, −0.1)		(−0.4, −0.2)
p 値 [d]		< 0.001		< 0.001
投与群間差(SE)		0.1 (0.1)		
95% 信頼区間 (投与群間差)		(−0.1, 0.2)		
群間 effect size [e]		0.09		
p 値 [f]		0.320		

a) ベースラインとは、ランダム化日又はランダム化前の最後の測定値と定義した。投与終了時（LOCF）とは、Month 12 の Visit 日まで（継続投与試験へ移行した被験者）、又は中止後 7 日間以内（継続投与試験へ移行せず中止した被験者）に収集されたベースライン後の最後の測定値と定義した。

b) ベースラインでのリスペリドン群に対する p 値、最小二乗平均値及び信頼区間は、投与群及び併合した実施医療機関を固定因子とした ANOVA モデルに基づいて解析した。

c) 群内 effect size は、平均値を SD で割った絶対値である。

d) ベースラインからの変化量について、群内 p 値は、最小二乗平均値の 1 標本 t 検定に基づいている。

e) 群間 effect size は、リスペリドン群との最小二乗平均値の差をプール SD のモデル推定値（最小二乗平均値の差の SE を投与群サイズの逆数の合計の平方根で割る）で割った絶対値である。

f) リスペリドン群に対する p 値、最小二乗平均値及び信頼区間は、投与群及び併合した実施医療機関を固定因子とし、ベースライン値を共変量とする ANCOVA に基づいて解析した。

添付資料 5.3.5.1.08 Table 23 引用

39.4 安全性

39.4.1 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 1 回以上投与された 621 名の被験者すべてを安全性の評価対象とした。有害事象の発現状況を表 2.7.6 39-12 に示した。有害事象は、ルラシドン群では 84.5%（354/419 名）に、リスペリドン群では 84.7%（171/202 名）に発現した。

ルラシドン群（80 mg/日）で 2 名の死亡が報告された。その内訳は、高血圧性心疾患（関連なし）及び突然死（多分関連なし）であった。また、二重盲検期の治験薬の最終投与 28 日後に、ルラシドン群（120 mg/日）で 1 名の死亡（胃腸出血、関連なし）が報告された。重篤な有害事象は、ルラシドン群では 46 名（11.0%）、リスペリドン群では 20 名（9.9%）に発現した。ルラシドン群 90 名（21.5%）、リスペリドン群 29 名（14.4%）が有害事象により投与を中止した。

表 2.7.6 39-12　有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	LUR N=419	RIS N=202
有害事象	354 (84.5)	171 (84.7)
死亡	2 (0.5)	0
副作用	294 (70.2)	151 (74.8)
重篤な有害事象	46 (11.0)	20 (9.9)
中止に至った有害事象	90 (21.5)	29 (14.4)

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.08 Table 27 引用

(2) 有害事象

有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6 39-13 及び表 2.7.6 39-14 に示した。発現割合が高かった有害事象は、ルラシドン群では悪心（16.7%）、不眠症（15.8%）、鎮静（14.6%）、アカシジア（14.3%）、傾眠（13.6%）、嘔吐及び頭痛（10.0%）、リスペリドン群では体重増加（19.8%）、傾眠（17.8%）、頭痛（14.9%）、鎮静（13.9%）、不眠症（13.4%）及び悪心（10.9%）であった。

表 2.7.6 39-13　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC		LUR N=419		RIS N=202	
	PT	n	%	n	%
合計		354	84.5	171	84.7
血液およびリンパ系障害		1	0.2	1	0.5
	溶血	0		1	0.5
	白血球減少症	1	0.2	0	
	好中球減少症	1	0.2	0	
心臓障害		11	2.6	9	4.5
	狭心症	0		2	1.0
	徐脈	2	0.5	0	
	高血圧性心疾患	1	0.2	0	
	動悸	2	0.5	3	1.5
	洞性徐脈	1	0.2	1	0.5
	洞性頻脈	2	0.5	0	
	上室性期外収縮	1	0.2	0	
	頻脈	2	0.5	2	1.0
	心室性期外収縮	0		1	0.5
耳および迷路障害		6	1.4	3	1.5
	耳痛	3	0.7	2	1.0
	聴力低下	1	0.2	0	
	耳鳴	1	0.2	2	1.0
	回転性めまい	1	0.2	0	
眼障害		14	3.3	5	2.5
	眼瞼炎	1	0.2	0	
	結膜炎	1	0.2	0	
	眼刺激	0		1	0.5
	眼痛	1	0.2	0	
	眼瞼下垂	1	0.2	0	
	流涙増加	2	0.5	1	0.5
	眼充血	1	0.2	0	
	眼球回転発作	1	0.2	0	
	羞明	1	0.2	0	
	網膜出血	0		1	0.5
	霧視	8	1.9	2	1.0
	視力障害	1	0.2	0	
胃腸障害		137	32.7	54	26.7
	腹部不快感	0		1	0.5
	腹痛	4	1.0	0	
	下腹部痛	0		1	0.5
	上腹部痛	10	2.4	3	1.5
	便秘	8	1.9	14	6.9
	齲歯	1	0.2	0	
	下痢	15	3.6	8	4.0
	口内乾燥	11	2.6	4	2.0
	消化不良	5	1.2	8	4.0

表 2.7.6 39-13　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC		LUR N=419		RIS N=202	
	PT	n	%	n	%
合計		354	84.5	171	84.7
胃腸障害（続き）					
	嚥下障害	2	0.5	2	1.0
	鼓腸	2	0.5	1	0.5
	食中毒	1	0.2	0	
	胃炎	4	1.0	0	
	胃食道逆流性疾患	3	0.7	1	0.5
	吐血	1	0.2	0	
	痔核	1	0.2	0	
	過敏性腸症候群	1	0.2	0	
	口唇乾燥	0		1	0.5
	口唇腫脹	1	0.2	1	0.5
	弛緩歯	1	0.2	0	
	悪心	70	16.7	22	10.9
	消化性潰瘍	1	0.2	0	
	流涎過多	5	1.2	4	2.0
	小腸閉塞	1	0.2	0	
	胃不快感	3	0.7	2	1.0
	歯の障害	1	0.2	0	
	埋伏歯	1	0.2	0	
	歯の脱落	0		1	0.5
	歯痛	17	4.1	9	4.5
	嘔吐	42	10.0	7	3.5
全身障害および投与局所様態		31	7.4	22	10.9
	無力症	4	1.0	0	
	胸部不快感	1	0.2	1	0.5
	悪寒	2	0.5	0	
	嚢胞	0		2	1.0
	活力増進	1	0.2	0	
	顔面痛	1	0.2	0	
	疲労	13	3.1	8	4.0
	冷感	1	0.2	0	
	歩行障害	1	0.2	0	
	インフルエンザ様疾患	1	0.2	1	0.5
	注射部位疼痛	1	0.2	0	
	易刺激性	4	1.0	3	1.5
	倦怠感	1	0.2	0	
	非心臓性胸痛	1	0.2	2	1.0
	末梢性浮腫	1	0.2	3	1.5
	疼痛	3	0.7	2	1.0
	発熱	2	0.5	2	1.0
	不活発	1	0.2	0	

表 2.7.6 39-13　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC / PT	LUR N=419 n	%	RIS N=202 n	%
合計	354	84.5	171	84.7
全身障害および投与局所様態（続き）				
突然死	1	0.2	0	
口渇	1	0.2	0	
免疫系障害	1	0.2	0	
薬物過敏症	1	0.2	0	
感染症および寄生虫症	88	21.0	49	24.3
四肢膿瘍	0		1	0.5
ダニ皮膚炎	2	0.5	0	
急性副鼻腔炎	1	0.2	0	
急性扁桃炎	0		1	0.5
肛門性器疣贅	1	0.2	0	
虫垂炎	0		1	0.5
気管支炎	1	0.2	2	1.0
蜂巣炎	1	0.2	3	1.5
クラミジア感染	0		1	0.5
感染性下痢	0		1	0.5
憩室炎	0		1	0.5
耳感染	4	1.0	2	1.0
毛包炎	1	0.2	0	
皮膚真菌感染	0		1	0.5
せつ	1	0.2	1	0.5
胃腸炎	3	0.7	0	
ウイルス性胃腸炎	2	0.5	0	
歯肉感染	1	0.2	1	0.5
インフルエンザ	14	3.3	8	4.0
限局性感染	1	0.2	0	
下気道感染	0		1	0.5
乳様突起炎	1	0.2	0	
鼻咽頭炎	22	5.3	13	6.4
爪真菌症	3	0.7	0	
口腔カンジダ症	1	0.2	0	
口腔感染	1	0.2	0	
外耳炎	2	0.5	0	
中耳炎	2	0.5	0	
会陰膿瘍	1	0.2	0	
咽頭炎	1	0.2	2	1.0
肺炎	1	0.2	0	
原発性異型肺炎	1	0.2	0	
鼻炎	0		1	0.5
副鼻腔炎	4	1.0	2	1.0
ブドウ球菌感染	0		1	0.5

表 2.7.6 39-13　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC		LUR N=419		RIS N=202	
	PT	n	%	n	%
合計		354	84.5	171	84.7
感染症および寄生虫症（続き）					
	扁桃炎	1	0.2	0	
	歯膿瘍	3	0.7	2	1.0
	歯感染	3	0.7	3	1.5
	上気道感染	9	2.1	6	3.0
	尿路感染	16	3.8	9	4.5
	腟感染	0		1	0.5
	ウイルス性上気道感染	1	0.2	1	0.5
傷害、中毒および処置合併症		21	5.0	12	5.9
	節足動物咬傷	1	0.2	1	0.5
	背部損傷	2	0.5	0	
	鎖骨骨折	1	0.2	0	
	挫傷	2	0.5	0	
	薬物毒性	1	0.2	0	
	顔面骨骨折	1	0.2	0	
	転倒・転落	3	0.7	0	
	大腿骨骨折	1	0.2	0	
	前腕骨折	1	0.2	0	
	銃創	1	0.2	0	
	頭部損傷	1	0.2	0	
	人による咬傷	1	0.2	0	
	企図的過量投与	1	0.2	0	
	関節損傷	1	0.2	0	
	関節捻挫	1	0.2	2	1.0
	四肢損傷	1	0.2	0	
	半月板障害	1	0.2	0	
	筋損傷	0		1	0.5
	筋挫傷	0		1	0.5
	外傷後疼痛	2	0.5	0	
	処置による疼痛	1	0.2	0	
	肋骨骨折	2	0.5	0	
	交通事故	1	0.2	0	
	引っかき傷	0		1	0.5
	皮膚裂傷	5	1.2	1	0.5
	サンバーン	0		1	0.5
	精巣損傷	0		1	0.5
	熱傷	1	0.2	2	1.0
	創傷	1	0.2	0	
	手首関節骨折	1	0.2	1	0.5
臨床検査		92	22.0	67	33.2
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.5	1	0.5

表 2.7.6 39-13　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC		LUR N=419		RIS N=202	
	PT	n	%	n	%
合計		354	84.5	171	84.7
臨床検査（続き）					
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.2	0	
	血中ビリルビン増加	0		1	0.5
	血中コレステロール増加	2	0.5	1	0.5
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6	1.4	3	1.5
	血中ブドウ糖増加	2	0.5	0	
	血中インスリン減少	0		1	0.5
	血中インスリン増加	6	1.4	0	
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.2	0	
	血中副甲状腺ホルモン増加	0		1	0.5
	血中リン減少	0		1	0.5
	拡張期血圧低下	1	0.2	0	
	血圧上昇	1	0.2	3	1.5
	血中プロラクチン異常	1	0.2	0	
	血中プロラクチン増加	0		1	0.5
	血中ナトリウム減少	1	0.2	0	
	血中テストステロン減少	0		1	0.5
	血中トリグリセリド増加	3	0.7	1	0.5
	尿中血陽性	0		1	0.5
	心電図ＱＴ延長	2	0.5	6	3.0
	心電図２相性Ｔ波	1	0.2	0	
	心電図Ｔ波逆転	0		1	0.5
	脳波異常	1	0.2	0	
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	1.0	1	0.5
	グリコヘモグロビン増加	3	0.7	0	
	ヘマトクリット減少	0		1	0.5
	ヘモグロビン減少	0		1	0.5
	心拍数増加	2	0.5	2	1.0
	肝酵素上昇	1	0.2	0	
	好中球数減少	0		2	1.0
	オステオカルシン増加	0		1	0.5
	梅毒検査陽性	1	0.2	0	
	ツベルクリン反応陽性	0		1	0.5
	尿中白血球エステラーゼ陽性	0		1	0.5
	体重減少	31	7.4	9	4.5
	体重増加	39	9.3	40	19.8
	白血球数減少	0		2	1.0
	尿中白血球陽性	0		1	0.5
代謝および栄養障害		35	8.4	15	7.4
	食欲不振	1	0.2	0	
	食欲減退	19	4.5	3	1.5

表 2.7.6 39-13　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	LUR N=419 n	 %	RIS N=202 n	 %
合計	354	84.5	171	84.7
代謝および栄養障害（続き）				
脱水	1	0.2	0	
糖尿病	1	0.2	0	
体液貯留	0		1	0.5
高コレステロール血症	1	0.2	1	0.5
高血糖	2	0.5	1	0.5
高脂血症	1	0.2	0	
高トリグリセリド血症	0		1	0.5
食欲亢進	7	1.7	6	3.0
代謝症候群	0		1	0.5
過体重	2	0.5	0	
２型糖尿病	0		1	0.5
ビタミンＤ欠乏	2	0.5	1	0.5
筋骨格系および結合組織障害	55	13.1	23	11.4
関節痛	5	1.2	6	3.0
関節炎	1	0.2	0	
背部痛	12	2.9	4	2.0
肋軟骨炎	1	0.2	0	
側腹部痛	1	0.2	1	0.5
鼡径部痛	1	0.2	0	
関節拘縮	0		1	0.5
関節硬直	1	0.2	0	
筋固縮	2	0.5	2	1.0
筋痙縮	5	1.2	2	1.0
筋緊張	3	0.7	2	1.0
筋力低下	4	1.0	0	
筋骨格系胸痛	2	0.5	0	
筋骨格不快感	1	0.2	1	0.5
筋骨格痛	7	1.7	3	1.5
筋骨格硬直	7	1.7	3	1.5
筋肉痛	2	0.5	3	1.5
肋間筋肉痛	1	0.2	0	
頚部痛	3	0.7	1	0.5
項部硬直	2	0.5	0	
骨関節炎	2	0.5	0	
四肢痛	4	1.0	1	0.5
顎痛	1	0.2	0	
足底筋膜炎	1	0.2	0	
斜頚	1	0.2	0	
開口障害	1	0.2	0	

表 2.7.6 39-13　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC		LUR N=419		RIS N=202	
	PT	n	%	n	%
合計		354	84.5	171	84.7
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1	0.2	1	0.5
	甲状腺の良性新生物	1	0.2	0	
	子宮平滑筋腫	0		1	0.5
神経系障害		226	53.9	107	53.0
	アカシジア	60	14.3	16	7.9
	健忘	1	0.2	0	
	運動緩慢	1	0.2	2	1.0
	脳血管発作	1	0.2	0	
	認知障害	2	0.5	0	
	歯車様固縮	1	0.2	1	0.5
	注意力障害	1	0.2	0	
	浮動性めまい	25	6.0	8	4.0
	よだれ	4	1.0	1	0.5
	構語障害	0		1	0.5
	味覚異常	1	0.2	0	
	ジスキネジー	6	1.4	5	2.5
	ジストニー	13	3.1	12	5.9
	顔面神経麻痺	1	0.2	0	
	顔面痙攣	1	0.2	0	
	頭痛	42	10.0	30	14.9
	不全片麻痺	1	0.2	0	
	過眠症	2	0.5	0	
	感覚鈍麻	2	0.5	0	
	企図振戦	0		1	0.5
	嗜眠	3	0.7	1	0.5
	意識消失	1	0.2	0	
	記憶障害	0		1	0.5
	片頭痛	2	0.5	1	0.5
	末梢性ニューロパチー	1	0.2	0	
	口下顎ジストニー	5	1.2	2	1.0
	錯感覚	5	1.2	1	0.5
	パーキンソニズム	18	4.3	11	5.4
	睡眠の質低下	1	0.2	0	
	失神寸前の状態	0		1	0.5
	下肢静止不能症候群	2	0.5	2	1.0
	鎮静	61	14.6	28	13.9
	傾眠	57	13.6	36	17.8
	失神	2	0.5	1	0.5
	遅発性ジスキネジー	2	0.5	0	
	緊張性頭痛	1	0.2	0	
	振戦	13	3.1	6	3.0

表 2.7.6 39-13　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC		LUR N=419		RIS N=202	
	PT	n	%	n	%
合計		354	84.5	171	84.7
妊娠、産褥および周産期の状態		3	0.7	0	
	自然流産	1	0.2	0	
	分娩前出血	1	0.2	0	
	妊娠	2	0.5	0	
精神障害		149	35.6	60	29.7
	攻撃性	3	0.7	0	
	激越	18	4.3	7	3.5
	不安	39	9.3	17	8.4
	無感情	1	0.2	0	
	歯ぎしり	5	1.2	1	0.5
	行為障害	1	0.2	0	
	錯乱状態	1	0.2	1	0.5
	泣き	1	0.2	0	
	譫妄	1	0.2	0	
	妄想	1	0.2	0	
	誇大妄想	1	0.2	0	
	関連妄想	1	0.2	0	
	抑うつ気分	4	1.0	2	1.0
	うつ病	8	1.9	4	2.0
	自傷性皮膚症	1	0.2	0	
	薬物乱用	1	0.2	0	
	早朝覚醒	1	0.2	0	
	高揚状態	0		1	0.5
	幻聴	6	1.4	2	1.0
	幻視	1	0.2	0	
	初期不眠症	3	0.7	2	1.0
	不眠症	66	15.8	27	13.4
	リビドー減退	3	0.7	3	1.5
	連合弛緩	1	0.2	0	
	中期不眠症	1	0.2	0	
	気分変化	1	0.2	0	
	気分動揺	1	0.2	0	
	神経過敏	2	0.5	0	
	悪夢	2	0.5	0	
	パニック発作	1	0.2	0	
	妄想症	4	1.0	3	1.5
	早漏	1	0.2	0	
	精神運動制止遅滞	0		1	0.5
	精神病性障害	21	5.0	15	7.4
	落ち着きのなさ	7	1.7	3	1.5
	統合失調感情障害	0		1	0.5

表 2.7.6 39-13　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	LUR N=419 n	 %	RIS N=202 n	 %
合計	354	84.5	171	84.7
精神障害（続き）				
統合失調症	14	3.3	5	2.5
睡眠障害	1	0.2	0	
夢遊症	1	0.2	0	
自殺念慮	6	1.4	3	1.5
自殺企図	1	0.2	1	0.5
緊張	2	0.5	0	
腎および尿路障害	7	1.7	4	2.0
排尿困難	1	0.2	1	0.5
遺尿	1	0.2	0	
血尿	0		1	0.5
腎結石症	1	0.2	0	
頻尿	3	0.7	1	0.5
蛋白尿	1	0.2	0	
腎不全	1	0.2	0	
尿失禁	0		1	0.5
生殖系および乳房障害	19	4.5	19	9.4
無月経	2	0.5	5	2.5
良性前立腺肥大症	0		1	0.5
月経困難症	4	1.0	3	1.5
射精遅延	0		2	1.0
射精不能	1	0.2	0	
勃起不全	5	1.2	4	2.0
乳汁漏出症	1	0.2	1	0.5
性器出血	0		1	0.5
月経過多	2	0.5	0	
月経障害	2	0.5	0	
不正子宮出血	1	0.2	1	0.5
骨盤痛	0		1	0.5
前立腺腫大	1	0.2	0	
精巣痛	1	0.2	0	
精巣腫脹	1	0.2	0	
腟分泌物	0		1	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	34	8.1	24	11.9
喘息	1	0.2	2	1.0
慢性気管支炎	1	0.2	1	0.5
気管支痙攣	1	0.2	1	0.5
咳嗽	8	1.9	9	4.5
呼吸困難	6	1.4	1	0.5
鼻出血	2	0.5	1	0.5
しゃっくり	1	0.2	0	

表 2.7.6 39-13　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC		LUR N=419		RIS N=202	
	PT	n	%	n	%
合計		354	84.5	171	84.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）					
	鼻閉	8	1.9	6	3.0
	鼻中隔障害	0		1	0.5
	口腔咽頭不快感	1	0.2	0	
	口腔咽頭痛	4	1.0	0	
	湿性咳嗽	0		2	1.0
	気道うっ血	1	0.2	0	
	アレルギー性鼻炎	2	0.5	1	0.5
	鼻漏	6	1.4	5	2.5
	低音性連続性ラ音	0		1	0.5
	副鼻腔うっ血	0		1	0.5
	くしゃみ	0		1	0.5
	咽喉刺激感	1	0.2	0	
	喘鳴	0		1	0.5
	あくび	1	0.2	0	
皮膚および皮下組織障害		25	6.0	9	4.5
	ざ瘡	1	0.2	0	
	血管浮腫	1	0.2	0	
	皮膚嚢腫	1	0.2	0	
	接触性皮膚炎	1	0.2	0	
	皮膚乾燥	1	0.2	1	0.5
	斑状出血	0		1	0.5
	湿疹	2	0.5	0	
	紅斑	0		1	0.5
	紅色汗疹	0		1	0.5
	多汗症	3	0.7	1	0.5
	過角化	0		1	0.5
	顔面感覚鈍麻	1	0.2	0	
	青藍色状態	0		1	0.5
	寝汗	1	0.2	0	
	爪痛	1	0.2	0	
	そう痒症	4	1.0	4	2.0
	発疹	5	1.2	1	0.5
	斑状丘疹状皮疹	1	0.2	0	
	そう痒性皮疹	2	0.5	0	
	皮膚病変	1	0.2	0	
	顔面腫脹	2	0.5	0	
	蕁麻疹	1	0.2	0	
社会環境		4	1.0	1	0.5
	アルコール摂取	1	0.2	0	
	身体的暴行	2	0.5	0	

表 2.7.6 39-13　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC		LUR N=419		RIS N=202	
	PT	n	%	n	%
合計		354	84.5	171	84.7
社会環境（続き）					
	言語的虐待	1	0.2	0	
	犯罪被害者	0		1	0.5
血管障害		10	2.4	6	3.0
	ほてり	3	0.7	0	
	高血圧	5	1.2	3	1.5
	低血圧	1	0.2	0	
	起立性高血圧	1	0.2	0	
	起立性低血圧	0		3	1.5

MedDRA/J ver. 11.1
添付資料 5.3.5.1.08 Table 14.1.3.1.2 引用

表 2.7.6 39-14　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）

SOC	PT	LUR N=419 n	%	RIS N=202 n	%
合計		294	70.2	151	74.8
心臓障害		8	1.9	6	3.0
	徐脈	2	0.5	0	
	動悸	2	0.5	2	1.0
	洞性徐脈	1	0.2	1	0.5
	洞性頻脈	2	0.5	0	
	上室性期外収縮	1	0.2	0	
	頻脈	0		2	1.0
	心室性期外収縮	0		1	0.5
耳および迷路障害		1	0.2	1	0.5
	耳鳴	1	0.2	1	0.5
眼障害		10	2.4	3	1.5
	眼瞼下垂	1	0.2	0	
	流涙増加	2	0.5	0	
	眼球回転発作	1	0.2	0	
	網膜出血	0		1	0.5
	霧視	6	1.4	2	1.0
胃腸障害		91	21.7	39	19.3
	腹部不快感	0		1	0.5
	腹痛	2	0.5	0	
	上腹部痛	5	1.2	1	0.5
	便秘	5	1.2	10	5.0
	下痢	5	1.2	2	1.0
	口内乾燥	11	2.6	4	2.0
	消化不良	3	0.7	4	2.0
	嚥下障害	2	0.5	2	1.0
	鼓腸	1	0.2	1	0.5
	胃炎	1	0.2	0	
	胃食道逆流性疾患	2	0.5	0	
	口唇乾燥	0		1	0.5
	悪心	55	13.1	22	10.9
	流涎過多	4	1.0	4	2.0
	胃不快感	2	0.5	1	0.5
	嘔吐	28	6.7	5	2.5
全身障害および投与局所様態		19	4.5	12	5.9
	無力症	2	0.5	0	
	胸部不快感	1	0.2	0	
	活力増進	1	0.2	0	
	疲労	11	2.6	8	4.0
	冷感	1	0.2	0	
	易刺激性	3	0.7	1	0.5
	非心臓性胸痛	0		1	0.5
	末梢性浮腫	0		1	0.5

表 2.7.6 39-14　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）（続き）

SOC		LUR N=419		RIS N=202	
	PT	n	%	n	%
合計		294	70.2	151	74.8
全身障害および投与局所様態（続き）					
	疼痛	0		1	0.5
	不活発	1	0.2	0	
感染症および寄生虫症		4	1.0	4	2.0
	インフルエンザ	1	0.2	0	
	鼻咽頭炎	1	0.2	2	1.0
	副鼻腔炎	1	0.2	1	0.5
	尿路感染	1	0.2	1	0.5
傷害、中毒および処置合併症		2	0.5	0	
	挫傷	2	0.5	0	
	皮膚裂傷	1	0.2	0	
臨床検査		63	15.0	54	26.7
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.2	1	0.5
	血中コレステロール増加	1	0.2	1	0.5
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	1.2	2	1.0
	血中ブドウ糖増加	1	0.2	0	
	血中インスリン減少	0		1	0.5
	血中インスリン増加	5	1.2	0	
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.2	0	
	血中副甲状腺ホルモン増加	0		1	0.5
	拡張期血圧低下	1	0.2	0	
	血圧上昇	1	0.2	2	1.0
	血中プロラクチン増加	0		1	0.5
	血中ナトリウム減少	1	0.2	0	
	血中テストステロン減少	0		1	0.5
	血中トリグリセリド増加	2	0.5	1	0.5
	尿中血陽性	0		1	0.5
	心電図ＱＴ延長	2	0.5	6	3.0
	心電図２相性Ｔ波	1	0.2	0	
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	0.7	1	0.5
	グリコヘモグロビン増加	1	0.2	0	
	ヘマトクリット減少	0		1	0.5
	ヘモグロビン減少	0		1	0.5
	心拍数増加	2	0.5	1	0.5
	好中球数減少	0		2	1.0
	オステオカルシン増加	0		1	0.5
	体重減少	17	4.1	3	1.5
	体重増加	29	6.9	36	17.8
	白血球数減少	0		2	1.0
代謝および栄養障害		26	6.2	11	5.4
	食欲不振	1	0.2	0	
	食欲減退	16	3.8	2	1.0

表 2.7.6 39-14　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）（続き）

SOC / PT	LUR N=419 n	%	RIS N=202 n	%
合計	294	70.2	151	74.8
代謝および栄養障害（続き）				
高血糖	0		1	0.5
高トリグリセリド血症	0		1	0.5
食欲亢進	7	1.7	6	3.0
代謝症候群	0		1	0.5
過体重	2	0.5	0	
ビタミンD欠乏	1	0.2	0	
筋骨格系および結合組織障害	24	5.7	8	4.0
関節痛	0		1	0.5
背部痛	1	0.2	0	
関節硬直	1	0.2	0	
筋固縮	2	0.5	2	1.0
筋痙縮	4	1.0	1	0.5
筋緊張	3	0.7	1	0.5
筋力低下	3	0.7	0	
筋骨格系胸痛	1	0.2	0	
筋骨格不快感	1	0.2	0	
筋骨格痛	1	0.2	0	
筋骨格硬直	7	1.7	3	1.5
筋肉痛	1	0.2	1	0.5
項部硬直	2	0.5	0	
斜頸	1	0.2	0	
開口障害	1	0.2	0	
神経系障害	203	48.4	98	48.5
アカシジア	58	13.8	15	7.4
運動緩慢	0		2	1.0
認知障害	2	0.5	0	
歯車様固縮	1	0.2	1	0.5
注意力障害	1	0.2	0	
浮動性めまい	20	4.8	8	4.0
よだれ	4	1.0	1	0.5
構語障害	0		1	0.5
味覚異常	1	0.2	0	
ジスキネジー	6	1.4	4	2.0
ジストニー	13	3.1	12	5.9
顔面痙攣	1	0.2	0	
頭痛	21	5.0	18	8.9
過眠症	2	0.5	0	
企図振戦	0		1	0.5
嗜眠	3	0.7	1	0.5
記憶障害	0		1	0.5
片頭痛	1	0.2	1	0.5

表 2.7.6 39-14　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）（続き）

SOC	PT	LUR N=419 n	%	RIS N=202 n	%
合計		294	70.2	151	74.8
神経系障害（続き）					
	口下顎ジストニー	5	1.2	2	1.0
	錯感覚	2	0.5	0	
	パーキンソニズム	16	3.8	11	5.4
	睡眠の質低下	1	0.2	0	
	失神寸前の状態	0		1	0.5
	下肢静止不能症候群	2	0.5	1	0.5
	鎮静	60	14.3	27	13.4
	傾眠	57	13.6	34	16.8
	遅発性ジスキネジー	2	0.5	0	
	緊張性頭痛	1	0.2	0	
	振戦	10	2.4	6	3.0
精神障害		92	22.0	37	18.3
	攻撃性	1	0.2	0	
	激越	5	1.2	5	2.5
	不安	18	4.3	10	5.0
	無感情	1	0.2	0	
	歯ぎしり	5	1.2	1	0.5
	行為障害	1	0.2	0	
	錯乱状態	0		1	0.5
	泣き	1	0.2	0	
	妄想	1	0.2	0	
	誇大妄想	1	0.2	0	
	関連妄想	1	0.2	0	
	抑うつ気分	1	0.2	1	0.5
	うつ病	2	0.5	0	
	自傷性皮膚症	1	0.2	0	
	早朝覚醒	1	0.2	0	
	高揚状態	0		1	0.5
	幻聴	6	1.4	2	1.0
	幻視	1	0.2	0	
	初期不眠症	1	0.2	1	0.5
	不眠症	45	10.7	16	7.9
	リビドー減退	3	0.7	3	1.5
	気分変化	1	0.2	0	
	気分動揺	1	0.2	0	
	神経過敏	1	0.2	0	
	悪夢	2	0.5	0	
	妄想症	3	0.7	2	1.0
	精神運動制止遅滞	0		1	0.5
	精神病性障害	13	3.1	5	2.5
	落ち着きのなさ	7	1.7	3	1.5
	統合失調感情障害	0		1	0.5

表 2.7.6 39-14　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）（続き）

SOC	LUR N=419		RIS N=202	
PT	n	%	n	%
合計	294	70.2	151	74.8
精神障害（続き）				
統合失調症	6	1.4	1	0.5
自殺念慮	1	0.2	1	0.5
緊張	1	0.2	0	
腎および尿路障害	0		4	2.0
排尿困難	0		1	0.5
血尿	0		1	0.5
頻尿	0		1	0.5
尿失禁	0		1	0.5
生殖系および乳房障害	11	2.6	13	6.4
無月経	2	0.5	5	2.5
射精遅延	0		2	1.0
射精不能	1	0.2	0	
勃起不全	4	1.0	4	2.0
乳汁漏出症	1	0.2	1	0.5
月経過多	2	0.5	0	
月経障害	1	0.2	0	
不正子宮出血	1	0.2	1	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	2.4	5	2.5
喘息	0		1	0.5
咳嗽	2	0.5	0	
呼吸困難	4	1.0	0	
しゃっくり	1	0.2	0	
鼻閉	1	0.2	3	1.5
鼻漏	2	0.5	1	0.5
あくび	1	0.2	0	
皮膚および皮下組織障害	9	2.1	4	2.0
接触性皮膚炎	1	0.2	0	
皮膚乾燥	1	0.2	0	
紅色汗疹	0		1	0.5
多汗症	2	0.5	1	0.5
顔面感覚鈍麻	1	0.2	0	
そう痒症	2	0.5	2	1.0
発疹	2	0.5	0	
社会環境	1	0.2	0	
言語的虐待	1	0.2	0	
血管障害	5	1.2	4	2.0
ほてり	1	0.2	0	
高血圧	2	0.5	1	0.5
低血圧	1	0.2	0	
起立性高血圧	1	0.2	0	
起立性低血圧	0		3	1.5

MedDRA/J ver. 11.1
添付資料 5.3.5.1.08 Table 14.1.3.1.6 引用

錐体外路系有害事象を表 2.7.6 39-15 に示した。錐体外路系有害事象全体の発現割合は、ルラシドン群（12.9%）とリスペリドン群（15.8%）で同程度であり、被験者の割合の投与群間差は−3.0%であった（95%信頼区間：−9.3〜2.7）。発現割合が高かった事象は両群共にパーキンソニズム（ルラシドン群 4.3%、リスペリドン群 5.4%）、ジストニー（それぞれ 3.1%、5.9%）、振戦（それぞれ 3.1%、3.0%）であった。

表 2.7.6 39-15　錐体外路系有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

PT	LUR N=419	RIS N=202
1 件以上の錐体外路系有害事象が発現した被験者数	54 (12.9)	32 (15.8)
運動緩慢	1 (0.2)	2 (1.0)
歯車様固縮	1 (0.2)	1 (0.5)
よだれ	4 (1.0)	1 (0.5)
ジストニー	13 (3.1)	12 (5.9)
筋固縮	2 (0.5)	2 (1.0)
眼球回転発作	1 (0.2)	0
口下顎ジストニー	5 (1.2)	2 (1.0)
パーキンソニズム	18 (4.3)	11 (5.4)
精神運動制止遅滞	0	1 (0.5)
斜頚	1 (0.2)	0
振戦	13 (3.1)	6 (3.0)
開口障害	1 (0.2)	0

MedDRA/J ver. 11.1
被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.08 Table 32 引用

(3) 死亡

本試験期間中にルラシドン群（80 mg/日）で 2 名の死亡が報告された。その内訳は、高血圧性心疾患（関連なし）及び突然死（多分関連なし）であった。

また、二重盲検期の治験薬の最終投与後 28 日目に、ルラシドン群（120 mg/日）で 1 名の死亡が報告された。死亡理由は胃腸出血、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

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、ルラシドン群 46 名（11.1%）、リスペリドン群 20 名（9.9%）に発現した。詳細を 2.7.6 別添に示した。

表 2.7.6 39-16　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

投与群 [a]	被験者番号	年齢/性別	有害事象（PT）	発現日 [b]（最終投与後の日数）	関連性
LUR 40 mg/日					
	[redacted]	4[redacted]歳/男	転倒・転落	42	多分関連なし
			前腕骨折	42	多分関連なし
	[redacted]	3[redacted]歳/男	自殺念慮	11 (2)	多分関連なし
	[redacted]	4[redacted]歳/男	不安	309 (1)	関連なし
	[redacted]	2[redacted]歳/女	精神病性障害	16	関連なし
	[redacted]	4[redacted]歳/男	自殺念慮	123	関連なし
	[redacted]	4[redacted]歳/男	身体的暴行	9	関連なし
			手首関節骨折	9	関連なし
			手首関節骨折	112	関連なし
			転倒・転落	114	関連なし
	[redacted]	4[redacted]歳/男	転倒・転落	284	多分関連なし
			肋骨骨折	284	多分関連なし
	[redacted]	4[redacted]歳/男	精神病性障害	114 (1)	関連あるかもしれない
LUR 80 mg/日					
	[redacted]	5[redacted]歳/男	脳血管発作	143	多分関連なし
	[redacted]	4[redacted]歳/女	失神	20	関連なし
	[redacted]	5[redacted]歳/男	高血圧性心疾患	69	関連なし
	[redacted]	2[redacted]歳/男	統合失調症	58	関連なし
	[redacted]	3[redacted]歳/男	統合失調症	42 (1)	関連なし
	[redacted]	5[redacted]歳/女	小腸閉塞	154	関連なし
	[redacted]	4[redacted]歳/男	精神病性障害	328	多分関連なし
	[redacted]	4[redacted]歳/男	精神病性障害	46 (5)	関連なし
	[redacted]	5[redacted]歳/男	統合失調症	114 (1)	多分関連なし
	[redacted]	5[redacted]歳/男	血管浮腫	2	多分関連なし
	[redacted]	2[redacted]歳/男	ジストニー	3	関連あり
	[redacted]	4[redacted]歳/男	精神病性障害	10	関連あるかもしれない
	[redacted]	2[redacted]歳/女	精神病性障害	177	関連あり
	[redacted]	5[redacted]歳/男	精神病性障害	302 (6)	多分関連なし
	[redacted]	5[redacted]歳/男	身体的暴行	213 (1)	関連なし
			顔面骨骨折	213 (1)	関連なし
			顔面骨骨折	213 (1)	関連なし
			頭部損傷	213 (1)	関連なし
			意識消失	213 (1)	関連なし
	[redacted]	2[redacted]歳/男	精神病性障害	5 (1)	関連あるかもしれない

表 2.7.6 39-16　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 a)	被験者番号	年齢/性別	有害事象（PT）	発現日 b)（最終投与後の日数）	関連性
LUR 80 mg/日	（続き）				
	[redacted]	7[redacted]歳/女	突然死	210	多分関連なし
	[redacted]	3[redacted]歳/女	分娩前出血	157	関連なし
			自然流産	176 (6)	関連なし
	[redacted]	2[redacted]歳/男	アカシジア	2	関連あり
			眼球回転発作	5	関連あり
	[redacted]	3[redacted]歳/男	嚥下障害	2	多分関連あり
			流涎過多	2	多分関連あり
			筋緊張	2	多分関連あり
			パーキンソニズム	2	多分関連あり
			呼吸困難	2	多分関連あり
			嚥下障害	2	多分関連あり
			洞性頻脈	40	多分関連あり
			不安	40	多分関連あり
			嚥下障害	121	多分関連あり
	[redacted]	3[redacted]歳/男	激越	35	関連あるかもしれない
	[redacted]	3[redacted]歳/男	統合失調症	12	関連あるかもしれない
LUR 120 mg/日					
	[redacted]	4[redacted]歳/男	精神病性障害	217	関連なし
	[redacted]	3[redacted]歳/女	自殺企図	264	関連なし
	[redacted]	3[redacted]歳/男	統合失調症	12	関連なし
	[redacted]	6[redacted]歳/男	骨関節炎	83	関連なし
	[redacted]	3[redacted]歳/男	筋力低下	13 (2)	多分関連なし
			筋力低下	13 (2)	多分関連なし
			振戦	13 (2)	多分関連なし
	[redacted]	2[redacted]歳/男	鎖骨骨折	21	関連なし
			大腿骨骨折	21	関連なし
			肋骨骨折	21	関連なし
	[redacted]	4[redacted]歳/男	精神病性障害	16 (1)	関連なし
	[redacted]	5[redacted]歳/男	精神病性障害	154	多分関連なし
	[redacted]	3[redacted]歳/女	うつ病	173	関連なし
	[redacted]	2[redacted]歳/男	精神病性障害	229	関連あるかもしれない
	[redacted]	5[redacted]歳/男	統合失調症	209	多分関連なし
	[redacted]	5[redacted]歳/女	斑状丘疹状皮疹	42	関連なし
			そう痒性皮疹	42	関連なし
	[redacted]	2[redacted]歳/男	統合失調症	151 (1)	関連なし
	[redacted]	5[redacted]歳/男	行為障害	98	関連あるかもしれない
			関連妄想	98	多分関連あり
	[redacted]	4[redacted]歳/男	不眠症	8	多分関連あり

表 2.7.6 39-16　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

投与群 a)	被験者番号	年齢/性別	有害事象（PT）	発現日 b)（最終投与後の日数）	関連性
LUR 120 mg/日（続き）					
			妄想症	8	多分関連あり
			不眠症	197	多分関連あり
	[redacted]	3[redacted]歳/男	激越	74	多分関連あり
			激越	142	関連あるかもしれない
	[redacted]	3[redacted]歳/女	統合失調症	125	関連あり
RIS 2 mg/日					
	[redacted]	2[redacted]歳/女	精神病性障害	35	多分関連なし
			自殺念慮	37	多分関連なし
RIS 4 mg/日					
	[redacted]	5[redacted]歳/男	精神病性障害	10	多分関連なし
	[redacted]	1[redacted]歳/男	統合失調症	64 (1)	関連なし
	[redacted]	4[redacted]歳/男	憩室炎	214	関連なし
	[redacted]	4[redacted]歳/女	不眠症	221 (1)	多分関連なし
	[redacted]	5[redacted]歳/男	統合失調症	38 (1)	多分関連なし
	[redacted]	5[redacted]歳/男	ジストニー	7 (1)	関連あるかもしれない
	[redacted]	4[redacted]歳/女	虫垂炎	213	関連なし
			尿路感染	306	関連なし
	[redacted]	4[redacted]歳/男	精神病性障害	28 (2)	関連あり
	[redacted]	3[redacted]歳/女	手首関節骨折	68	関連なし
	[redacted]	3[redacted]歳/女	精神病性障害	139	関連なし
	[redacted]	5[redacted]歳/男	精神病性障害	12 (3)	関連なし
	[redacted]	6[redacted]歳/女	統合失調感情障害	10	多分関連あり
RIS 6 mg/日					
	[redacted]	2[redacted]歳/女	精神病性障害	35	関連あるかもしれない
	[redacted]	3[redacted]歳/女	統合失調症	255	多分関連なし
	[redacted]	2[redacted]歳/女	自殺念慮	16	関連あるかもしれない
	[redacted]	5[redacted]歳/男	精神病性障害	44 (6)	関連なし
	[redacted]	4[redacted]歳/男	アカシジア	300	関連あり
	[redacted]	4[redacted]歳/女	うつ病	294 (1)	関連なし
			精神病性障害	294 (1)	関連なし
	[redacted]	3[redacted]歳/男	自殺企図	129 (2)	多分関連なし

a)　投与群は、有害事象発現日の投与量とした。
b)　投与開始日を 1 日目とした。
添付資料 5.3.5.1.08 Table 34、Table 14.1.3.2.4 引用

39.4.2 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 39-17 に示した。最終投与時（LOCF）のプロラクチンは、ルラシドン群では男性及び女性共にベースラインからほとんど変化しなかった。対照的に、リスペリドン群では男性及び女性共にプロラクチンはベースラインより大きく上昇した。

最終投与時（LOCF）のベースラインからのプロラクチンの変化量は、男性及び女性被験者共にルラシドン群よりリスペリドン群の方が有意に大きかった（p<0.001、rank ANCOVA 平均値スコア検定）。投与後にプロラクチンの著しい異常高値（基準値上限の 5 倍以上）を認めた被験者は、ルラシドン群 2.1%（8/378 名）、リスペリドン群 4.0%（7/176 名）であった。有害事象としては、血中プロラクチン異常がルラシドン群 0.2%（1/419 名）、血中プロラクチン増加がリスペリドン群 0.5%（1/202 名）に認められた。

表 2.7.6 39-17　プロラクチン（ng/mL）の推移（LOCF）（安全性解析対象集団）

	LUR N=419	RIS N=202
男性		
最終投与時（LOCF）[a], n	268	110
ベースラインの平均値(SD)	8.62 (8.09)	9.71 (9.56)
ベースラインからの変化量の平均値(SD)	2.51 (13.46)	9.45 (14.13)
ベースラインからの変化量の中央値	0.00	7.50
最小値、最大値	−48.1, 89.9	−20.8, 58.5
p 値 [b]	< 0.001	
女性		
最終投与時（LOCF）[a], n	110	66
ベースラインの平均値(SD)	15.79 (18.48)	17.52 (33.25)
ベースラインからの変化量の平均値(SD)	5.16 (34.89)	33.90 (53.31)
ベースラインからの変化量の中央値	0.95	26.40
最小値、最大値	−74.7,184.0	−82.6, 301.6
p 値 [b]	< 0.001	
合計		
最終投与時（LOCF）[a], n	378	176
ベースラインの平均値(SD)	10.70 (12.48)	12.64 (21.95)
ベースラインからの変化量の平均値(SD)	3.28 (21.95)	18.62 (36.35)
ベースラインからの変化量の中央値	0.10	9.10
最小値、最大値	−74.7, 184.0	−82.6, 301.6
p 値 [b]	< 0.001	

a) ベースラインとは、ランダム化日又はランダム化前の最後の測定値と定義した。最終投与時（LOCF）とは、Month 12 の Visit 日まで（継続投与試験へ移行した被験者）、又は中止後 7 日間以内（継続投与試験へ移行せず中止した被験者）に収集されたベースライン後の最後の測定値と定義した。

b) p 値は、ランクベースライン値を共変量とするランク ANCOVA モデルを用いて算出した。

添付資料 5.3.5.1.08 Table 36 引用

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

その他の臨床生化学パラメータについては、いずれの投与群でも臨床的に問題となる変

動は認められなかった。また、血液学的検査及び尿検査パラメータについても臨床的に意味のある変動はみられなかった。

心電図検査では、ルラシドン群では QTc（QTcB 又は QTcF）が 500 msec を超えた被験者はいなかったが、リスペリドン群では 3 名（1.5%）で QTcB が 500 msec を超え、2 名が心電図 QT 延長の有害事象により治験薬投与を中止した。心拍数の異常変動（100 bpm 以上）が認められた被験者の割合はルラシドン群［5.7%（23/407 名）］よりリスペリドン群［11.3%（22/194 名）］の方が高かったが、それ以外は大きく変わらなかった。個別の変動では特記すべき異常変動はなかった。

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リスペリドン群と大きく変わらなかった。バイタルサインに関連する重篤な有害事象として、ルラシドン群の 1 名で中等度の錐体外路症候群として呼吸困難が発現し、減量の後に回復した。この事象に関してバイタルサインの異常変動はなく、時間的な関連から治験薬との因果関係は多分関係ありと判断された。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。最終投与時（LOCF）の体重及び BMI は、ベースラインに比べルラシドン群では減少（それぞれ−0.97±5.06 kg 及び−0.33±1.71、n=410）し、リスペリドン群では増加（それぞれ 1.47±5.03 kg 及び 0.53±1.76、n=197）した。

最終投与時（LOCF）の骨代謝マーカーは、ベースラインから減少した。ただし、女性被験者では CTx 及び NTx が増加した。いずれの骨代謝マーカーについても、ベースラインからの変化量にルラシドン群とリスペリドン群で有意な差はなかった。また、DXA 検査の結果、臨床的に意味のある変動はみられなかった。骨代謝マーカー及び DXA 検査の結果、ルラシドン群で骨代謝増加の徴候は認められなかった。眼科検査の結果、ルラシドン投与による眼科的異常発現のリスクの増加は認められなかった。

錐体外路症状の指標である BAS、AIMS、SAS について、ルラシドン群及びリスペリドン群のいずれでも運動障害の徴候又は症状の変化はないか、軽度であり、以前の試験の結果とも一致していた。

C-SSRS による評価の結果、ベースライン以降、1 件以上の自殺傾向（自殺念慮又は自殺行為のいずれか）が認められた被験者の割合は、ルラシドン群では 6%、リスペリドン群では 3%であった。ベースライン以降の自殺行為の発現割合は、ルラシドン群（2%）とリスペリドン群（2%）で同程度であった。

投与中止に至るまでの期間の中央値は、ルラシドン群では 181 日（95%信頼区間：143 日～217 日）、リスペリドン群では 293 日（95%信頼区間：179 日～–）であった。Month 12（最長 Day 364）での中止率の Kaplan-Meier 推定値は、ルラシドン群では 0.643、リスペリドン群では 0.522 で、有意な差が認められた（p=0.018、非層別化 log-rank 検定）。中止理由を分類すると、有効性の欠如による中止及び有害事象による中止を併合した場合を除いて、有意な投与群間差は認められなかった。有効性の欠如による中止及び有害事象による中止を併合した場合の Month 12 での中止率は、ルラシドン群では 0.315、リスペリドン群では 0.218 であり、有意な差が認められた（p=0.048）。

血中ルラシドン濃度のピークはルラシドン投与後 1～2 時間であり、その後、徐々に減少した後、着実に減少した。

39.5 まとめ

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を対象として、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有効性､安全性及び忍容性をリスペリドンと比較して評価した。629 名がランダム割付けされ、安全性解析対象集団は 621 名、ITT 解析対象集団は 608 名であった。

- 全体として、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%に再発が認められた。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。
- 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た（MMRM）。二重盲検期中のいずれの時点でもルラシドン群とリスペリドン群の PANSS 合計スコアに有意な差は認められなかった。
- Month 12 の CGI-S スコアは、ルラシドン群（−0.4、95%信頼区間：−0.5～−0.3）及びリスペリドン群（−0.4、95%信頼区間：−0.5～−0.2）共にベースラインから低下した（MMRM）。二重盲検期中のいずれの時点でもルラシドン群とリスペリドン群の CGI-S スコアに有意な差は認められなかった。
- 有害事象の発現割合は、ルラシドン群（84.5%）とリスペリドン群（84.7%）で同程度であった。錐体外路系有害事象の発現割合は、ルラシドン群（12.9%）とリスペリドン群（15.8%）で同程度であった。代謝に関連する有害事象の発現割合は、リスペリドン群（20.8%）と比較してルラシドン群（11.7%）の方が低く、割合の差は 9.1%であった（95%信頼区間：−15.8%～−3.0%）。
- 重篤な有害事象はルラシドン群で 46 名（11.0%）とリスペリドン群で 20 名（9.9%）に発現した。ルラシドン群（80 mg/日）で 2 名の死亡が報告された。その内訳は、高血圧性心疾患及び突然死であった。
- 最終投与時のプロラクチンは、男女共にルラシドン群ではベースラインからほとんど変化しなかったが、リスペリドン群では大きく増加し、投与群間で有意な差が認められた。
- 耐糖能及び脂質代謝に関連する臨床検査項目に特に変動はみられず、糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡など耐糖能異常に起因する有害事象は発現しなかった。
- 心電図検査の著しい異常又はパターンの発現割合からルラシドンと心電図異常の関連性は認められなかった。ルラシドン群では QTc（QTcB 又は QTcF）が 500 msec を超えた被験者はいなかった。

- 体重及びBMIはルラシドン群ではやや減少したが、リスペリドン群では増加した。
- ルラシドン投与による骨代謝増加の徴候及び眼科的異常発現のリスクの増加は認められなかった。
- 錐体外路症状の指標であるSAS、BAS及びAIMSについて、ルラシドン投与による中等度から重度の錐体外路症状及びアカシジアの発現に対する影響はみられなかった。

40. 海外 P2a 試験（P2-G006）

評価資料 5.3.5.1.09-S

40.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

試験の目的

主要目的：

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

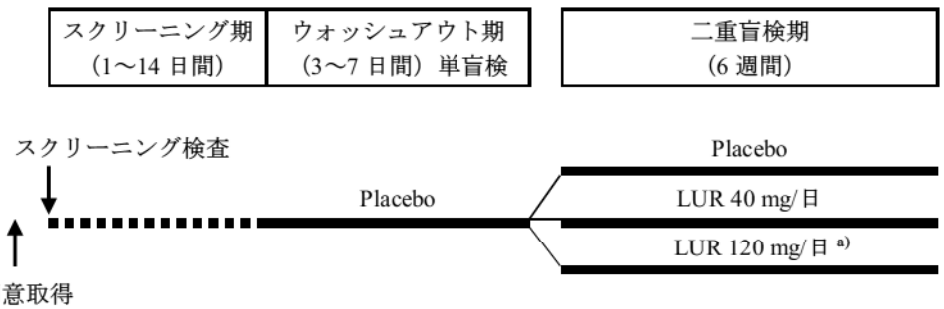
副次目的：

- ルラシドン 40 mg/日又は 120 mg/日の有効性を、PANSS、CGI-S 及び CGI-I の投与終了時のベースラインからの変化量を用いてプラセボと比較して評価する。
- ルラシドン 40 mg/日又は 120 mg/日の安全性及び忍容性について、錐体外路症状を含めプラセボと比較して評価する。錐体外路症状の重症度の定量的な評価には、AIMS、BAS 及び SAS を用いる。
- ルラシドン 40 mg/日及び 120 mg/日の有効性、安全性及び忍容性について、用量相関性を臨床的に評価する。

試験デザイン

多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較

図 2.7.6. 40-1　治験のフローチャート



a) LUR 120 mg/日群では Day 1 に 80 mg/日を投与し、Day 6 には 120 mg/日となるよう増量した。増量が困難な場合にのみ、最長 Day 5 まで 80 mg/日の投与を継続した。

(1) ウォッシュアウト期（3～7 日間）

単盲検でプラセボを 3～7 日間経口投与した。本期間は入院とした。

(2) 二重盲検期（6 週間）

二重盲検下でルラシドン 40 mg/日、120 mg/日又はプラセボを 6 週間経口投与した。ルラシドン 120 mg/日群では Day 1 に 80 mg/日を投与し、Day 6 には 120 mg/日となるよう増量した。増量が困難な場合にのみ、最長 Day 5 まで 80 mg/日の投与を継続した。最初の少なくとも 2 週間は入院とした。

対象

急性増悪期の統合失調症患者

【選択基準】

1) 本人又は代諾者のいずれかから文書で同意が得られた者。
2) DSM-IV 診断基準で解体型（295.10）、妄想型（295.30）及び鑑別不能型（295.90）に分類される統合失調症患者で急性増悪症状を有する者。
3) 罹病期間が 1 年以上の者。
4) 18 歳以上 64 歳以下の男女。閉経後 1 年未満、又は不可逆的な避妊手術（子宮摘出、卵巣摘出、切除を伴う両側卵管結紮術）を受けていなくても、スクリーニング時の尿妊娠検査が陰性で、授乳中でない女性は組み入れ可としたが、治験期間中の適切な避妊（以下のいずれかを継続して使用）を必須とした。
   - ノルプラント®（ウォッシュアウトの 3 ヵ月以上前に挿入）
   - 酢酸メドロキシプロゲステロンの注射（ウォッシュアウトの 14 日以上前に注射）
   - 経口避妊薬（ウォッシュアウト前 1 ヵ月以上の期間、指示どおりに服薬）
   - 二重バリア法（コンドームと殺精子薬の併用など）
5) BPRS（PANSS からの抜粋）合計スコアが 42 以上で、PANSS 陽性症状の少なくとも 2 項目のスコアが 4 以上の者。
6) スクリーニング検査時の CGI-S のスコアが中等度以上（4 以上）の者。
7) スクリーニング検査時の SAS 及び AIMS の各項目のスコアが normal から minimal（SAS は 2 以下、AIMS は 3 以下）の者。
8) 抗精神病薬を 3 日以上服用しなくてよい者。

【除外基準】

1) 試験中の指示に従えない、英語を読み理解することができない、又は試験手順や服薬を遵守することが疑わしいと治験担当医師が判断した者。試験手順を遵守するために援助が必要な場合、試験期間中は援助の程度や種類を変更せずに継続することとした。
2) スクリーニング検査時点で、DSM–IV 診断基準で統合失調症様障害（295.40）、統合失調感情障害（295.70）、又は統合失調症の残遺型（295.60）、緊張型（295.20）の者。
3) 今回の入院とは別に、スクリーニング前 3 ヵ月以内に精神科に入院した者。今回の入院初日がスクリーニングから 3 週間よりも前の者。

4) 2 種類以上の化合物クラスの抗精神病薬 2 剤以上、又はクロザピンを適切な量で十分な期間投与しても効果がなかった者（たとえば、クロルプロマジン換算で 800 mg/日を 6 週間以上投与、又はクロザピン 400 mg/日を 6 週間以上投与）。
5) 脳腫瘍、脳炎、治療が必要なてんかん、脳血管障害、パーキンソン病、重症筋無力症などの慢性中枢神経系疾患（統合失調症を除く）、又は他の変性疾患を合併している者。
6) 医薬品の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げるような消化器、肝臓、又は腎臓等の疾患の既往がある者。AST 又は ALT が正常範囲上限の 2 倍を超える活動性の肝疾患がある者。
7) HIV 抗体陽性の既往、又は症候性 HIV 感染症（AIDS）の既往がある者。
8) A 型肝炎抗体 IgM 又は C 型肝炎抗体が陽性で、活動性の肝疾患がある者。
9) 以下に例示したような臨床的に重大な活動性の循環器疾患がある者。
   - 6 ヵ月以内の心臓手術又は心筋梗塞
   - 不安定狭心症（再現性のある一定のパターンが 60 日間認められていないなど）
   - 3 ヵ月以内に冠動脈疾患の治療薬を変更
   - 非代償性うっ血性心不全
   - 失神、めまい又は精神状態の変化を伴うような、臨床的に重大な不整脈、伝導障害（特に心房細動及び心室細動）
   - 重度の僧帽弁膜症、大動脈弁膜症
   - コントロール不良の高血圧、又は先天性の心疾患
10) 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。
11) 神経弛緩薬のデポ剤（持続性製剤）を使用中で最終投与から 1 クール経過していない者（例えば、デカン酸ハロペリドールを 3 週間ごとに筋肉内投与している患者の場合、最終投与日からウォッシュアウト開始まで 3 週間以上であること）。
12) スクリーニング前 3 ヵ月以内に物質乱用（アルコールを含む）、又は器質性精神障害と診断された者。タバコ依存症の既往は除く。
13) ベースライン時の BPRS 合計スコア（PANSS から抜粋）がウォッシュアウト開始時から 25%以上減少した者。
14) ウォッシュアウト期開始前 1 週間以内に抗うつ剤、又は可逆的 MAO 阻害剤を服用した者（フルオキセチン、又は L-deprenyl などの非可逆的 MAO 阻害剤は 1 ヵ月以内）。
15) ウォッシュアウト期開始前 3 ヵ月以内に電気痙攣療法を受けた者。
16) スクリーニング検査前 30 日以内に他の治験薬を服用した者。
17) 狭隅角緑内障、白内障又は網膜症の者。
18) ルラシドン又はその成分にアレルギーの既往がある又は忍容性のない者。
19) 本治験のためのスクリーニングやウォッシュアウトを 2 回以上受けた者。

目標被験者数

無作為割付け合計 132 名（1 群 44 名）

［目標被験者数の設定根拠］

主要評価項目は投与終了時(LOCF)のベースラインからの BPRS 合計スコア変化量とし、プラセボ群とルラシドン群間の標準化した治療効果の差を 0.730 と仮定し、検出力を 90%、有意水準を両側 5%とすると 1 群 40 名（合計 120 名）となった。無作為割付けまでの脱落率を 35%、有効性評価を実施するまでの脱落率を 10%と見積もると、割付けの目標被験者数は 1 群 44 名（合計 132 名)、ウォッシュアウト期への組み入れ被験者数は 205 名となった。

治験薬

ルラシドン 10 mg 錠：1 錠中にルラシドン 10 mg を含有する錠剤

ルラシドンプラセボ錠：ルラシドン 10 mg 錠と識別不能な錠剤

用法・用量

ウォッシュアウト期：プラセボを 1 日 1 回、3～7 日間経口投与

二重盲検期：

- ルラシドン 40 mg/日群：ルラシドン 40 mg を 1 日 1 回、6 週間経口投与
- ルラシドン 120 mg/日群：ルラシドン 120 mg を 1 日 1 回、6 週間経口投与
  ただし、Day 1 から最長で Day 5 までは 80 mg を 1 日 1 回経口投与
- プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回、6 週間経口投与

併用治療

(1) 併用禁止

治験期間を通して次の薬剤の併用を禁止した。

- 向精神薬（抗うつ薬、気分安定化薬、抗精神病薬）（併用制限薬に該当するものを除く）
- 予防のための抗パーキンソン病薬（錐体外路症状の治療用は可）
- ケトコナゾールなどの CYP3A4 阻害剤

併用禁止薬を使用した場合は、薬剤使用から 8 時間以上経過してから無作為割付けを行った。

(2) 併用制限

- ロラゼパム、ゾルピデム、テマゼパム、抱水クロラール：
  24 時間にそれぞれ 8、10、30、1500 mg を超えない範囲で、ウォッシュアウト期から無作為化割付けの 8 時間前までは頓用で、二重盲験期は有効性評価の 8 時間前までに限り必要に応じて連続 5 日以内での使用を可とした。

- メシル酸ベンズトロピン又はビペリデン：
  ウォッシュアウト期及び二重盲検期は、無作為化割付けの 8 時間前まで、錐体外路症状の治療用に 1 回 1～2 mg 1 日 2 回投与（経口又は非経口）を可とした。
- ベースラインまで投与した軽度の慢性疾患のための向精神薬（又は、向精神薬と同じ作用を有する非向精神薬）以外の薬剤は、スクリーニング前 30 日間の用法・用量が一定であれば二重盲検期での併用を可とし、治験期間中は用法・用量を変更しないこととした。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 有効性評価

- BPRS：18 項目の精神症状の重症度を 1～7 の 7 段階で評価した。
- PANSS：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。
- CGI-I：精神疾患の改善度を 1～7 の 7 段階で評価した。

(2) 安全性評価

- AIMS：異常不随意運動について、10 項目を 0～4 の 5 段階で、2 項目を Yes/No の 2 段階で評価した。
- BAS：3 項目のアカシジアの重症度を 0～3 の 4 段階で、全般重症度を 0～5 の 6 段階で評価した。
- SAS：10 項目の錐体外路症状の重症度を 0～4 の 5 段階で評価した。
- 有害事象：発現した有害事象について、事象名、発現時期、重篤性、重症度、処置、経過及び転帰、治験薬との関連性を評価した。
- 12 誘導心電図検査：中央検査機関で、以下の項目を評価及び解析した。
  心電図所見の正常・異常判定
  心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QTc 間隔、QT 間隔、QRS 軸）

表 2.7.6. 40-1　調査、観察、検査項目及び時期

		ウォッシュアウト期			二重盲検期							
	スクリーニング検査	ウォッシュアウト開始	ウォッシュアウト	ベースライン	Week 1			Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6
Visit	1	2		3	4	5	6/早期中止	7	8	9	10	11
Day	–20 to –7	–6	–5 to –1	0	1	3	7	14	21	28	35	42
同意取得	X											
選択基準/除外基準	X											
既往歴	X											
SCID-CV	X											
診察	X			X								X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
眼底検査、細隙灯顕微鏡検査	X											X
臨床検査	X			X			X	X		X		X
プロラクチン	X			X			X	X				X
尿妊娠検査	X			X			X	X	X	X	X	X
尿中薬物検査	X			X								X
肝炎検査	X											
12 誘導心電図検査	X				X		X	X				X
PANSS	X	X		X		X	X	X	X	X	X	X
CGI-S/CGI-I	X	X		X		X	X	X	X	X	X	X
AIMS、BAS 及び SAS	X			X		X	X	X	X	X	X	X
有害事象			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
服薬遵守状況			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の処方		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

投与開始日を Day 1 とした。

SCID-CV：Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Clinician’s Version

評価項目

(1) 有効性

1) 主要評価項目

- 投与終了時のベースラインからの BPRS 合計スコア変化量

2) 副次的評価項目

- 最終投与時の以下のスコアのベースラインからの変化量

a) PANSS

b) CGI-I

c) CGI-S

(2) 安全性

- 有害事象
- 臨床検査値、体重及びバイタルサイン
- AIMS、BAS、SAS
- 12 誘導心電図検査
- 眼科検査（眼底検査、細隙灯顕微鏡検査）
- 診察

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 有効性解析対象集団

Intent-to-treat（ITT）：無作為割付けされて二重盲検期の目標用量を 1 回以上投与され、1 回以上の有効性評価がある被験者集団。

2) 安全性解析対象集団

無作為割付けされ、二重盲検期の治験薬を 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

投与終了時のベースラインからの BPRS 合計スコア変化量について、施設、投与群、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。比較には Dunnett の t-検定を用いた。

2) 副次的評価項目

主要評価項目と同様の手法を用いて副次的評価項目を解析した。

(3) 安全性評価項目

- 有害事象は、MedDRA version 4.0 を用いて SOC 別、PT 別に解析・集計した。いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象の発現割合を、ルラシドン群とプラセボ群で

Fisher の直接確率法を用いて比較した。
- 安全性評価対象集団を対象に臨床検査値、心電図及びバイタルサインを要約した。
- AIMS、BAS、SAS の、Day 3、7、14、21、28、35、42 及び投与終了時（LOCF）のベースラインからの変化量について、ANCOVA モデルを用いて片側検定を実施した。

(4) 有意水準

有意水準は両側 5%とした。

実施国及び実施医療機関

米国の 15 医療機関

試験期間

2001 年 2 月～12 月

40.2 治験対象被験者

40.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.40-2 に示した。無作為割付けされた 149 名（プラセボ群 50 名、ルラシドン 40 mg/日群 50 名、ルラシドン 120 mg/日群 49 名）すべてが治験薬を投与され、完了したのはプラセボ群 15 名（30.0%）、ルラシドン 40 mg/日群 16 名（32.0%）、ルラシドン 120 mg/日群 20 名（40.8%）であった。中止したのはプラセボ群 35 名（70.0%）、ルラシドン 40 mg/日群 34 名（68.0%）、ルラシドン 120 mg/日群 29 名（59.2%）で、中止理由で最も多かったのはプラセボ群では効果不十分で、ルラシドン群では同意の撤回であった。

表 2.7.6.40-2　被験者の内訳

	Placebo		LUR 40 mg		LUR 120 mg		全体	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
無作為化	50	(100.0)	50	(100.0)	49	(100.0)	149	(100.0)
治験薬投与	50	(100.0)	50	(100.0)	49	(100.0)	149	(100.0)
完了	15	(30.0)	16	(32.0)	20	(40.8)	51	(34.2)
中止	35	(70.0)	34	(68.0)	29	(59.2)	98	(65.8)
効果不十分	16	(32.0)	11	(22.0)	6	(12.2)	33	(22.1)
同意撤回	11	(22.0)	13	(26.0)	13	(26.5)	37	(24.8)
追跡不能	2	(4.0)	2	(4.0)	2	(4.1)	6	(4.0)
有害事象	2	(4.0)	6	(12.0)	6	(12.2)	14	(9.4)
治験実施計画書違反 [a)]	2	(4.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	3	(2.0)
その他 [b)]	2	(4.0)	1	(2.0)	2	(4.1)	5	(3.4)

被験者数（%）
a) プラセボ群：抗精神病薬を中止せず、併用制限薬を 6 日以上投与 各 1 名
　40 mg/日群：来院スケジュール不遵守 1 名
b) プラセボ群：服薬不遵守及び詳細不明の不遵守 各 1 名

40 mg/日群：治験実施計画書不遵守 1 名
120 mg/日群：服薬不遵守及び臨床検査値異常 各 1 名
添付資料 5.3.5.1.09 Table 7.1.1 引用

40.2.2 解析対象集団

無作為化された 149 名全員が治験薬を投与され、そのうち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 4 名が ITT から除外され、ITT は 145 名となった。無作為化された 149 名すべてが安全性解析対象集団となった（表 2.7.6.40-3）。安全性解析対象集団 149 名のうち 4 名は目標用量を 1 回以上投与されなかったため、ITT から除外された。

表 2.7.6.40-3　解析対象集団の内訳

	Placebo		LUR 40 mg		LUR 120 mg		全体	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
無作為化	50	(100.0)	50	(100.0)	49	(100.0)	149	(100.0)
ITT	49	(98.0)	49	(98.0)	47	(95.9)	145	(97.3)
安全性解析対象集団	50	(100.0)	50	(100.0)	49	(100.0)	149	(100.0)

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.09 Table 7.1.1、Table 7.4.1 引用

40.2.3 被験者背景

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.40-4 に示した。70%以上が男性であった。

表 2.7.6.40-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

		Placebo N=50	LUR 40 mg N=50	LUR 120 mg N=49
性別	男	42 (84.0)	36 (72.0)	36 (73.5)
	女	8 (16.0)	14 (28.0)	13 (26.5)
年齢（歳）	Mean	38.1	39.8	41.0
	SD	9.7	9.5	9.0
	Min	18	21	24
	Max	56	61	59
体重（kg）	n	50	49	50
	Mean	88.8	88.2	89.3
	SD	20.0	21.9	25.9
人種	Caucasian	20 (40.0)	20 (40.0)	22 (44.9)
	Black	25 (50.0)	25 (50.0)	24 (49.0)
	Asian	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
	Hispanic	1 (2.0)	3 (6.0)	3 (6.1)
	Other	3 (6.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
病型（DSM-IV）	妄想型	45 (90.0)	45 (90.0)	44 (89.8)
	解体型	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
	鑑別不能型	4 (8.0)	4 (8.0)	4 (8.2)
BPRS 合計スコア	Mean	54.4	54.6	52.5
	SD	8.3	9.1	7.6
PANSS 合計スコア	Mean	93.3	92.8	89.6
	SD	16.4	16.1	13.4
CGI-S 合計スコア	Mean	4.6	4.8	4.7
	SD	0.7	0.7	0.6

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.09 Table 7.5.1、7.6.1、End-of-text Table 3 引用

40.3 有効性

40.3.1 主要評価項目

投与前後の BPRS 合計スコア及び投与終了時の変化量を表 2.7.6.40-5 に示した。BPRS 合計スコアはいずれの群でも投与終了時には投与前より減少した。スコア変化量はプラセボ群が−3.8 ± 1.57（最小二乗平均値 ± 標準誤差、以下同じ）、ルラシドン 40 mg/日群が−9.4 ± 1.58、ルラシドン 120 mg/日群が−11 ± 1.58 で、ルラシドン群はプラセボ群よりも有意に大きかった（40 mg/日群 p = 0.018、120 mg/日群 p = 0.004）。

表 2.7.6.40-5　BPRS 合計スコア（LOCF、ITT）

		Placebo N=49	LUR 40 mg N=49	LUR 120 mg N=47
ベースライン	Mean	54.7	54.2	52.7
	SD	8.13	8.93	7.61
最終投与時	Mean	50.9	44.9	42.4
	SD	11.94	15.02	11.17
変化量	LS mean	−3.8	−9.4	−11
	SE	1.57	1.58	1.58
変化量の差	LS mean		−5.6	−6.7
vs Placebo	SE		2.13	2.16
	95% CI		(−9.8, −1.4)	(−11, −2.5)
	調整 p 値		0.018	0.004

施設、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析。調整 p 値は Dunnett の t-検定による。
添付資料 5.3.5.1.09 Table 8.1.1、End-of-text Table 7.2.1 引用

40.3.2 副次的評価項目

(1) PANSS 合計スコア

投与前後の PANSS 合計スコア及び投与終了時の変化量を表 2.7.6.40-6 に示した。PANSS 合計スコアはいずれの群でも投与終了時には投与前より減少した。スコア変化量はプラセボ群が−6.2 ± 2.74、ルラシドン 40 mg/日群が−14 ± 2.74、ルラシドン 120 mg/日群が−17 ± 2.73 で、120 mg/日群はプラセボ群よりも有意に大きかった（p = 0.009）。

表 2.7.6.40-6　PANSS 合計スコア（LOCF、ITT）

		Placebo N=49	LUR 40 mg N=49	LUR 120 mg N=47
ベースライン	Mean	93.9	92.2	90.0
	SD	15.87	15.74	13.42
最終投与時	Mean	88.2	79.3	73.9
	SD	21.18	26.80	19.52
変化量	LS mean	−6.2	−14	−17
	SE	2.74	2.74	2.73
変化量の差	LS mean		−7.6	−11
vs Placebo	SE		3.67	3.74
	95% CI		(−15, −0.3)	(−18, −3.3)
	調整 p 値		0.076	0.009

施設、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析。調整 p 値は Dunnett の t-検定による。

添付資料 5.3.5.1.09 Table 8.2.1、End-of-text Table 8.2 引用

(2) PANSS サブスケール別スコア

投与前後の PANSS サブスケール別スコア及び投与終了時の変化量を表 2.7.6.40-7 に示した。いずれのサブスケールもスコアはすべての群で投与終了時には投与前より減少し、ルラシドン 40 mg/日群は陽性症状で、120 mg/日群はすべてのサブスケールでプラセボ群より有意に改善した。

表 2.7.6.40-7　PANSS サブスケール別スコア（LOCF、ITT）

サブスケール		陽性症状			陰性症状			総合精神病理		
		Placebo N=49	LUR 40 mg N=49	LUR 120 mg N=47	Placebo N=49	LUR 40 mg N=49	LUR 120 mg N=47	Placebo N=49	LUR 40 mg N=49	LUR 120 mg N=47
ベースライン	Mean	25.2	24.7	23.9	23.2	21.9	22.4	45.6	45.6	43.7
	SD	4.53	4.85	4.99	6.58	6.31	4.96	8.59	9.12	7.17
最終終了時	Mean	23.1	20.1	19.0	22.3	19.8	18.9	42.7	39.4	36.0
	SD	6.41	7.33	5.97	6.39	7.67	5.77	11.24	14.15	10.23
変化量	LS mean	−1.8	−4.6	−5.1	−1.0	−2.7	−4.0	−2.5	−5.8	−7.8
	SE	0.78	0.78	0.79	0.77	0.77	0.77	1.51	1.52	1.51
変化量の差	LS mean		−2.8	−3.3		−1.7	−2.9		−3.3	−5.3
vs Placebo	SE		1.06	1.07		1.04	1.05		2.03	2.06
	95% CI		(−4.9, −0.7)	(−5.4, −1.2)		(−3.8, −0.3)	(−5.0, −0.9)		(−7.3, −0.7)	(−9.3, −1.2)
	調整 p 値		0.018	0.005		0.177	0.011		0.185	0.023

施設、投与群、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析。調整 p 値は Dunnett の t-検定による。
添付資料 5.3.5.1.09 End-of-text Table 8.1.1〜8.1.3、8.2.3 引用

40.4 安全性

40.4.1 有害事象

有害事象と治験薬との関連性を「関連あり（definitely）」「多分関連あり（probably）」「関連あるかもしれない（possibly）」「多分関連なし（unlikely）」「関連なし（unrelated）」の 5 段階で判定した。このうち、「関連あり」「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定されたものを副作用とした。

(1) 概要

無作為割付けされ、治験薬が投与された 149 名が安全性の解析対象となった。

有害事象の発現状況を表 2.7.6.40-8 に示した。有害事象は、プラセボ群では 72.0%（36/50 名）に 102 件、ルラシドン 40 mg/日群では 80.0%（40/50 名）に 136 件、ルラシドン 120 mg/日群では 77.6%（38/49 名）に 127 件発現した。

死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群の 8.0%（4 名）、ルラシドン 40 mg/日の 8.0%（4 名）、ルラシドン 120 mg/日群の 4.1%（2 名）に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、ルラシドン 40 mg/日群の 1 名では治験薬投与前の発現であった。有害事象により投与を中止したのはプラセボ群の 4.0%（2 名）、ルラシドン 40 mg/日群の 14.0%（7 名）及びルラシドン 120 mg/日群の 12.2%（6 名）であり、ルラシドン群の方がプラセボ群より有害事象による投与中止割合が高かった。

表 2.7.6.40-8　有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

		Placebo	LUR 40 mg	LUR 120 mg
		N=50	N=50	N=49
有害事象	n（%）	36 (72.0)	40 (80.0)	38 (77.6)
	件数	102	136	127
死亡	n（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	n（%）	4 (8.0)	4 (8.0)	2 (4.1)
中止に至った有害事象	n（%）	2 (4.0)	7 (14.0)	6 (12.2)
副作用	n（%）	22 (44.0)	33 (66.0)	35 (71.4)
	件数	39	80	82

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.09 Table 2、End-of text Table 18.1、18.3 引用

(2) 有害事象

有害事象を表 2.7.6.40-9 に、副作用を表 2.7.6.40-10 に示した。発現割合が高かった有害事象は、プラセボでは消化不良（12.0%）、鎮静、頭痛 NOS、精神分裂病 NOS 増悪（各 10.0%）、ルラシドン 40 mg/日群では鎮静（18.0%）、頭痛 NOS（16.0%）、浮動性めまい（12.0%）、嘔気（10.0%）で、ルラシドン 120 mg/日群では嘔気（22.4%）、鎮静、アカシジア（各 14.3%）、浮動性めまい、傾眠（各 10.2%）などであった。嘔気及びアカシジアの発現割合は

120 mg/日群、40 mg/日群、プラセボ群の順で高かった。

表 2.7.6.40-9　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

		Placebo N=50		LUR 40 mg N=50		LUR 120 mg N=49	
SOC	PT	n	%	n	%	n	%
合計		36	72.0	40	80.0	38	77.6
心臓障害						2	4.1
	動悸					1	2.0
	洞性頻脈					1	2.0
耳および迷路障害		2	4.0				
	耳垢栓塞	1	2.0				
	耳痛	1	2.0				
眼障害		1	2.0	3	6.0	1	2.0
	眼乾燥 NOS	1	2.0				
	眼そう痒症			1	2.0		
	霧視			2	4.0	1	2.0
胃腸障害		16	32.0	16	32.0	14	28.6
	腹痛 NOS	4	8.0				
	上腹部痛	1	2.0				
	便秘	3	6.0	4	8.0		
	下痢 NOS	4	8.0	3	6.0		
	口内乾燥	2	4.0	1	2.0		
	消化不良	6	12.0	4	8.0	2	4.1
	鼓腸	1	2.0	1	2.0		
	胃炎 NOS			1	2.0		
	歯肉びらん	1	2.0				
	軟便					1	2.0
	嘔気	2	4.0	5	10.0	11	22.4
	咽喉頭疼痛			2	4.0	1	2.0
	流涎過多	1	2.0				
	咽喉刺激感					1	2.0
	舌障害 NOS			1	2.0		
	歯痛					2	4.1
	嘔吐 NOS	3	6.0	4	8.0	4	8.2
全身障害および投与局所様態		8	16.0	7	14.0	5	10.2
	胸痛	1	2.0	1	2.0		
	疲労	4	8.0	4	8.0	1	2.0
	疲労増悪			1	2.0		
	熱感	1	2.0				
	インフルエンザ様疾患	1	2.0			2	4.1
	嗜眠	1	2.0	1	2.0	2	4.1
	疼痛 NOS			1	2.0	1	2.0

表 2.7.6.40-9　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

		Placebo N=50		LUR 40 mg N=50		LUR 120 mg N=49	
SOC	PT	n	%	n	%	n	%
合計		36	72.0	40	80.0	38	77.6
感染症および寄生虫症		9	18.0	6	12.0	5	10.2
	気管支炎 NOS	2	4.0	1	2.0		
	耳の感染症 NOS	1	2.0				
	真菌性皮疹 NOS			1	2.0		
	感染性歯肉炎 NOS					1	2.0
	感染 NOS	1	2.0				
	インフルエンザ	1	2.0				
	鼻咽頭炎	2	4.0	1	2.0		
	外耳炎 NOS			1	2.0		
	耳下腺炎	1	2.0				
	気道感染 NOS	1	2.0				
	皮膚および皮下組織膿瘍 NOS			1	2.0		
	足部白癬			1	2.0	2	4.1
	齲歯 NOS					1	2.0
	歯感染	1	2.0				
	上気道感染 NOS					1	2.0
	尿路感染 NOS			2	4.0		
傷害、中毒および処置合併症		3	6.0				
	背部損傷 NOS	1	2.0				
	化学的損傷 NOS	1	2.0				
	裂傷	1	2.0				
臨床検査		3	6.0	3	6.0	5	10.2
	血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加			1	2.0		
	血中プロラクチン増加			1	2.0	1	2.0
	血中尿酸増加					1	2.0
	体温上昇	1	2.0				
	心電図異常 NOS	1	2.0				
	肝機能検査 NOS 異常					1	2.0
	総蛋白増加			1	2.0		
	体重減少	1	2.0	1	2.0	2	4.1
代謝および栄養障害		2	4.0	2	4.0	2	4.1
	食欲不振	1	2.0	1	2.0		
	食欲減退 NOS	1	2.0	1	2.0	2	4.1

表 2.7.6.40-9　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

		Placebo N=50		LUR 40 mg N=50		LUR 120 mg N=49	
SOC	PT	n	%	n	%	n	%
合計		36	72.0	40	80.0	38	77.6
筋骨格系および結合組織障害		4	8.0	11	22.0	10	20.4
	関節痛	2	4.0	2	4.0		
	関節炎 NOS 増悪			1	2.0		
	背部痛	1	2.0	2	4.0	3	6.1
	関節硬直			1	2.0		
	筋痙攣			1	2.0	3	6.1
	筋硬直	1	2.0	2	4.0	1	2.0
	筋緊張	1	2.0			1	2.0
	筋痛					1	2.0
	頚部硬直			1	2.0		
	四肢痛	1	2.0	3	6.0	1	2.0
	重感			1	2.0		
神経系障害		15	30.0	27	54.0	27	55.1
	アカシジア			4	8.0	7	14.3
	アカシジア増悪			1	2.0		
	歯車様固縮					1	2.0
	浮動性めまい	3	6.0	6	12.0	5	10.2
	構語障害					1	2.0
	ジストニー			1	2.0		
	錐体外路疾患			2	4.0	3	6.1
	頭痛 NOS	5	10.0	8	16.0	3	6.1
	頭痛 NOS 増悪			1	2.0		
	鎮静	5	10.0	9	18.0	7	14.3
	傾眠	2	4.0	4	8.0	5	10.2
	舌の麻痺	1	2.0				
	振戦			3	6.0	4	8.2
	開口障害					1	2.0

表 2.7.6.40-9　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

		Placebo N=50		LUR 40 mg N=50		LUR 120 mg N=49	
SOC	PT	n	%	n	%	n	%
合計		36	72.0	40	80.0	38	77.6
精神障害		6	12.0	12	24.0	14	28.6
	激越			1	2.0	1	2.0
	激越の増悪			1	2.0	2	4.1
	不安 NEC			1	2.0	1	2.0
	不安増悪			2	4.0	2	4.1
	うつ病 NOS	1	2.0			1	2.0
	うつ病増悪			1	2.0		
	不眠症			3	6.0	4	8.2
	不眠増悪					1	2.0
	悪夢			1	2.0	1	2.0
	パニック発作					1	2.0
	妄想症の増悪			1	2.0		
	精神病増悪			1	2.0	2	4.1
	落ち着きのなさ			1	2.0	2	4.1
	精神分裂病 NOS 増悪	5	10.0	2	4.0	1	2.0
	精神分裂病、緊張型			1	2.0		
	分裂病、妄想型					1	2.0
	自殺念慮	1	2.0				
	涙ぐむ			1	2.0		
腎および尿路障害		3	6.0			1	2.0
	多尿	1	2.0				
	頻尿	2	4.0				
	尿失禁					1	2.0
生殖系および乳房障害		1	2.0	1	2.0	1	2.0
	月経困難症	1	2.0	1	2.0	1	2.0
	女性生殖器障害 NOS	1	2.0				
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2	4.0			2	4.1
	咳嗽					1	2.0
	呼吸困難 NOS	1	2.0			1	2.0
	鼻炎 NOS	1	2.0				
皮膚および皮下組織障害		3	6.0	2	4.0	1	2.0
	皮膚乾燥			1	2.0		
	そう痒症 NOS	1	2.0				
	発疹 NOS	2	4.0	1	2.0	1	2.0
	そう痒性皮疹			1	2.0		
血管障害		1	2.0			1	2.0
	潮紅	1	2.0				
	ほてり NOS					1	2.0

MedDRA version 4.0

添付資料 5.3.5.1.09 End-of-text Table 18.1 引用

表 2.7.6.40-10　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）

		Placebo N=50		LUR 40 mg N=50		LUR 120 mg N=49	
SOC	PT	n	%	n	%	n	%
合計		22	44.0	33	66.0	35	71.4
心臓障害						2	4.1
	動悸					1	2.0
	洞性頻脈					1	2.0
眼障害		1	2.0	1	2.0	1	2.0
	眼乾燥 NOS	1	2.0				
	霧視			1	2.0	1	2.0
胃腸障害		7	14.0	11	22.0	9	18.4
	腹痛 NOS	2	4.0				
	便秘	1	2.0	2	4.0		
	下痢 NOS	3	6.0	3	6.0		
	口内乾燥	1	2.0				
	消化不良	2	4.0	3	6.0	2	4.1
	鼓腸			1	2.0		
	軟便					1	2.0
	嘔気	2	4.0	4	8.0	9	18.4
	咽喉頭疼痛			1	2.0		
	流涎過多	1	2.0				
	舌障害 NOS			1	2.0		
	嘔吐 NOS			2	4.0	3	6.1
全身障害および投与局所様態		5	10.0	5	10.0	3	6.1
	疲労	3	6.0	3	6.0	1	2.0
	疲労増悪			1	2.0		
	熱感	1	2.0				
	嗜眠	1	2.0	1	2.0	2	4.1
感染症および寄生虫症		1	2.0	2	4.0	1	2.0
	外耳炎 NOS			1	2.0		
	耳下腺炎	1	2.0				
	足部白癬					1	2.0
	尿路感染 NOS			1	2.0		

表 2.7.6.40-10　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）

		Placebo N=50		LUR 40 mg N=50		LUR 120 mg N=49	
SOC	PT	n	%	n	%	n	%
合計		22	44.0	33	66.0	35	71.4
臨床検査		2	4.0	3	6.0	4	8.2
	血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加			1	2.0		
	血中プロラクチン増加			1	2.0	1	2.0
	心電図異常 NOS	1	2.0				
	肝機能検査 NOS 異常					1	2.0
	総蛋白増加			1	2.0		
	体重減少	1	2.0	1	2.0	2	4.1
代謝および栄養障害		2	4.0	2	4.0	1	2.0
	食欲不振	1	2.0	1	2.0		
	食欲減退 NOS	1	2.0	1	2.0	1	2.0
筋骨格系および結合組織障害		1	2.0	4	8.0	3	6.1
	関節硬直			1	2.0		
	筋硬直	1	2.0	2	4.0	1	2.0
	筋痛					1	2.0
	頚部硬直			1	2.0		
	四肢痛					1	2.0
	重感			1	2.0		
神経系障害		9	18.0	25	50.0	26	53.1
	アカシジア			4	8.0	7	14.3
	アカシジア増悪			1	2.0		
	歯車様固縮					1	2.0
	浮動性めまい			5	10.0	5	10.2
	構語障害					1	2.0
	ジストニー			1	2.0		
	錐体外路疾患			1	2.0	3	6.1
	頭痛 NOS	3	6.0	6	12.0	1	2.0
	鎮静	3	6.0	9	18.0	7	14.3
	傾眠	2	4.0	4	8.0	5	10.2
	舌の麻痺	1	2.0				
	振戦			3	6.0	3	6.1
	開口障害					1	2.0

表 2.7.6.40-10　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）

		Placebo N=50		LUR 40 mg N=50		LUR 120 mg N=49	
SOC	PT	n	%	n	%	n	%
合計		22	44.0	33	66.0	35	71.4
精神障害				3	6.0	7	14.3
	激越					1	2.0
	激越の増悪					2	4.1
	不安増悪			1	2.0		
	不眠症			1	2.0	1	2.0
	不眠増悪					1	2.0
	悪夢					1	2.0
	精神病増悪					2	4.1
	落ち着きのなさ			1	2.0	1	2.0
腎および尿路障害		2	4.0				
	多尿	1	2.0				
	頻尿	1	2.0				
呼吸器、胸郭および縦隔障害						1	2.0
	呼吸困難 NOS					1	2.0
皮膚および皮下組織障害		1	2.0				
	そう痒症 NOS	1	2.0				
血管障害		1	2.0			1	2.0
	潮紅	1	2.0				
	ほてり NOS					1	2.0

MedDRA version 4.0
添付資料 5.3.5.1.09 End-of-text Table 18.3 引用

(3) 死亡

死亡した被験者はいなかった。

(4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、プラセボ群 4 名（精神分裂病 NOS 増悪 4 名）、ルラシドン 40 mg/日群 4 名（精神病増悪 1 名、精神分裂病 NOS 増悪 2 名、妄想症の増悪 1 名）、ルラシドン 120 mg/日群 2 名（精神分裂病 NOS 増悪、分裂病・妄想型）に発現したが、すべて治験薬との因果関係は否定された。なお、ルラシドン 40 mg/日群の 1 名の精神分裂病 NOS 増悪は投与開始前に発現した。詳細を 2.7.6 別添に示した。

また、無作為割付け前に 2 名にそれぞれ脱水及び高血糖が発現し、治験を中止した。

40.4.2 安全性に関連する他の観察項目

プロラクチンの推移を表 2.7.6.40-11 に示した。プラセボ群ではやや低下したのに対し、ルラシドンでは両群とも上昇し、特に女性で顕著で上昇の程度に用量と関連が認められた。

ルラシドン 40 mg/日群及びルラシドン 120 mg/日群の各 1 名が、規定していた 200 ng/mL を超えたため中止したが、これらの被験者を含めプロラクチン高値に起因すると考えられる乳汁漏出症などの有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.40-11　プロラクチンの推移（ng/mL）（LOCF、安全性解析対象集団）

	Placebo			LUR 40 mg			LUR 120 mg		
	n	Mean	(SD)	n	Mean	(SD)	n	Mean	(SD)
全体									
ベースライン	39	14.8	(23.7)	38	9.0	(4.69)	38	10.8	(7.99)
最終投与時	41	13.0	(17.6)	41	21.3	(42.9)	40	28.9	(50.2)
変化量	39	-2.0	(9.02)	38	12.9	(43.9)	38	19.1	(49.9)
女									
ベースライン	4	13.7	(4.08)	10	11.4	(7.47)	9	14.5	(12.8)
最終投与時	5	15.7	(10.0)	11	42.2	(79.8)	9	67.3	(97.8)
変化量	4	-1.7	(4.66)	10	34.8	(82.9)	9	52.7	(97.1)
男									
ベースライン	35	14.9	(25.0)	28	8.1	(2.94)	29	9.7	(5.63)
最終投与時	36	12.6	(18.5)	30	13.7	(11.1)	31	17.7	(12.3)
変化量	35	-2.0	(9.43)	28	5.1	(10.5)	29	8.7	(10.8)

添付資料 5.3.5.1.09 Table 22.1.1 引用

プロラクチン以外の臨床検査項目については、耐糖能に関連する血糖値、及び脂質代謝に関連するトリグリセライド及びコレステロールを含め、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については、体重、ECG パラメータでは特に変動はみられなかった。抗パーキンソン病薬併用割合は、プラセボ群（18%）よりルラシドン群（約 24%）の方が高かった。錐体外路症状の指標である AIMS、BAS、SAS の変化量に、ルラシドン群とプラセボ群に有意差は認められなかった。

眼科検査（眼底検査及び細隙灯顕微鏡検査）でも特に変動はみられなかった。

40.5 まとめ

急性増悪期の統合失調症患者を対象として、ルラシドン 40 mg/日及び 120 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。149 名が無作為割付けされ、145 名が ITT となった。

- BPRS 合計スコアはいずれの群でも減少し、主要評価項目である投与終了時の BPRS 合計スコア変化量はルラシドン 40 mg/日群が−9.4、ルラシドン 120 mg/日群が−11 で、いずれの群もプラセボ群（−3.8）より有意に大きかった（それぞれ調整 p 値 = 0.018、0.004；Dunnett の t-検定）。
- PANSS 合計スコアはいずれの群でも投与終了時には投与前より減少し、120 mg/日群はプラセボ群よりも有意に改善した（調整 p 値 = 0.009；Dunnett の t-検定）。PANSS サブスケール別スコアはいずれの群でも投与終了時には投与前より減少し、ルラシド

ン 40 mg/日群は陽性症状で、120 mg/日群はいずれのサブスケールでもプラセボ群より有意に改善した。

- 有害事象はプラセボ群では 72.0%、ルラシドン 40 mg/日群では 80.0%、ルラシドン 120 mg/日群では 77.6%に発現し、いずれの群も胃腸障害及び神経系障害が多く、悪心及びアカシジアは用量が高いほど発現割合が高くなった。死亡は認められず、重篤な有害事象はプラセボ群 4 名、ルラシドン 40 mg/日群 4 名、120 mg/日群 2 名に発現した。すべて原疾患である統合失調症の悪化であり、治験薬との因果関係は否定された。
- 有害事象による中止はプラセボ群よりもルラシドン群で多かった。
- 錐体外路症状の指標である AIMS、BAS 及び SAS の変化量は、プラセボ群とルラシドン群で有意差はなかった。
- プロラクチンはプラセボ群でわずかに減少したのに対しルラシドン群では増加し、女性で顕著であったが、乳汁漏出症などプロラクチン高値に起因すると考えられる有害事象は発現しなかった。
- 耐糖能及び脂質代謝に関連する臨床検査項目に特に変動はみられず、糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡など耐糖能異常に起因する有害事象は発現しなかった。
- 体重はいずれの投与群でもほとんど変化しなかった。

41. 海外 P2b 試験（P2-G049）

参考資料 5.3.5.1.10-S

41.1 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 6 ヵ月間投与する海外 P2b 継続長期試験（P2E-G174）に移行した。

試験の目的

主要目的：

- 急性増悪期の統合失調症患者にルラシドンを 6 週間投与したときの有効性を、投与終了時のベースラインからの BPRS 合計スコア変化量を用いてプラセボと比較して評価する。

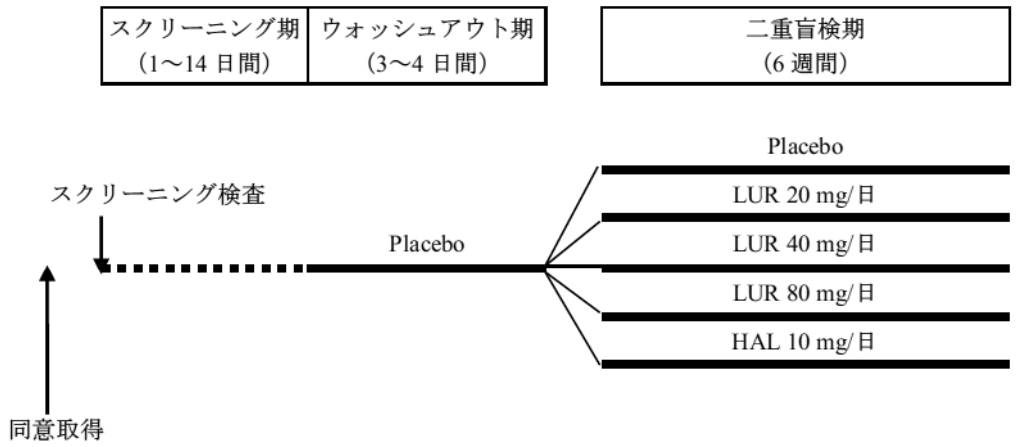
副次目的：

- ルラシドンの有効性を、投与終了時のベースラインからの BPRS 合計スコア変化量を用いてハロペリドール 10 mg と比較して評価する。
- ルラシドンの有効性を、PANSS 合計スコア及び尺度スコア、CGI-S、MADRS の投与終了時のベースラインからの変化量を用いて、プラセボ及びハロペリドール 10 mg と比較して評価する。
- ルラシドンを投与したときの錐体外路症状を、プラセボ及びハロペリドールと比較する。錐体外路症状の重症度は、AIMS、BAS 及び SAS を用いて評価する。
- ルラシドンの有効性、安全性及び忍容性について、用量反応関係を臨床的に評価する。
- ルラシドン及び主要な代謝物の血清中濃度について、有効性又は安全性との関連性を探索的に検討する。
- ルラシドン曝露と骨代謝回転の変化との関連性を評価する。

試験デザイン

多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較

図 2.7.6. 41-1　治験のフローチャート



(1) ウォッシュアウト期（3～4 日間）

プラセボを 3～4 日間経口投与した。本期間は入院とした。

(2) 二重盲検期（6 週間）

二重盲検下でルラシドン 20、40、80 mg/日、プラセボ又はハロペリドール 10 mg/日のいずれかを 6 週間経口投与した。最初の 3～4 週間は入院とした。

対象

急性増悪期の統合失調症患者

【選択基準】

1) 本人又は代諾者のいずれか又は両方から文書で同意が得られた者。
2) DSM-IV 診断基準で解体型（295.10）、妄想型（295.30）及び鑑別不能型（295.90）に分類される統合失調症患者で急性増悪症状を有する者。
3) 治療の有無にかかわらず、罹病期間が 1 年以上の者。
4) 18 歳以上 64 歳以下の男女。
5) 閉経後 1 年未満、又は避妊手術（子宮摘出、卵巣摘除、切除を伴う両側卵管結紮術）を受けていなくても、スクリーニング検査時の尿妊娠検査が陰性で、授乳中でない女性は組み入れ可としたが、治験期間中の適切な避妊（以下のいずれかを継続して使用）を必須とした。
   - ノルプラント®（ウォッシュアウトの 3 ヵ月以上前に挿入）
   - 酢酸メドロキシプロゲステロンの注射（ウォッシュアウトの 14 日以上前に注射）
   - 経口避妊薬（ウォッシュアウト前 1 ヵ月以上の期間、指示どおりに服薬）
   - 二重バリア法（コンドームと殺精子薬の併用など）
6) スクリーニング検査及びベースライン時の BPRS 合計スコアが 42 以上で、PANSS 陽性症状の少なくとも 2 項目のスコアが 4 以上の者。

7) ベースラインの CGI-S スコアが中等度以上（4 以上）の者。
8) スクリーニング検査時の SAS 及び AIMS の各項目のスコアが normal から minimal（SAS は 1 以下、AIMS は 2 以下）の者。
9) 抗精神病薬を 4 日間服用しなくて良い者。

【除外基準】
1) 治験中の指示に従えない、英語を読み理解することができない、又は試験手順や服薬を遵守することが疑わしいと治験担当医師が判断した者。試験手順を遵守するために援助が必要な場合、試験期間中は援助の程度や種類を変更せずに継続することとした。
2) DSM–IV 診断基準で統合失調症様障害（295.40）、統合失調感情障害（295.70）、又は統合失調症の残遺型（295.60）、緊張型（295.20）の者。
3) 今回の入院とは別に、スクリーニング検査前 1 ヵ月以内に精神科に入院した者。今回の入院初日がスクリーニング検査から 3 週間以上前の者。
4) 以下のいずれの治療でも効果がなかった治療抵抗性の者。
   - 2 種類の化合物クラスの抗精神病薬 2 剤をクロルプロマジン換算で 800 mg/日、6 週間以上投与
   - クロザピン 400 mg/日を 6 週間以上投与
5) 脳腫瘍、脳炎、治療が必要なてんかん、脳血管障害、パーキンソン病、重症筋無力症などの慢性中枢神経系疾患、又は他の変性疾患を合併している者。
6) 医薬品の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げるような消化器、肝臓、又は腎臓等の疾患の既往がある者。AST 又は ALT が正常範囲上限の 2 倍を超える肝機能障害が認められる者。
7) HIV 抗体陽性の既往、又は症候性 HIV 感染症（AIDS）の既往がある者。
8) C 型肝炎抗体が陽性で、AST 又は ALT が正常範囲上限の 2 倍を超える肝機能障害が認められる者、又は AST 又は ALT の値にかかわらず A 型肝炎抗体 IgM 又は B 型肝炎ウイルス表面抗原が陽性の者。
9) スクリーニング検査又はベースライン時の血中プロラクチン濃度が 200 ng/mL 以上の者。
10) 以下に例示したような臨床的に重大な循環器疾患に罹った者。
   - 6 ヵ月以内の心臓手術又は心筋梗塞
   - 不安定狭心症（再現性のある一定のパターンが 60 日間認められていないなど）
   - 3 ヵ月内に冠動脈疾患の治療薬を変更
   - 非代償性うっ血性心不全
   - 失神・めまい又は精神状態の変化を伴うような、臨床的に問題のある不整脈、伝導障害（特に心房細動及び心室細動）
   - 重度の僧帽弁膜症、大動脈弁膜症
   - コントロール不良の高血圧、又は先天性の心疾患

11) 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。
12) 抗精神病薬のデポ剤（持続性製剤）を使用中で最終投与から 1 クール経過していない者（例えば、デカン酸ハロペリドールを 3 週間ごとに筋肉内投与している者の場合、最終投与日からウォッシュアウト開始まで 3 週間以上であること）。
13) スクリーニング検査又はベースライン時の尿中薬物検査で、処方されていないコカイン、バルビツール酸塩、アンフェタミン、ベンゾジアゼピン、アヘンが陽性である者。アルコール、麻薬又は処方された上記薬剤が陽性の場合は、メディカルモニターと協議して組み入れの可否を決定した。
14) スクリーニング検査前 3 ヵ月以内に DSM-IV による物質乱用（アルコールを含む）、又は物質誘発性精神障害と診断された者。タバコ依存症の既往は該当しない。
15) ベースライン時の BPRS 合計スコアが、スクリーニング検査時から 20%以上減少（改善）、又はベースライン時の BPRS 合計スコアが 42 未満に減少した者。
16) ウォッシュアウト期開始前 1 週間以内に抗うつ剤、又は可逆的 MAO 阻害剤を服用した者（フルオキセチン、又はデプレニルなどの非可逆的 MAO 阻害剤は 1 ヵ月以内）。
17) ウォッシュアウト期開始前 3 ヵ月以内に電気痙攣療法を受けた者。
18) スクリーニング検査前 30 日以内に他の治験薬を服用した者。
19) 狭隅角緑内障、白内障又は網膜症の者で、治験担当医師により安全性に関するリスクがある、又はルラシドンの評価に影響を及ぼすと判断された者。
20) 過去にルラシドンの治験に参加した者。
21) 本治験のためのスクリーニング検査やウォッシュアウトを以前に 2 回以上受けた者。

目標被験者数

無作為割付けされた被験者として合計約 330 名（1 群 66 名）

［目標被験者数の設定根拠］

主要評価項目は投与終了時（LOCF）のベースラインからの BPRS 合計スコア変化量とし、プラセボ群とルラシドン群間の治療効果の差（エフェクトサイズ）を 0.63 と仮定し、検出力を 85%、有意水準を 0.019（0.05 を 3 比較の Dunnett 検定で補正）とすると、必要な被験者数は 1 群当たり 60 名以上（合計 300 名以上）となった。エフェクトサイズは治療効果として期待される BPRS の差 6.6（標準偏差 10.5）に基づいた。無作為割付けまでの脱落率を 35%、最初の有効性評価を実施するまでの脱落率を 10%と見積もると、割付けの目標被験者数は 1 群 66 名（合計 330 名）、ウォッシュアウト期への組み入れ被験者数は 510 名となった。

治験薬

ルラシドン 20 mg 錠：1 錠中にルラシドン 20 mg を含有する錠剤

ルラシドンプラセボ錠：ルラシドン 20 mg 錠と識別不能な錠剤

ハロペリドールカプセル：1 錠中にハロペリドール 5 mg を含有する錠剤を入れたカプセル

ハロペリドールプラセボカプセル：ハロペリドールカプセルと識別不能なカプセル

用法・用量

ウォッシュアウト期：プラセボを 3～4 日間経口投与

二重盲検期：

- ルラシドン 20 mg/日群：ルラシドン 20 mg を 1 日 1 回朝食後に 6 週間経口投与
- ルラシドン 40 mg/日群：ルラシドン 40 mg を 1 日 1 回朝食後に 6 週間経口投与
- ルラシドン 80 mg/日群：ルラシドン 80 mg を 1 日 1 回朝食後に 6 週間経口投与
- プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回朝食後に 6 週間経口投与
- ハロペリドール群：ハロペリドール 10 mg を 1 日 1 回朝食後に 6 週間経口投与

併用治療

(1) 併用禁止

治験期間（ウォッシュアウト期及び二重盲検期）を通して次の薬剤の併用を禁止した。

- 抗精神病治療
- 向精神薬（治験依頼者が了承した場合は可）
- 予防のための抗パーキンソン病薬
- ケトコナゾールなどの CYP3A4 阻害剤

ベースライン時あるいは二重盲検期に併用禁止薬を使用した場合は、薬剤使用から 8 時間以上経過してから種々の評価を行った。

(2) 併用制限

- ロラゼパム、ゾルピデム、テマゼパム：
  ウォッシュアウト期間中、ベースライン評価の 8 時間前までに限り使用を可とした。
- メシル酸ベンズトロピン：
  ウォッシュアウト期間中、ベースライン評価の 8 時間前までに限り錐体外路症状の治療を目的とした使用を可とした。
- 慢性疾患の治療の目的でベースラインまで投与した向精神薬（又は、向精神薬と同じ作用を有する非向精神薬）以外の薬剤は、スクリーニング検査前 30 日間の用法・用量が一定であれば二重盲検期での併用を可とし、治験期間中は用法・用量を変更しないこととした。

観察、検査項目及び実施時期

表 2.7.6. 41-1　調査、観察、検査項目及び時期

		ウォッシュアウト期		二重盲検期							
	スクリーニング	ウォッシュアウト	ベースライン	Week 1			Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6 /中止時
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Day	–17 to –4	–3 to –1	0	1	3	7	14	21	28	35	42
同意取得	X										
既往歴	X										
SCID-CV	X										
診察	X		X								X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
眼底検査、細隙灯顕微鏡検査	X										X
臨床検査	X		X		X	X	X		X		X
プロラクチン	X		X		X	X	X				X
尿妊娠検査	X		X						X	X	X
尿中薬物検査	X		X						X	X	X
肝炎検査	X										
PTH			X								X
HbA1c	X										X
エストラジオール/テストステロン			X								X
12 誘導心電図	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
MADRS			X		X	X	X	X	X	X	X
AIMS、BAS 及び SAS	X		X		X	X	X	X	X	X	X
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
服薬遵守状況						X	X	X	X	X	X
治験薬の処方				X		X	X	X	X	X	
血清中 LUR 濃度						X		X			X
骨代謝回転			X								X

投与開始日を Day 1 とした。

SCID-CV：Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Clinician’s Version

有効性評価

- 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。

安全性評価

- AIMS：異常不随意運動について、10 項目を 0～4 の 5 段階で、2 項目を Yes/No の 2 段階で評価した。
- BAS：3 項目のアカシジアの重症度を 0～3 の 4 段階で、全般重症度を 0～5 の 6 段階で評価した。
- SAS：10 項目の錐体外路症状の重症度を 0～4 の 5 段階で評価した。
- 有害事象：発現した有害事象について、事象名、発現時期、重篤性、重症度、処置、転帰、治験薬との関連性を評価した。
- 12 誘導心電図検査：中央検査機関で、以下の項目を評価及び解析した。
  心電図所見の正常・異常判定
  心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 時間、QTc 間隔）

評価項目

(1) 有効性

1) 主要評価項目
- 投与終了時（LOCF）のベースラインからの BPRS（PANSS からの抜粋）合計スコア変化量

2) 副次的評価項目
- Day 42 のベースラインからの BPRS 合計スコア変化量
- 各評価時期の以下のスコアのベースラインからの変化量

a) PANSS
b) CGI-S
c) MADRS

(2) 安全性

- 有害事象
- 臨床検査、体重及びバイタルサイン
- AIMS、BAS、SAS
- 12 誘導心電図検査
- 眼科検査（眼底検査、細隙灯顕微鏡検査）

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 有効性解析対象集団

Intent-to-treat（ITT）：無作為割付けされ、二重盲検期の目標用量を 1 回以上投与され、二重盲検期の Day 3 以降に 1 回以上の有効性評価がある被験者集団。欠測値はベースライン以降の直近の測定値で補完した。

2) 安全性解析対象集団

無作為割付けされ、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

1) 主要評価項目

投与終了時のベースラインからの BPRS 合計スコア変化量について、施設、投与群、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。施設と投与群の交互作用が有意（$p<0.10$）であった場合には上記のモデルに含めることとした。投与群とベースライン値の交互作用を別のモデルで検討し、有意（$p<0.10$）であった場合には図示することとした。ルラシドン各群とプラセボ群との比較には 3 比較で調整した Dunnett 検定を用いた。

2) 副次的評価項目

主要評価項目と同様の手法を用いて副次的評価項目を解析した。ルラシドン各群及びハロペリドール群とプラセボ群との比較には 4 比較で調整した Dunnett 検定を用いた。

(3) 安全性評価項目

- 有害事象は、MedDRA Version 5.1 を用いて SOC 別、PT 別に解析・集計した。いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象の発現割合を、ルラシドン各群及びハルペリドール群とプラセボ群で Fisher の直接確率法を用いて比較した。
- 安全性解析対象集団を対象に臨床検査値、12 誘導心電図及びバイタルサインを要約した。
- AIMS、BAS、SAS の、Day 3、7、14、21、28、35、42 及び投与終了時（LOCF）のベースラインからの変化量について、ANOVA モデルを用いて片側検定を実施した。
- Day 7、21、42（又は中止時）の血清中ルラシドン濃度及び代謝物濃度を要約した。

(4) 有意水準

有意水準は両側 5%とした。

実施国及び実施医療機関

米国の 33 医療機関

試験期間

2002 年 8 月～2003 年 5 月

41.2 治験対象被験者

41.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.41-2 に示した。無作為割付けされた 356 名のうち 353 名（プラセボ群 72 名、ルラシドン 20 mg/日群 71 名、ルラシドン 40 mg/日群 67 名、ルラシドン 80 mg/日群 71 名、ハロペリドール群 72 名）が治験薬を投与された。完了したのはプラセボ群 36 名（50.0%）、ルラシドン 20 mg/日群 27 名（38.0%）、ルラシドン 40 mg/日群 28 名（40.6%）、ルラシドン 80 mg/日群 31 名（43.7%）、ハロペリドール群 29 名（39.7%）であった。中止したのは、それぞれ 36 名（50.0%）、44 名（62.0%）、39 名（56.5%）、40 名（56.3%）、43 名（58.9%）で、中止理由で最も多かったのはいずれの群でも効果不十分及び同意の撤回であった。

表 2.7.6.41-2　被験者の内訳

	Placebo		LUR 20 mg/日		LUR 40 mg/日		LUR 80 mg/日		HAL 10 mg/日	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
無作為割付け	72	(100.0)	71	(100.0)	69	(100.0)	71	(100.0)	73	(100.0)
治験薬投与	72	(100.0)	71	(100.0)	67	(97.1)	71	(100.0)	72	(98.6)
完了	36	(50.0)	27	(38.0)	28	(40.6)	31	(43.7)	29	(39.7)
中止	36	(50.0)	44	(62.0)	39	(56.5)	40	(56.3)	43	(58.9)
有害事象	4	(5.6)	1	(1.4)	8	(11.6)	7	(9.9)	11	(15.1)
同意の撤回	14	(19.4)	14	(19.7)	11	(15.9)	22	(31.0)	13	(17.8)
治験実施計画書違反	3	(4.2)	1	(1.4)	3	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.4)
効果不十分	13	(18.1)	24	(33.8)	16	(23.2)	10	(14.1)	13	(17.8)
追跡不能	1	(1.4)	2	(2.8)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(2.7)
その他 a)	1	(1.4)	2	(2.8)	0	(0.0)	1	(1.4)	3	(4.1)

a) プラセボ群：薬物検査陽性 1 名
20 mg/日群：入院拒否、被験者の逮捕 各 1 名
80 mg/日群：家族の緊急事態 1 名
ハロペリドール群：家族の緊急事態、薬物検査陽性、詳細不明 各 1 名

添付資料 5.3.5.1.10 Table 7.1.1、Section 14.2、Data Listing 2 引用

41.2.2 解析対象集団

無作為割付けされた 356 名（プラセボ群 72 名、ルラシドン 20 mg/日群 71 名、ルラシドン 40 mg/日群 69 名、ルラシドン 80 mg/日群 71 名、ハロペリドール群 73 名）のうち、目標用量を投与されなかったか、二重盲検期に有効性の評価が行われなかった 7 名を除外した 349 名（それぞれ 71 名、71 名、65 名、70 名、72 名）が ITT となった。また、治験薬を投与されなかった 3 名を除外した 353 名（72 名、71 名、67 名、71 名、72 名）が安全性解析対象集団となった（表 2.7.6.41-3）。

表 2.7.6.41-3　解析対象集団の内訳

	Placebo		LUR 20 mg/日		LUR 40 mg/日		LUR 80 mg/日		HAL 10 mg/日	
無作為割付け	72		71		69		71		73	
ITT	71	(98.6%)	71	(100.0%)	65	(94.2%)	70	(98.6%)	72	(98.6%)
安全性解析対象集団	72	(100.0%)	71	(100.0%)	67	(97.1%)	71	(100.0%)	72	(98.6%

添付資料 5.3.5.1.10 Table 7.1.1 引用

41.2.3 被験者背景

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.41-4 に示した。いずれの群でも男性の方が多かった。

表 2.7.6.41-4　人口統計学及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

		Placebo N=72	LUR 20 mg/日 N=71	LUR 40 mg/日 N=67	LUR 80 mg/日 N=71	HAL 10 mg/日 N=72
性別	男	55 (76.4)	51 (71.8)	46 (68.7)	52 (73.2)	58 (80.6)
	女	17 (23.6)	20 (28.2)	21 (31.3)	19 (26.8)	14 (19.4)
年齢（歳）	n	72	71	67	71	72
	Mean	41.0	40.7	42.0	42.2	40.0
	SD	9.7	10.5	10.9	8.3	10.5
	Min	21	19	20	18	19
	Max	60	64	63	59	60
体重（kg）	n	72	71	67	71	71
	Mean	84.9	84.1	87.0	91.4	88.7
	SD	22.9	20.2	21.4	21.5	20.5
人種	Caucasian	38 (52.8)	32 (45.1)	30 (44.8)	24 (33.8)	29 (40.3)
	Black	28 (38.9)	30 (42.3)	32 (47.8)	40 (56.3)	35 (48.6)
	Asian	1 (1.4)	3 (4.2)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
	Hispanic	3 (4.2)	6 (8.5)	4 (6.0)	5 (7.0)	5 (6.9)
	Other	2 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.4)	2 (2.8)
病型	妄想型	66 (91.7)	56 (78.9)	60 (89.6)	63 (88.7)	62 (86.1)
（DSM-IV）	解体型	1 (1.4)	3 (4.2)	0 (0.0)	3 (4.2)	3 (4.2)
	残遺型	5 (6.9)	12 (16.9)	7 (10.4)	5 (7.0)	7 (9.7)
BPRS	n	72	71	67	71	72
合計スコア	Mean	56.8	55.4	55.0	54.5	56.1
（ベースライン）	SD	8.3	7.2	7.4	7.3	7.9
PANSS	n	72	71	67	71	72
合計スコア	Mean	96.5	94.7	93.4	93.1	94.3
（ベースライン）	SD	15.2	13.3	15.0	13.6	13.6
CGI-S	n	72	71	67	71	72
スコア	Mean	4.8	4.7	4.8	4.7	4.8
（ベースライン）	SD	0.7	0.8	0.8	0.8	0.7

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.10 Table 7.5.1、End-of-text Table 3 引用

41.3 有効性

41.3.1 主要評価項目

投与終了時（LOCF）のベースラインからの BPRS 合計スコア変化量を表 2.7.6.41-5 に示した。BPRS 合計スコアはいずれの群でも投与終了時には投与前より減少した。スコア変化量はプラセボ群が−7.9 ± 1.38（最小二乗平均値 ± 標準誤差、以下同じ）、ルラシドン 20 mg/日群が−5.0 ± 1.38、ルラシドン 40 mg/日群が−5.2 ± 1.44、ルラシドン 80 mg/日群が−8.0 ± 1.40、ハロペリドール群が−9.8 ± 1.37 で、ルラシドンの各群及びハロペリドール群とプラセボ群との間に有意差はなかった。

表 2.7.6.41-5　BPRS 合計スコア（LOCF、ITT）

		Placebo N=71	LUR 20 mg/日 N=71	LUR 40 mg/日 N=65	LUR 80 mg/日 N=70	HAL 10 mg/日 N=72
ベースライン	Mean	56.8	55.4	54.8	54.5	56.1
	SD	8.34	7.24	7.49	7.31	7.93
最終投与時	Mean	48.2	50.2	49.4	46.7	46.4
	SD	14.74	14.16	15.67	12.31	12.90
変化量	LS mean	−7.9	−5.0	−5.2	−8.0	−9.8
	SE	1.38	1.38	1.44	1.40	1.37
変化量の差	推定値		2.93	2.75	−0.04	−1.82
vs Placebo	95% CI		(−1.8, 7.7)	(−2.1, 7.6)	(−4.8, 4.7)	(−6.5, 2.9)
	p 値		0.357	0.437	1.000	0.747
変化量の差	推定値		4.75	4.57	1.78	
vs HAL 10 mg	95% CI		(1.0, 8.5)	(0.7, 8.4)	(−2.0, 5.6)	
	p 値		0.014	0.021	0.356	

施設、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析。p 値は Dunnett の t-検定法による。
添付資料 5.3.5.1.10 Table 8.1.1、End-of text Table 7.1 引用

41.3.2 副次的評価項目

(1) PANSS 合計スコア

投与終了時（LOCF）のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量を表 2.7.6.41-6 に示した。PANSS 合計スコアはいずれの群でも投与終了時には投与前より減少した。スコア変化量はプラセボ群が−12.3 ± 2.32、ルラシドン 20 mg/日群が−7.1 ± 2.31、ルラシドン 40 mg/日群が−7.2 ± 2.42、ルラシドン 80 mg/日群が−13.6 ± 2.34、ハロペリドール群が−16.0 ± 2.29 で、ルラシドンの各群及びハロペリドール群とプラセボ群との間に有意差はなかった。

表 2.7.6.41-6　PANSS 合計スコア（LOCF、ITT）

		Placebo N=71	LUR 20 mg/日 N=71	LUR 40 mg/日 N=65	LUR 80 mg/日 N=70	HAL 10 mg/日 N=72
ベースライン	Mean	96.5	94.7	93.2	93.1	94.3
	SD	15.34	13.32	15.09	13.71	13.62
最終投与時	Mean	83.3	87.3	85.6	79.8	78.6
	SD	26.36	24.86	27.04	20.93	20.58
変化量	LS mean	−12.3	−7.1	−7.2	−13.6	−16.0
	SE	2.32	2.31	2.42	2.34	2.29
変化量の差	推定値		5.18	5.09	−1.28	−3.69
vs Placebo	95% CI		(−1.2, 11.5)	(−1.4, 11.6)	(−7.7, 5.1)	(−10, 2.6)
	p 値		0.109	0.126	0.694	0.252
変化量の差	推定値		8.87	8.78	2.41	
vs HAL 10 mg	95% CI		(2.6, 15.2)	(2.3, 15.3)	(−3.9, 8.8)	
	p 値		0.006	0.008	0.454	

施設、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析。p 値は Dunnett の t-検定による。
添付資料 5.3.5.1.10 Table 8.2.2.1、End-of-text Table 8.1 引用

41.4 安全性

41.4.1 有害事象

有害事象と治験薬との関連性を「関連あり（definitely）」「多分関連あり（probably）」「関連あるかもしれない（possibly）」「多分関連なし（unlikely）」「関連なし（unrelated）」の 5 段階で判定した。このうち、「関連あり」「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定されたものを副作用とした。

(1) 概要

無作為割付けされ、治験薬が投与された 353 名が安全性の解析対象となった。

有害事象の発現状況を表 2.7.6.41-7 に示した。有害事象はプラセボ群では 79.2%（57/72 名）に 250 件、ルラシドン 20 mg/日群では 74.6%（53/71 名）に 191 件、ルラシドン 40 mg/日群では 85.1%（57/67 名）に 237 件、ルラシドン 80 mg/日群では 78.9%（56/71 名）に 223 件、ハロペリドール群では 87.5%（63/72 名）に 272 件発現した。

死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 11.1%（8/72 名）、ルラシドン 20 mg/日群 7.0%（5/71 名）、ルラシドン 40 mg/日群 14.9%（10/67 名）、ルラシドン 80 mg/日群 5.6%（4/71 名）、ハロペリドール群 8.3%（6/72 名）に発現した。重篤な有害事象のうちプラセボ群 2 名及びルラシドン 80 mg/日群 1 名の事象は、治験薬との因果関係が否定できなかった。なお治験薬投与前に、ルラシドン 20 mg/日群の 1 名で重篤な有害事象が発現

した。

有害事象により投与を中止したのはプラセボ群の 2.8%（2/72 名）、ルラシドン 40 mg/日群の 10.4%（7/67 名）、ルラシドン 80 mg/日群の 8.5%（6/71 名）、ハロペリドール群の 12.5%（9/72 名）であった。ルラシドン 40 mg/日群、ルラシドン 80 mg/日群、ハロペリドール群での有害事象による投与中止割合は、プラセボ群より高かった。

表 2.7.6.41-7 有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

		Placebo	LUR 20 mg/日	LUR 40 mg/日	LUR 80 mg/日	HAL 10 mg/日
		N=72	N=71	N=67	N=71	N=72
有害事象	n (%)	57 (79.2)	53 (74.6)	57 (85.1)	56 (78.9)	63 (87.5)
	件数	250	191	237	223	272
死亡	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	n (%)	8 (11.1)	5 (7.0)	10 (14.9)	4 (5.6)	6 (8.3)
中止に至った有害事象	n (%)	2 (2.8)	0 (0.0)	7 (10.4)	6 (8.5)	9 (12.5)
副作用	n (%)	38 (52.8)	30 (42.3)	37 (55.2)	44 (62.0)	53 (73.6)
	件数	127	68	95	132	158

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.10 End-of-text Table 18.1、Table 18.3.1 引用

(2) 有害事象

有害事象を表 2.7.6.41-8 に、副作用を表 2.7.6.41-9 に示した。発現割合が高かった有害事象は、プラセボでは頭痛（31.9%）、便秘、消化不良（各 12.5%）、悪心（11.1%）、アカシジア（9.7%）、ルラシドン 20 mg/日群では頭痛（22.5%）、消化不良（14.1%）、悪心（11.3%）、鎮静（9.9%）、激越（8.5%）、ルラシドン 40 mg/日群では頭痛（22.4%）、鎮静（16.4%）、アカシジア（13.4%）、消化不良（11.9%）、激越、悪心（各 10.4%）、ルラシドン 80 mg/日群では頭痛（22.5%）、鎮静（19.7%）、悪心、アカシジア（各 18.3%）、嘔吐 NOS（16.9%）、ハロペリドール群では錐体外路疾患（20.8%）、アカシジア、頭痛、鎮静（各 19.4%）、ジストニー（15.3%）であった。アカシジア及び鎮静はルラシドンの投与量が高いほど発現割合が高くなった。

表 2.7.6.41-8　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

	Placebo N=72		LUR 20 mg/日 N=71		LUR 40 mg/日 N=67		LUR 80 mg/日 N=71		HAL 10 mg/日 N=72	
SOC/PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	57	79.2	53	74.6	57	85.1	56	78.9	63	87.5
血液およびリンパ系障害	1	1.4	2	2.8						
貧血 NOS			2	2.8						
リンパ節症	1	1.4								
耳および迷路障害	3	4.2	2	2.8	3	4.5				
耳垢栓塞			1	1.4						
耳痛	3	4.2	1	1.4	1	1.5				
中耳内分泌液					1	1.5				
耳鳴					1	1.5				
眼障害	2	2.8	3	4.2	4	6.0	6	8.5	2	2.8
霰粒腫			1	1.4						
結膜炎							2	2.8		
複視	1	1.4			1	1.5				
眼乾燥 NOS									1	1.4
眼刺激							1	1.4	1	1.4
眼運動障害 NOS					1	1.5				
眼そう痒症							1	1.4		
眼球腫脹	1	1.4								
光視症							1	1.4		
霧視			2	2.8	2	3.0	2	2.8	1	1.4
視覚障害 NOS					1	1.5				
胃腸障害	30	41.7	25	35.2	23	34.3	27	38.0	26	36.1
腹部膨満	2	2.8								
腹痛 NOS			1	1.4	1	1.5				
下腹部痛					1	1.5				
上腹部痛			1	1.4			3	4.2	2	2.8
便秘	9	12.5	2	2.8	1	1.5	6	8.5	3	4.2
下痢 NOS	4	5.6	3	4.2	2	3.0	2	2.8	2	2.8
口内乾燥	2	2.8			1	1.5	2	2.8	2	2.8
消化不良	9	12.5	10	14.1	8	11.9	10	14.1	7	9.7
鼓腸	1	1.4								
胃障害									1	1.4
消化器不調	1	1.4	1	1.4					4	5.6
歯肉炎			1	1.4						
痔核					1	1.5				
軟便	1	1.4							1	1.4
悪心	8	11.1	8	11.3	7	10.4	13	18.3	4	5.6
急性膵炎					1	1.5				
肛門周囲そう痒症	1	1.4								
流涎過多	1	1.4	1	1.4	1	1.5	2	2.8	3	4.2

表 2.7.6.41-8　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

	Placebo N=72		LUR 20 mg/日 N=71		LUR 40 mg/日 N=67		LUR 80 mg/日 N=71		HAL 10 mg/日 N=72	
SOC/PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	57	79.2	53	74.6	57	85.1	56	78.9	63	87.5
舌腫脹									1	1.4
歯痛	4	5.6	2	2.8	1	1.5			1	1.4
嘔吐 NOS	5	6.9	5	7.0	5	7.5	12	16.9	4	5.6
全身障害および投与局所様態	11	15.3	10	14.1	11	16.4	13	18.3	12	16.7
無力症			1	1.4						
胸部不快感			1	1.4						
胸痛					1	1.5				
疲労	3	4.2	5	7.0	2	3.0	9	12.7	6	8.3
疲労増悪									1	1.4
冷感					1	1.5				
熱感					1	1.5			1	1.4
びくびく感									1	1.4
インフルエンザ様疾患	1	1.4			1	1.5			1	1.4
嗜眠			1	1.4			1	1.4	1	1.4
腫瘤 NOS							1	1.4		
末梢性浮腫			1	1.4						
疼痛 NOS	5	6.9	1	1.4	4	6.0	2	2.8	1	1.4
発熱	2	2.8			1	1.5			1	1.4
不活発									1	1.4
感染症および寄生虫症	7	9.7	7	9.9	4	6.0	5	7.0	5	6.9
急性気管支炎 NOS	1	1.4								
感染性下痢	1	1.4								
耳の感染症 NOS	1	1.4					1	1.4		
真菌感染 NOS			1	1.4						
せつ					1	1.5				
単純ヘルペス									1	1.4
麦粒腫			1	1.4						
インフルエンザ	1	1.4								
外耳炎 NOS	1	1.4								
中耳炎 NOS					2	3.0				
気道感染 NOS									1	1.4
副鼻腔炎 NOS							1	1.4		
皮膚真菌感染 NOS	1	1.4								
股部白癬							1	1.4		
足部白癬			3	4.2			1	1.4		
歯膿瘍			1	1.4					1	1.4
上気道感染 NOS	2	2.8	1	1.4	1	1.5	1	1.4	1	1.4
尿路感染 NOS	1	1.4	1	1.4					1	1.4

表 2.7.6.41-8　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

	Placebo N=72		LUR 20 mg/日 N=71		LUR 40 mg/日 N=67		LUR 80 mg/日 N=71		HAL 10 mg/日 N=72	
SOC/PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	57	79.2	53	74.6	57	85.1	56	78.9	63	87.5
傷害、中毒および処置合併症	3	4.2	1	1.4	2	3.0	1	1.4	2	2.8
剥離 NOS	2	2.8	1	1.4	1	1.5				
水疱							1	1.4		
足骨折	1	1.4								
関節捻挫	1	1.4								
筋挫傷									1	1.4
過剰投与 NOS									1	1.4
自傷					1	1.5				
臨床検査	4	5.6	3	4.2	1	1.5	1	1.4	2	2.8
血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加	1	1.4	1	1.4			1	1.4		
血中ブドウ糖増加	1	1.4	1	1.4						
血中カリウム減少	1	1.4	1	1.4						
血圧上昇									1	1.4
体温上昇			1	1.4						
心拍数増加									1	1.4
肝機能検査 NOS 異常	1	1.4								
体重減少			1	1.4						
体重増加					1	1.5				
白血球数増加									1	1.4
代謝および栄養障害							1	1.4		
食欲減退 NOS							1	1.4		
筋骨格系および結合組織障害	11	15.3	2	2.8	15	22.4	13	18.3	10	13.9
関節痛	3	4.2			3	4.5	2	2.8	4	5.6
背部痛	1	1.4			4	6.0	2	2.8	4	5.6
頚部痙縮					1	1.5				
胸壁痛			1	1.4						
ガングリオン					1	1.5				
関節硬直					2	3.0	2	2.8	2	2.8
筋痙攣			1	1.4			2	2.8		
筋硬直	1	1.4			2	3.0	2	2.8		
筋緊張					1	1.5				
筋攣縮					1	1.5				
筋骨格硬直	1	1.4			2	3.0	2	2.8	2	2.8
筋痛	1	1.4					2	2.8		
頚部痛	2	2.8			1	1.5			2	2.8
項部硬直									1	1.4

表 2.7.6.41-8　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

	Placebo N=72		LUR 20 mg/日 N=71		LUR 40 mg/日 N=67		LUR 80 mg/日 N=71		HAL 10 mg/日 N=72	
SOC/PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	57	79.2	53	74.6	57	85.1	56	78.9	63	87.5
足部痛	2	2.8			1	1.5				
四肢痛	1	1.4					1	1.4	2	2.8
末梢腫脹							1	1.4		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			1	1.4						
子宮類線維症			1	1.4						
神経系障害	35	48.6	30	42.3	37	55.2	42	59.2	53	73.6
アカシジア	7	9.7	4	5.6	9	13.4	13	18.3	14	19.4
平衡障害 NOS	1	1.4								
注意力障害									1	1.4
浮動性めまい	3	4.2	4	5.6	3	4.5	4	5.6	3	4.2
体位性めまい							1	1.4		
よだれ					1	1.5			1	1.4
構語障害					1	1.5	1	1.4	1	1.4
味覚異常							1	1.4		
ジスキネジー	1	1.4	1	1.4					2	2.8
発声障害					1	1.5				
ジストニー	1	1.4			2	3.0	2	2.8	11	15.3
錐体外路疾患	3	4.2	2	2.8	4	6.0	4	5.6	15	20.8
大発作痙攣	1	1.4								
頭痛	23	31.9	16	22.5	15	22.4	16	22.5	14	19.4
頭痛 NOS 増悪	1	1.4			1	1.5				
反射亢進					1	1.5				
感覚減退					1	1.5	1	1.4		
運動障害 NOS									1	1.4
注視痙攣									1	1.4
錯感覚			1	1.4						
精神運動亢進	1	1.4								
鎮静	6	8.3	7	9.9	11	16.4	14	19.7	14	19.4
鎮静増悪									1	1.4
傾眠	4	5.6	4	5.6	4	6.0	8	11.3	9	12.5
会話障害	1	1.4								
遅発性ジスキネジー	2	2.8								
舌の麻痺			1	1.4	1	1.5				
振戦	1	1.4	1	1.4	1	1.5			4	5.6
精神障害	16	22.2	14	19.7	26	38.8	13	18.3	26	36.1
異常行動 NOS									1	1.4
異常な夢	1	1.4			1	1.5			1	1.4
激越	3	4.2	6	8.5	7	10.4	2	2.8	2	2.8

表 2.7.6.41-8　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

	Placebo N=72		LUR 20 mg/日 N=71		LUR 40 mg/日 N=67		LUR 80 mg/日 N=71		HAL 10 mg/日 N=72	
SOC/PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	57	79.2	53	74.6	57	85.1	56	78.9	63	87.5
激越の増悪	1	1.4	1	1.4	3	4.5	1	1.4	1	1.4
無オルガスム症	1	1.4								
不安	4	5.6	2	2.8	5	7.5	1	1.4	4	5.6
不安増悪					4	6.0	2	2.8	5	6.9
歯ぎしり					1	1.5	2	2.8		
カタトニー			1	1.4						
譫妄							1	1.4		
うつ病									1	1.4
うつ病の増悪	1	1.4			1	1.5	1	1.4		
自慰過剰					1	1.5				
幻聴	1	1.4								
不眠症	4	5.6	5	7.0	5	7.5	4	5.6	10	13.9
不眠増悪	1	1.4	1	1.4					2	2.8
易刺激性	1	1.4							1	1.4
言葉もれ	1	1.4								
精神障害 NOS					1	1.5				
神経過敏									2	2.8
悪夢									2	2.8
パニック発作			1	1.4						
妄想症の増悪					1	1.5	1	1.4		
言語心拍					1	1.5				
精神症状 NOS									1	1.4
精神病増悪	3	4.2	1	1.4	4	6.0	3	4.2	2	2.8
落ち着きのなさ	2	2.8	1	1.4	3	4.5	2	2.8	3	4.2
精神分裂病 NOS			1	1.4						
精神分裂病 NOS 増悪			1	1.4	2	3.0				
自殺念慮	2	2.8			1	1.5	1	1.4	1	1.4
緊張					1	1.5				
腎および尿路障害	3	4.2	2	2.8	1	1.5				
膀胱痛					1	1.5				
血尿	1	1.4	1	1.4						
多尿	1	1.4								
頻尿	1	1.4	1	1.4						
生殖系および乳房障害	3	4.2	3	4.2	2	3.0	1	1.4	2	2.8
月経困難症	1	1.4	2	2.8	1	1.5	1	1.4		
精巣上体炎 NOS	1	1.4								
女性陰部そう痒症					1	1.5				
機能性子宮出血	1	1.4								
前立腺炎									1	1.4

表 2.7.6.41-8　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

	Placebo N=72		LUR 20 mg/日 N=71		LUR 40 mg/日 N=67		LUR 80 mg/日 N=71		HAL 10 mg/日 N=72	
SOC/PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	57	79.2	53	74.6	57	85.1	56	78.9	63	87.5
膣分泌物			1	1.4					1	1.4
膣刺激感			1	1.4					1	1.4
外陰膣乾燥					1	1.5				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	16.7	15	21.1	14	20.9	6	8.5	8	11.1
喘息 NOS			1	1.4						
気管支炎 NOS					1	1.5				
咳嗽	5	6.9	3	4.2	4	6.0	1	1.4	1	1.4
咽喉乾燥					1	1.5				
呼吸困難 NOS			1	1.4						
鼻出血					2	3.0			1	1.4
喉頭炎 NOS									1	1.4
鼻閉	2	2.8	2	2.8	2	3.0	2	2.8	1	1.4
鼻咽頭炎	2	2.8	3	4.2	2	3.0	1	1.4	4	5.6
咽頭炎	4	5.6	4	5.6	4	6.0	2	2.8	2	2.8
呼吸障害 NOS			1	1.4	1	1.5				
気道うっ血	2	2.8							1	1.4
鼻炎 NOS	1	1.4			1	1.5				
鼻漏	1	1.4	1	1.4						
咽喉刺激感							1	1.4		
皮膚および皮下組織障害	4	5.6	4	5.6	6	9.0	4	5.6	4	5.6
皮膚乾燥			1	1.4						
毛包炎	1	1.4								
そう痒症			1	1.4					1	1.4
発疹 NOS	3	4.2	1	1.4	4	6.0	2	2.8	3	4.2
皮膚刺激					1	1.5				
うっ滞性皮膚炎					1	1.5				
多汗			1	1.4			2	2.8		
社会環境					1	1.5				
多剤乱用					1	1.5				
外科および内科処置							1	1.4		
歯肉手術							1	1.4		
血管障害	1	1.4	1	1.4	1	1.5	3	4.2		
血腫 NOS							1	1.4		
ほてり NOS			1	1.4						
高血圧 NOS	1	1.4			1	1.5	1	1.4		
低血圧 NOS							1	1.4		

MedDRA/J ver.5.1
添付資料 5.3.5.1.10 End-of-text Table 18.1 引用

表 2.7.6.41-9 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）

	Placebo N=72		LUR 20 mg/日 N=71		LUR 40 mg/日 N=67		LUR 80 mg/日 N=71		HAL 10 mg/日 N=72	
SOC/PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	38		30		37		44		53	
耳および迷路障害			1	1.4						
耳痛			1	1.4						
眼障害	1	1.4	2	2.8	2	3.0	3	4.2		
眼運動障害 NOS					1	1.5				
眼球腫脹	1	1.4								
光視症							1	1.4		
霧視			2	2.8	1	1.5	2	2.8		
胃腸障害	18	25.0	9	12.7	12	17.9	15	21.1	15	20.8
腹部膨満	2	2.8								
上腹部痛									1	1.4
便秘	4	5.6					4	5.6	2	2.8
下痢 NOS	2	2.8	2	2.8	2	3.0	2	2.8	1	1.4
口内乾燥	2	2.8			1	1.5	2	2.8	2	2.8
消化不良	3	4.2	2	2.8	1	1.5	1	1.4	2	2.8
鼓腸	1	1.4								
胃障害									1	1.4
消化器不調	1	1.4							3	4.2
軟便	1	1.4								
悪心	7	9.7	6	8.5	5	7.5	9	12.7	4	5.6
流涎過多	1	1.4	1	1.4	1	1.5	2	2.8	3	4.2
歯痛	1	1.4								
嘔吐 NOS	5	6.9	2	2.8	2	3.0	8	11.3	1	1.4
全身障害および投与局所様態	3	4.2	4	5.6	3	4.5	9	12.7	7	9.7
疲労	3	4.2	3	4.2	2	3.0	8	11.3	5	6.9
疲労増悪									1	1.4
冷感					1	1.5				
嗜眠			1	1.4			1	1.4	1	1.4
不活発									1	1.4
感染症および寄生虫症	1	1.4			1	1.5				
せつ					1	1.5				
尿路感染 NOS	1	1.4								
傷害、中毒および処置合併症									1	1.4
過剰投与 NOS									1	1.4

表 2.7.6.41-9　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）

	Placebo N=72		LUR 20 mg/日 N=71		LUR 40 mg/日 N=67		LUR 80 mg/日 N=71		HAL 10 mg/日 N=72	
SOC/PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	38		30		37		44		53	
臨床検査	1	1.4			1	1.5	1	1.4		
血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加	1	1.4					1	1.4		
体重増加					1	1.5				
筋骨格系および結合組織障害	2	2.8	1	1.4	5	7.5	7	9.9	4	5.6
関節痛					1	1.5	1	1.4	1	1.4
背部痛							1	1.4		
頚部痙縮					1	1.5				
関節硬直					1	1.5	1	1.4	2	2.8
筋痙攣			1	1.4			2	2.8		
筋硬直	1	1.4					1	1.4		
筋攣縮					1	1.5				
筋骨格硬直	1	1.4			1	1.5	2	2.8	1	1.4
筋痛							1	1.4		
頚部痛									1	1.4
項部硬直									1	1.4
足部痛	1	1.4								
神経系障害	26	36.1	20	28.2	27	40.3	33	46.5	47	65.3
アカシジア	6	8.3	3	4.2	9	13.4	13	18.3	14	19.4
平衡障害 NOS	1	1.4								
注意力障害									1	1.4
浮動性めまい	2	2.8	2	2.8	1	1.5	4	5.6	2	2.8
よだれ					1	1.5			1	1.4
構語障害					1	1.5	1	1.4	1	1.4
味覚異常							1	1.4		
ジスキネジー	1	1.4	1	1.4					2	2.8
発声障害					1	1.5				
ジストニー	1	1.4			2	3.0	2	2.8	11	15.3
錐体外路疾患	2	2.8	2	2.8	4	6.0	4	5.6	14	19.4
大発作痙攣	1	1.4								
頭痛	12	16.7	7	9.9	7	10.4	5	7.0	5	6.9
頭痛 NOS 増悪	1	1.4			1	1.5				
感覚減退							1	1.4		
運動障害 NOS									1	1.4
注視痙攣									1	1.4
錯感覚			1	1.4						

表 2.7.6.41-9　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）

	Placebo N=72		LUR 20 mg/日 N=71		LUR 40 mg/日 N=67		LUR 80 mg/日 N=71		HAL 10 mg/日 N=72	
SOC/PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	38		30		37		44		53	
精神運動亢進	1	1.4								
鎮静	6	8.3	6	8.5	6	9.0	11	15.5	12	16.7
鎮静増悪									1	1.4
傾眠	4	5.6	3	4.2	2	3.0	7	9.9	8	11.1
会話障害	1	1.4								
遅発性ジスキネジー	2	2.8								
舌の麻痺			1	1.4	1	1.5				
振戦	1	1.4	1	1.4	1	1.5			4	5.6
精神障害	5	6.9	4	5.6	11	16.4	7	9.9	18	25.0
異常な夢	1	1.4			1	1.5			1	1.4
激越	1	1.4	1	1.4	5	7.5	1	1.4	2	2.8
激越の増悪					1	1.5			1	1.4
不安	1	1.4	1	1.4					1	1.4
不安増悪					1	1.5	1	1.4	3	4.2
歯ぎしり							2	2.8		
カタトニー			1	1.4						
うつ病									1	1.4
自慰過剰					1	1.5				
不眠症	2	2.8	2	2.8	2	3.0	2	2.8	4	5.6
不眠増悪									1	1.4
易刺激性	1	1.4							1	1.4
言葉もれ	1	1.4								
神経過敏									2	2.8
悪夢									2	2.8
パニック発作			1	1.4						
言語心拍					1	1.5				
精神病増悪	1	1.4	1	1.4			1	1.4		
落ち着きのなさ	2	2.8	1	1.4	3	4.5	1	1.4	3	4.2
精神分裂病 NOS 増悪					1	1.5				
腎および尿路障害	2	2.8								
多尿	1	1.4								
頻尿	1	1.4								
生殖系および乳房障害	1	1.4								
機能性子宮出血	1	1.4								
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1.4	1	1.4	3	4.5				
気管支炎 NOS					1	1.5				

表 2.7.6.41-9　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）

	Placebo N=72		LUR 20 mg/日 N=71		LUR 40 mg/日 N=67		LUR 80 mg/日 N=71		HAL 10 mg/日 N=72	
SOC/PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	38		30		37		44		53	
咽喉乾燥					1	1.5				
鼻閉	1	1.4			1	1.5				
鼻咽頭炎			1	1.4						
鼻炎 NOS					1	1.5				
皮膚および皮下組織障害	1	1.4	2	2.8	2	3.0	2	2.8		
発疹 NOS	1	1.4	1	1.4	1	1.5	1	1.4		
うっ滞性皮膚炎					1	1.5				
多汗			1	1.4			1	1.4		
血管障害			1	1.4			1	1.4		
ほてり NOS			1	1.4						
低血圧 NOS							1	1.4		

MedDRA/J ver.5.1
添付資料 5.3.5.1.10 End-of-text Table 18.3 引用

(3) 死亡

死亡した被験者はいなかった。

(4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、プラセボ群 11.1%（8/72 名）、ルラシドン 20 mg/日群 7.0%（5/71 名）、ルラシドン 40 mg/日群 14.9%（10/67 名）、ルラシドン 80 mg/日群 5.6%（4/71 名）、ハロペリドール群 8.3%（6/72 名）に発現した（表 2.7.6.41-10）。なお治験薬投与前に、ルラシドン 20 mg/日群 1 名で血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加が発現した。

表 2.7.6.41-10　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

被験者番号	年齢/性別	事象名	発現日 a)	関連性
Placebo				
[redacted]	2[redacted]/M	自殺念慮	8	多分関連なし
[redacted]	4[redacted]/M	激越	30	関連なし
[redacted]	4[redacted]/M	精神病増悪	34	多分関連なし
[redacted]	3[redacted]/M	精神病増悪	33	関連なし
[redacted]	2[redacted]/M	精神症状 NOS	29	多分関連なし
[redacted]	4[redacted]/F	精神分裂病 NOS	51	関連なし
[redacted]	4[redacted]/M	大発作痙攣	4	関連あるかもしれない
[redacted]	2[redacted]/M	精神病増悪	42	関連あるかもしれない
LUR 20 mg/日				
[redacted]	4[redacted]/F	自殺念慮	24	関連なし
[redacted]	3[redacted]/M	精神分裂病 NOS 増悪	35	関連なし
[redacted]	5[redacted]/M	精神分裂病 NOS	36	関連なし
		精神分裂病 NOS	63	関連なし
[redacted]	3[redacted]/M	多物質依存	24	関連なし
[redacted]	4[redacted]/F	子宮類線維症	16	関連なし
LUR 40 mg/日				
[redacted]	3[redacted]/M	精神病増悪	8	関連なし
[redacted]	5[redacted]/M	精神病増悪	2	関連なし
[redacted]	5[redacted]/F	妄想症の増悪	31	多分関連なし
[redacted]	4[redacted]/F	精神分裂病 NOS 増悪	43	関連なし
[redacted]	3[redacted]/F	精神病増悪	29	関連なし
[redacted]	3[redacted]/M	自殺念慮	20	関連なし
[redacted]	4[redacted]/M	精神病増悪	30	多分関連なし
[redacted]	6[redacted]/M	精神障害 NOS	28	多分関連なし

表 2.7.6.41-10　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

被験者番号	年齢/性別	事象名	発現日 a)	関連性
[redacted]	4[redacted]/M	妄想性障害、被害型	27	関連なし
[redacted]	5[redacted]/M	アカシジア	63	関連なし
LUR 80 mg/日				
[redacted]	3[redacted]/M	精神病増悪	67	関連なし
[redacted]	4[redacted]/M	精神病増悪	33	多分関連なし
[redacted]	4[redacted]/M	精神病増悪	30	関連なし
[redacted]	4[redacted]/M	不安増悪	25	多分関連あり
HAL 10 mg/日				
[redacted]	1[redacted]/F	精神病増悪	17	関連なし
[redacted]	4[redacted]/F	精神病増悪	37	関連なし
[redacted]	4[redacted]/M	精神分裂病 NOS 増悪	50	関連なし
[redacted]	5[redacted]/M	不安増悪	26	関連なし
		自殺念慮	26	関連なし
		精神病増悪	28	関連なし
[redacted]	2[redacted]/M	故意の自傷行為	30	関連なし
[redacted]	4[redacted]/F	異常行動 NOS	24	多分関連なし

a)　投与開始日を 1 日目とした。
添付資料 5.3.5.1.10 Table 9.2.2.1、End-of-text Table 18.5、Section 13 Subject Narratives 引用

重篤な有害事象の詳細を 2.7.6 別添に示した。

41.4.2 安全性に関連する他の観察項目

プロラクチンの推移を表 2.7.6.41-11 に示した。投与終了時のプロラクチンは、プラセボ群と比ベルラシドン各群でベースラインからわずかに増加し、80 mg/日群で他の 2 用量群よりも増加の程度は大きかったが、ハロペリドール群よりは小さかった。

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

表 2.7.6.41-11　プロラクチンの推移（ng/mL）（LOCF、安全性解析対象集団）

	Placebo N=69	LUR 20 mg/日 N=65	LUR 40 mg/日 N=60	LUR 80 mg/日 N=65	HAL 10 mg/日 N=60
ベースラインの平均値（SD）	14.0 (10.05)	12.2 (8.75)	17.5 (15.87)	12.7 (9.75)	13.6 (14.64)
Day 42 平均値（LOCF）（SD）	11.3 (9.75)	17.5 (27.65)	21.1 (24.95)	20.0 (25.36)	31.7 (36.39)
ベースラインからの変化量（SD）	−2.8 (9.09)	4.9 (26.92)	4.0 (24.98)	7.2 (24.13)	19.7 (32.96)

添付資料 5.3.5.1.10 Table 9.3.3、End-of-text Table 23.1 引用

体重は 80 mg/日群ではやや増加した以外はほとんど変化せず、血圧はいずれの群も臨床的に問題となる変動を示さなかった。また、ルラシドン各群の抗パーキンソン病薬併用割合はハロペリドール群と比べて低く、最も高かった 80 mg/日群でもプラセボ群と同程度であった。ECG パラメータには特に変動はみられなかった。

錐体外路症状の指標である AIMS、BAS、SAS については、ハロペリドール群はベースラインからの BPRS 合計スコア変化量にプラセボ群と有意な差が認められた時点があったのに対して、ルラシドン各群はプラセボ群との間に有意な差はなかった。

眼科検査（眼底検査及び細隙灯顕微鏡検査）で臨床上重要な所見はなかった。

41.5 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 20、40、80 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。356 名が無作為割付けされ、349 名が ITT となった。

- 主要評価項目である投与終了時（LOCF）のベースラインからの BPRS 合計スコア変化量はプラセボ群が−7.9、ルラシドン 20 mg/日群が−5.0、ルラシドン 40 mg/日群が−5.2、ルラシドン 80 mg/日群が−8.0、ハロペリドール群が−9.8 で、ルラシドンの各群及びハロペリドール群とプラセボ群との間に有意な差はなかった。
- 主要評価項目と副次的評価項目のいずれについても、プラセボと比較してハロペリドールの効果を検出できなかったことから、ルラシドンの有効性について評価・結論できないと判断した。
- 有害事象の発現割合はいずれの群も約 75～90%であった。アカシジア及び鎮静はルラシドンの投与量が高いほど発現割合が高くなった。死亡は認められず、重篤な有害事象はプラセボ群 8 名、ルラシドン 20 mg/日群 5 名、ルラシドン 40 mg/日群 10 名、ルラシドン 80 mg/日群 4 名、ハロペリドール群 6 名に発現した。そのうち、プラセボ群の大発作痙攣及び精神病増悪、及びルラシドン 80 mg/日群の不安増悪については、治験薬との因果関係が否定できなかった。
- 有害事象による中止はプラセボ群よりルラシドン 40 mg/日群、ルラシドン 80 mg/日群及びハロペリドール群で多かった。
- 錐体外路症状の指標である AIMS、BAS 及び SAS については、ハロペリドール群はベースラインからの BPRS 合計スコア変化量にプラセボ群と有意な差が認められた時点があったのに対して、ルラシドン各群はプラセボ群と有意な差はなかった。
- 投与終了時のプロラクチンは、ルラシドン各群でベースラインからわずかに増加したが、増加の程度はハロペリドール群より小さかった。
- 耐糖能及び脂質代謝に関連する臨床検査項目に特に変動はみられず、糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡など耐糖能異常に起因する有害事象は発現しなかった。

- 体重は 80 mg/日群ではやや増加した以外はほとんど変化しなかった。

42. 海外 P2b 継続長期試験（P2E-G174）

参考資料 5.3.5.1.11-S

42.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。本試験は、先行する二重盲検試験である P2-G049 試験を完了した被験者を対象に行った。

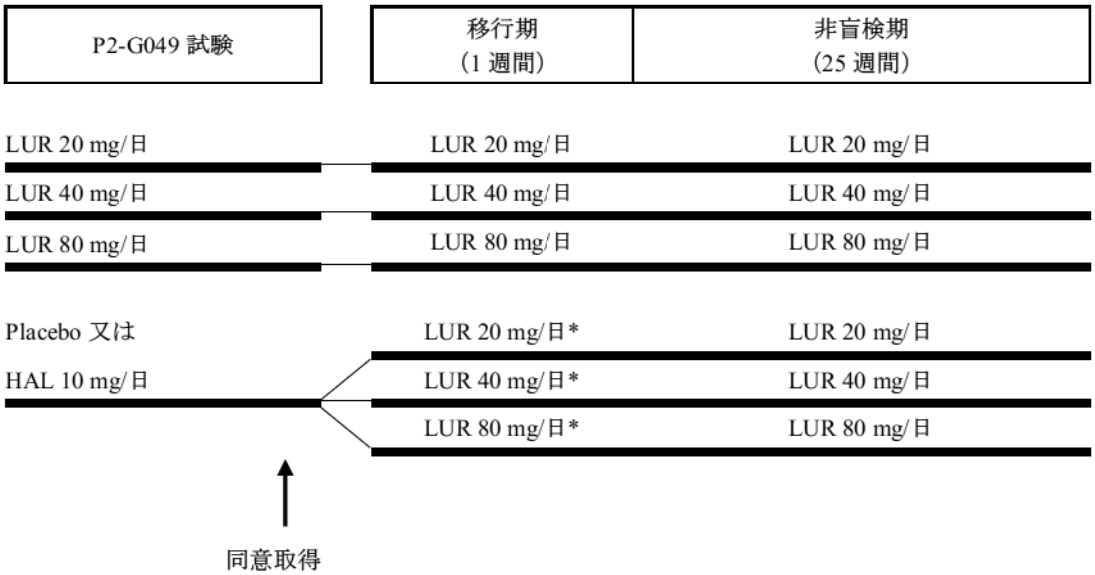
試験の目的

本試験の主要目的は、統合失調症患者にルラシドンの 3 用量（20、40、80 mg）を長期間投与したときの安全性及び忍容性を、有害事象の発現割合、錐体外路症状（AIMS、BAS 及び SAS を用いて評価）、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査値、眼底検査、細隙燈顕微鏡検査、骨代謝回転（骨に対する副作用の代替指標）により評価することである。

試験デザイン

多施設共同、無対照、無作為化、非盲検（投与量は盲検）、固定用量

図 2.7.6. 42-1　治験のフローチャート



* P2-G049 試験でハロペリドール（HAL）10 mg/日を投与された被験者は、Day 1 にハロペリドール 5 mg/日、Day 2 にプラセボを投与し、Day 3 からルラシドン（LUR）の投与を開始した。

(1) 移行期（1 週間）

P2-G049 試験でルラシドンを投与された被験者には、同用量のルラシドン（20、40 又は 80 mg/日）を投与した。P2-G049 試験でプラセボ又はハロペリドール 10 mg/日のいずれかを投与された被験者は、ルラシドン 20、40、80 mg/日群のいずれかに無作為に割り付けた。なお、P2-G049 試験でハロペリドール 10 mg/日を投与された被験者は、Day 1 にハロペリドール 5 mg/日、Day 2 にプラセボを投与し、Day 3 からルラシドンの投与を開始した。

(2) **非盲検期（25 週間）**

非盲検下（投与量は盲検）でルラシドン 20、40 又は 80 mg/日を投与した。

対象

P2-G049 試験を完了した統合失調症患者

【選択基準】

1) 本人又は代諾者のいずれか又は両方から文書で同意が得られた者
2) P2-G049 試験の組み入れ基準を満たした者
3) P2-G049 試験を完了した者

【除外基準】

1) P2-G049 試験期間中に発現した有害事象のために、ルラシドンの継続投与をすべきでないと治験担当医師により臨床的に判断された者
2) P2-G049 試験期間中に、治験担当医師が重大と判断する治験実施計画書違反があった者
3) ベースライン時（Day 0、P2-G049 試験の最終来院時）の尿中薬物検査で、処方されていないコカイン、バルビツール酸塩、アンフェタミン、ベンゾジアゼピン、アヘンが陽性である者。アルコール、麻薬又は処方された薬剤が陽性の場合は、メディカルモニターと協議して組み入れの可否を決定した。
4) ベースライン時の血中プロラクチン濃度が 200 ng/mL 以上の者
5) ベースライン時の尿妊娠検査が陽性である女性、妊娠の可能性があり、適切な避妊を行っていない女性。閉経後 1 年未満、又は避妊手術（子宮摘出、卵巣摘除、切除を伴う両側卵管結紮術）を受けていない場合、治験期間中の適切な避妊（以下のいずれかを継続して使用）を必須とした。
   - ノルプラント®
   - 酢酸メドロキシプロゲステロンの注射
   - 経口避妊薬
   - 二重バリア法（例：コンドームと殺精子薬の併用）

目標被験者数

本試験はルラシドンを非盲検下で継続投与したときの安全性及び忍容性を検討する試験であるため、統計学的手法による被験者数の設定は行わなかった。

治験薬

ルラシドン 20 mg 錠：1 錠中にルラシドン 20 mg を含有する錠剤

ルラシドンプラセボ錠：ルラシドン 20 mg 錠と識別不能な錠剤

ハロペリドールカプセル：1 錠中にハロペリドール 5 mg を含有する錠剤を入れたカプセル

ハロペリドールプラセボカプセル：ハロペリドールカプセルと識別不能なカプセル

用法・用量

移行期：

- ルラシドン 20 mg/日群：ルラシドン 20 mg を 1 日 1 回朝食後に 1 週間経口投与
- ルラシドン 40 mg/日群：ルラシドン 40 mg を 1 日 1 回朝食後に 1 週間経口投与
- ルラシドン 80 mg/日群：ルラシドン 80 mg を 1 日 1 回朝食後に 1 週間経口投与

ただし、P2-G049 試験でハロペリドール 10 mg/日を投与された被験者には、Day 1 にハロペリドール 5 mg/日、Day 2 にプラセボを投与し、Day 3 からルラシドンの投与を開始した。

非盲検期：

- ルラシドン 20 mg/日群：ルラシドン 20 mg を 1 日 1 回朝食後に 25 週間経口投与
- ルラシドン 40 mg/日群：ルラシドン 40 mg を 1 日 1 回朝食後に 25 週間経口投与
- ルラシドン 80 mg/日群：ルラシドン 80 mg を 1 日 1 回朝食後に 25 週間経口投与

併用治療

(1) 併用禁止

治験期間（移行期及び非盲検期）を通して次の薬剤の併用を禁止した。

- 他の抗精神病薬
- ケトコナゾールなどの CYP3A4 阻害剤

(2) 併用制限

- 慢性疾患の治療の目的でベースラインまで投与した向精神薬（又は、向精神薬と同じ作用を有する非向精神薬）以外の薬剤は、スクリーニング前 30 日間の用法・用量が一定であれば二重盲検期での併用を可とし、治験期間中は用法・用量を変更しないこととした。

観察、検査項目及び実施時期

表 2.7.6. 42-1　調査、観察、検査項目及び時期

	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	移行期		非盲検期												
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Day	0	3	7	14	28	42	56	70	84	98	112	126	140	154	168	182/中止時
同意取得	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	X	X
眼底検査、細隙燈顕微鏡検査	X									X						X
臨床検査	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X
プロラクチン	X		X	X		X		X		X		X		X		X
尿妊娠検査	X			X	X		X		X		X		X		X	
尿中薬物検査	X															
PTH	X									X						X
エストラジオール/テストステロン	X									X						X
HbA1c	X									X						X
骨代謝マーカー測定	X					X				X				X		X
12 誘導心電図検査	X		X	X		X				X						X
AIMS、BAS 及び SAS	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X
血清中 LUR 濃度測定	X						X				X				X	X*
CGI-S	X			X	X		X		X		X		X		X	X
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
服薬遵守状況			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の処方	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

投与開始日を Day 1 とした。
*Day 168 以前に試験を中止した場合にのみ中止時点で実施した。

安全性評価

- AIMS：異常不随意運動について、10 項目を 0～4 の 5 段階で、2 項目を Yes/No の 2 段階で評価した。
- BAS：3 項目のアカシジアの重症度を 0～3 の 4 段階で、全般重症度を 0～5 の 6 段階で評価した。
- SAS：10 項目の錐体外路症状の重症度を 0～4 の 5 段階で評価した。
- 有害事象：発現した有害事象について、事象名、発現時期、重篤性、重症度、処置、転帰、治験薬との関連性を評価した。
- CGI-S：精神疾患の重症度を 1～7 の 7 段階で評価した。
- 12 誘導心電図検査：中央検査機関で、以下の項目を評価及び解析した。
  心電図所見の正常・異常判定
  心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 時間、QTc 間隔）

評価項目

(1) 安全性

- 有害事象
- 臨床検査、体重及びバイタルサイン
- AIMS、BAS、SAS、CGI-S
- 12 誘導心電図検査
- 眼科検査（眼底検査、細隙燈顕微鏡検査）
- 診察

解析方法

(1) 安全性解析対象集団

治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者集団。

(2) 安全性評価項目

- 有害事象は、Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）Version 5.1 を用いて System Organ Class（SOC）別、Preferred Term（PT）別に解析・集計した。
- 臨床検査値、心電図及びバイタルサインを要約した。
- AIMS、BAS、SAS、CGI-S のベースラインからの変化量を要約した。
- 血清中ルラシドン濃度及び代謝物濃度を要約した。

(3) 有意水準

有意水準は設定しなかった。

実施国及び実施医療機関

米国の 26 医療機関

試験期間

2002 年 10 月～2003 年 11 月

42.2 治験対象被験者

42.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.42-2 に示した。本試験には 98 名が登録し、合計 98 名（ルラシドン 20 mg/日群 32 名、ルラシドン 40 mg/日群 33 名、ルラシドン 80 mg/日群 33 名）に治験薬が投与された。完了したのはルラシドン 20 mg/日群 13 名（40.6%）、ルラシドン 40 mg/日群 19 名（57.6%）、ルラシドン 80 mg/日群 11 名（33.3%）であった。中止したのは、それぞれ 19 名（59.4%）、14 名（42.4%）、22 名（66.7%）で、中止理由で最も多かったのはルラシドン 20 mg/日群及びルラシドン 40 mg/日群では有害事象、ルラシドン 80 mg/日群は同意の撤回であった。

表 2.7.6.42-2　被験者の内訳

	LUR 20 mg		LUR 40 mg		LUR 80 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
非盲検試験に登録	32	(100.0)	33	(100.0)	33	(100.0)
治験薬投与	32	(100.0)	33	(100.0)	33	(100.0)
完了	13	(40.6)	19	(57.6)	11	(33.3)
中止	19	(59.4)	14	(42.4)	22	(66.7)
有害事象	6	(18.8)	7	(21.2)	4	(12.1)
同意の撤回	3	(9.4)	2	(6.1)	7	(21.2)
治験実施計画書違反	3	(9.4)	0	(0.0)	2	(6.1)
効果不十分	2	(6.3)	0	(0.0)	3	(9.1)
追跡できず	2	(6.3)	4	(12.1)	4	(12.1)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
その他 [a)]	3	(9.4)	1	(3.0)	2	(6.1)

a) 20 mg/日群：服薬遵守違反 2 名、治験担当医師の判断 1 名
40 mg/日群：加療入院のため 1 名（高架道路からの落下による入院）
80 mg/日群：治験担当医師の移動に伴う中止 2 名

添付資料 5.3.5.1.11 Table 7.1.1 引用

42.2.2 解析対象集団

本試験に登録した合計 98 名（ルラシドン 20 mg/日群 32 名、ルラシドン 40 mg/日群 33 名、ルラシドン 80 mg/日群 33 名）が安全性解析対象集団となった（表 2.7.6.42-3）。

表 2.7.6.42-3　解析対象集団の内訳

	LUR 20 mg		LUR 40 mg		LUR 80 mg	
無作為割付け	32		33		33	
安全性	32	(100.0%)	33	(100.0%)	33	(100.0%)
完了	13	(40.6%)	19	(57.6%)	11	(33.3%)

添付資料 5.3.5.1.11 Table7.4.1 引用

42.2.3 被験者背景

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.42-4 に示した。いずれの群でも男性の割合が高かった。ルラシドン 80 mg/日群では、女性及び白人の割合が低く、ヒスパニック系の割合が高かった。

表 2.7.6.42-4　人口統計学及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

		LUR 20 mg N=32	LUR 40 mg N=33	LUR 80 mg N=33
性別	男	21 (65.6)	21 (63.6)	28 (84.8)
	女	11 (34.4)	12 (36.4)	5 (15.2)
年齢（歳）	Mean	40.8	42.2	40.8
	SD	7.8	12.4	10.7
	Min	25	20	22
	Max	60	63	59
体重（kg）	Mean	83.4	84.7	90.7
	SD	23.9	18.3	20.5
人種	Caucasian	19 (59.4)	17 (51.5)	11 (33.3)
	Black	10 (31.3)	13 (39.4)	15 (45.5)
	Asian	2 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.0)
	Hispanic	1 (3.1)	1 (3.0)	5 (15.2)
	Other	0 (0.0)	2 (6.1)	1 (3.0)

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.11 Table7.5.1、End-of-text Table 5 引用

42.2.4 投与期間

投与期間を表 2.7.6. 42-5 に示した。投与期間はルラシドン 20、40、80 mg/日群でそれぞれ 98.4 ± 78.2 日（平均値±標準偏差、以下同様）、135.6 ± 65.8 日、93.1 ± 75.3 日であった。ルラシドン 20 及び 80 mg/日群では約半数が投与日数は 84 日以内であった。一方、ルラシドン 40 mg/日群では半数超が 189 日間にわたり投与された。

表 2.7.6. 42-5　投与期間（安全性解析対象集団）

投与期間	LUR 20 mg N=32	LUR 40 mg N=33	LUR 80 mg N=33
Day 1 – 7	31 (96.9)	32 (97.0)	32 (97.0)
Day 1 – 14	29 (90.6)	31 (93.9)	29 (87.9)
Day 1 – 28	25 (78.1)	30 (90.9)	25 (75.8)
Day 1 – 42	21 (65.6)	29 (87.9)	21 (63.6)
Day 1 – 56	18 (56.3)	25 (75.8)	20 (60.6)
Day 1 – 70	17 (53.1)	25 (75.8)	18 (54.5)
Day 1 – 84	16 (50.0)	24 (72.7)	16 (48.5)
Day 1 – 98	15 (46.9)	24 (72.7)	15 (45.5)
Day 1 – 112	15 (46.9)	22 (66.7)	14 (42.4)
Day 1 – 126	15 (46.9)	22 (66.7)	13 (39.4)
Day 1 – 140	14 (43.8)	21 (63.6)	12 (36.4)
Day 1 – 154	13 (40.6)	20 (60.6)	12 (36.4)
Day 1 – 168	13 (40.6)	20 (60.6)	12 (36.4)
Day 1 – 189	13 (40.6)	19 (57.6)	11 (33.3)
Mean (SD)（日）	98.4 (78.2)	135.6 (65.8)	93.1 (75.3)
Min-Max（日）	1 – 189	6 – 189	7 – 189

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.11 Table7.3.1.1 引用

42.3 有効性

本試験では有効性は評価しなかった。

42.4 安全性

42.4.1 有害事象

有害事象と治験薬との関連性を「関連あり（definitely）」「多分関連あり（probably）」「関連あるかもしれない（possibly）」「多分関連なし（unlikely）」「関連なし（unrelated）」の 5 段階で判定した。このうち、「関連あり」「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定されたものを副作用とした。

(1) 概要

無作為割付けされ、治験薬が投与された合計 98 名が安全性の解析対象となった。

有害事象の発現状況を表 2.7.6.42-6 に示した。有害事象はルラシドン 20 mg/日群では 65.6%（21/32 名）に 96 件、ルラシドン 40 mg/日群では 78.8%（26/33 名）に 132 件、ルラシドン 80 mg/日群では 69.7%（23/33 名）に 83 件発現した。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 20 mg/日群では 12.5%（4 名）、ルラシドン 40 mg/日群では 21.2%（7 名）、ルラシドン 80 mg/日群では 15.1%（5 名）に発現した。そのうち、ルラシドン 20 mg/

日群 1 名の精神分裂病 NOS 増悪は、治験薬との因果関係が否定できなかった。

有害事象により投与を中止したのは、ルラシドン 20 mg/日群では 18.8%（6 名）、ルラシドン 40 mg/日群では 24.2%（8 名）、ルラシドン 80 mg/日群では 15.1%（5 名）であった。

表 2.7.6.42-6　有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

		LUR 20 mg N=32	LUR 40 mg N=33	LUR 80 mg N=33
有害事象	n（%）	21 (65.6)	26 (78.8)	23 (69.7)
	件数	96	132	83
死亡	n（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	n（%）	4 (12.5)	7 (21.2)	5 (15.1)
中止に至った有害事象	n（%）	6 (18.8)	8 (24.2)	5 (15.1)
副作用	n（%）	11 (34.4)	16 (48.5)	13 (39.4)
	件数	29	47	41

添付資料 5.3.5.1.11 End-of text Table14.1、14.3 引用

(2) 有害事象

有害事象を表 2.7.6.42-7 に、副作用を表 2.7.6.42-8 に示した。発現割合が高かった有害事象は、ルラシドン 20 mg/日群では頭痛（15.6%）、上気道感染 NOS、自殺念慮、鼻咽頭炎（9.4%）、ルラシドン 40 mg/日群では浮動性めまい（18.2%）、頭痛（15.2%）、鎮静、精神病増悪、鼻咽頭炎（12.1%）、ルラシドン 80 mg/日群では頭痛（15.2%）、うつ病（12.1%）、悪心、嘔吐 NOS、咽頭炎（9.1%）であった。アカシジアの発現割合に、ルラシドンの投与量による差はなかった（各群の発現割合は 6.1～9.1%）。なお、アカシジア以外では明確な錐体外路症状（ジストニーなど）は認められなかった。