表 2.7.6.42-7　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| | LUR 20 mg N=32 | | LUR 40 mg N=33 | | LUR 80 mg N=33 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC/PT | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 21 | 65.6 | 26 | 78.8 | 23 | 69.7 |
| 心臓障害 | 2 | 6.3 | 2 | 6.1 | 2 | 6.1 |
| 第一度房室ブロック | 1 | 3.1 | | | 1 | 3.0 |
| 僧帽弁閉鎖不全症 | | | 1 | 3.0 | | |
| 洞性頻脈 | | | 1 | 3.0 | 1 | 3.0 |
| 頻脈 NOS | 1 | 3.1 | | | | |
| 三尖弁閉鎖不全症 | | | 1 | 3.0 | | |
| 耳および迷路障害 | | | 2 | 6.1 | 1 | 3.0 |
| 耳垢栓塞 | | | | | 1 | 3.0 |
| 耳痛 | | | 2 | 6.1 | | |
| 眼障害 | 1 | 3.1 | 3 | 9.1 | | |
| 白内障 | | | 1 | 3.0 | | |
| 眼痛 | | | 2 | 6.1 | | |
| 眼球回旋 | 1 | 3.1 | | | | |
| 胃腸障害 | 7 | 21.9 | 13 | 39.4 | 8 | 24.2 |
| 便秘 | | | 2 | 6.1 | 1 | 3.0 |
| 下痢 NOS | 2 | 6.3 | 1 | 3.0 | | |
| 口内乾燥 | | | | | 2 | 6.1 |
| 消化不良 | 2 | 6.3 | 2 | 6.1 | 1 | 3.0 |
| 胃腸炎 NOS | 1 | 3.1 | 1 | 3.0 | | |
| 歯肉炎 | 1 | 3.1 | | | | |
| 悪心 | 1 | 3.1 | 3 | 9.1 | 3 | 9.1 |
| 流涎過多 | 1 | 3.1 | 2 | 6.1 | | |
| 舌痙攣 | | | 1 | 3.0 | | |
| 歯痛 | 1 | 3.1 | 3 | 9.1 | 2 | 6.1 |
| 嘔吐 NOS | 2 | 6.3 | 2 | 6.1 | 3 | 9.1 |
| 嘔吐増悪 | 1 | 3.1 | | | | |
| 全身障害および投与局所様態 | 4 | 12.5 | 5 | 15.2 | 5 | 15.2 |
| 状態悪化 | | | | | 1 | 3.0 |
| 転倒 | 2 | 6.3 | | | | |
| 疲労 | 1 | 3.1 | | | 2 | 6.1 |
| インフルエンザ様疾患 | 1 | 3.1 | 2 | 6.1 | | |
| 嗜眠 | | | 1 | 3.0 | | |
| 末梢性浮腫 | | | 1 | 3.0 | | |
| 疼痛 NOS | | | | | 1 | 3.0 |
| 発熱 | 1 | 3.1 | 1 | 3.0 | 1 | 3.0 |
| 免疫系障害 | | | | | 2 | 6.1 |
| 季節性アレルギー | | | | | 2 | 6.1 |
| 感染症および寄生虫症 | 4 | 12.5 | 5 | 15.2 | 2 | 6.1 |
| 急性気管支炎 NOS | | | | | 1 | 3.0 |

表 2.7.6.42-7 個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| | LUR 20 mg N=32 | | LUR 40 mg N=33 | | LUR 80 mg N=33 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC/PT | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 21 | 65.6 | 26 | 78.8 | 23 | 69.7 |
| 耳の感染症 NOS | | | 1 | 3.0 | | |
| 麦粒腫 | 1 | 3.1 | | | | |
| 外耳炎 NOS | | | | | 1 | 3.0 |
| 中耳炎 NOS | | | | | 1 | 3.0 |
| 歯感染 | | | 1 | 3.0 | | |
| 上気道感染 NOS | 3 | 9.4 | 1 | 3.0 | 1 | 3.0 |
| 尿路感染 NOS | 1 | 3.1 | 3 | 9.1 | | |
| 膣感染 NOS | 1 | 3.1 | | | | |
| 膣真菌症 NOS | 1 | 3.1 | 1 | 3.0 | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2 | 6.3 | 1 | 3.0 | 1 | 3.0 |
| 関節脱臼 | 1 | 3.1 | | | | |
| 関節捻挫 | | | 1 | 3.0 | 1 | 3.0 |
| 皮膚裂傷 | 2 | 6.3 | | | | |
| 熱傷 | 1 | 3.1 | | | | |
| 臨床検査 | 4 | 12.5 | 4 | 12.1 | 7 | 21.2 |
| 血中コレステロール増加 | | | 1 | 3.0 | | |
| 血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加 | 2 | 6.3 | 1 | 3.0 | 1 | 3.0 |
| 血圧上昇 | | | 2 | 6.1 | | |
| 血中トリグリセリド増加 | | | | | 1 | 3.0 |
| 心電図 R 波上昇不良 | | | | | 1 | 3.0 |
| 肝機能検査 NOS 異常 | 1 | 3.1 | | | | |
| 体重減少 | 1 | 3.1 | 1 | 3.0 | 2 | 6.1 |
| 体重増加 | 1 | 3.1 | | | 2 | 6.1 |
| 代謝および栄養障害 | 1 | 3.1 | 1 | 3.0 | 3 | 9.1 |
| 食欲不振 | | | | | 1 | 3.0 |
| 食欲減退 NOS | | | 1 | 3.0 | 1 | 3.0 |
| 食欲亢進 NOS | 1 | 3.1 | | | | |
| 高血糖 NOS | | | | | 1 | 3.0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 | 12.5 | 8 | 24.2 | 4 | 12.1 |
| 関節痛 | 1 | 3.1 | 3 | 9.1 | | |
| 背部痛 | 1 | 3.1 | 3 | 9.1 | | |
| 背部痛増悪 | 1 | 3.1 | | | | |
| 関節硬直 | | | 1 | 3.0 | | |
| 筋固縮 | | | | | 1 | 3.0 |
| 筋硬直 | 1 | 3.1 | | | | |
| 筋緊張 | | | | | 1 | 3.0 |
| 筋骨格痛 | | | 1 | 3.0 | | |
| 筋骨格硬直 | | | | | 2 | 6.1 |

表 2.7.6.42-7　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| | LUR 20 mg N=32 | | LUR 40 mg N=33 | | LUR 80 mg N=33 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC/PT | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 21 | 65.6 | 26 | 78.8 | 23 | 69.7 |
| 筋痛 | | | 1 | 3.0 | | |
| 四肢痛 | | | 2 | 6.1 | | |
| 末梢腫脹 | | | 1 | 3.0 | | |
| 横紋筋融解 | 1 | 3.1 | | | | |
| 神経系障害 | 9 | 28.1 | 17 | 51.5 | 10 | 30.3 |
| アカシジア | 2 | 6.3 | 3 | 9.1 | 2 | 6.1 |
| 浮動性めまい | 2 | 6.3 | 6 | 18.2 | 1 | 3.0 |
| 味覚異常 | | | | | 1 | 3.0 |
| ジスキネジー | | | 2 | 6.1 | 2 | 6.1 |
| 錐体外路疾患 | | | | | 1 | 3.0 |
| 頭痛 | 5 | 15.6 | 5 | 15.2 | 5 | 15.2 |
| 感覚減退 | | | 1 | 3.0 | | |
| 小発作てんかん | | | 1 | 3.0 | | |
| 鎮静 | | | 4 | 12.1 | 1 | 3.0 |
| 傾眠 | 2 | 6.3 | 1 | 3.0 | 2 | 6.1 |
| 遅発性ジスキネジー | | | 1 | 3.0 | 1 | 3.0 |
| 振戦 | 2 | 6.3 | | | | |
| 開口障害 | | | | | 1 | 3.0 |
| 精神障害 | 12 | 37.5 | 12 | 36.4 | 11 | 33.3 |
| 激越 | 1 | 3.1 | 1 | 3.0 | 1 | 3.0 |
| 激越の増悪 | | | 1 | 3.0 | | |
| 不安 | | | 1 | 3.0 | | |
| 不安増悪 | | | 2 | 6.1 | | |
| 錯乱状態 | | | | | 1 | 3.0 |
| 抑うつ気分 | 2 | 6.3 | | | 1 | 3.0 |
| うつ病 | 1 | 3.1 | | | 4 | 12.1 |
| 薬物依存 | | | | | 1 | 3.0 |
| 幻聴 | 1 | 3.1 | 1 | 3.0 | | |
| 混合性幻覚 | | | 1 | 3.0 | | |
| 不眠症 | 2 | 6.3 | 1 | 3.0 | 1 | 3.0 |
| 不眠増悪 | 1 | 3.1 | | | | |
| 故意の自傷行為 | | | 1 | 3.0 | 1 | 3.0 |
| リビドー亢進 | | | 1 | 3.0 | | |
| 外見に対する無関心 | | | | | 1 | 3.0 |
| 悪夢 | | | 1 | 3.0 | 1 | 3.0 |
| 精神病増悪 | 1 | 3.1 | 4 | 12.1 | | |
| 落ち着きのなさ | 1 | 3.1 | | | | |
| 精神分裂病 NOS | 1 | 3.1 | 1 | 3.0 | 2 | 6.1 |
| 精神分裂病 NOS 増悪 | 1 | 3.1 | | | | |

表 2.7.6.42-7　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| | LUR 20 mg N=32 | | LUR 40 mg N=33 | | LUR 80 mg N=33 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC/PT | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 21 | 65.6 | 26 | 78.8 | 23 | 69.7 |
| 自殺念慮 | 3 | 9.4 | | | 1 | 3.0 |
| 自殺企図 | 1 | 3.1 | | | | |
| 腎および尿路障害 | 2 | 6.3 | 1 | 3.0 | 1 | 3.0 |
| 膀胱痛 | 1 | 3.1 | | | | |
| 血尿 | 1 | 3.1 | | | | |
| 蛋白尿 | 1 | 3.1 | | | | |
| ストレス性尿失禁 | | | | | 1 | 3.0 |
| 尿失禁 | | | 1 | 3.0 | | |
| 生殖系および乳房障害 | | | 1 | 3.0 | | |
| 月経過多 | | | 1 | 3.0 | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 | 12.5 | 10 | 30.3 | 3 | 9.1 |
| 気管支痙攣 NOS | | | 1 | 3.0 | | |
| 咳嗽 | 2 | 6.3 | 2 | 6.1 | | |
| 鼻閉 | | | 1 | 3.0 | 1 | 3.0 |
| 鼻咽頭炎 | 3 | 9.4 | 4 | 12.1 | | |
| 咽頭炎 | | | 1 | 3.0 | 3 | 9.1 |
| 後鼻漏 | | | 1 | 3.0 | | |
| 肺高血圧症 NOS | | | 1 | 3.0 | | |
| 鼻漏 | | | 1 | 3.0 | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 | 3.1 | 1 | 3.0 | 1 | 3.0 |
| 皮膚乾燥 | | | 1 | 3.0 | | |
| 紅斑 | | | | | 1 | 3.0 |
| 皮膚刺激 | 1 | 3.1 | | | | |
| 血管障害 | 1 | 3.1 | | | | |
| 高血圧 NOS | 1 | 3.1 | | | | |

MedDRA/J ver. 5.1
添付資料 5.3.5.1.11 End-of-text Table 14.1 引用

表 2.7.6.42-8　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）

| | LUR 20 mg N=32 | | LUR 40 mg N=33 | | LUR 80 mg N=33 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC/PT | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 11 | 34.4 | 16 | 48.5 | 13 | 39.4 |
| 心臓障害 | 1 | 3.1 | | | 2 | 6.1 |
| 第一度房室ブロック | | | | | 1 | 3.0 |
| 洞性頻脈 | | | | | 1 | 3.0 |
| 頻脈 NOS | 1 | 3.1 | | | | |
| 眼障害 | 1 | 3.1 | 1 | 3.0 | | |
| 白内障 | | | 1 | 3.0 | | |
| 眼球回旋 | 1 | 3.1 | | | | |
| 胃腸障害 | 1 | 3.1 | 7 | 21.2 | 4 | 12.1 |
| 便秘 | | | | | 1 | 3.0 |
| 口内乾燥 | | | | | 2 | 6.1 |
| 消化不良 | | | 1 | 3.0 | | |
| 悪心 | | | 3 | 9.1 | 2 | 6.1 |
| 流涎過多 | 1 | 3.1 | 2 | 6.1 | | |
| 舌痙攣 | | | 1 | 3.0 | | |
| 全身障害および投与局所様態 | 1 | 3.1 | 2 | 6.1 | 2 | 6.1 |
| 状態悪化 | | | | | 1 | 3.0 |
| 転倒 | 1 | 3.1 | | | | |
| 疲労 | | | | | 1 | 3.0 |
| 嗜眠 | | | 1 | 3.0 | | |
| 末梢性浮腫 | | | 1 | 3.0 | | |
| 臨床検査 | 3 | 9.4 | 2 | 6.1 | 5 | 15.2 |
| 血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加 | 2 | 6.3 | 1 | 3.0 | | |
| 心電図 R 波上昇不良 | | | | | 1 | 3.0 |
| 肝機能検査 NOS 異常 | 1 | 3.1 | | | | |
| 体重減少 | | | 1 | 3.0 | 2 | 6.1 |
| 体重増加 | 1 | 3.1 | | | 2 | 6.1 |
| 代謝および栄養障害 | 1 | 3.1 | | | 2 | 6.1 |
| 食欲不振 | | | | | 1 | 3.0 |
| 食欲減退 NOS | | | | | 1 | 3.0 |
| 食欲亢進 NOS | 1 | 3.1 | | | | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 | 3.1 | | | 3 | 9.1 |
| 筋緊張 | | | | | 1 | 3.0 |
| 筋骨格硬直 | | | | | 2 | 6.1 |
| 横紋筋融解 | 1 | 3.1 | | | | |
| 神経系障害 | 5 | 15.6 | 12 | 36.4 | 7 | 21.2 |
| アカシジア | 2 | 6.3 | 3 | 9.1 | 2 | 6.1 |
| 浮動性めまい | | | 4 | 12.1 | 1 | 3.0 |
| 味覚異常 | | | | | 1 | 3.0 |

表 2.7.6.42-8　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）

| | LUR 20 mg N=32 | | LUR 40 mg N=33 | | LUR 80 mg N=33 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC/PT | n | % | n | % | n | % |
| 合計 | 11 | 34.4 | 16 | 48.5 | 13 | 39.4 |
| ジスキネジー | | | 2 | 6.1 | 2 | 6.1 |
| 錐体外路疾患 | | | | | 1 | 3.0 |
| 頭痛 | 1 | 3.1 | 3 | 9.1 | | |
| 鎮静 | | | 3 | 9.1 | 1 | 3.0 |
| 傾眠 | 2 | 6.3 | | | 2 | 6.1 |
| 遅発性ジスキネジー | | | | | 1 | 3.0 |
| 振戦 | 2 | 6.3 | | | | |
| 開口障害 | | | | | 1 | 3.0 |
| 精神障害 | 4 | 12.5 | 3 | 9.1 | 5 | 15.2 |
| 激越 | 1 | 3.1 | 1 | 3.0 | 1 | 3.0 |
| 錯乱状態 | | | | | 1 | 3.0 |
| うつ病 | | | | | 3 | 9.1 |
| 不眠増悪 | 1 | 3.1 | | | | |
| リビドー亢進 | | | 1 | 3.0 | | |
| 外見に対する無関心 | | | | | 1 | 3.0 |
| 悪夢 | | | 1 | 3.0 | 1 | 3.0 |
| 落ち着きのなさ | 1 | 3.1 | | | | |
| 精神分裂病 NOS 増悪 | 1 | 3.1 | | | | |
| 腎および尿路障害 | 1 | 3.1 | | | 1 | 3.0 |
| 血尿 | 1 | 3.1 | | | | |
| 蛋白尿 | 1 | 3.1 | | | | |
| ストレス性尿失禁 | | | | | 1 | 3.0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | 1 | 3.0 |
| 紅斑 | | | | | 1 | 3.0 |
| 血管障害 | 1 | 3.1 | | | | |
| 高血圧 NOS | 1 | 3.1 | | | | |

MedDRA/J ver. 5.1
添付資料 5.3.5.1.11 End-of-text Table 14.3 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、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。

**表 2.7.6.42-9　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）**

| 投与群<br>被験者番号 | 年齢/性別 | 事象名 | 発現日 | 因果関係 |
|---|---|---|---|---|
| LUR 20 mg | | | | |
| [redacted] | 3[redacted]/M | 自殺念慮 | 60 | 多分関連なし |
| [redacted] | 4[redacted]/M | 精神分裂病 NOS 増悪 | 64 | 関連あるかもしれない |
| [redacted] | 4[redacted]/M | 精神病増悪 | 13 | 関連なし |
| [redacted] | 2[redacted]/M | 精神分裂病 NOS | 131 | 多分関連なし |
| LUR 40 mg | | | | |
| [redacted] | 2[redacted]/M | 故意の自傷行為 | 64 | 関連なし |
| [redacted] | 5[redacted]/M | 精神病増悪 | 33 | 多分関連なし |
| [redacted] | 2[redacted]/M | 精神病増悪 | 32 | 多分関連なし |
| [redacted] | 4[redacted]/F | 精神病増悪 | 3 | 関連なし |
| [redacted] | 5[redacted]/F | 精神分裂病 NOS | 165 | 多分関連なし |
| [redacted] | 2[redacted]/M | 転倒 | 133 | 多分関連なし |
| [redacted] | 5[redacted]/M | 精神病増悪 | 37 | 関連なし |
| LUR 80 mg | | | | |
| [redacted] | 2[redacted]/M | 故意の自傷行為 | 8 | 多分関連なし |
| [redacted] | 2[redacted]/M | 精神病増悪 | 40 | 関連なし |
| [redacted] | 4[redacted]/M | 自殺念慮 | 151 | 関連なし |
| [redacted] | 4[redacted]/M | 精神分裂病 NOS | 19 | 関連なし |
| [redacted] | 3[redacted]/M | 精神分裂病 NOS | 116 | 関連なし |

MedDRA/J ver.5.1
添付資料 5.3.5.1.11 Table 9.2.2.1、End-of-text Table 14.4、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。

### 42.4.2 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 2.7.6.42-10 に示した。投与終了時のプロラクチンは、40 mg/日群ではほとんど変化しなかったが、20 mg/日群及び 80 mg/日群ではベースラインに比べ減少し

た。

**表 2.7.6.42-10　プロラクチンの推移（ng/mL）（LOCF、安全性解析対象集団）**

| | | LUR 20 mg N=32 | LUR 40 mg N=33 | LUR 80mg N=33 |
|---|---|---|---|---|
| ベースライン | Mean（SD） | 16.2 (29.26) | 21.3 (24.47) | 21.8 (34.54) |
| Day 182（LOCF） | Mean（SD） | 11.7 (11.48) | 22.8 (30.25) | 15.9 (20.94) |
| ベースラインからの変化量 | Mean（SD） | -5.3 (29.08) | 0.2 (38.46) | -8.1 (42.78) |

添付資料 5.3.5.1.11 Table 9.3.3、End-of-text Table 19.1 引用

プロラクチン以外の臨床検査項目については、耐糖能（HbA1c）に関連する項目を含め、特に変動はみられなかった。また、バイタルサイン及びその他の項目については、12 誘導心電図パラメータを含め、特に変動はみられなかった。体重は 20 mg/日群及び 40 mg/日群ではやや減少したが、80 mg/日群ではほとんど変化しなかった。錐体外路症状の指標である AIMS、BAS、SAS については、いずれの群でもベースラインより悪化することはなかった。眼科検査（眼底検査及び細隙燈顕微鏡検査）及び骨代謝で臨床上重要な所見はなかった。

## 42.5 まとめ

P2-G049 試験を完了した統合失調症患者を対象として、ルラシドン 20、40、80 mg をそれぞれ 1 日 1 回 6 ヵ月間投与したときの安全性及び忍容性を評価した。98 名に治験薬が投与され、安全性解析対象となった。

- 有害事象の発現割合はいずれの群も約 65～80%の間にあった。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。死亡は認められず、重篤な有害事象はルラシドン 20 mg/日群 4 名、ルラシドン 40 mg/日群では 7 名、ルラシドン 80 mg/日群 5 名に発現した。そのうち、ルラシドン 20 mg/日群の精神分裂病 NOS 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。
- 有害事象により中止した被験者の割合は、いずれの群でも同程度であった。
- 錐体外路症状の指標である AIMS、BAS、SAS については、いずれの群でもベースラインより悪化することはなかった。
- 投与終了時のプロラクチンは、40 mg/日群ではほとんど変化しなかったが、20 mg/日群及び 80 mg/日群ではベースラインに比べ減少した。
- 耐糖能に関連する臨床検査項目に、特に変動はみられなかった。
- 体重は 20 mg/日群及び 40 mg/日群ではやや減少したが、80 mg/日群ではほとんど変化しなかった。

## 43. 海外 P2 試験（P2-G196）

評価資料 5.3.5.1.12-S

### 43.1 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 12 ヵ月間投与する海外 P2 継続長期試験（P2E-G199）に移行した。

**試験の目的**

主要目的：

- 統合失調症患者にルラシドン 80 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。

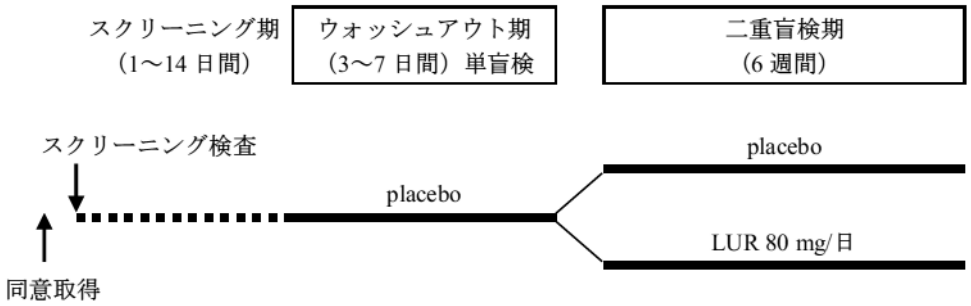
副次目的：

- ルラシドン 80 mg/日の有効性を、PANSS、MADRS 及び CGI-S 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 80 mg/日の安全性及び忍容性について、有害事象、臨床検査、12 誘導心電図及び錐体外路症状をプラセボと比較して評価する。錐体外路症状の定量的な評価には、SAS、BAS 及び AIMS を用いる。

**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. 43-1　治験のフローチャート**




**(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 80 mg/日又はプラセボを 6 週間経口投与した。少なくとも最初の 4 週間は入院とした。

**対象**

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) 18 歳以上 64 歳以下の者。
3) 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。
4) 治療の有無にかかわらず罹病期間が 1 年以上の者。
5) スクリーニング検査時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。
6) ベースライン時の CGI-S のスコアが中等度以上（4 以上）の者。

【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、又は治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。治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（検査入院は除く）。今回の入院初日がスクリーニング検査の 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脳器質性疾患（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) ルラシドンの吸収、分布、代謝又は排泄を臨床上問題となる程度に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患者。AST 又は ALT が正常範囲上限の 2 倍を超える肝機能障害の者。
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 型肝炎抗体陽性で肝機能障害（AST 又は ALT が正常範囲上限の 2 倍を超える）のある者。AST 又は ALT にかかわらず B 型肝炎ウイルス表面抗原陽性の者。
9) スクリーニング検査又はベースライン時のプロラクチン値が 200 ng/mL 以上の者。
10) 閉経後 1 年以内、又は不可逆的な避妊手術（子宮摘出、卵巣摘除、切除を伴う両側卵管結紮術）をしていない女性。ただし、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、治験期間中に適切な避妊（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）

11) 以下に例示したような臨床的に重要な循環器疾患を有する者。
- 6 ヵ月以内の心臓手術又は心筋梗塞
- 不安定狭心症（60 日以内に一定又は再現性のある症状パターンに達しないなど）
- 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、臨床的に重要な不整脈や伝導障害（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、又は 160/100 mmHg を超える高血圧の場合は、治験担当医師とメディカルモニターが協議して個別に組み入れの可否を決定した。
- 先天性心疾患

12) 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。
13) 神経遮断薬のデポ剤（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）。
14) 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、大麻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。
15) 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。
16) SAS のいずれかの項目が 2 以上、AIMS のいずれかの項目が 3 以上の者。
17) 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）した、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。
18) 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）。
19) 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。
20) 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。
21) 過去にルラシドンの治験に参加した者。
22) 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 2 回以上受けた者（スクリーニング検査及びウォッシュアウトを 3 回以上受けることはできない）。

**目標被験者数**

合計 160 名（1 群 80 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、ルラシドン 80 mg/日群とプラセボ群の差を 6、標準偏差（SE）を 10.5 と仮定し、検出力を 90%として 2 標本 t 検定を用いて算出すると 1 群 72 名となり、このときの検出力は 92%であった。中止･脱落率を 10%と見積もって 1 群 80 名とした。

**治験薬**

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

ルラシドン 40 mg プラセボ錠：ルラシドン 40 mg 錠と識別不能な白色フィルムコート錠

**用法・用量**

ウォッシュアウト期：プラセボを 1 日 1 回朝食後に 3～7 日間経口投与

二重盲検期：

- ルラシドン 80 mg/日群：ルラシドン 80 mg を 1 日 1 回朝食後に 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

**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。

- 抗精神病薬
- 向精神薬（治験依頼者又はその代理人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**

軽度の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. 43-1　調査、観察、検査項目及び時期

| | ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ検査 | ウォッシュアウト期 | | | 二重盲検期 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Week 0 | | Week 1 | | | Week 2 | Week 3 | Week 4 | Week 5 | Week 6 又は中止時 |
| Visit | 1 | 2 | 3 (ベースライン) | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| Day | –20 to –7 | –6 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 | | | | | | | | | | |
| 人口統計学的データ | X | | | | | | | | | | |
| SCID-CV | X | | | | | | | | | | |
| 診察 | X | | X | | | | | | | | X |
| バイタルサイン | X | X [a)] | X [a)] | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 臨床検査 | X | | X | | | | | X | | | X |
| 妊娠検査 [b)] | X | | X | | | | | | | X | X |
| 尿中薬物検査 [b)] | X | | X | | | | | | | X | X |
| 肝炎検査 | X | | | | | | | | | | |
| プロラクチン | X | | X | | | | | | | | X |
| HbA1c | X | | | | | | | | | | X |
| 骨代謝パラメータ | | | X | | | | | | | | X |
| LUR 血中濃度 [c)] | | | X | | | X | | X | | | X |
| 12 誘導心電図検査 | 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 |
| MADRS | | | X | | | | | | | | X |
| AIMS、BAS 及び SAS | X | | X | | X | X | X | X | X | X | X |
| 有害事象 | | X [a)] | X [a)] | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 服薬遵守状況 | | | | | X | X | X | X | X | X | X |

| | ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ検査 | ウォッシュアウト期 | | 二重盲検期 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Week 0 | | Week 1 | | | Week 2 | Week 3 | Week 4 | Week 5 | Week 6 又は中止時 |
| Visit | 1 | 2 | 3 (ベースライン) | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| Day | –20 to –7 | –6 to –1 | 0 | 1 | 3 | 7 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 |
| 治験薬の処方 | | | | X | | X | X | X | X | | |

二重盲検期の治験薬投与開始日を Day 1 とした。

a) ウォッシュアウト期は毎日測定　b) 被験者が退院した場合、Day 28 以降の診察日には毎回尿妊娠検査及び薬物検査を実施

c) 血清サンプルを治験薬投与前 30 分に採取

**有効性評価**

- BPRS:PANSS から抜粋した 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。
- 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 項目の薬原性アカシジアの重症度を 0～3 の 4 段階で、アカシジアの包括的スコアを 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、発現期間、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
  心電図パラメータの正常・異常判定及び QT 時間延長の有無判定

**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
- 各評価時期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 合計スコア
  b) PANSS サブスケール別スコア
  c) MADRS 合計スコア（ベースラインと Week 6 のみ）
  d) CGI-S

**(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
- 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）：安全性解析対象集団のうちベースライン後に1回以上のPANSS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、投与群と施設を因子、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、プラセボ群とルラシドン 80 mg/日群の差の最小二乗平均値及び 95%信頼区間を算出した。ベースライン時及びベースライン後の有効性評価データがない被験者は解析対象から除外した。

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 6.0 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について、Fisher の直接確率法を用いて投与群間の発現割合を比較した。安全性評価対象集団を対象に臨床検査値、12 誘導心電図検査、バイタルサイン及び体重を要約した。

**(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**

米国の合計 22 医療機関

**試験期間**

2004 年 5 月～12 月

## 43.2 治験対象被験者

### 43.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.43-2 に示した。無作為割付けされた 180 名（プラセボ群 90 名、ルラシドン 80 mg/日群 90 名）すべてが治験薬を投与され、完了したのはプラセボ群 47 名

（52.2%）、ルラシドン 80 mg/日群 52 名（57.8%）、中止はプラセボ群 43 名（47.8%）、ルラシドン 80 mg/日群 38 名（42.2%）であった。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 80 mg/日群は同意の撤回であった。

**表 2.7.6.43-2　被験者の内訳**

| | Placebo | | LUR 80 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | N | (%) |
| 無作為割付け | 90 | (100.0) | 90 | (100.0) |
| 治験薬投与 | 90 | (100.0) | 90 | (100.0) |
| 完了 | 47 | (52.2) | 52 | (57.8) |
| 中止 | 43 | (47.8) | 38 | (42.2) |
| 効果不十分 | 29 | (32.2) | 9 | (10.0) |
| 同意の撤回 | 9 | (10.0) | 18 | (20.0) |
| 追跡不能 | 2 | (2.2) | 1 | (1.1) |
| その他 | 2 | (2.2) | 4 | (4.4) |
| 有害事象 | 1 | (1.1) | 6 | (6.7) |
| 治験実施計画書違反 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 死亡 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

添付資料 5.3.5.1.12 Table 10.1.1 引用

### 43.2.2 解析対象集団

無作為割付けされた 180 名すべてが ITT 及び安全性解析対象集団となり、いずれも両群とも 90 名であった。

### 43.2.3 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 2.7.6.43-3 に示した。

**表 2.7.6.43-3　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<br>N=90 | LUR 80 mg<br>N=90 |
|---|---|---|---|
| 性別 | 男 | 70 (77.8) | 68 (75.6) |
| | 女 | 20 (22.2) | 22 (24.4) |
| 年齢（歳） | n | 90 | 90 |
| | Mean | 41.9 | 39.7 |
| | SD | 9.78 | 9.91 |
| | Min | 21.0 | 22.0 |
| | Max | 63.0 | 62.0 |

表 2.7.6.43-3　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=90 | LUR 80 mg N=90 |
|---|---|---|---|
| 体重（kg） | n | 90 | 90 |
| | Mean | 93.3 | 91.8 |
| | SD | 22.35 | 25.61 |
| 人種 | Caucasian | 26 (28.9) | 35 (38.9) |
| | Black | 56 (62.2) | 47 (52.2) |
| | Asian | 1 (1.1) | 2 (2.2) |
| | Hispanic | 7 (7.8) | 5 (5.6) |
| | Other | 0 (0.0) | 1 (1.1) |
| 病型（DSM-IV） | 妄想型 | 72 (80.0) | 73 (81.1) |
| | 解体型 | 4 (4.4) | 4 (4.4) |
| | 鑑別不能型 | 14 (15.6) | 13 (14.4) |
| BPRS 合計スコア | n | 90 | 90 |
| （ベースライン） | Mean | 56.1 | 55.1 |
| | SD | 6.84 | 5.95 |
| PANSS 合計スコア | n | 90 | 90 |
| （ベースライン） | Mean | 96.0 | 94.4 |
| | SD | 11.59 | 10.90 |

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.12 Table 10.5.1、10.6.1 引用

## 43.3 有効性

### 43.3.1 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 2.7.6.43-4 に示した。BPRS 合計スコアは両群と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−4.2 ± 1.36（最小二乗平均値 ± SE、以下同じ）、ルラシドン 80 mg/日群が−8.9 ± 1.32 で、ルラシドン 80 mg/日群がプラセボ群よりも有意に大きかった（p=0.0118）。

表 2.7.6.43-4　BPRS 合計スコア（LOCF、ITT）

| | | Placebo N=90 | LUR 80 mg N=90 |
|---|---|---|---|
| ベースライン | Mean | 56.1 | 55.1 |
| | SD | 6.84 | 5.95 |
| 最終投与時 | Mean | 51.6 | 46.3 |
| | SD | 13.49 | 12.25 |

表 2.7.6.43-4　BPRS 合計スコア（LOCF、ITT）

| | | Placebo N=90 | LUR 80 mg N=90 |
|---|---|---|---|
| 変化量 | LS mean | –4.2 | –8.9 |
| | SE | 1.36 | 1.32 |
| | 95% CI | (–6.9, –1.5) | (–11.5, –6.2) |
| 変化量の差 | LS mean | | –4.68 |
| vs Placebo | 95% CI | | (–8.3, –1.1) |
| | p 値 | | 0.0118 |

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
添付資料 5.3.5.1.12 End-of-text Table 7.1、7.3 引用

### 43.3.2 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 2.7.6.43-5 に示した。PANSS 合計スコアは両群と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 −5.5　2.17、ルラシドン 80 mg/日群が−14.1 ± 2.12 で、ルラシドン 80 mg/日群がプラセボ群よりも有意に大きかった（p=0.0040）。

表 2.7.6.43-5　PANSS 合計スコア（LOCF、ITT）

| | | Placebo N=90 | LUR 80 mg N=90 |
|---|---|---|---|
| ベースライン | Mean | 96.0 | 94.4 |
| | SD | 11.59 | 10.90 |
| 最終投与時 | Mean | 89.8 | 80.2 |
| | SD | 22.83 | 20.30 |
| 変化量 | LS mean | –5.5 | –14.1 |
| | SE | 2.17 | 2.12 |
| | 95% CI | (–9.8, –1.2) | (–18.3, –9.9) |
| 変化量の差 | LS mean | | –8.57 |
| vs Placebo | 95% CI | | (–14.4, –2.8) |
| | p 値 | | 0.0040 |

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
添付資料 5.3.5.1.12 End-of-text Table 8.1、8.3 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 2.7.6.43-6 に示した。陽性症状、陰性症状、総合精神病理症状の合計スコアはいずれも、両群共に減少し、いずれのサブスケールでもルラシドン 80 mg/日群がプラセボ群より有意に改善した。

表 2.7.6.43-6　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 | | 総合精神病理症状 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Placebo N=90 | LUR 80 mg N=90 | Placebo N=90 | LUR 80 mg N=90 | Placebo N=90 | LUR 80 mg N=90 |
| ベースライン | Mean | 25.0 | 24.0 | 23.5 | 23.4 | 47.5 | 47.0 |
| | SD | 4.17 | 3.76 | 4.36 | 4.76 | 6.28 | 6.28 |
| 最終投与時 | Mean | 23.1 | 19.7 | 22.0 | 20.4 | 44.6 | 40.0 |
| | SD | 7.42 | 6.83 | 5.73 | 5.76 | 11.90 | 10.31 |
| 変化量 | LS mean | –1.7 | –4.3 | –1.3 | –2.9 | –2.7 | –7.0 |
| | SE | 0.70 | 0.67 | 0.53 | 0.51 | 1.15 | 1.12 |
| | 95% CI | (–3.1, –0.3) | (–5.7, –3.0) | (–2.3, –0.2) | (–3.9, –1.8) | (–5.0, –0.4) | (–9.3, –4.8) |
| 変化量の差 | LS mean | | –2.63 | | –1.61 | | –4.32 |
| vs Placebo | 95% CI | | (–4.5, –0.8) | | (–3.0, –0.2) | | (–7.4, –1.3) |
| | p 値 | | 0.0060 | | 0.0250 | | 0.0061 |

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
添付資料 5.3.5.1.12 End-of -text Table 9.1、9.3、10.1、10.3、11.1、11.3 引用

## 43.4 安全性

### 43.4.1 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 180 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. 43-7 に示した。有害事象はプラセボ群では 68.9%（62/90 名）に 147 件、ルラシドン 80 mg/日群では 76.7%（69/90 名）に 218 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 4.4%（4 名）、ルラシドン 80 mg/日群の 3.3%（3 名）に発現し、治験薬との因果関係はすべての事象で否定された。また有害事象により投与を中止したのは、プラセボ群の 1.1%（1 名）、ルラシドン 80 mg/日群の 6.7%（6 名）であった。なおルラシドン 80 mg/日群の 1 名は、無作為割付け前に発現した事象により二重盲検期に中止した。

表 2.7.6. 43-7　有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

| | | Placebo N=90 | LUR 80 mg N=90 |
|---|---|---|---|
| 有害事象 | n（%） | 62 (68.9) | 69 (76.7) |
| | 件数 | 147 | 218 |
| 死亡 | n（%） | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 重篤な有害事象 | n（%） | 4 (4.4) | 3 (3.3) |
| 中止に至った有害事象 | n（%） | 1 (1.1) | 6 (6.7) |
| 副作用 | n（%） | 33 (36.7) | 52 (57.8) |
| | 件数 | 63 | 116 |

添付資料 5.3.5.1.12 Table 10.1.1、12.2.1.3、End-of-text Table 20.1、20.3、社内データ引用

### (2) 有害事象

有害事象を表 2.7.6. 43-8 に、副作用を表 2.7.6. 43-9 に示した。発現割合が高かったのは、ルラシドン 80 mg/日群では悪心（16.7%）、頭痛、便秘、嘔吐 NOS、消化不良、傾眠（各 11.1%）など、プラセボ群では頭痛（10.0%）、上気道感染 NOS（6.7%）、便秘、嘔吐 NOS、背部痛（各 5.6%）などであった。悪心はルラシドン 80 mg/日群（16.7%）の方がプラセボ群（3.3%）より有意に発現割合が高かった（p=0.0050、Fisher の直接確率法）。

表 2.7.6. 43-8　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=90 | | LUR 80 mg N=90 | |
|---|---|---|---|---|---|
| SOC | PT | n | % | n | % |
| 合計 | | 62 | 68.9 | 69 | 76.7 |
| 耳および迷路障害 | | 2 | 2.2 | 1 | 1.1 |
| | 耳垢栓塞 | | | 1 | 1.1 |
| | 耳痛 | 2 | 2.2 | | |
| 眼障害 | | 3 | 3.3 | 5 | 5.6 |
| | 結膜炎 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| | 眼乾燥 NOS | | | 1 | 1.1 |
| | 眼刺激 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| | 眼痛 | | | 1 | 1.1 |
| | 眼そう痒症 | 1 | 1.1 | | |
| | 霧視 | | | 1 | 1.1 |

表 2.7.6. 43-8　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=90 | | LUR 80 mg N=90 | |
|---|---|---|---|---|---|
| SOC | PT | n | % | n | % |
| 合計 | | 62 | 68.9 | 69 | 76.7 |
| 胃腸障害 | | 20 | 22.2 | 44 | 48.9 |
| | 腹痛 NOS | 1 | 1.1 | | |
| | 上腹部痛 | 2 | 2.2 | 1 | 1.1 |
| | 便秘 | 5 | 5.6 | 10 | 11.1 |
| | 下痢 NOS | 2 | 2.2 | 2 | 2.2 |
| | 口内乾燥 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| | 消化不良 | 3 | 3.3 | 10 | 11.1 |
| | 鼓腸 | 1 | 1.1 | | |
| | 消化器不調 | 3 | 3.3 | | |
| | 胃食道逆流性疾患 | | | 1 | 1.1 |
| | 痔核 | 1 | 1.1 | 2 | 2.2 |
| | 軟便 | | | 1 | 1.1 |
| | 悪心 | 3 | 3.3 | 15 | 16.7 |
| | 食道閉塞症 | | | 1 | 1.1 |
| | 胃不快感 | | | 1 | 1.1 |
| | 口内炎 | | | 1 | 1.1 |
| | 舌痙攣 | | | 1 | 1.1 |
| | 歯痛 | 3 | 3.3 | 5 | 5.6 |
| | 嘔吐 NOS | 5 | 5.6 | 10 | 11.1 |
| 全身障害および投与局所様態 | | 6 | 6.7 | 6 | 6.7 |
| | 薬効欠如 | 1 | 1.1 | | |
| | 疲労 | 2 | 2.2 | 2 | 2.2 |
| | インフルエンザ様疾患 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| | 嗜眠 | | | 1 | 1.1 |
| | 疼痛 NOS | 1 | 1.1 | 2 | 2.2 |
| | 不活発 | 1 | 1.1 | | |
| 免疫系障害 | | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| | 複合アレルギー | 1 | 1.1 | | |
| | 季節性アレルギー | | | 1 | 1.1 |
| 感染症および寄生虫症 | | 9 | 10.0 | 10 | 11.1 |
| | 歯肉感染 | | | 1 | 1.1 |
| | 単純ヘルペス | | | 1 | 1.1 |
| | 鼻咽頭炎 | | | 3 | 3.3 |
| | 中耳炎 NOS | 1 | 1.1 | | |
| | レンサ球菌性咽頭炎 | | | 1 | 1.1 |
| | 皮膚真菌感染 NOS | 1 | 1.1 | | |
| | 歯膿瘍 | | | 1 | 1.1 |
| | 上気道感染 NOS | 6 | 6.7 | 3 | 3.3 |
| | 尿路感染 NOS | 1 | 1.1 | | |

表 2.7.6. 43-8　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=90 | | LUR 80 mg N=90 | |
|---|---|---|---|---|---|
| SOC | PT | n | % | n | % |
| 合計 | | 62 | 68.9 | 69 | 76.7 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | 2 | 2.2 | 2 | 2.2 |
| | 擦過傷 | | | 1 | 1.1 |
| | 皮膚裂傷 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| | 歯牙損傷 | 1 | 1.1 | | |
| 臨床検査 | | 4 | 4.4 | 5 | 5.6 |
| | 血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加 | 3 | 3.3 | 1 | 1.1 |
| | 血圧上昇 | 2 | 2.2 | 1 | 1.1 |
| | 血中トリグリセリド増加 | | | 1 | 1.1 |
| | 内視鏡検査 NOS | | | 1 | 1.1 |
| | 心拍数増加 | 1 | 1.1 | | |
| | 肝機能検査値異常 | | | 1 | 1.1 |
| 代謝および栄養障害 | | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| | 食欲不振 | | | 1 | 1.1 |
| | 高コレステロール血症 | 1 | 1.1 | | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | 12 | 13.3 | 7 | 7.8 |
| | 関節痛 | 1 | 1.1 | 3 | 3.3 |
| | 背部痛 | 5 | 5.6 | 3 | 3.3 |
| | 胸壁痛 | | | 1 | 1.1 |
| | 鼡径部痛 | 1 | 1.1 | | |
| | 関節硬直 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| | 筋硬直 | 2 | 2.2 | | |
| | 筋痛 | | | 1 | 1.1 |
| | 頚部痛 | 1 | 1.1 | | |
| | 四肢痛 | 2 | 2.2 | 3 | 3.3 |

表 2.7.6. 43-8　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=90 | | LUR 80 mg N=90 | |
|---|---|---|---|---|---|
| SOC | PT | n | % | n | % |
| 合計 | | 62 | 68.9 | 69 | 76.7 |
| 神経系障害 | | 25 | 27.8 | 34 | 37.8 |
| | アカシジア | 3 | 3.3 | 8 | 8.9 |
| | 浮動性めまい | 1 | 1.1 | 3 | 3.3 |
| | よだれ | | | 1 | 1.1 |
| | 味覚異常 | | | 1 | 1.1 |
| | ジスキネジー | 3 | 3.3 | 2 | 2.2 |
| | 発声障害 | 1 | 1.1 | | |
| | ジストニー | | | 1 | 1.1 |
| | 錐体外路疾患 | 4 | 4.4 | 4 | 4.4 |
| | 頭痛 | 9 | 10.0 | 10 | 11.1 |
| | 鎮静 | 4 | 4.4 | 9 | 10.0 |
| | 傾眠 | 3 | 3.3 | 10 | 11.1 |
| | 舌の麻痺 | 1 | 1.1 | | |
| | 振戦 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| | 開口障害 | | | 1 | 1.1 |
| 精神障害 | | 7 | 7.8 | 14 | 15.6 |
| | 異常な夢 | 1 | 1.1 | 2 | 2.2 |
| | 激越 | 2 | 2.2 | 2 | 2.2 |
| | 不安 | 1 | 1.1 | 6 | 6.7 |
| | うつ病 | 1 | 1.1 | | |
| | 不眠症 | 3 | 3.3 | 9 | 10.0 |
| | 精神病性障害 NOS | 1 | 1.1 | | |
| | 落ち着きのなさ | | | 1 | 1.1 |
| | 精神分裂病 NOS | | | 2 | 2.2 |
| 腎および尿路障害 | | 1 | 1.1 | | |
| | 頻尿 | 1 | 1.1 | | |
| 生殖系および乳房障害 | | 3 | 3.3 | 2 | 2.2 |
| | 月経困難症 | | | 1 | 1.1 |
| | 勃起機能不全 NOS | 1 | 1.1 | | |
| | 月経前症候群 | 1 | 1.1 | | |
| | 性的不能 NOS | | | 1 | 1.1 |
| | 膣痛 | 1 | 1.1 | | |

表 2.7.6. 43-8　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=90 | | LUR 80 mg N=90 | |
|---|---|---|---|---|---|
| SOC | PT | n | % | n | % |
| 合計 | | 62 | 68.9 | 69 | 76.7 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | 7 | 7.8 | 9 | 10.0 |
| | 気管支炎 NOS | 1 | 1.1 | | |
| | 慢性閉塞性気道疾患 | 1 | 1.1 | | |
| | 慢性閉塞性気道疾患増悪 | | | 1 | 1.1 |
| | 咳嗽 | 2 | 2.2 | 4 | 4.4 |
| | 喀血 | | | 1 | 1.1 |
| | 鼻閉 | | | 2 | 2.2 |
| | 咽喉頭疼痛 | 4 | 4.4 | 1 | 1.1 |
| | アレルギー性鼻炎 NOS | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| | 鼻炎 NOS | 1 | 1.1 | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | | 8 | 8.9 | 5 | 5.6 |
| | ざ瘡 NOS | 1 | 1.1 | | |
| | 接触性皮膚炎 | 1 | 1.1 | | |
| | 湿疹 | | | 1 | 1.1 |
| | 嵌入爪 | | | 1 | 1.1 |
| | そう痒症 | 4 | 4.4 | 1 | 1.1 |
| | 全身性そう痒症 | | | 1 | 1.1 |
| | 発疹 NOS | 1 | 1.1 | | |
| | 皮膚障害 NOS | 1 | 1.1 | | |
| | 顔面腫脹 | | | 1 | 1.1 |
| 血管障害 | | 1 | 1.1 | 2 | 2.2 |
| | 高血圧 NOS | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| | 低血圧 NOS | | | 1 | 1.1 |

MedDRA/J version 6.0
添付資料 5.3.5.1.12 End-of-text Table 20.1 引用

表 2.7.6. 43-9　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=90 | | LUR 80 mg N=90 | |
|---|---|---|---|---|---|
| SOC | PT | n | % | n | % |
| 耳および迷路障害 | | 1 | 1.1 | | |
| | 耳痛 | 1 | 1.1 | | |
| 胃腸障害 | | 10 | 11.1 | 25 | 27.8 |
| | 上腹部痛 | | | 1 | 1.1 |
| | 便秘 | 4 | 4.4 | 6 | 6.7 |
| | 下痢 NOS | 2 | 2.2 | 1 | 1.1 |
| | 口内乾燥 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| | 消化不良 | 3 | 3.3 | 5 | 5.6 |
| | 消化器不調 | 1 | 1.1 | | |
| | 軟便 | | | 1 | 1.1 |
| | 悪心 | 3 | 3.3 | 9 | 10.0 |
| | 胃不快感 | | | 1 | 1.1 |
| | 舌痙攣 | | | 1 | 1.1 |
| | 嘔吐 NOS | 2 | 2.2 | 5 | 5.6 |
| 全身障害および投与局所様態 | | 3 | 3.3 | 3 | 3.3 |
| | 疲労 | 2 | 2.2 | 2 | 2.2 |
| | 嗜眠 | | | 1 | 1.1 |
| | 不活発 | 1 | 1.1 | | |
| 感染症および寄生虫症 | | | | 2 | 2.2 |
| | 鼻咽頭炎 | | | 1 | 1.1 |
| | 上気道感染 NOS | | | 1 | 1.1 |
| 臨床検査 | | 3 | 3.3 | 3 | 3.3 |
| | 血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加 | 2 | 2.2 | 1 | 1.1 |
| | 血圧上昇 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| | 心拍数増加 | 1 | 1.1 | | |
| | 肝機能検査値異常 | | | 1 | 1.1 |
| 代謝および栄養障害 | | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| | 食欲不振 | | | 1 | 1.1 |
| | 高コレステロール血症 | 1 | 1.1 | | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | 2 | 2.2 |
| | 背部痛 | | | 1 | 1.1 |
| | 関節硬直 | | | 1 | 1.1 |

表 2.7.6. 43-9　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=90 | | LUR 80 mg N=90 | |
|---|---|---|---|---|---|
| SOC | PT | n | % | n | % |
| 神経系障害 | | 18 | 20.0 | 30 | 33.3 |
| | アカシジア | 3 | 3.3 | 6 | 6.7 |
| | 浮動性めまい | | | 2 | 2.2 |
| | 味覚異常 | | | 1 | 1.1 |
| | ジスキネジー | 1 | 1.1 | 2 | 2.2 |
| | 発声障害 | 1 | 1.1 | | |
| | 錐体外路疾患 | 3 | 3.3 | 3 | 3.3 |
| | 頭痛 | 6 | 6.7 | 10 | 11.1 |
| | 鎮静 | 3 | 3.3 | 8 | 8.9 |
| | 傾眠 | 3 | 3.3 | 10 | 11.1 |
| | 舌の麻痺 | 1 | 1.1 | | |
| | 振戦 | 1 | 1.1 | | |
| | 開口障害 | | | 1 | 1.1 |
| 精神障害 | | 5 | 5.6 | 9 | 10.0 |
| | 異常な夢 | 1 | 1.1 | 2 | 2.2 |
| | 激越 | 1 | 1.1 | 2 | 2.2 |
| | 不安 | | | 3 | 3.3 |
| | うつ病 | 1 | 1.1 | | |
| | 不眠症 | 1 | 1.1 | 6 | 6.7 |
| | 精神病性障害 NOS | 1 | 1.1 | | |
| | 落ち着きのなさ | | | 1 | 1.1 |
| 生殖系および乳房障害 | | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| | 勃起機能不全 NOS | 1 | 1.1 | | |
| | 性的不能 NOS | | | 1 | 1.1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | 1 | 1.1 | 2 | 2.2 |
| | 喀血 | | | 1 | 1.1 |
| | 鼻閉 | | | 1 | 1.1 |
| | 咽喉頭疼痛 | 1 | 1.1 | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | | 2 | 2.2 | 2 | 2.2 |
| | 接触性皮膚炎 | 1 | 1.1 | | |
| | そう痒症 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| | 顔面腫脹 | | | 1 | 1.1 |
| 血管障害 | | | | 1 | 1.1 |
| | 低血圧 NOS | | | 1 | 1.1 |

MedDRA/J version 6.0
添付資料 5.3.5.1.12 End-of-text Table 20.3 引用

錐体外路系の有害事象を表 2.7.6. 43-10、副作用を表 2.7.6. 43-11 に示した。発現割合が高かったのは、プラセボ群では錐体外路疾患（4.4%）、アカシジア、ジスキネジー（各 3.3%）、ルラシドン 80 mg/日群ではアカシジア（8.9%）、錐体外路疾患（4.4%）であった。アカシジアはプラセボ群よりもルラシドン 80 mg/日群で発現割合が高かったが、有意ではなかった。

**表 2.7.6. 43-10　錐体外路系有害事象発現割合（安全性解析対象集団）**

| PT | Placebo N=90 | LUR 80 mg N=90 | p 値 a) |
|---|---|---|---|
| アカシジア | 3 (3.3%) | 8 (8.9%) | 0.212 |
| ジスキネジー | 3 (3.3%) | 2 (2.2%) | - |
| ジストニー | | 1 (1.1%) | - |
| 錐体外路疾患 | 4 (4.4%) | 4 (4.4%) | - |
| 舌の麻痺 | 1 (1.1%) | | - |
| 振戦 | 1 (1.1%) | 1 (1.1%) | - |
| 開口障害 | | 1 (1.1%) | - |

MedDRA/J version 6.0
-:　検定せず
a)　Fisher の直接確率法
添付資料 5.3.5.1.12 Table 12.2.1.2、End-of-text Table 20.1.1 引用

**表 2.7.6. 43-11　錐体外路系副作用発現割合（安全性解析対象集団）**

| PT | Placebo N=90 | LUR 80 mg N=90 |
|---|---|---|
| アカシジア | 3 (3.3%) | 6 (6.7%) |
| ジスキネジー | 1 (1.1%) | 2 (2.2%) |
| 錐体外路疾患 | 3 (3.3%) | 3 (3.3%) |
| 舌の麻痺 | 1 (1.1%) | |
| 振戦 | 1 (1.1%) | |
| 開口障害 | | 1 (1.1%) |

MedDRA/J version 6.0
添付資料 5.3.5.1.12 End-of-text Table 20.3 引用

### (3) 死亡

死亡した被験者はなかった。

### (4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、プラセボ群 3 名（統合失調症 NOS、慢性閉塞性気道疾患、血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加）、ルラシドン 80 mg/日群 3 名（自殺念慮、統合失調症 NOS、精神病性障害 NOS）に発現し、すべて治験薬との因果関係は否定された。詳細を 2.7.6 別添に示した。なお、無作為割付け前にプラセボ群の 1 名に胃腸炎が発現したが治験を継続した。

### 43.4.2 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. 43-12 に示した。投与終了時には投与前よりルラシドン 80 mg/日群で 4.6 ng/mL 上昇し、プラセボ群で 0.7 ng/mL 低下した。また、女性ではルラシドン 80 mg/日群で 12.3 ng/mL 上昇し、プラセボ群で 2.3 ng/mL 低下した。全体及び女性で群間に有意な差が認められたものの臨床上問題となるほどの違いではなく、男性では群間に統計的な差は認められなかった。

ルラシドン 80 mg/日群の 3 名で治験薬投与後に 50 ng/mL を超えたが 100 ng/mL には至らず、これらの被験者にプロラクチン高値に起因すると考えられる乳汁漏出症、月経障害、性機能不全などの有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6. 43-12　プロラクチンの推移（ng/mL）（LOCF、安全性解析対象集集団）

| | Placebo | | | LUR 80 mg | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | Mean | SD | n | Mean | SD | p 値 [a)] |
| 全体 | | | | | | | |
| ベースライン | 88 | 9.9 | (7.91) | 86 | 12.4 | (14.46) | |
| 最終投与時 | 77 | 9.3 | (6.78) | 77 | 16.9 | (15.92) | |
| 変化量 | 77 | –0.7 | (8.97) | 76 | 4.6 | (16.19) | 0.0129 |
| 女 | | | | | | | |
| ベースライン | 20 | 12.6 | (12.58) | 20 | 12.3 | (14.78) | |
| 最終投与時 | 19 | 10.1 | (6.58) | 19 | 24.4 | (21.54) | |
| 変化量 | 19 | –2.3 | (8.38) | 19 | 12.3 | (19.83) | 0.0055 |
| 男 | | | | | | | |
| ベースライン | 68 | 9.1 | (5.79) | 66 | 12.5 | (14.48) | |
| 最終投与時 | 58 | 9.0 | (6.88) | 58 | 14.4 | (12.89) | |
| 変化量 | 58 | –0.2 | (9.16) | 57 | 2.1 | (14.07) | 0.3154 |

a) 投与群を因子とした ANOVA
添付資料 5.3.5.1.12 Table 12.3.5 引用

プロラクチン以外の臨床検査項目については、耐糖能に関連する HbA1c、空腹時血糖及び脂質代謝に関連するトリグリセライド、総コレステロールを含め、臨床的に重要な変動はみられなかった。

投与終了時の体重は両群ともわずかに増加し、変化量はルラシドン 80 mg/日群では 1.2 ± 3.01 kg（平均値 ± SD）、プラセボ群では 0.3 ± 3.13 kg で、有意な差が認められた（p=0.050、投与群を因子とした ANOVA）。その他、心電図パラメータ、バイタルサイン（血圧、脈拍数）のいずれの変動も群間で違いはなく、個別の変動をみても臨床的に重要なものはなかった。また錐体外路症状の指標である AIMS、BAS、SAS も同様であった。

## 43.5 まとめ

統合失調症患者を対象として、ルラシドン 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。180 名が無作為割付けされ、治験薬が投与された 180 名全員が ITT 及び安全性解析対象集団となった。

- BPRS 合計スコアは両群共に減少し、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 80 mg/日群が−8.9、プラセボ群が−4.2 で、ルラシドン 80 mg/日群の方が有意に大きかった（p=0.0118、投与群、施設及びベースライン値を因子とした ANCOVA）。
- PANSS 合計スコア及びサブスケール別スコアはいずれも、ルラシドン 80 mg/日群がプラセボ群よりも有意に減少した。
- 有害事象はルラシドン 80 mg/日群では 76.7%、プラセボ群では 68.9%に発現し、いずれも胃腸障害及び神経系障害が多かった。死亡は認められず、重篤な有害事象はルラシドン 80 mg/日群 3 名、プラセボ群 3 名に発現したものの、すべて治験薬との因果関係が否定された。
- 錐体外路系の有害事象は、アカシジアの発現割合がルラシドン 80 mg/日群の方が高かった以外は両群で大きな違いはなく、アカシジアも有意な差ではなかった。また、錐体外路症状の指標である AIMS、BAS 及び SAS は両群に大きな違いはなかった。
- プロラクチンはプラセボ群でやや低下したのに対しルラシドン 80 mg/日群では上昇し、女性で顕著であった。全体及び女性で投与群間に有意な差があったが、臨床上問題となる差ではなかった。
- 耐糖能及び脂質代謝に関連する項目を含め、臨床検査項目に臨床的に重要な変動はみられず、糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡など耐糖能異常に起因する重大な有害事象は発現しなかった。体重は両群ともわずかに増加し、変化量はルラシドン 80 mg/日群が有意に大きかった。
- 心電図パラメータは両群とも特に変動しなかった。

## 44. 海外ジプラシドン対照試験（P2-G254）

参考資料 5.3.5.1.13-S

### 44.1 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：

- 慢性統合失調症及び統合失調感情障害を有する臨床的に安定している外来患者にルラシドン 120 mg を 1 日 1 回 3 週間投与したときの有害事象（臨床症状及び臨床検査値異常）、中止に至る有害事象及び重篤な有害事象の割合について評価する。

副次目的：

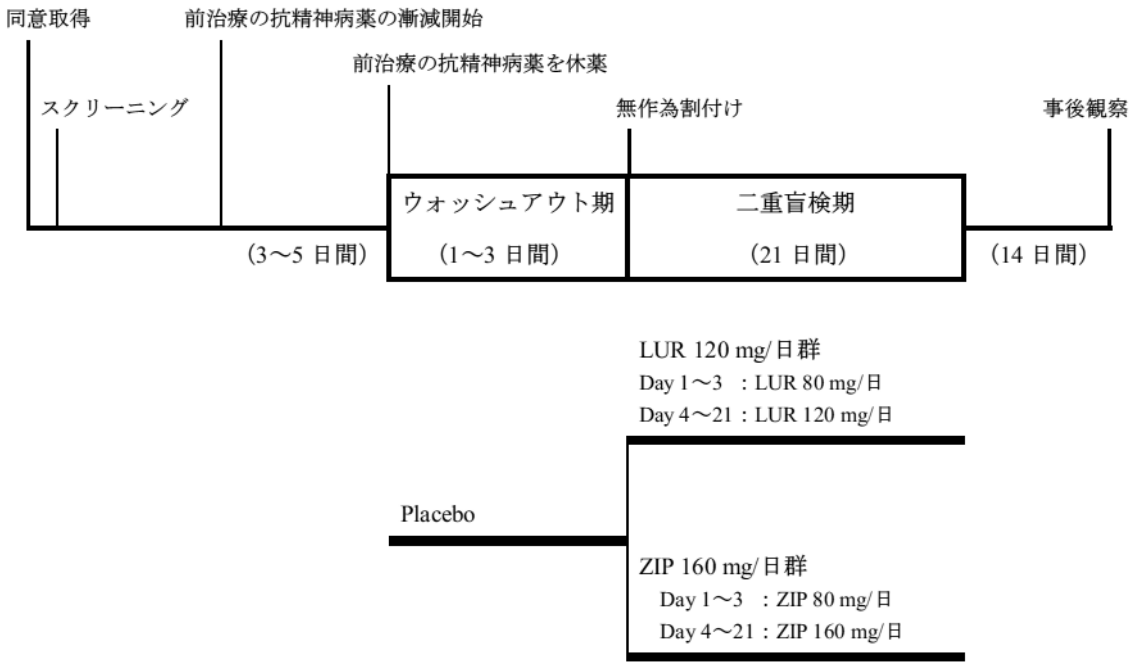
慢性統合失調症及び統合失調感情障害を有する臨床的に安定している外来患者にルラシドン 120 mg を 1 日 1 回投与したときの下記の短期有効性を評価する。

- PANSS の合計スコア、陽性症状、陰性症状及び総合精神病理評価症状のスコアのベースラインからの変化量により統合失調症又は統合失調感情障害の症状の重症度を評価する。
- CGI-S のベースラインからの変化量により統合失調症又は統合失調感情障害の症状の重症度を評価する。
- Calgary Depression Scale for Schizophrenia（CDSS）のベースラインからの変化量によりうつ症状の重症度を評価する。
- Measurement and Treatment Research to lmprove Cognition in Schizophrenia（MATRICS）認知機能バッテリーの合計スコア、作動記憶／実行機能、エピソード記憶の検査及び Schizophrenia Cognition Rating Scale（SCoRs）のベースラインからの変化量により認知機能を評価する。

**試験デザイン**

多施設共同、二重盲検、実薬対照、無作為化、並行群間比較

図 2.7.6. 44-1　治験のフローチャート




**(1) ウォッシュアウト期（1～3 日間）**

前治療の抗精神病薬を 3～5 日間かけて徐々に減量して中止した後、ルラシドンプラセボ錠及びジプラシドン 40 mg プラセボカプセルを 1～3 日間（被験者が耐えられる期間）経口投与した。

**(2) 二重盲検期（21 日間）**

二重盲検下でルラシドン 120 mg/日（Day 1～3：80 mg/日、Day 4～21：120 mg/日）又はジプラシドン 160 mg/日（Day 1～3：80 mg/日、Day 4～21：160 mg/日）を 21 日間経口投与した。

**［対照薬の設定根拠］**

ジプラシドンは非定型抗精神病薬であり、統合失調症の治療薬として承認を取得している。他の一般的に使用されている非定型薬に比し、QTc 延長の危険性を除くと比較的良好な安全性プロファイルを有し、特に鎮静及び体重増加の発現割合は、他のいくつかの非定型薬の比べて低いことから、対照薬として設定した。用法・用量は、これまでの他の臨床試験と同様に、二重盲検期開始 3 日間はジプラシドン 40 mg を 1 日 2 回投与、その後はジプラシドン 80 mg を 1 日 2 回投与とした。

**対象**

慢性統合失調症又は統合失調感情障害患者

【選択基準】

1) 治験手順、可能な代替治療及び本治験の危険性を理解でき、文書同意が得られている者
   注 : 遺伝子検査又は任意の追加の神経心理学評価の同意が得られない者でも、本治験への参加を拒否しなかった。
2) DSM-IV 診断基準で統合失調症[解体型(295.10)、妄想型(295.30)、鑑別不能型(295.90)、残遺型（295.60）及び緊張型（295.20)]、又は統合失調感情障害（295.70）に合致すると、診察によって確定診断された者で、罹病期間が 6 ヵ月を超える者
3) 同意取得時の年齢が 18 歳以上 70 歳以下の男女
4) スクリーニング検査時の薬物検査で陰性の者。カンナビノイド［テトラヒドロカンナビノール（THC)］陽性である場合、本治験期間中使用を禁止できると治験担当医師が判断した者
5) 妊娠していない、授乳中でない又は本治験期間中妊娠する予定のない者
   - 妊娠可能な者で、治験期間中性行為を行わない、又は以下の適切な避妊法を 2 種類実施（又はパートナーが実施）することに同意した者。適切な避妊法は、避妊リング、ペッサリーと殺精子薬の併用、避妊用スポンジ、コンドーム、精管切除とした。
6) 治験期間中（最低 22 日間)、前治療薬の抗精神病薬を休薬できる者
7) 統合失調症の急性増悪症状の認められない者で、ベースライン（Visit 3）前の少なくとも 3 ヵ月間に入院の必要のない者
8) スクリーニング検査時の AIMS、SAS 及び BAS の Global Clinical Assessment Item の個々の項目の重症度スコアが中等度以下の者
9) 既往歴、診察及び臨床検査に基づき、臨床的に良好な健康状態にある者
10) 英語が堪能である者
11) 本治験実施計画書を遵守する意思があり、かつ、遵守できると、治験スタッフ及び治験担当医師が判断した者

【除外基準】

1) 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、胃腸疾患及び／又は泌尿器系疾患（不安定狭心症、非代償性うっ血性心不全、中枢神経系感染、1 型糖尿病、又はヒト免疫不全ウイルス血清反応陽性の既往など）を合併しており、それによって、当該患者が本治験に参加した場合に患者に危険が及ぶ恐れがある、又は本治験結果に影響する可能性がある者
   活動期にある病状が軽微、又は、良好にコントロールされており、患者のリスクや治験の結果に影響しない場合、除外基準には抵触しないこととした。例として、安定か

つ良好にコントロールされている a) 高血圧（少なくとも 6 ヵ月間血圧が 160/95 mmHg 未満である）、b) 喘息（少なくとも 1 年間重篤な発作がない）、c) 甲状腺機能低下（少なくとも 1 年間甲状腺刺激ホルモンが基準値内である）、d) 2 型糖尿病（治験前 6 ヵ月以内に基準値外の HbA1c が報告された者は社医（medical officer）の判断による）は除外基準に抵触しないこととした。治験担当医師が特定の患者又は状態について判断が付かない場合、本治験への登録前に、登録可否について社医（medical officer）に確認することとした。

2) 臨床的に重要な臨床検査値異常（血糖を除く）があると治験担当医師が判断した者。血糖上昇によって患者に短期的な危険が及ぶと治験担当医師が判断した場合に限り、臨床的に重要な血糖値上昇のある者を本治験の対象から除外した。
3) 塩酸フルオキセチン、クロナゼパム又はクロザピンを服用している者、又は登録前 1 ヵ月以内に服用したことのある者。登録前の神経弛緩薬のデポ剤（持続性製剤）の最終投与から 2 投与サイクル経過していない者。
4) ウォッシュアウト期開始前 3 日以内にアマンタジン、ジフェンヒドラミン又は抗コリン薬を服用した者。ウォッシュアウト期開始前 1 週間以内にリチウム、鎮痙薬又は抗うつ薬を服用した者。ウォッシュアウト期開始前 2 週間以内に MAO 阻害剤を服用した者。
5) 中等度から重度の頭部損傷（15 分を超える意識消失）の既往がある者、又は頭部損傷に起因する、重要で持続性の神経精神症状を有する者
6) 治験前 3 ヵ月以内に電気痙攣療法を受けた者
7) BMI が 38 を超える者
8) 治験前 2 年以内に活動性肝炎／肝疾患の既往がある者。
   注：ALT 又は AST が中央検査機関の定めた基準値範囲の上限値の 1.5 倍以上の場合、治験担当医師が臨床的に重要でないと判断した場合を除き、再検査を必須とした。再検査の結果、当該検査値が異常値のままであるが、被験者に短期的なリスクを及ぼすような臨床的な状態ではなく、治験への参加によって被験者に過度のリスクが生じる可能性はないと治験担当医師及び社医（medical officer）が判断した場合、当該被験者は治験に参加できることとし、参加する権利の放棄は不要とした。臨床検査値異常の重要性について臨床的に何らかの不確かな点がある場合、当該被験者を本治験の対象から除外することとした。
9) クレアチニンクリアランスが 80 mL/分未満である者。クレアチニンクリアランスが 80 mL/分未満の者は社医（medical officer）の承認後に限り本治験へ登録できることとした。
10) 化学的分類の異なる 2 種類以上の薬物に過敏症の既往がある者
11) ジプラシドンに過敏症（アレルギー反応）の既往がある者
12) 過去にルラシドンの治験に参加した者
13) 治験前 1 年間にジプラシドンを服用していて治療抵抗性であった、又はジプラシドン

投与に起因する忍容しがたい副作用若しくは有害事象が発現した者

14) 治験薬又は治験機器の治験（市販後を含む）に参加中、又は同意取得前 30 日以内に参加していた者
15) 薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄の妨げになりうる胃又は腸手術歴のある者
16) 同意取得前 5 年未満に悪性腫瘍の既往がある者。ただし、適切に治療されている基底細胞又は扁平上皮細胞皮膚癌又は子宮頸部上皮内癌は除外基準に抵触しないこととした。罹患時期によらず、黒色腫、白血病、リンパ腫及び骨髄増殖性疾患の既往がある者は本治験の対象から除外した。
17) 治験後 12 週以内に卵子提供の予定がある者
18) 治験後 12 週以内に精子提供の予定がある者
19) 臨床的に重要な心電図異常（不整脈、QTc 延長など）がある、又はその既往があると治験担当医師が判断した者
20) QTc 延長の危険性が知られている薬剤を長期服用している者、又は QT 延長の他の危険因子（低カリウム血症又は低マグネシウム血症の報告など）がある者
21) スクリーニング前 3 ヵ月以内に臨床的に重要なアルコール依存症又は薬物乱用／薬物依存の既往又は疑いがある者。ただし、カフェイン及びニコチンは除外基準には抵触しないこととした。
22) 同意取得前 8 週間以内に血液製剤を提供した者、若しくは 300 mL を超える瀉血療法を受けた者、又は、本治験期間中に血液製剤を提供する若しくは投与される予定の者。
23) 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
24) スクリーニング検査時のプロラクチンが 100 ng/mL を超える者。又は、下垂体腺腫の既往がある者。最終の臨床検査値結果の報告があるまで登録できることとした。
25) 活動期の脳卒中、一過性脳虚血発作、精神遅滞又は特発性パーキンソン病の者、又はその既往がある者。
26) 現在罹患している発作性疾患に活動性の既往がある者。ただし、熱性痙攣、薬物誘発性痙攣、又はアルコール禁断症状は除外基準に抵触しないこととした。
27) 閉塞隅角緑内障、網膜疾患、又は白内障の既往がある者。ただし、外科的に治療された両側性白内障（両眼の白内障を治療）は除外基準に抵触しないこととした。
28) 神経弛緩薬性悪性症候群の既往がある者。
29) 重度な遅発性ジスキネジー、重度のジストニー、又は他の重要な運動障害の所見が認められる者。
30) 他の急性若しくは慢性の疾患、精神状態、治療、臨床検査値異常又はその他の状況が認められ、それらが本治験結果に影響を及ぼす、若しくは、当該被験者の本治験への全期間参加の妨げになる可能性があることから、本治験への参加は当該被験者の最大の利益とはならないと治験担当医師が判断した者。
31) 治験担当医師により、重度の情緒不安定又はうつ病と診断された者
32) 臨床的に安定な状態に保つために気分安定剤若しくは抗うつ薬を要する者、又は本治

験期間中にこれらの薬剤を安全に減薬できない者

33) 本治験の併用禁止薬の投与を要する者

34) 治験前 2 年以内に重篤な自殺企図の既往がある者、又は最近に臨床的に重要な自殺念慮のある者

35) 治験期間中、治験手順に協力できない、治験手順を忠実に守る可能性が低い、若しくは約束を守る可能性が低いと治験担当医師が判断した者、又は転居の予定がある者

36) CGI-S スコアが 5 以上の者

**目標被験者数**

合計 320 名（1 群 150 名以上）

**［目標被験者数の設定根拠］**

投与群間差の両側 90%信頼区間の半値幅（推定値又は信頼区間の中央値から下限値又は上限値までの幅）を表 2.7.6. 44-1 を示した。

**表 2.7.6. 44-1　信頼区間の半値幅（各群 150 名）**

| 被験者の割合 | | 投与群間差の |
|---|---|---|
| LUR 120 mg | ZIP 160 mg | 両側 90%信頼区間の半値幅 |
| 10% | 10% | 5.86% |
| 15% | 10% | 6.38% |
| 20% | 10% | 6.80% |
| 25% | 10% | 7.14% |

脱落率を 6%と仮定し、Week 1 を実施する被験者を各群 150 例として、無作為割付けされる被験者を各群 160 名とした。

**治験薬**

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

ルラシドンプラセボ錠：ルラシドン 40 mg 錠と識別不能なフィルムコート錠

ジプラシドン 40 mg カプセル：1 カプセル中にジプラシドン 40 mg を含有するカプセル

ジプラシドン 80 mg カプセル：1 カプセル中にジプラシドン 80 mg を含有するカプセル

ジプラシドン 40 mg プラセボカプセル：ジプラシドン 40 mg カプセルと識別不能なカプセル

ジプラシドン 80 mg プラセボカプセル：ジプラシドン 80 mg カプセルと識別不能なカプセル

**用法・用量**

治験薬はすべて食事と共に投与した。

ウォッシュアウト期（1～3 日間）：

- ルラシドンプラセボ錠 3 錠を 1 日 1 回、ジプラシドン 40 mg プラセボカプセル 1 カ

プセルを 1 日 2 回経口投与

二重盲検期（21 日間）：

- ルラシドン 120 mg/日群：Day 1～3 にルラシドン 80 mg/日（ルラシドン 40 mg 錠 2 錠及びルラシドンプラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回、ジプラシドン 40 mg プラセボカプセル 1 カプセルを 1 日 2 回）、Day 4～21 にルラシドン 120 mg/日（ルラシドン 40 mg 錠 3 錠を 1 日 1 回、ジプラシドン 80 mg プラセボカプセル 1 カプセルを 1 日 2 回）を経口投与
- ジプラシドン 160 mg/日群 : Day 1～3 にジプラシドン 80 mg/日（ルラシドンプラセボ錠 3 錠を 1 日 1 回、ジプラシドン 40 mg カプセル 1 カプセルを 1 日 2 回）、Day 4～21 にジプラシドン 160 mg/日（ルラシドンプラセボ錠 3 錠を 1 日 1 回、ジプラシドン 80 mg カプセル 1 カプセルを 1 日 2 回）を経口投与

**［投与量の設定根拠］**

第 2 相試験のルラシドン有効量は 40～120 mg/日であった。本治験では、海外 P2a 試験（P2-G006）で有効で忍容性が良好であった 120 mg 1 日 1 回投与を選択した。また、最高用量であるルラシドン 120 mg/日の忍容性プロファイルを本治験で更に検討することとした。

**併用治療**

前治療として服用していた抗うつ薬、気分安定剤（リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピンなど）、抗コリン作動薬、アマンタジン及びジフェンヒドラミンは、被験者が耐えられ、臨床上適切な限り、推奨される通常の医療行為に方法基づいて、ウォッシュアウト期前に徐々に中止することとした。その後、抗精神病薬は、被験者が耐えられる限り、3～5 日間かけて徐々に減量して中止することとした。神経弛緩薬のデポ剤は、本治験への登録前に、少なくとも 2 投与サイクルを中止することとした。

向精神薬（抗うつ薬、抗精神病薬、気分安定剤を含む）は、以下の場合を除いて、二重盲検期に投与しないこととした。

- 不穏及び興奮等の精神症状に対する頓用薬：
  来院前 12 時間以内に、不穏及び興奮等の精神症状に対する頓用薬を服用しないこととした。
  ウォッシュアウト期及び二重盲検期の最初の 4 日間は、興奮、精神病及び関連症状の治療のためのロラゼパムの投与を許可した。投与量は、ウォッシュアウト期は 24 時間以内に 6 mg を超えないこととし、二重盲検期の最初の 4 日間は 24 時間以内に 3 mg を超えないこととした。
- 錐体外路症状に対する治療には、必要に応じ、治験期間中いつでも、ベンツトロピン又はトリヘキシフェニジルをラベルに従って使用してもよいこととした。ただし、抗コリン薬の予防的使用は禁止した。
- 不眠症に対する治療には、必要に応じ、治験期間中いつでも、酒石酸ゾルピデム 5～

20 mg、酒石酸ゾルピデム徐放剤 6.25～25 mg、エゾピクロン 1～3 mg、又はエスタゾラム 1～2 mg（以上、いずれも 1 日当たりの投与量、就寝時投与）を処方できることとした。

向精神薬以外の薬剤は、患者の利益に必要な場合（許容される抗生剤など）は治験担当医師の指示の下で使用できることとした。3 日を超えて継続する治療については、社医（medical officer）に相談することとした。

すべての違法薬剤及び以下に示す薬剤の使用を、特記した場合を除いて禁止した。

- 抗うつ薬
- 他の抗精神病薬又はドパミン拮抗薬
- 抗不安薬
- バルビツール酸系催眠薬及び他の鎮静薬
- ベンゾジアゼピン
- β遮断薬
- ドパミン作動薬（リタリン、アンフェタミン、シネメット、ブロモクリプチン）
- 気分安定剤（リチウム、カルマバゼピン、ラモトリジン）
- QT 延長が知られている薬剤
- CYP3A4 誘発剤（グルココルチコイド、モダフィニル、カルマバゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファブチン、リファンピシン、セントジョーンズワート、トログリタゾン、オキシカルバゼピン、ピオグリタゾン）
- CYP3A4 阻害剤
- アゾール類（ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、メトロニダゾールなど）及びマクロライド系抗生物質（エリスロマイシン、クラリスロマイシンなど）
- シサプリド

なお、ジゴキシン又はテオフィリン含有製剤を使用中の患者の場合、情報が増えるまで慎重に監視することとした。麻薬性鎮痛薬の使用は制限し、非麻薬性鎮痛薬の効果が十分でない場合に限ることとした。抗ヒスタミン薬は、一般用医薬品の睡眠補助薬や感冒薬も含めて、治験のための来院予定日の 48 時間以内には使用を禁止した。

**観察、検査項目及び実施時期**

**(1) 有効性**

1) 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。
2) CGI–S：精神疾患の重症度を 1～7 の 7 段階で評価した。
3) CDSS：9 項目のうつ症状の重症度を 0～3 の 4 段階で評価した。
4) MATRICS バッテリー：認知機能について以下の検査法により評価した。
   - Category Fluency
   - Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia – Symbol Coding（BACS）

- Trail Making A
- University of Maryland – Letter-Number Span（LNS）
- Wechsler Memory Scale-III Spatial Scan（WMS）
- Hopkins Verbal Learning Test – Revised（HVLT-R）
- Brief Visuospatial Memory Test – Revised（BVMT-R）
- Neuropsychological Assessment Battery – Mazes（NAB）
- Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence TestManaging Emotions（MSCEIT）

5) Schizophrenia Cognition Rating Scale（SCoRS；統合失調症認知評価尺度）：
　被験者本人及びその介護者との各面接に基づいて、被験者の認知機能障害とそれによる日常生活機能への影響について全般的評価を行った。
6) NAB Daily Living Memory Subtest：
　NAB の下位検査であり、日常的な情報に関する記憶を評価した。
7) NAB Shape Learning Subtest：
　NAB の下位検査であり、言語化が困難な刺激で構成された視覚エピソード記憶を評価した。

**(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：異常値を測定し、異常変動の有無を評価した。
- バイタルサイン、体重及び標準 12 誘導心電図：異常所見又は異常変動の有無を判定した。
- AIMS：異常不随意運動について、10 項目を 0～4 の 5 段階で、2 項目を Yes/No の 2 段階で評価した。
- BAS：3 項目のアカシジアの重症度を 0～3 の 4 段階で、全般重症度を 0～5 の 6 段階で評価した。
- SAS：10 項目の錐体外路症状の重症度を 0～4 の 5 段階で評価した。
- TSQM：14 の治療満足度に関する質問を 4 つのドメイン（effectiveness、side effects、convenience、global satisfaction）に分け、各ドメインを 0～100 のスコアで評価した。

表 2.7.6. 44-2　調査、観察、検査項目及び時期

| | スクリーニング検査期 | ウォッシュアウト期 | ベースライン | 二重盲検期 | | | 事後観察 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Week | | | | Week 1 終了時 | Week 2 終了時 | Week 3 終了時 | |
| Visit | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 [a)] | 7 |
| Day | –20 | –3 ～ –1 | 1 | 8 | 15 | 22 | Week 3 終了 14 日後 |
| 同意取得 | X | | | | | | |
| 遺伝子検査の同意取得 | X | | | | | | |
| 選択基準／除外基準 | X | | | | | | |
| 患者背景 | X | | | | | | |
| 無作為割付け | | | X | | | | |
| 前治療薬／併用薬 | X | X | X | X | X | X | |
| 治験薬数量確認 | | | X | X | X | X | |
| 治験薬処方 | | X | X | X | X | | |
| 既往歴 | X | | | | | | |
| 精神病歴／精神状態 | X | | | | | | |
| DSM-IV | X | | | | | | |
| 身体検査 | X | | X | | | X | |
| バイタルサイン、体重 | X | X | X | X | X | X | X |
| 心電図検査 | X | | | X | | X | X |
| 臨床検査（血液学的、血液生化学、尿）[b)] | X | | | | X | X | X |
| HbA1c | X | | | | | X | |
| コレステロール、トリグリセリド | X | | | | X | X | X |
| FSH（血清） | X | | | | | | |
| β-hCG（血清）[c)] | X | | | | | | |
| 遺伝子検査用採血 | | X | | | | | |

表 2.7.6. 44-2　調査、観察、検査項目及び時期

| | スクリーニング検査期 | ウォッシュアウト期 | ベースライン | 二重盲検期 | | | 事後観察 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Week | | | | Week 1 終了時 | Week 2 終了時 | Week 3 終了時 | |
| Visit | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 [a)] | 7 |
| Day | –20 | –3 ～ –1 | 1 | 8 | 15 | 22 | Week 3 終了 14 日後 |
| 薬物動態評価用採血 | | | | X | | X | |
| 尿中薬物スクリーニング | X | X | | X | | X | |
| 尿中β-hCG[d)] | | X | X | X | X | X | X |
| 血清プロラクチン | X | | X | X | | X | |
| BAS | X | X | X | X | X | X | |
| AIMS | X | X | X | X | X | X | |
| SAS | X | X | X | X | X | X | |
| CDSS | X | | X | | | X | |
| PANSS | X | X | X | X | X | X | |
| CGI-S | X | X | X | X | X | X | |
| MATRICS バッテリー<br>Category Fluency、BACS、Trail Making A LNS、WMS、HVLT-R、BVMT-R、NAB – Mazes、MSCEIT | | | X | | | X | |
| 神経心理学評価（追加）<br>NAB Daily Living Memory、NAB Shape Learning | | | X | | | X | |
| SCoRS | | | X | | | X | |
| TSQM | X | | | X | | X | |
| 有害事象 | | X | X | X | X | X | X |

BACS：Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia – Symbol Coding、LNS：University of Maryland – Letter-Number Span、WMS：Wechsler Memory Scale-III Spatial Scan、HVLT-R：Hopkins Verbal Learning Test – Revised、BVMT-R：Brief Visuospatial Memory Test – Revised、NAB：Neuropsychological Assessment Battery - Mazes、

MSCEIT：Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test - Managing Emotions

a) 治験を中止した場合、Visit 6 で予定されている治験手順は中止時又は投与中止の 24 時間以内に実施。事後観察の来院は、治験薬の投与終了 14 日後とした。
b) 臨床検査は中央検査機関で実施
c) 登録時に中央検査機関で実施。β-hCG（血清）の測定用採血は妊娠可能な女性からのみ行い、治験薬投与前に陰性であることを確認した。
d) 選択基準に従い閉経であることを確認するため、治験実施機関で妊娠可能な女性に実施。

**評価項目**

**(1) 有効性**

- 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) CDSS
  d) MATRICS、作動記憶／実行機能、エピソード記憶の検査及び SCoRs

**(2) 安全性**

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

**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、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**

PANSS、CGI-S、CDSS、MATRICS 及び SCoRS の投与終了時の各スコア変化量について、ベースライン値、施設を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて、最小二乗平均値（LS mean）の投与群間差の 90%信頼区間を推定した。

治験を中止した被験者については、LOCF（Last Observation Carried Forward）法により欠測値を補完した。

**(3) 安全性評価項目**

- 有害事象及び副作用：MedDRA Version 9.0 を用いて投与群別、SOC 別、PT 別に発現被験者数及び発現割合を算出し、群間の差の 90%信頼区間を推定した。
- 臨床検査、バイタルサイン及び体重 : 測定時点毎に投与群別に記述統計量を用いて要約した。
- 12 誘導心電図：各種心電図パラメータについて、測定時点毎に投与群別に記述統計量を用いて要約した。またシフトテーブルを用いて異常変動の有無を評価した。
- BAS、AIMS、SAS、TSQM : 測定時点毎に投与群別に記述統計量を用いて要約した。

(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**

2006 年 4 月～20[redacted]年[redacted]月

## 44.2 治験対象被験者

### 44.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.44-3 に示した。スクリーニングされた 520 名のうち、307 名（ルラシドン 120 mg/日群 154 名、ジプラシドン 160 mg/日群 153 名）が無作為割付けされ、そのうち 301 名（ルラシドン 120 mg/日群 150 名、ジプラシドン 160 mg/日群 151 名）が治験薬を投与された。治験を完了した被験者は、ルラシドン 120 mg/日群 104 名（68%）、ジプラシドン 160 mg/日群 106 名（69%）であった。中止した被験者はそれぞれ 50 名（32%）及び 47 名（31%）で、最も多かった中止理由は、有害事象（臨床症状）であった。有害事象（臨床検査値）による中止はいずれの群でも認められなかった。

**表 2.7.6.44-3　被験者の内訳**

| | LUR 120 mg | | ZIP 160 mg | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| スクリーニング実施 | - | | - | | 520 | |
| スクリーニング脱落 | - | | - | | 213 | (41) [a)] |
| 無作為割付け | 154 | | 153 | | 307 | (59) [a)] |
| 治験薬未投与 | 4 | (3) | 2 | (1) | 6 | (2) |
| 完了 | 104 | (68) | 106 | (69) | 210 | (68) |
| 中止 | 50 | (32) | 47 | (31) | 97 | (32) |
| 有害事象（臨床症状） | 16 | (10) | 17 | (11) | 33 | (11) |
| 有害事象（臨床検査値） | 0 | | 0 | | 0 | |
| 効果不十分 | 5 | (3) | 2 | (1) | 7 | (2) |
| 追跡不能 | 12 | (8) | 9 | (6) | 21 | (7) |
| 転院 | 1 | (<1) | 0 | | 1 | (<1) |
| 治験実施計画書違反 | 4 | (3) | 6 | (4) | 10 | (3) |
| 同意の撤回 | 7 | (5) | 9 | (6) | 16 | (5) |
| その他 | 5 | (3) | 4 | (3) | 9 | (3) |

a) スクリーニング脱落及び無作為割付けされた被験者の割合は、スクリーニング実施した被験者数を分母として算出した。その他は無作為割付けされた被験者数を分母として算出した。

添付資料 5.3.5.1.13 Table 12 引用

### 44.2.2 解析対象集団

無作為割付けされ、治験薬が投与された 301 名（ルラシドン 120 mg/日群 150 名、ジプラシドン 160 mg/日群 151 名）を ITT 及び安全性解析対象集団とした。また、治験実施計画書違反が約 50%の被験者に認められ、Per Protocol 解析対象集団は 161 名（ルラシドン 120 mg/日群 78 名、ジプラシドン 160 mg/日群 83 名）であった（表 2.7.6.44-4）。

**表 2.7.6.44-4　解析対象集団の内訳**

| | LUR 120 mg | | ZIP 160 mg | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| ITT | 150 | (97) | 151 | (99) | 301 | (98) |
| 安全性 | 150 | (97) | 151 | (99) | 301 | (98) |
| Per Protocol | 78 | (51) | 83 | (54) | 161 | (52) |

添付資料 5.3.5.1.13 Table 13 引用

### 44.2.3 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 2.7.6.44-5 に示した。いずれの群でも男性の方が多かった。

**表 2.7.6.44-5　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 120 mg N=150 | | ZIP 160 mg N=151 | | 全体 N=301 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 年齢（歳） | | Mean | 42.3 | | 43.5 | | 42.9 | |
| | | SD | 10.5 | | 10.2 | | 10.3 | |
| | | Min, Max | 19, 62 | | 18, 65 | | 18, 65 | |
| | | | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 性別 | 女性 | | 45 | (30) | 44 | (29) | 89 | (30) |
| | 男性 | | 105 | (70) | 107 | (71) | 212 | (70) |
| 人種 | Asian | | 4 | (3) | 4 | (3) | 8 | (3) |
| | African American | | 79 | (53) | 78 | (52) | 157 | (52) |
| | Hispanic American | | 12 | (8) | 13 | (9) | 25 | (8) |
| | Native American | | 0 | | 1 | (<1) | 1 | (<1) |
| | White | | 51 | (34) | 53 | (35) | 104 | (35) |
| | Other | | 4 | (3) | 2 | (1) | 6 | (2) |
| 診断名 | 統合失調症 | | 125 | (84) | 130 | (86) | 255 | (85) |
| | 統合失調感情障害 | | 24 | (16) | 21 | (14) | 45 | (15) |

添付資料 5.3.5.1.13 Table 34、14.1.3.2、14.1.3.5 引用

## 44.3 有効性

### (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 2.7.6.44-6 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

化量はルラシドン 120 mg/日群が−4.9、ジプラシドン 160 mg/日群が−2.9 で、ジプラシドン 160 mg/日群に比べてルラシドン 120 mg/日群で大きかったが、有意ではなかった。また、施設–投与群の交互作用は認められなかった。

表 2.7.6.44-6　PANSS 合計スコア（LOCF、ITT）

| | | | LUR 120 mg (N=150) | ZIP 160 mg (N=151) |
|---|---|---|---|---|
| ベースライン a) | | n | 150 | 151 |
| | | Mean | 69.0 | 69.7 |
| | | SD | 12.4 | 14.6 |
| | | LS mean | 68.1 | 68.5 |
| | | 群間差推定値 | −0.4 | |
| | | 90%CI | (−2.7, 1.8) | |
| | | p 値 b) | 0.746 | |
| 最終投与時（LOCF） a) | | n | 139 | 143 |
| | | ベースライン mean | 68.9 | 69.4 |
| | | Mean | 63.5 | 65.7 |
| | | SD | 12.3 | 16.2 |
| | | Interaction p 値 e) | 0.472 | |
| | 変化量 | Mean | −5.4 | −3.6 |
| | | SD | 10.6 | 15.5 |
| | | LS mean | −4.9 | −2.9 |
| | | 95%CI (LS mean) | (−7.0, −2.8) | (−5.0, −0.9) |
| | | p 値 c) | <0.001 | 0.005 |
| | | 群間差推定値 | −2.0 | |
| | | 90%CI | (−4.2, 0.3) | |
| | | p 値 d) | 0.145 | |

a) ベースライン：無作為割付け日又は割付日以前の直近の測定値
最終投与時（LOCF）：最終投与後 7 日以内の最後の測定値
b) p 値、LS mean、LS mean の群間差及び CI：投与群及び施設を因子として、PANSS 合計スコアベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析
c) p 値：各群の投与開始時と最終投与時の LS mean を 1 標本 t 検定にて解析
d) p 値、LS mean の群間差及び CI：投与群及び施設を因子として ANOVA モデルを用いて解析
e) Interaction p 値：投与群、施設及び投与群-施設を因子として、PANSS 合計スコアベースライン値を共変量として ANCOVA モデルを用いて解析
添付資料 5.3.5.1.13 Table 36 引用

### (2) CGI-S 合計スコア

投与終了時（LOCF）のベースラインからの CGI-S 合計スコア変化量を表 2.7.6.44-7 に示した。CGI-S 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わずかに減少した。スコア変化量はルラシドン 120 mg/日群及びジプラシドン 160 mg/日群のいずれも−0.1 であった。

表 2.7.6.44-7　CGI-S 合計スコア（LOCF、ITT）

| | | | LUR 120 mg (N=150) | ZIP 160 mg (N=151) |
|---|---|---|---|---|
| ベースライン a) | | n | 150 | 151 |
| | | Mean | 3.5 | 3.5 |
| | | SD | 0.6 | 0.5 |
| | | LS mean | 3.5 | 3.5 |
| | | 群間差推定値 | 0.0 | |
| | | 90%CI | (−0.1, 0.1) | |
| | | p 値 b) | 0.565 | |
| 最終投与時（LOCF）a) | | n | 139 | 144 |
| | | ベースライン mean | 3.5 | 3.5 |
| | | Mean | 3.3 | 3.3 |
| | | SD | 0.7 | 0.8 |
| | 変化量 | Mean | −0.2 | −0.2 |
| | | SD | 0.6 | 0.7 |
| | | LS mean | −0.1 | −0.1 |
| | | 95%CI (LS mean) | (−0.2, −0.0) | (−0.2, −0.0) |
| | | p 値 c) | 0.008 | 0.005 |
| | | 群間差推定値 | 0.0 | |
| | | 90%CI | (−0.1, 0.1) | |
| | | p 値 d) | 0.905 | |

a) ベースライン：無作為割付け日又は割付日以前の直近の測定値
最終投与時（LOCF）：最終投与後 7 日以内の最後の測定値
b) p 値、LS mean、LS mean の群間差及び CI：投与群及び施設を因子として、CGI-S 合計スコアベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析
c) p 値：各群の投与開始時と最終投与時の LS mean を 1 標本 t 検定にて解析
d) p 値、LS mean の群間差及び CI：投与群及び施設を因子として ANOVA モデルを用いて解析
添付資料 5.3.5.1.13 Table 37 引用

### (3) CDSS 合計スコア

投与終了時（LOCF）のベースラインからの CDSS 合計スコア変化量を表 2.7.6.44-8 に示した。CDSS 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わずかに減少した。スコア変化量はルラシドン 120 mg/日群が−0.4、ジプラシドン 160 mg/日群が−0.7 であった。ルラシドン 120 mg/日群とジプラシドン 160 mg/日群の変化量に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.44-8　CDSS 合計スコア（LOCF、ITT）

| | | | LUR 120 mg (N=150) | ZIP 160 mg (N=151) |
|---|---|---|---|---|
| ベースライン a) | | n | 150 | 151 |
| | | Mean | 2.5 | 3.1 |
| | | SD | 2.9 | 3.3 |
| | | LS mean | 2.1 | 2.6 |
| | | 群間差推定値 | −0.5 | |
| | | 90%CI | (−1.1, −0.0) | |
| | | p 値 b) | 0.098 | |
| 最終投与時（LOCF）a) | | n | 128 | 134 |
| | | ベースライン mean | 2.5 | 3.1 |
| | | Mean | 2.2 | 2.3 |
| | | SD | 3.0 | 2.9 |
| | 変化量 | Mean | −0.2 | −0.8 |
| | | SD | 2.4 | 2.8 |
| | | LS mean | −0.4 | −0.7 |
| | | 95%CI (LS mean) | (−0.8, 0.1) | (−1.2, −0.3) |
| | | p 値 c) | 0.105 | 0.002 |
| | | 群間差推定値 | 0.3 | |
| | | 90%CI | (−0.2, 0.8) | |
| | | p 値 d) | 0.261 | |

a) ベースライン：無作為割付け日又は割付日以前の直近の測定値
最終投与時（LOCF）：最終投与後 7 日以内の最後の測定値
b) p 値、LS mean、LS mean の群間差及び CI：投与群及び施設を因子として、CDSS 合計スコアベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析
c) p 値：各群の投与開始時と投与終了時の LS mean を 1 標本 t 検定にて解析
d) p 値、LS mean の群間差及び CI：投与群及び施設を因子として ANOVA モデルを用いて解析
添付資料 5.3.5.1.13 Table 38 引用

### (4) MATRICS 統合 Z スコア

投与終了時（LOCF）のベースラインからの MATRICS 統合 Z スコア変化量を表 2.7.6.44-9 に示した。ルラシドン 120 mg/日群の MATRICS 統合 Z スコアは投与終了時には投与前より有意に増加し、認知機能はわずかに改善した（p = 0.007）。ジプラシドン 160 mg/日群ではそれほど増加せず、改善は認められなかった（p = 0.055）。スコア変化量はルラシドン 120 mg/日群が 0.162、ジプラシドン 160 mg/日群が 0.117 であった。ルラシドン 120 mg/日群とジプラシドン 160 mg/日群の変化量に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.44-9　MATRICS 統合 Z スコア（LOCF、ITT）

| | | | LUR 120 mg (N=150) | ZIP 160 mg (N=151) |
|---|---|---|---|---|
| ベースライン a) | | n | 146 | 149 |
| | | Mean | 0.031 | −0.038 |
| | | SD | 0.972 | 1.039 |
| | | LS mean | −0.018 | −0.093 |
| | | 群間差推定値 | 0.075 | |
| | | 90%CI | (−0.108, 0.257) | |
| | | p 値 b) | 0.501 | |
| 最終投与時（LOCF）a) | | n | 118 | 121 |
| | | ベースライン mean | 0.009 | 0.004 |
| | | Mean | 0.174 | 0.105 |
| | | SD | 1.014 | 1.006 |
| | 変化量 | Mean | 0.165 | 0.101 |
| | | SD | 0.531 | 0.730 |
| | | LS mean | 0.162 | 0.117 |
| | | 95%CI (LS mean) | (0.045, 0.279) | (−0.002, 0.236) |
| | | p 値 c) | 0.007 | 0.055 |
| | | 群間差推定値 | 0.045 | |
| | | 90%CI | (−0.076, 0.167) | |
| | | p 値 d) | 0.538 | |

a) ベースライン：無作為割付け日又は割付日以前の直近の測定値
最終投与時（LOCF）：最終投与後 7 日以内の最後の測定値
b) p 値、LS mean、LS mean の群間差及び CI：投与群及び施設を因子として、MATRICS 統合 Z スコアベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析
c) p 値：各群の投与開始時と最終投与時の LS mean を 1 標本 t 検定にて解析
d) p 値、LS mean の群間差及び CI：投与群及び施設を因子として ANOVA モデルを用いて解析
添付資料 5.3.5.1.13 Table 39 引用

### (5) SCoRS 全般評価

投与終了時（LOCF）のベースラインからの SCoRS 合計スコア変化量を表 2.7.6.44-10 に示した。ルラシドン 120 mg/日群の SCoRS 全般評価は投与終了時には投与前より減少し、認知機能は改善した（p = 0.004）。ジプラシドン 160 mg/日群では減少したもののわずかであり、改善は認められなかった（p = 0.193）。スコア変化量はルラシドン 120 mg/日群が−0.5、ジプラシドン 160 mg/日群が−0.2 であり、両投与群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.44-10　SCoRS 全般評価（LOCF、ITT）

| | | | LUR 120 mg (N=150) | ZIP 160 mg (N=151) |
|---|---|---|---|---|
| ベースライン a) | | n | 144 | 143 |
| | | Mean | 4.9 | 4.9 |
| | | SD | 2.0 | 2.1 |
| | | LS mean | 4.7 | 4.8 |
| | | 群間差推定値 | −0.0 | |
| | | 90%CI | (−0.4, 0.3) | |
| | | p 値 b) | 0.932 | |
| 最終投与時（LOCF）a) | | n | 116 | 121 |
| | | ベースライン mean | 5.0 | 4.9 |
| | | Mean | 4.5 | 4.6 |
| | | SD | 2.0 | 1.9 |
| | 変化量 | Mean | −0.5 | −0.3 |
| | | SD | 1.5 | 1.5 |
| | | LS mean | −0.5 | −0.2 |
| | | 95%CI (LS mean) | (−0.8, −0.1) | (−0.5, 0.1) |
| | | p 値 c) | 0.004 | 0.193 |
| | | 群間差推定値 | −0.3 | |
| | | 90%CI | (−0.6, 0.0) | |
| | | p 値 d) | 0.161 | |

a) ベースライン：無作為割付け日又は割付日以前の直近の測定値
最終投与時（LOCF）：最終投与後 7 日以内の最後の測定値
b) p 値、LS mean、LS mean の群間差及び CI：投与群及び施設を因子として、SCoRS スコアベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析
c) p 値：各群の投与開始時と最終投与時の LS mean を 1 標本 t 検定にて解析
d) p 値、LS mean の群間差及び CI：投与群及び施設を因子として ANOVA モデルを用いて解析
添付資料 5.3.5.1.13 Table 40 引用

## 44.4 安全性

### 44.4.1 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（probably not）」「関連なし（definitely not）」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 301 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 2.7.6.44-11 に示した。301 名中 184 名（61%）に 1 件以上の有害事象が発現した。ルラシドン 120 mg/日群では 150 名中 85 名（57%）に、ジプラシドン 160 mg/日群では 151 名中 99 名（66%）に発現した。発現割合はルラシドン 120 mg/日群の方が

低かった（90%CI：−18%, 0%）。副作用も同様の傾向であり、ルラシドン 120 mg/日群（42%）ではジプラシドン 160 mg/日群（47%）と比べて発現割合は低かった（90%CI：−14%, 4%）。

ジプラシドン 160 mg/日群の 1 名が心停止により死亡した。重篤な有害事象はルラシドン 120 mg/日群 10 名（7%）、ジプラシドン 160 mg/日群 6 名（4%）に発現したが、いずれの投与群でも治験薬との因果関係が否定できない重篤な副作用はなかった。有害事象（臨床症状）により投与中止した被験者は、ルラシドン 120 mg/日群では 16 名（10%）、ジプラシドン 160 mg/日群では 17 名（11%）であり、両群に差はなかった。

**表 2.7.6.44-11　有害事象発現状況（安全性解析対象集団）**

| | LUR 120 mg (N=150) | ZIP 160 mg (N=151) | 群間差 |
|---|---|---|---|
| | n (%) | n (%) | (%) [90%CI)] |
| 有害事象なし | 65 (43) | 52 (34) | — |
| 有害事象 | 85 (57) | 99 (66) | (−9) [−18, 0] |
| 死亡 | 0 | 1 (<1) | (−1) [−3, 1] |
| 重篤な有害事象 | 10 (7) | 6 (4) | (3) [−2, 7] |
| 中止に至った有害事象（臨床症状） | 16 (10) | 17 (11) | — |
| 中止に至った有害事象（臨床検査値異常） | 0 | 0 | — |
| 副作用 | 63 (42) | 71 (47) | (−5) [−14, 4] |
| 重篤な副作用 | 0 | 0 | (0) [−2, 2] |

添付資料 5.3.5.1.13 Table 14..3.1.1 引用

### (2) 有害事象

有害事象を表 2.7.6.44-12 に、副作用を表 2.7.6.44-13 に示した。発現割合が高かった有害事象はルラシドン 120 mg/日群では不眠症（11%）、嘔吐（8%）、悪心、頭痛、傾眠（各 7%）、ジプラシドン 160 mg/日群では鎮静（11%）、傾眠（10%）、不眠症（9%）、アカシジア、浮動性めまい（各 7%）であった。ジプラシドン 160 mg/日群でルラシドン 120 mg/日群と比べて発現割合が 3%以上高い有害事象は、傾眠、鎮静、アカシジア及び浮動性めまいであり、ルラシドン 120 mg/日群でジプラシドン 160 mg/日群と比べて発現割合が 3%以上高い有害事象は嘔吐及び悪心であった。

発現した有害事象は、ほとんどが軽度から中等度であった。重度の有害事象の発現割合はルラシドン 120 mg/日群及びジプラシドン 160 mg/日群のいずれも 7%であり、最も高頻度に発現した重度の有害事象は両群ともに精神障害に分類される有害事象（精神病性障害、統合失調症）であった。

表 2.7.6.44-12　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| SOC | LUR 120 mg (N=150) | | ZIP 160 mg (N=151) | | 群間差 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | (%) | [90%CI] |
| 合計 | 85 | (57) | 99 | (66) | (-9) | [-18, 0] |
| 心臓障害 | 1 | (<1) | 1 | (<1) | (0) | [-2, 2] |
| 心停止 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 冠動脈疾患 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 耳および迷路障害 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 耳痛 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 眼障害 | 2 | (1) | 3 | (2) | (-1) | [-4, 2] |
| 眼そう痒症 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 潰瘍性角膜炎 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 霧視 | 0 | | 3 | (2) | (-2) | [-5, -0] |
| 胃腸障害 | 29 | (19) | 27 | (18) | (1) | [-6, 9] |
| 腹痛 | 2 | (1) | 2 | (1) | (0) | [-3, 3] |
| 便秘 | 3 | (2) | 3 | (2) | (0) | [-3, 3] |
| 下痢 | 2 | (1) | 5 | (3) | (-2) | [-6, 1] |
| 口内乾燥 | 6 | (4) | 4 | (3) | (1) | [-2, 5] |
| 消化不良 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 鼓腸 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 食中毒 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 消化器痛 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 痔核 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 口唇水疱 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 口唇乾燥 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 悪心 | 11 | (7) | 7 | (5) | (3) | [-2, 8] |
| 流涎過多 | 1 | (<1) | 1 | (<1) | (0) | [-2, 2] |
| 胃不快感 | 1 | (<1) | 1 | (<1) | (0) | [-2, 2] |
| 舌腫脹 | 1 | (<1) | 1 | (<1) | (0) | [-2, 2] |
| 歯痛 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 嘔吐 | 12 | (8) | 6 | (4) | (4) | [-1, 9] |

表 2.7.6.44-12　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| SOC | LUR 120 mg (N=150) | | ZIP 160 mg (N=151) | | 群間差 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | (%) | [90%CI] |
| 合計 | 85 | (57) | 99 | (66) | (-9) | [-18, 0] |
| 全身障害および投与局所様態 | 10 | (7) | 10 | (7) | (0) | [-5, 5] |
| 胸部不快感 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 疲労 | 5 | (3) | 6 | (4) | (-1) | [-5, 3] |
| 異常感 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 熱感 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| インフルエンザ様疾患 | 1 | (<1) | 1 | (<1) | (0) | [-2, 2] |
| 非心臓性胸痛 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 疼痛 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 発熱 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 不活発 | 1 | (<1) | 1 | (<1) | (0) | [-2, 2] |
| 免疫系障害 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 薬物過敏症 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 感染症および寄生虫症 | 8 | (5) | 9 | (6) | (-1) | [-5, 4] |
| 気管支炎 | 0 | | 2 | (1) | (-1) | [-4, 1] |
| せつ | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 下気道感染 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 鼻咽頭炎 | 4 | (3) | 3 | (2) | (1) | [-3, 4] |
| 会陰膿瘍 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 咽頭炎 | 1 | (<1) | 1 | (<1) | (0) | [-2, 2] |
| 鼻炎 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 上気道感染 | 2 | (1) | 1 | (<1) | (1) | [-2, 3] |
| 尿路感染 | 0 | | 2 | (1) | (-1) | [-4, 1] |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 | (<1) | 1 | (<1) | (0) | [-2, 2] |
| 擦過傷 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 関節捻挫 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 熱傷 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 臨床検査 | 8 | (5) | 7 | (5) | (1) | [-4, 5] |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | | 2 | (1) | (-1) | [-4, 1] |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | | 2 | (1) | (-1) | [-4, 1] |
| 尿中細菌 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 血中カリウム増加 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 血中トリグリセリド増加 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 尿中結晶陽性 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 薬物スクリーニング陽性 | 1 | (<1) | 2 | (1) | (-1) | [-3, 2] |
| 心電図 QT 補正間隔延長 | 1 | (<1) | 1 | (<1) | (0) | [-2, 2] |
| 好中球数増加 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 尿中亜硝酸塩陽性 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |

表 2.7.6.44-12　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| SOC | LUR 120 mg (N=150) | | ZIP 160 mg (N=151) | | 群間差 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | (%) | [90%CI] |
| 合計 | 85 | (57) | 99 | (66) | (-9) | [-18, 0] |
| 臨床検査（続き） | | | | | | |
| 体重減少 | 2 | (1) | 1 | (<1) | (1) | [-2, 3] |
| 白血球数増加 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 尿中白血球陽性 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 代謝および栄養障害 | 2 | (1) | 3 | (2) | (-1) | [-4, 2] |
| 食欲減退 | 1 | (<1) | 1 | (<1) | (0) | [-2, 2] |
| ビタミン欠乏症 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 食欲亢進 | 1 | (<1) | 1 | (<1) | (0) | [-2, 2] |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 | (3) | 13 | (9) | (-6) | [-11, -2] |
| 関節痛 | 0 | | 3 | (2) | (-2) | [-5, -0] |
| 背部痛 | 1 | (<1) | 2 | (1) | (-1) | [-3, 2] |
| 関節硬直 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 筋痙縮 | 1 | (<1) | 3 | (2) | (-1) | [-4, 1] |
| 筋緊張 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 筋力低下 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 筋骨格硬直 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 筋痛 | 1 | (<1) | 2 | (1) | (-1) | [-3, 2] |
| 肩部痛 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 神経系障害 | 42 | (28) | 49 | (32) | (-4) | [-13, 4] |
| アカシジア | 5 | (3) | 10 | (7) | (-3) | [-8, 1] |
| 浮動性めまい | 4 | (3) | 10 | (7) | (-4) | [-9, 0] |
| ジスキネジー | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| ジストニー | 2 | (1) | 2 | (1) | (0) | [-3, 3] |
| 錐体外路障害 | 5 | (3) | 2 | (1) | (2) | [-1, 6] |
| 頭痛 | 10 | (7) | 7 | (5) | (2) | [-3, 7] |
| 感覚鈍麻 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 神経圧迫 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 下肢静止不能症候群 | 1 | (<1) | 1 | (<1) | (0) | [-2, 2] |
| 鎮静 | 7 | (5) | 17 | (11) | (-7) | [-12, -1] |
| 傾眠 | 10 | (7) | 15 | (10) | (-3) | [-9, 2] |
| 失神 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 振戦 | 0 | | 4 | (3) | (-3) | [-6, -1] |
| 精神障害 | 31 | (21) | 33 | (22) | (-1) | [-9, 7] |
| 激越 | 1 | (<1) | 1 | (<1) | (0) | [-2, 2] |
| 無オルガズム症 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 不安 | 7 | (5) | 5 | (3) | (1) | [-3, 6] |
| 歯ぎしり | 1 | (<1) | 1 | (<1) | (0) | [-2, 2] |
| 妄想 | 0 | | 2 | (1) | (-1) | [-4, 1] |
| 抑うつ気分 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |

表 2.7.6.44-12　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| SOC | LUR 120 mg (N=150) | | ZIP 160 mg (N=151) | | 群間差 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | (%) | [90%CI] |
| 合計 | 85 | (57) | 99 | (66) | (-9) | [-18, 0] |
| 精神障害（続き） | | | | | | |
| 誇大的態度 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 幻視 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 不眠症 | 16 | (11) | 14 | (9) | (1) | [-4, 7] |
| 精神障害 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 妄想症 | 2 | (1) | 1 | (<1) | (1) | [-2, 3] |
| 精神病性障害 | 3 | (2) | 3 | (2) | (0) | [-3, 3] |
| 落ち着きのなさ | 4 | (3) | 2 | (1) | (1) | [-2, 5] |
| 統合失調症 | 4 | (3) | 3 | (2) | (1) | [-3, 4] |
| 統合失調症、妄想型 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 自殺念慮 | 0 | | 2 | (1) | (-1) | [-4, 1] |
| 緊張 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 腎および尿路障害 | 5 | (3) | 1 | (<1) | (3) | [-0, 6] |
| 失禁 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 頻尿 | 2 | (1) | 0 | | (1) | [-1, 4] |
| 腎不全 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 排尿躊躇 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 尿異常 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 勃起不全 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 | (2) | 3 | (2) | (0) | [-3, 3] |
| 咳嗽 | 3 | (2) | 0 | | (2) | [0, 5] |
| 鼻閉 | 1 | (<1) | 1 | (<1) | (0) | [-2, 2] |
| 鼻部不快感 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 呼吸時疼痛 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 皮膚および皮下組織障害 | 4 | (3) | 2 | (1) | (1) | [-2, 5] |
| ざ瘡 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |
| 多汗症 | 2 | (1) | 0 | | (1) | [-1, 4] |
| 全身性そう痒症 | 1 | (<1) | 1 | (<1) | (0) | [-2, 2] |
| 発疹 | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 血管障害 | 2 | (1) | 2 | (1) | (0) | [-3, 3] |
| ほてり | 0 | | 1 | (<1) | (-1) | [-3, 1] |
| 高血圧 | 1 | (<1) | 1 | (<1) | (0) | [-2, 2] |
| 低血圧 | 1 | (<1) | 0 | | (1) | [-1, 3] |

MedDRA/J Ver.9.0
添付資料 5.3.5.1.13 Table 14.3.1.2 引用

表 2.7.6.44-13　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| SOC<br>PT | LUR120 mg<br>(N=150)<br>n | (%) | ZIP160 mg<br>(N=151)<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 合計 | 85 | (57) | 99 | (66) |
| 眼障害 | 0 | | 2 | (1) |
| 霧視 | 0 | | 2 | (1) |
| 胃腸障害 | 22 | (15) | 16 | (11) |
| 腹痛 | 1 | (<1) | 1 | (<1) |
| 便秘 | 3 | (2) | 1 | (<1) |
| 下痢 | 1 | (<1) | 2 | (1) |
| 口内乾燥 | 5 | (3) | 3 | (2) |
| 消化不良 | 0 | | 1 | (<1) |
| 鼓腸 | 1 | (<1) | 0 | |
| 消化器痛 | 1 | (<1) | 0 | |
| 口唇乾燥 | 0 | | 1 | (<1) |
| 悪心 | 8 | (5) | 5 | (3) |
| 流涎過多 | 1 | (<1) | 1 | (<1) |
| 胃不快感 | 1 | (<1) | 0 | |
| 舌腫脹 | 1 | (<1) | 1 | (<1) |
| 嘔吐 | 8 | (5) | 4 | (3) |
| 全身障害および投与局所様態 | 6 | (4) | 7 | (5) |
| 胸部不快感 | 1 | (<1) | 0 | |
| 疲労 | 4 | (3) | 6 | (4) |
| 熱感 | 1 | (<1) | 0 | |
| 疼痛 | 0 | | 1 | (<1) |
| 不活発 | 1 | (<1) | 0 | |
| 免疫系障害 | 0 | | 1 | (<1) |
| 薬物過敏症 | 0 | | 1 | (<1) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 | (<1) | 0 | |
| 擦過傷 | 1 | (<1) | 0 | |
| 臨床検査 | 1 | (<1) | 4 | (3) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | | 2 | (1) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | | 2 | (1) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | | 1 | (<1) |
| 心電図 QT 補正間隔延長 | 0 | | 1 | (<1) |
| 体重減少 | 1 | (<1) | 1 | (<1) |
| 代謝および栄養障害 | 2 | (1) | 2 | (1) |
| 食欲減退 | 1 | (<1) | 1 | (<1) |
| 食欲亢進 | 1 | (<1) | 1 | (<1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 | (2) | 7 | (5) |
| 関節痛 | 0 | | 1 | (<1) |
| 関節硬直 | 1 | (<1) | 0 | |

表 2.7.6.44-13　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| SOC<br>PT | LUR120 mg<br>(N=150)<br>n | (%) | ZIP160 mg<br>(N=151)<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 合計 | 85 | (57) | 99 | (66) |
| 筋骨格系および結合組織障害（続き） | 3 | (2) | 7 | (5) |
| 筋痙縮 | 1 | (<1) | 3 | (2) |
| 筋緊張 | 0 | | 1 | (<1) |
| 筋力低下 | 0 | | 1 | (<1) |
| 筋骨格硬直 | 1 | (<1) | 0 | |
| 筋痛 | 1 | (<1) | 1 | (<1) |
| 神経系障害 | 36 | (24) | 46 | (30) |
| アカシジア | 5 | (3) | 9 | (6) |
| 浮動性めまい | 3 | (2) | 9 | (6) |
| ジスキネジー | 0 | | 1 | (<1) |
| ジストニー | 2 | (1) | 2 | (1) |
| 錐体外路障害 | 5 | (3) | 2 | (1) |
| 頭痛 | 5 | (3) | 2 | (1) |
| 下肢静止不能症候群 | 1 | (<1) | 1 | (<1) |
| 鎮静 | 7 | (5) | 16 | (11) |
| 傾眠 | 10 | (7) | 14 | (9) |
| 振戦 | 0 | | 1 | (<1) |
| 精神障害 | 20 | (13) | 20 | (13) |
| 激越 | 1 | (<1) | 1 | (<1) |
| 無オルガズム症 | 1 | (<1) | 0 | |
| 不安 | 5 | (3) | 3 | (2) |
| 歯ぎしり | 1 | (<1) | 1 | (<1) |
| 妄想 | 0 | | 2 | (1) |
| 抑うつ気分 | 1 | (<1) | 0 | |
| 誇大的態度 | 0 | | 1 | (<1) |
| 幻視 | 1 | (<1) | 0 | |
| 不眠症 | 11 | (7) | 10 | (7) |
| 妄想症 | 1 | (<1) | 1 | (<1) |
| 落ち着きのなさ | 4 | (3) | 2 | (1) |
| 統合失調症 | 0 | | 1 | (<1) |
| 緊張 | 1 | (<1) | 0 | |
| 腎および尿路障害 | 2 | (1) | 0 | |
| 頻尿 | 2 | (1) | 0 | |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | | 1 | (<1) |
| 勃起不全 | 0 | | 1 | (<1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | | 2 | (<1) |
| 鼻閉 | 0 | | 1 | (<1) |
| 呼吸時疼痛 | 0 | | 1 | (<1) |

表 2.7.6.44-13　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

| SOC<br>PT | LUR120 mg<br>(N=150)<br>n | (%) | ZIP160 mg<br>(N=151)<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 合計 | 85 | (57) | 99 | (66) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 | (2) | 2 | (1) |
| 多汗症 | 2 | (1) | 0 | |
| 全身性そう痒症 | 1 | (<1) | 1 | (<1) |
| 発疹 | 0 | | 1 | (<1) |
| 血管障害 | 0 | | 1 | (<1) |
| ほてり | 0 | | 1 | (<1) |

MedDRA/J Ver.9.0
添付資料 5.3.5.1.13 Table 14.3.1.5 引用

### (3) 死亡

死亡した被験者は、ジプラシドン 160 mg/日群の 1 名（被験者番号 [redacted]）であった。重度の心停止を発現し、その 10 日後に死亡した。本事象と治験薬との因果関係はないと判断された。治験薬の投与は、本事象発現（Day 10 に相当）の 2 日前（Day 8）にすでに中止していた。

詳細を 2.7.6 別添に記載した。

### (4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、ルラシドン 120 mg/日群 10 名（7%）、ジプラシドン 160 mg/日群 6 名（4%）に発現した。詳細を 2.7.6 別添に示した。最も高頻度に発現した重篤な有害事象は、原疾患の統合失調症又は統合失調感情障害の悪化によるものであった。治験薬との関連性が「関連あり」「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された重篤な有害事象はなかった。

**表 2.7.6.44-14　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）**

| 被験者番号 | 投与群 | 有害事象名 PT | 重症度 | 因果関係 | 転帰 | 投与中止 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | LUR 120 mg | 精神病性障害 | 重度 | 多分関連なし | 回復 [b)] | なし |
| [redacted] | LUR 120 mg | 精神病性障害 | 重度 | 関連なし | 回復 | なし |
| [redacted] | LUR 120 mg | 統合失調症 | 重度 | 関連なし | 回復 | あり |
| [redacted] | LUR 120 mg | 転倒 [a)] | 重度 | 多分関連なし | 継続 | あり |
| | | 腎不全 | 重度 | 関連なし | 回復 | なし |
| | | 低血圧 | 重度 | 関連なし | 回復 | あり |
| [redacted] | LUR 120 mg | 精神病性障害 | 重度 | 多分関連なし | 回復 | あり |
| [redacted] | LUR 120 mg | 統合失調症 | 重度 | 関連なし | 回復 | あり |
| [redacted] | LUR 120 mg | 精神障害 | 中等度 | 多分関連なし | 回復 | あり |
| [redacted] | LUR 120 mg | 冠動脈疾患 | 重度 | 多分関連なし | 回復 | あり |
| [redacted] | LUR 120 mg | 会陰膿瘍 | 重度 | 多分関連なし | 回復 | なし |
| [redacted] | LUR 120 mg | 統合失調症 | 重度 | 関連なし | 回復 | なし |
| [redacted] | ZIP 160 mg | 心停止 | 重度 | 関連なし | 死亡 | なし |
| [redacted] | ZIP 160 mg | 自殺念慮 | 重度 | 多分関連なし | 回復 | あり |
| [redacted] | ZIP 160 mg | 統合失調症 | 重度 | 関連なし | 回復 | なし |
| [redacted] | ZIP 160 mg | 統合失調症 | 重度 | 関連なし | 回復 | あり |
| [redacted] | ZIP 160 mg | 精神病性障害 | 重度 | 多分関連なし | 回復 | あり |
| [redacted] | ZIP 160 mg | 自殺念慮 | 中等度 [b)] | 多分関連なし | 回復 | あり |

a) 転倒は、症例報告書で報告されなかったため、治験総括報告書の有害事象及び副作用の一覧表には記載されていないが、CIOMS で報告された。
b) 根拠資料：SUBJECT NARRATIVE
添付資料 5.3.5.1.13 Table 19 引用

### 44.4.2 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. 44-15 に示した。投与終了時には投与前よりルラシドン 120 mg/日群の男性で 15.9 ng/mL、女性で 27.9 ng/mL 上昇した。一方、ジプラシドン 160 mg/日群では比較的緩やかな上昇（男性 5.3 ng/mL、女性 2.5 ng/mL）であった。ルラシドン 120 mg/日群では変化量の中央値は変化量の平均値に比べて小さく、男女各 1 名で投与終了時のプロラクチンが高値（それぞれ 140 ng/mL 及び 217 ng/mL）であったため、平均値は大きくなった。投与後にプロラクチンが顕著（基準値範囲上限値の 2 倍以上）に上昇した被験者の割合は、ルラシドン 120 mg/日群では 29%であり、ジプラシドン 160 mg/日群の 14%と比べて高かった。

**表 2.7.6. 44-15　プロラクチンの推移（ng/mL）（LOCF、安全性解析対象集団）**

| | LUR 120 mg | | | ZIP 160 mg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | Mean | SD | n | Mean | SD |
| 全体 | | | | | | |
| ベースライン | 150 | 8.4 | 9.0 | 151 | 8.7 | 12.1 |
| 変化量 | 139 | 19.5 | 37.8 | 144 | 4.5 | 16.6 |
| 女 | | | | | | |
| ベースライン | 45 | 13.0 | 12.9 | 44 | 13.2 | 18.8 |
| 変化量 | 41 | 27.9 | 55.0 | 43 | 2.5 | 23.1 |
| 男 | | | | | | |
| ベースライン | 105 | 6.4 | 5.6 | 107 | 6.9 | 7.3 |
| 変化量 | 98 | 15.9 | 27.3 | 101 | 5.3 | 13.0 |

添付資料 5.3.5.1.13 Table 21 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及び HbA1c 並びに脂質代謝に関連するトリグリセライド及び総コレステロールを含め、特に変動はみられなかった。

また、バイタルサイン、体重、心電図検査で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 BAS 及び AIMS については、いずれも投与終了時に悪化した被験者の割合は、ジプラシドン 160 mg/日群と比べてルラシドン 120 mg/日群は低く、改善した被験者の割合は高かった。SAS についても、投与終了時に正常から異常となった被験者の割合は、ジプラシドン 160 mg/日群と比べてルラシドン 120 mg/日群で低く、異常から正常となった被験者の割合は高かった。

## 44.5 まとめ

慢性統合失調症及び統合失調感情障害患者を対象としてルラシドン 120 mg を 1 日 1 回 3 週間投与したときの安全性、忍容性及び有効性をジプラシドン 160 mg と比較して評価した。

安全性解析対象集団及びITTはいずれも301名（ルラシドン120 mg/日群150名、ジプラシドン160 mg/日群151名）であった。

- ルラシドン120 mg/日群の投与終了時のPANSS合計スコア、陽性尺度、陰性尺度及び総合病理精神尺度のスコアはベースラインから減少し、統合失調症及び統合失調感情障害の症状はわずかに改善した。
- ルラシドン120 mg/日群の投与終了時のCGI-Sにベースラインからの意味のある変動はなかった。
- ルラシドン120 mg/日群の投与終了時のCDSSにベースラインからの変動はなかった。
- ルラシドン120 mg/日群の投与終了時のMATRICSバッテリーの合計スコア、作業記憶／実行機能及びエピソード記憶はベースラインから増加し、SCoRSはベースラインから減少し、認知機能はわずかに改善した。
- 有害事象の発現割合はルラシドン120 mg/日群57%、ジプラシドン160 mg/日群66%であり、ルラシドン120 mg/日群がわずかに低かった。発現割合が高かった有害事象はルラシドン120 mg/日群では不眠症（11%）、嘔吐（8%）、悪心、頭痛、傾眠（各7%）、ジプラシドン160 mg/日群では鎮静（11%）、傾眠（10%）、不眠症（9%）、アカシジア、浮動性めまい（各7%）であった。
- ジプラシドン160 mg/日群の1名が治験薬との因果関係のない重度の心停止により死亡した。重篤な有害事象の発現割合はルラシドン120 mg/日群10名（7%）、ジプラシドン160 mg/日群6名（4%）であった。投与群間の差に関連のある重篤な有害事象はなかった。
- 有害事象（臨床症状）により投与中止した被験者は、ルラシドン120 mg/日群では16名（10%）、ジプラシドン160 mg/日群では17名（11%）であり、両群に差はなかった。
- 投与後にプロラクチンが顕著（基準値範囲上限値の2倍以上）に上昇した被験者の割合は、ルラシドン120 mg/日群では29%であり、ジプラシドン160 mg/日群の14%と比べて高かった。プロラクチン以外の臨床検査項目については、耐糖能（血糖、HbA1c）及び脂質代謝（トリグリセライド、総コレステロール）に関連する項目を含め、特に変動はみられず、また、バイタルサイン、体重、心電図検査では特に変動はみられなかった。
- アカシジア、ジスキネジー及びパーキンソニズムの運動障害は軽度であった。BAS、AIMS及びSASについて、ルラシドン120 mg/日群でジプラシドン160 mg/日群より改善した被験者が多く、悪化した被験者が少なかった。

## 45. 海外スイッチング試験（SWT-G289）

参考資料 5.3.5.1.14-S

### 45.1 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スイッチング継続長期試験（SWTE-G290）に移行した。

**試験の目的**

主要目的：

- 臨床的に安定だが症候性の統合失調症又は統合失調感情障害の外来患者を対象に他の抗精神病薬からルラシドンに切り替えて 6 週間投与したときの有効性を評価する。

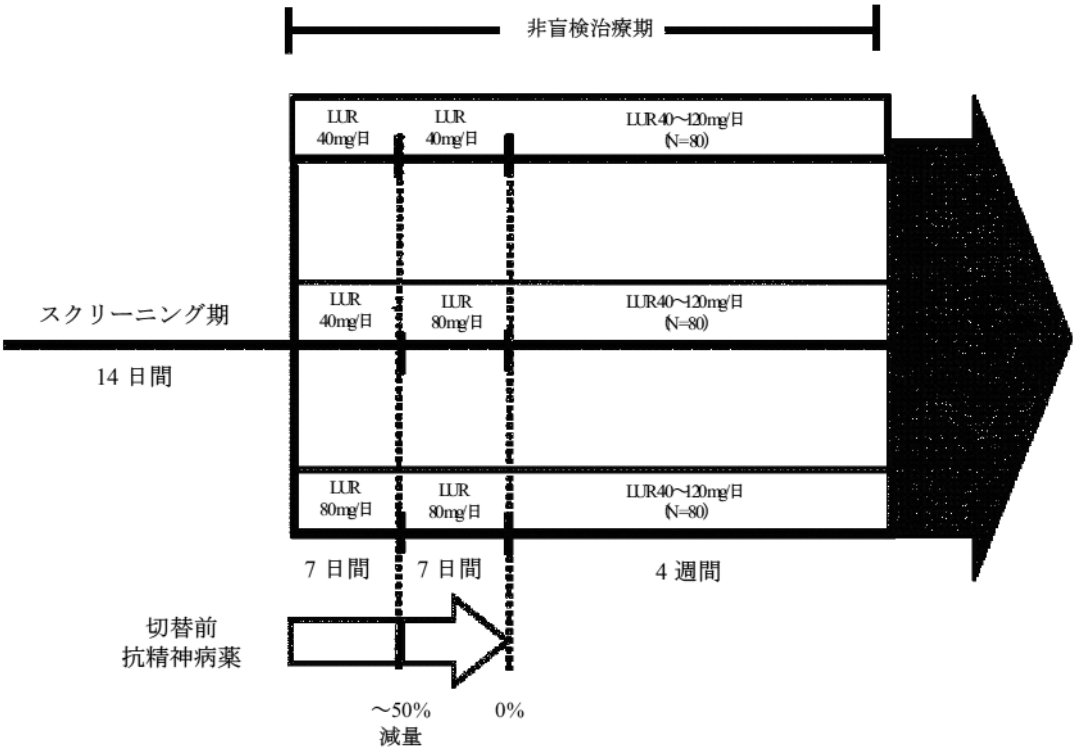
副次目的：

- 臨床的に安定だが症候性の統合失調症又は統合失調感情障害の外来患者を対象に他の抗精神病薬からルラシドンに切り替えて 6 週間投与したときの忍容性及び安全性を評価する。

**試験デザイン**

多施設共同、非盲検、ランダム化、並行群間比較

図 2.7.6. 45-1　治験のフローチャート



**非盲検治療期**

非盲検下で Day 1～14 にルラシドン 40 mg/日又は 80 mg/日を経口投与し、その後は 40～120 mg/日を 4 週間経口投与した。

切替前抗精神病薬は Day 7 までに約 50%減量し、Day 14 までに完全に中止した。

**対象**

臨床的に安定だが症候性の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 歳以上（同意取得日の年齢）の者
2) Structured Clinical Interview for DSM-IV AXIS I Disorders – Clinical Trials Version（SCID-CT）を用いた半構造化面接により、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。罹病期間が 1 年以上の者。
3) 本人から治験参加への文書による同意が得られ、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が判断する者
4) 有効性の欠如及び／又は安全性、若しくは忍容性の懸念により現行の抗精神病薬の切替が適切であると治験担当医師が判断する者
5) 外来患者若しくは臨床的に安定だが症候性及び／又は現行の抗精神病薬に忍容性がなく、長期入院下で治療を受けている患者を組み入れた。長期入院下で治療を受けている患者は、ランダム化前にメディカルモニターが了承した場合に組み入れを認めた。
6) 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）
   b) スクリーニング検査前 28 日間以上にわたり切替前抗精神病薬の投与量が安定（±50%）している（治験実施計画書で規定された最大投与量以内）。
   c) スクリーニング検査前 8 週間以上にわたり統合失調症又は統合失調感情障害の増悪が認められない。
7) スクリーニング検査時に 2 種類以下の抗精神病薬を投与されていた場合は、治験担当医師により「補助的」と判断された抗精神病薬はランダム化前に中止することとした。ランダム化時点で、すべての者が 1 種類の抗精神病薬を投与されていることとした。
8) スクリーニング検査の尿妊娠検査が陰性で、授乳中でない者。治験期間中に妊娠を計画していない者。
9) 妊娠可能な者［手術による避妊措置又は卵管結紮を受けていない者、閉経していな

い者。閉経とは、12 ヵ月以上の自然発生的な無月経、又は 6～12 ヵ月間の自然発生的な無月経かつ卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度が閉経後の範囲内と定義した］は、治験期間中及びルラシドン最終投与後 30 日以上の期間、禁欲、又は適切な避妊（以下のいずれかを継続して使用）をすることに同意し、治験担当医師が本要件を守ると判断した者。

- 二重バリア法（コンドームと殺精子薬又はペッサリーと殺精子薬の併用など）
- ホルモン避妊法

a) ノルプラント®などの避妊インプラント（ベースラインの 90 日以上前に挿入）
b) 酢酸メドロキシプロゲステロンなどの注射型避妊薬（ベースラインの 14 日以上前に注射）
c) 経口避妊薬（ベースライン前 30 日以上の期間、指示どおりに服薬）

妊娠不可能な者（手術による避妊措置を受けている者、卵管結紮を施行された者、閉経している者）は、禁欲又は適切な避妊をする必要はない。

10) スクリーニング検査時の既往歴、診察所見、臨床検査値より、良好な身体的健康状態と判断される者
11) 血糖降下薬の併用投与が必要な者は、スクリーニング検査前 6 週間以上、投与量が安定している者。甲状腺ホルモン補充療法の併用が必要な者は、ランダム化前 90 日間以上、投与量が安定している者。降圧薬の併用投与が必要な者は、スクリーニング検査前 30 日間以上、投与量が安定している者。

**【除外基準】**

1) スクリーニング検査前の治療の中心が統合失調症又は統合失調感情障害以外の第 1 軸又は第 2 軸の障害である者
2) スクリーニング検査前 28 日間の切替前抗精神病薬の 1 日総投与量が以下の投与量を超えない者

- 非定型抗精神病薬

a) アリピプラゾール：30 mg
b) アセナピン：20 mg
c) イロペリドン：24 mg
d) オランザピン：20 mg
e) パリペリドン：12 mg
f) クエチアピン：800 mg
g) リスペリドン：8 mg
h) ジプラシドン：160 mg

- 定型抗精神病薬

ハロペリドール当量で 12 mg/日

3) スクリーニング検査前 12 ヵ月間にわたる 2 種類以上の抗精神病薬の適切な投与

（標準投与量で 6 週間以上投与）にもかかわらず改善しない状態が持続している者

4) 自殺、自己又は他者を傷つける若しくは器物を破損する差し迫った危険性があると治験担当医師が判断した者。ベースライン検査時に自殺念慮が認められた者、又はランダム化前 90 日以内に自殺を企図した者（入院の有無にかかわらない）。
5) 治験の参加により被験者にリスクが生じる又は治験の結果の解釈に影響する臨床的に重要な神経系疾患、代謝系疾患（1 型糖尿病など）、肝疾患、腎疾患、血液疾患、肺疾患、心血管系疾患、胃腸疾患、泌尿器系疾患などの合併症［不安定狭心症、うっ血性心不全（コントロール不良）、中枢神経系の感染など］を有する者。HIV 血清検査陽性又は陽性の既往がある者。

- 深刻でない又はコントロール良好と考えられる活動性の疾患のある者は、被験者又は治験の結果にリスクを及ぼさない限り除外しない。被験者又は治験の結果へのリスクが不明確な場合は、メディカルモニターの助言を得ることとした。心血管系疾患や病状のある者は、コントロール良好な場合も、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。

6) 急性肝炎、臨床的に重要な慢性肝炎若しくは肝機能障害の臨床症状又は臨床検査値（スクリーニング検査時の臨床検査値を使用）が認められる者。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症状がある者。黄斑又は網膜に色素異常の既往がある者。
7) 同意取得前 5 年未満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。
8) 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、その他の認知症、重症筋無力症、又は他の退行性疾患など）を有する者。重篤な頭部損傷による精神遅滞又は持続的な神経症状の既往がある者。熱性痙攣、薬物性痙攣、アルコール離脱性痙攣の既往がある者は除外しない。
9) 神経弛緩薬性悪性症候群の既往がある者
10) 重度の遅発性ジスキネジー、重度のジストニア又は他の重度の運動障害がある者。重症度は治験担当医師が判定する。
11) スクリーニング検査前3ヵ月以内にアルコール乱用又は薬物乱用（DSM-IV-TR 基準）の既往がある、若しくはスクリーニング検査前 12 ヵ月以内にアルコール依存又は薬物依存（DSM-IV-TR 基準）の既往がある者。カフェイン又はニコチン乱用／依存の者は除外しない。
12) スクリーニング検査時の薬物乱用検査が陽性の者。カンナビノイド検査（テトラヒドロカンナビノール）が陽性であった場合、治験担当医師は被験者が治験期間中にカンナビスを控えられるか評価し、その情報を基にメディカルモニターと組み入れ

の可否を協議した。

13) 1 型（インスリン依存型）糖尿病の者。2 型糖尿病患者がスクリーニング検査時に以下の条件に適合する場合は本治験への組み入れを可とした。
- 随時血糖値が 200 mg/dL 未満
- HbA1c が 8.0%未満
- 経口抗糖尿病薬を投与されている者は、スクリーニング検査前 6 週間以上にわたり投与量が安定していること。これらの薬物は臨床的に必要であれば治験期間中に投与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
- スクリーニング検査期間中に新たに 2 型糖尿病と診断された者は本治験に不適格とした。

14) 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随時血糖値が 200 mg/dL 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 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 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可とした。

15) スクリーニング検査時のプロラクチンが 200 ng/mL を超える者、又は下垂体腺腫の既往がある者

16) 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については、メディカルモニターの助言を得ることができる。）

17) 異なる 3 種類以上の薬物（サルファ剤及びペニシリンなど）に過敏症の既往がある者

18) ランダム化前 12 週間以内に神経弛緩薬のデポ剤が投与された者

19) 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／又はランダム化前 4 ヵ月以内に（何らかの理由で）クロザピンが投与された者

20) ランダム化前 3 ヵ月間にわたり住居がない、又は一定の住居がない者

21) 治験期間中に強力な CYP3A4 阻害薬又は誘導薬の投与が必要な者。継続的に QTc 延長作用がある薬物の投与が必要な者。

22) ランダム化前 90 日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

23) 過去にルラシドンの治験でランダム化されたことがある者

24) 同意取得前 3 ヵ月以内に他の治験薬や治験機器、又は市販薬や市販機器を使用する治験に参加した者、又は現在参加している者。同意取得前 12 ヵ月以内に 3 件以上の治験に参加した者。

**目標被験者数**

合計 240 名（1 群 80 名）

［目標被験者数の設定根拠］

目標被験者数は、真の治療不成功率の推定値の精度を確保するため、各群内で Week 6 までに「治療不成功」となる可能性がある被験者の割合の 95%信頼区間の幅により設定した。仮定として、1) ルラシドン投与被験者の 20%が Week 6 までに「治療不成功」となる、及び 2) 95%信頼区間の幅（点推定値の上限と下限の間隔、すなわち 11%～29%）の半分は 9%であるとしたとき、1 群当たり約 80 名の被験者が必要と考えた。また、全被験者 240 名の治療不成功率の 95%信頼区間は 15%～25%になると考えた。

**治験薬**

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

**用法・用量**

非盲検下でルラシドンを 1 日 1 回、6 週間経口投与した。

- ルラシドン 40 mg/40 mg 群：Day 1～14 にルラシドン 40 mg/日を投与し、その後は 40～120 mg/日を投与した。
- ルラシドン 40 mg/80 mg 群：Day 1～7 にルラシドン 40 mg/日、Day 8～14 に 80 mg/日を投与し、その後は 40～120 mg/日を投与した。
- ルラシドン 80 mg/80 mg 群：Day 1～14 にルラシドン 80 mg/日を投与し、その後は 40～120 mg/日を投与した。

Day 1～14 のルラシドン 80 mg 投与期間中、忍容性がない場合は 40 mg/日に減量可能とした。

治験担当医師が臨床的に適切と判断した場合には、ルラシドン 80 mg 及び 120 mg を分割投与可能とした。

投与量調整は 1 週間間隔で 40 mg/日の増量／減量とした。

切替前抗精神病薬は Day 7 までに約 50%減量し、Day 14 までに完全に中止した。

**［投与量の設定根拠］**

本治験では、Day 1～14 にルラシドン 40 mg/日又は 80 mg/日を 1 日 1 回経口投与し、その後は 40～120 mg/日を 4 週間経口投与した。これらの投与量でのルラシドンの有効性は米国及び日本での初期試験で確認されており、統合失調症患者を対象に実施された試験で認められた最大耐量を大きく下回っている。

本治験の目標は、ルラシドンの 40～120 mg/日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。投与量の調節は規定の間隔で行い、1 回

につき 40 mg/日の増量又は減量とした。

**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：治験の全期間中、併用禁止とした。
- ハーブ系サプリメント（イチョウ、カバカバ、セント・ジョーンズ・ワートなど)、他の補完医薬品又は代替薬：治験期間中は使用禁止とした。
- 切替前抗精神病薬：治験担当医師により「補助的」と判断された抗精神病薬はランダム化前に中止し、ランダム化時点での抗精神病薬は 1 種類とした。

**(2) 併用制限**

- ベンズトロピン：必要に応じ、運動障害に対して 6 mg/日まで使用可能とした。
- ビペリデン（16 mg/日まで)、トリヘキシフェニジル（15 mg/日まで)、ジフェンヒドラミン（100 mg/日まで）：ベンズトロピンが使用できない場合や、被験者がベンズトロピン治療に対して十分な効果を示さない、又は忍容性がない場合に、急性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）：アカシジアの治療に必要に応じて使用可能とした。
- 気分安定薬（リチウム、ジバルプロエクス、ラモトリギンなど）又は抗うつ薬：最終投与時の Visit 8 までに中止することとした。通常診療での標準及び治験担当医師の判断に基づいて減量し中止した。治験担当医師が臨床的に実行不可能又は安全でないと判断した場合には、中止を要請しなかった。
- 抗コリン薬又は鎮静薬／催眠薬（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 4 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、エスゾピクロン、ザレプロン：ロラゼパムは､臨床的に必要な場合に治験担当医師の判断に基づいて不安／激越の治療に 4 mg/日まで使用可能とした。ゾルピデムは 10 mg/日以下、ゾルピデム CR は 12.5 mg/日以下、テマゼパムは 30 mg/日以下、エスゾピクロンは 3 mg/日以下、ザレプロンは 10 mg/日以下を必要に応じて､不眠症に対して就寝時に使用可能とした｡催眠薬は、1 回/晩を超える使用を禁止した。
- 向精神薬以外の薬剤：用法・用量がスクリーニング検査前 30 日以上の期間、安定している（±25%）場合は、スクリーニング検査期間中及びランダム化後に軽度慢性疾患に対して使用可能とした。
- 運動障害治療薬：予防投与しない。

**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。
- Calgary Depression Scale for Schizophrenia（CDSS）：9 項目のうつ症状の重症度を 0～3 の 4 段階で評価した。
- Health Service Utilization Questionnaire（HSUQ）：医療サービスの利用を評価した。
- Personal Evaluation of Transitions in Treatment（PETiT）: 30 項目の神経弛緩薬の自覚効果を被験者自身が評価した。
- Short Form - 12 Health Survey（SF-12）：12 項目の健康状態を評価した。
- Medication Satisfaction Questionnaire（MSQ）：1 項目の治療薬満足度を 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、発現期間、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：異常値を判定し、異常変動の有無を評価した。
- バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図、診察、身長、BMI、ウエスト周囲径：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。
- Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

表 2.7.6. 45-1　調査、観察、検査項目及び時期

| Visit Number [a] | Visit 1<br>スクリーニング検査 | Visit 2<br>ベースライン | Visit 3<br>Week 1 | Visit 4<br>Week 2 | Visit 5<br>Week 3 | Visit 6<br>Week 4 | Visit 7<br>Week 5 | Visit 8<br>Week 6 又は早期中止 | Visit 9<br>事後観察 [b] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Visit Type** | 外来 | 外来 | 外来 | 外来 | 外来 | 外来 | 外来 | 外来 | 外来 |
| **Visit Day** [c] | **−14 ~ −1** | **0** | **7** | **14** | **21** | **28** | **35** | **42** | **+7** |
| 同意取得 | X | | | | | | | | |
| 選択基準／除外基準 | X | X | | | | | | | |
| ランダム化 | | X | | | | | | | |
| 切替前抗精神病薬の漸減／中止 | | | X [d] | X [e] | | | | | |
| 前治療／併用治療 | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 治験薬の処方 [f] | | X | X | X | X | X | X | | |
| 治験薬管理の記録 | | | X | X | X | X | X | X | |
| **臨床評価及び臨床検査：** | | | | | | | | | |
| 既往歴 | X | | | | | | | | |
| 精神科既往歴／精神状態 | X | | | | | | | | |
| 喫煙質問表 | | X | | | | | | X | |
| SCID-CT [g] | X | | | | | | | | |
| 診察、身長 | X | | | | | | | X [h] | |
| 肝炎検査 | X | | | | | | | | |
| 血清中 TSH | X | | | | | | | | |
| バイタルサイン [i] | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 体重（BMI を含む）[j] | X | X | | | | | | X | X |
| ウエスト周囲径測定 | | X | | | | | | X | |
| 12 誘導心電図 | X | X | | | | | | X | |
| 血液学的、血液生化学及び尿検査 | X | X | | | | | | X | |
| クレアチンホスホキナーゼ（CPK） | | X | | | | | | X | |
| 血清中プロラクチン [k] | X | X | | | | | | X | |

表 2.7.6. 45-1　調査、観察、検査項目及び時期（続き）

| Visit Number[a)] | Visit 1<br>スクリーニング検査 | Visit 2<br>ベースライン | Visit 3<br>Week 1 | Visit 4<br>Week 2 | Visit 5<br>Week 3 | Visit 6<br>Week 4 | Visit 7<br>Week 5 | Visit 8<br>Week 6 又は早期中止 | Visit 9<br>事後観察[b)] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Visit Type** | 外来 | 外来 | 外来 | 外来 | 外来 | 外来 | 外来 | 外来 | 外来 |
| **Visit Day[c)]** | −14 ~ −1 | 0 | 7 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | +7 |
| HbA1c | X | X | | | | | | X | |
| 空腹時血糖値及び空腹時脂質パネル | X | X[1] | | | | | | X[1] | |
| RPR 検査 | X | | | | | | | | |
| 血清中インスリン及び C-反応性蛋白 | | X | | | | | | X | |
| 尿中 β-hCG[m)] | X | X | | | | | | X | |
| 尿中薬物検査 | X | | | | | | | X | |
| 血清中コチニン | | X | | | | | | X | |
| SAS | | X | | X | | X | | X | X |
| BAS | | X | | X | | X | | X | X |
| AIMS | | X | | X | | X | | X | X |
| PANSS | | X | X | X | X | X | X | X | |
| CGI-S | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| CDSS | | X | | | X | | | X | |
| PETiT | | X | | | | | | X | |
| C-SSRS | | X | X | X | X | X | X | X | |
| HSUQ | | X | | | | | | X | |
| SF-12 | | X | | | | | | X | |
| MSQ | | X | | | | | | X | |
| 有害事象モニタリング | X | X | X | X | X | X | X | X | X |

a) 治験を中止した場合は、中止時 Visit（治験薬の最終投与後 48 時間以内）に Visit 8 の手順のすべてを実施した。

b) 治験を完了したが、継続長期試験（SWTE-G290）へ移行しなかった被験者、及び早期に中止した被験者に対しては、事後観察をルラシドン最終投与後 7 日目（± 3 日）に実施した。直接来院が不可能な場合は、電話連絡により治験薬投与中止後の有害作用を評価した。事後観察時に、来院後 7 日以内に有害作用が認められた場合は実施医療機関に連絡するよう、被験者に指示した。

c) スクリーニング検査は Day −14〜−1 の期間中に実施した。Visit 3 はランダム化後 7 日目（± 3 日）とした。Visit 4、5、6、7、8 はランダム化 Visit（Visit 3）後 1 週間ごと（± 3 日）とした。
d) すべての被験者が実施医療機関に来院した（Day 7）。実施医療機関は切替前抗精神病薬の投与量の約半分を被験者に処方した。
e) すべての被験者が実施医療機関に来院した（Day 14）。実施医療機関は切替前抗精神病薬の服薬を中止するよう、被験者に指示した。
f) 治験薬はすべて 1 日 1 回、夕方に食事と共に、又は食後 30 分以内に投与した。治験薬を夕食時以外に投与した場合、electronic case report form（eCRF）に適切に記録した。治験薬投与は Day 0 の夕方に開始した。
g) SCID-CT は DSM-IV-TR 診断を裏付けるために使用され、Form 1572 に記載された、2 年以上の治験の経験がある実施医療機関の治験担当者により実施された。
h) Visit 8 では、身長測定は必要ではないが、その他のすべての診察は実施した。
i) バイタルサインは起立時の血圧及び心拍数の変化を含めた。
j) 治験担当医師は、BMI が 40 を超える者の組み入れについてメディカルモニターと協議した。この協議の目的は、志願者がその他の点では治験への組み入れに適格であり、組み入れを妨げるような健康上の問題がなく、治験期間中に臨床検査検体を採取するための静脈穿刺部位の確保が可能であることを確認することである。
k) ランダム化後のプロラクチンが 200 ng/mL を超える被験者は、健康状態を確認したうえで治験を継続可能とした。
l) Visit 2 及び Visit 8 は、臨床検査のため絶食（午前 0 時以降水以外の飲食をしない）とした。Visit は朝とし、最初に採血を行った。空腹時採血後、被験者に軽食を提供した。治験薬投与時間は Week 1 以降に変更可能とし、メディカルモニターの承認を得たうえで、朝食と共に投与可能とした。この場合は、eCRF に記録した。朝に投与された場合、有効性及び安全性評価時間に加え、投与時間も記録した。
m) 尿 β-hCG 検査が陽性であった場合、血清 β-hCG によって確認した。

表中略号
TSH：thyroid-stimulating hormone、RPR：rapid plasma reagin、β-hCG：beta-subunit of human chorionic gonadotropin

**評価項目**

**(1) 有効性**

1) 主要評価項目

- 治療不成功に至るまでの期間

2) 副次的評価項目

- 投与中止に至るまでの期間
- PANSS 合計スコア、CGI-S スコア、CDSS スコア、PETiT スコア、SF-12 スコア、及び MSQ スコアのベースラインからの変化量
- HSUQ

**(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
- 12 誘導心電図
- 診察所見、体重、BMI、ウエスト周囲径
- BAS
- AIMS
- SAS
- C-SSRS

**解析方法**

**(1) 解析対象集団**

1) 有効性解析対象集団

Intent-to-treat（ITT）：ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン評価及び同じ尺度のベースライン時以降の有効性評価時点が 1 時点以上ある被験者集団

2) 安全性解析対象集団

文書による同意が得られ、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

治療不成功に至るまでの期間とは、治験担当医師の判断に基づく、有効性の欠如、基礎疾患の増悪又は有害事象による治験参加中止に至るまでの期間と定義した。治療不成功に至るまでの期間が得られなかった被験者は打ち切りとみなした。

統合失調症の増悪のみを基礎疾患の増悪とした。ランダム化された被験者のうち統合失調症の増悪と関連しない有害事象により中止した被験者数及び割合を示した。

治療不成功となった被験者の割合、及び治療不成功の分類（有効性の欠如、基礎疾患の増悪又は有害事象による早期中止）別の被験者の割合を、投与群別、切替前鎮静系／非鎮静系抗精神病薬別に示した。

治療不成功に至るまでの期間の記述統計量（n、中央値、第一四分位数、第三四分位数、最小値及び最大値、中央値の 95%信頼区間）を算出した。中央値の 95%信頼区間は符号検定に基づいて算出した。

投与群別及び切替前鎮静系／非鎮静系抗精神病薬別の Kaplan-Meier 曲線を示した。

2) 副次的評価項目

PANSS 合計スコア、CGI-S スコア及び CDSS スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の統計学的検定を投与群別及び全被験者について実施した。

**(3) 安全性評価項目**

- 有害事象及び副作用： MedDRA Version 13.0 を用いて SOC 別、PT 別に解析・集計した。集計に用いた有害事象は、SWTE-G290 試験へ移行した被験者では治験薬投与開始日から Week 6 まで、治験を終了／中止した被験者では治験薬投与開始日から最終投与後 7 日目までに発現した有害事象とした。
- 臨床検査値：著しい異常値及びベースラインから最終投与時（LOCF）までの変化量を要約した。
- バイタルサイン：著しい異常値、ベースライン及び Week 2 から最終投与時（LOCF）までの変化量を要約した。
- 12 誘導心電図：各パラメータ異常、ベースライン及び Week 2 から最終投与時（LOCF）までの QTc 延長が発現した被験者数及び割合を要約した。
- BAS、AIMS、SAS、C-SSRS：ベースラインから最終投与時（LOCF）までの変動を要約した。

**(4) 有意水準及び多重性の調整**

有意水準は 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**

米国の合計 28 医療機関

**試験期間**

2010 年 6 月～2011 年 5 月

## 45.2 治験対象被験者

### 45.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6. 45-2 に示した。合計 377 名から同意取得し、うち 244 名がルラシドン 40 mg/40 mg 群（74 名、30.3%）、ルラシドン 40 mg/80 mg 群（88 名、36.1%）、ルラシドン 80 mg/80 mg 群（82 名、33.6%）のいずれかに割り付けられた。切替前抗精神病薬別では、鎮静系抗精神病薬群は 88 名（36.1%）、非鎮静系抗精神病薬群は 156 名（63.9%）であった。合計 240 名（98.4%）に治験薬が投与され、ルラシドン 40 mg/40 mg 群 3 名及びルラシドン 80 mg/80 mg 群 1 名には治験薬が投与されなかった。6 週間の試験を完了した被験者は合計 198 名（81.1%）であり、6 週間の試験を完了した被験者の割合はルラシドン 40 mg/80 mg 群（83.0%）が最も高く、次いでルラシドン 80 mg/80 mg 群（81.7%）、ルラシドン 40 mg/40 mg 群（78.4%）であった。また、切替前抗精神病薬別の完了した被験者の割合は鎮静系抗精神病薬群が 73.9%、非鎮静系抗精神病薬群が 85.3%で鎮静系抗精神病薬群の方が低かった。

**表 2.7.6. 45-2 被験者の内訳**

| | | LUR 40/40 | LUR 40/80 | LUR 80/80 |
|---|---|---|---|---|
| ランダム化 | | 74 | 88 | 82 |
| 完了 | | 58 | 73 | 67 |
| 中止 | | 16 | 15 | 15 |
| 中止理由 | 有効性の欠如 | 0 | 2 | 1 |
| | 有害事象 | 5 | 6 | 5 |
| | 追跡不能 | 2 | 3 | 4 |
| | 治験実施計画書からの逸脱 | 2 | 0 | 0 |
| | 同意撤回 | 4 | 3 | 3 |
| | 管理上の理由 | 1 | 0 | 0 |
| | 服薬不遵守 | 0 | 1 | 1 |
| | 治験依頼者の判断 | 0 | 0 | 0 |
| | 治験責任医師の判断 | 2 | 0 | 1 |

被験者数
添付資料 5.3.5.1.14 Figure 2 改変

### 45.2.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6. 45-3 に示した。ITT 解析対象集団は 235 名（96.3%）であり、その内訳はルラシドン 40 mg/40 mg 群 69 名、ルラシドン 40 mg/80 mg 群 85 名、ルラシドン 80 mg/80 mg 群 81 名であった。安全性解析対象集団は 240 名（98.4%）であり、その内訳はルラシドン 40 mg/40 mg 群 71 名、ルラシドン 40 mg/80 mg 群 88 名、ルラシドン 80 mg/80 mg 群 81 名であった。

表 2.7.6. 45-3　解析対象集団の内訳

| | LUR 40/40<br>N=74 | LUR 40/80<br>N=88 | LUR 80/80<br>N=82 |
|---|---|---|---|
| ITT 解析対象集団 | 69 (93.2) | 85 (96.6) | 81 (98.8) |
| 安全性解析対象集団 | 71 (95.9) | 88 (100.0) | 81 (98.8) |

被験者数（%）
注：投与群の割合の分母はランダム化された被験者数
注：ルラシドン 40 mg/80 mg 群にランダム割付けされた 0022-00010 番の被験者は安全性解析対象集団に含まれているが、すべての解析でルラシドン 40 mg/40 mg 群に割付けられている。
添付資料 5.3.5.1.14 Table 8 引用

### 45.2.3 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. 45-4 に、他の基準値の特性を表 2.7.6. 45-5 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. 45-4　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

| | | LUR 40/40<br>N=72 | LUR 40/80<br>N=87 | LUR 80/80<br>N=81 |
|---|---|---|---|---|
| 性別 | 男 | 47 (65.3) | 50 (57.5) | 59 (72.8) |
| | 女 | 25 (34.7) | 37 (42.5) | 22 (27.2) |
| 年齢（歳） | Mean (SD) | 43.2 (11.3) | 44.0 (11.5) | 44.4 (10.0) |
| | Median | 46.0 | 47.0 | 45.0 |
| | 25th, 75th percentile | 35.5, 51.0 | 35.0, 53.0 | 39.0, 53.0 |
| | Min, Max | 18, 63 | 18, 66 | 19, 64 |
| | ≤20 | 3 (4.2) | 1 (1.1) | 1 (1.2) |
| | 21-30 | 11 (15.3) | 15 (17.2) | 9 (11.1) |
| | 31-40 | 11 (15.3) | 15 (17.2) | 16 (19.8) |
| | 41-50 | 26 (36.1) | 26 (29.9) | 28 (34.6) |
| | 51-60 | 18 (25.0) | 27 (31.0) | 25 (30.9) |
| | 61-70 | 3 (4.2) | 3 (3.4) | 2 (2.5) |
| | 70< | 0 | 0 | 0 |
| | 55≤ | 9 (12.5) | 14 (16.1) | 11 (13.6) |
| | 65≤ | 0 | 1 (1.1) | 0 |
| 人種 | White | 27 (37.5) | 26 (29.9) | 27 (33.3) |
| | Black or African American | 43 (59.7) | 56 (64.4) | 52 (64.2) |
| | Asian | 0 | 1 (1.1) | 0 |
| | American Indian or Alaska Native | 0 | 0 | 0 |
| | Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 0 | 1 (1.2) |
| | Other | 2 (2.8) | 4 (4.6) | 1 (1.2) |

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.14 Table 9 引用

表 2.7.6. 45-5　他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

| | | LUR 40/40 N=72 | LUR 40/80 N=87 | LUR 80/80 N=81 |
|---|---|---|---|---|
| 病型（DSM-IV） | 解体型(295.10) | 2 (2.8) | 0 | 2 (2.5) |
| | 妄想型(295.30) | 37 (51.4) | 46 (52.9) | 42 (51.9) |
| | 鑑別不能型(295.90) | 6 (8.3) | 8 (9.2) | 7 (8.6) |
| | 緊張型(295.20) | 0 | 0 | 0 |
| | 残遺型(295.60) | 1 (1.4) | 0 | 1 (1.2) |
| | 統合失調感情障害(295.70) | 26 (36.1) | 33 (37.9) | 30 (37.0) |
| 以前の精神疾患による入院 | | | | |
| 統合失調症又は統合失調感情障害の初発年齢（歳） | Mean (SD) | 24.4 (8.9) | 25.2 (9.3) | 25.7 (9.7) |
| | Median | 24.0 | 24.0 | 23.0 |
| | $25^{th}$, $75^{th}$ percentile | 17.5, 28.5 | 19.0, 31.0 | 19.0, 32.0 |
| | Min, Max | 8, 50 | 3, 52 | 7, 50 |
| 統合失調症又は統合失調感情障害による以前の入院回数 | 0 回 | 16 (22.2) | 13 (14.9) | 14 (17.3) |
| | 1 回 | 5 (6.9) | 14 (16.1) | 11 (13.6) |
| | 2 回 | 11 (15.3) | 17 (19.5) | 11 (13.6) |
| | 3 回 | 9 (12.5) | 10 (11.5) | 9 (11.1) |
| | 4 回以上 | 31 (43.1) | 33 (37.9) | 36 (44.4) |

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.14 Table 10 引用

### 45.2.4 投与期間及び投与量

ルラシドンの投与期間を表 2.7.6. 45-6 に、投与量を表 2.7.6. 45-7 に示した。投与期間は、ルラシドン 40 mg/40 mg 群で 37.6 ± 10.1 日（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、ルラシドン 40 mg/80 mg 群で 37.5 ± 10.9 日、ルラシドン 80 mg/80 mg 群で 37.8 ± 9.7 日であった。投与日数が 28 日以上の被験者の割合は、それぞれ 88.9%、89.7%、84.0%と同程度であった。また、切替前抗精神病薬別の投与期間は、鎮静系抗精神病薬群が 36.4 ± 11.8 日、非鎮静系抗精神病薬群が 38.3 ± 9.2 日であり、投与日数が 28 日以上の被験者の割合は、それぞれ 83.7%及び 89.6%と同程度であった。

投与量は、Week 5 まで大部分の被験者（94%）が変更していなかった（ルラシドン 40 mg：30 名、ルラシドン 80 mg：75 名、ルラシドン 120 mg：83 名）。鎮静系抗精神病薬群と非鎮静系抗精神病薬群でも同様の結果であった。

表 2.7.6. 45-6 投与期間（安全性解析対象集団）

| | LUR 40/40<br>N=72 | LUR 40/80<br>N=87 | LUR 80/80<br>N=81 |
|---|---|---|---|
| 投与期間（日） | | | |
| Mean (SD) | 37.6 (10.1) | 37.5 (10.9) | 37.8 (9.7) |
| Median | 41.0 | 42.0 | 42.0 |
| $25^{th}$, $75^{th}$ percentile | 39.5, 42.0 | 40.0, 42.0 | 40.0, 42.0 |
| Min, Max | 1, 47 | 1, 45 | 3, 46 |
| 投与期間別被験者数（%） | | | |
| 1 日間以上 | 72 (100.0) | 87 (100.0) | 81 (100.0) |
| 7 日間以上 | 68 (94.4) | 83 (95.4) | 80 (98.8) |
| 14 日間以上 | 68 (94.4) | 80 (92.0) | 77 (95.1) |
| 21 日間以上 | 66 (91.7) | 79 (90.8) | 73 (90.1) |
| 28 日間以上 | 64 (88.9) | 78 (89.7) | 68 (84.0) |
| 35 日間以上 | 61 (84.7) | 73 (83.9) | 68 (84.0) |
| 42 日間以上 | 35 (48.6) | 48 (55.2) | 42 (51.9) |
| 1～3 日間 | 2 (2.8) | 4 (4.6) | 1 (1.2) |
| 4～6 日間 | 2 (2.8) | 0 | 0 |
| 7～13 日間 | 0 | 3 (3.4) | 3 (3.7) |
| 14～20 日間 | 2 (2.8) | 1 (1.1) | 4 (4.9) |
| 21～27 日間 | 2 (2.8) | 1 (1.1) | 5 (6.2) |
| 28～34 日間 | 3 (4.2) | 5 (5.7) | 0 |
| 35～41 日間 | 26 (36.1) | 25 (28.7) | 26 (32.1) |
| 42 日間以上 | 35 (48.6) | 48 (55.2) | 42 (51.9) |
| 投与量合計（人−年） | 7.3 | 9.1 | 8.4 |

添付資料 5.3.5.1.14 Table 27 引用

表 2.7.6. 45-7　投与量（安全性解析対象集団）

| 前回 Visit | 当該 Visit で割り付けられた投与量 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Visit<br>割り付けられた投与量 | 統計量<br>n (%) | 行合計 | LUR 40<br>n (%) | LUR 80<br>n (%) | LUR 120<br>n (%) |
| Week 2 | | | | | |
| 投与被験者数 | 230 | 224 | 33 (14.7) | 150 (67.0) | 41 (18.3) |
| LUR 40 mg | 68 (29.6) | | 26 (11.6) | 41 (18.3) | 0 |
| LUR 80 mg | 162 (70.4) | | 7 (3.1) | 109 (48.7) | 41 (18.3) |
| Week 3 | | | | | |
| 投与被験者数 | 224 | 214 | 32 (15.0) | 106 (49.5) | 76 (35.5) |
| LUR 40 mg | 33 (14.7) | | 25 (11.7) | 8 (3.7) | 0 |
| LUR 80 mg | 150 (67.0) | | 7 (3.3) | 95 (44.4) | 43 (20.1) |
| LUR 120 mg | 41 (18.3) | | 0 | 3 (1.4) | 33 (15.4) |
| Week 4 | | | | | |
| 投与被験者数 | 214 | 206 | 33 (16.0) | 86 (41.7) | 87 (42.2) |
| LUR 40 mg | 32 (15.0) | | 29 (14.1) | 2 (1.0) | 0 |
| LUR 80 mg | 106 (49.5) | | 4 (1.9) | 80 (38.8) | 17 (8.3) |
| LUR 120 mg | 76 (35.5) | | 0 | 4 (1.9) | 70 (34.0) |
| Week 5 | | | | | |
| 投与被験者数 | 206 | 200 | 31 (15.5) | 79 (39.5) | 90 (45.0) |
| LUR 40 mg | 33 (16.0) | | 30 (15.0) | 1 (0.5) | 0 |
| LUR 80 mg | 86 (41.7) | | 1 (0.5) | 75 (37.5) | 7 (3.5) |
| LUR 120 mg | 87 (42.2) | | 0 | 3 (1.5) | 83 (41.5) |

添付資料 5.3.5.1.14 Table 28 引用

## 45.3 有効性

### 45.3.1 主要評価項目

安全性解析対象集団での投与群別の治療不成功に至るまでの期間を表 2.7.6. 45-8 に示した。治療不成功に至るまでの期間（中央値）は、ルラシドン 40 mg/40 mg 群で 23.0 日（95%信頼区間：5.00～35.00）、ルラシドン 40 mg/80 mg 群で 18.5 日（2.00～28.00）、ルラシドン 80 mg/80 mg 群で 20.5 日（3.00～25.00）であり、投与群間で同程度であった。治療不成功による中止率は低く、それぞれ 6.9%（5 名）、9.2%（8 名）及び 7.4%（6 名）であった。

切替前抗精神病薬別では、治療不成功に至るまでの期間は鎮静系抗精神病薬群が 20.5 日（2.00～28.00）及び非鎮静系抗精神病薬群が 21.0 日（3.00～28.00）で、同程度であった。治療不成功による中止率は、鎮静系抗精神病薬群（11.6%）の方が非鎮静系抗精神病薬群（5.8%）より高かったが、事後 Kaplan-Meier 解析で有意差は認められなかった（log-rank p=0.1008）。

表 2.7.6. 45-8　治療不成功に至るまでの期間の要約（安全性解析対象集団）

| | LUR 40/40<br>N=72 | LUR 40/80<br>N=87 | LUR 80/80<br>N=81 |
|---|---|---|---|
| 治療不成功 | 5 (6.9) | 8 (9.2) | 6 (7.4) |
| 有効性の欠如 | 0 | 2 (2.3) | 1 (1.2) |
| 有害事象 a) | 5 (6.9) | 6 (6.9) | 5 (6.2) |
| 基礎疾患の増悪 | 4 (5.6) | 0 | 0 |
| 治療不成功に至るまでの期間（日） | | | |
| n | 5 | 8 | 6 |
| Mean (SD) | 23.8 (12.1) | 16.9 (11.6) | 17.3 (8.9) |
| Median | 23.0 | 18.5 | 20.5 |
| 25th, 75th percentile | 22.0, 34.0 | 5.0, 28.0 | 10.0, 25.0 |
| Min, Max | 5, 35 | 2, 30 | 3, 25 |
| 95%信頼区間（下限、上限）b) | (5.00, 35.00) | (2.00, 28.00) | (3.00, 25.00) |

被験者数（%）
a) 有害事象には基礎疾患の増悪が含まれている。
b) 中央値の 95%信頼区間
添付資料 5.3.5.1.14 Table 16 引用

### 45.3.2 副次的評価項目

#### (1) 投与中止に至るまでの期間

安全性解析対象集団での何らかの理由による投与中止に至るまでの期間を表 2.7.6. 45-9 に示した。合計 240 名中 42 名（17.5%）が投与を中止した。ルラシドンへの切替が完了した Week 2 の時点で投与を中止したのは 240 名中 16 名（6.7%）で、有害事象（6/240 名、2.5%）による中止が最も多かった。投与を中止した被験者の割合は、ルラシドン 40 mg/40 mg 群で 18.1%、ルラシドン 40 mg/80 mg 群で 17.2%、ルラシドン 80 mg/80 mg 群で 17.3%であり、投与量間で同程度であった。

また、切替前抗精神病薬別の投与を中止した被験者の割合は、鎮静系抗精神病薬群（24.4%）の方が非鎮静系抗精神病薬群（13.6%）より高く、事後 Kaplan-Meier 解析で両群間に有意差が認められた（log-rank p=0.0368）。投与中止に至るまでの期間（中央値、95%信頼区間）は、鎮静系抗精神病薬群（20.0 日、7.00～28.00）と非鎮静系抗精神病薬群（20.0 日、7.00～22.00）で同程度であった。

表 2.7.6. 45-9　投与中止に至るまでの期間の要約（安全性解析対象集団）

| 切替前鎮静系抗精神病薬<br>N=86 | LUR 40/40<br>N=24 | LUR 40/80<br>N=34 | LUR 80/80<br>N=28 | 合計<br>N=86 |
|---|---|---|---|---|
| 何らかの理由による投与中止 | 6 (25.0) | 7 (20.6) | 8 (28.6) | 21 (24.4) |
| 何らかの理由による投与中止に至るまでの期間（日） | | | | |
| n | 6 | 7 | 8 | 21 |
| Mean (SD) | 25.2 (13.3) | 14.9 (15.5) | 18.9 (11.9) | 19.3 (13.6) |
| Median | 31.0 | 7.0 | 20.5 | 20.0 |
| 25th, 75th percentile | 17.0, 35.0 | 2.0, 28.0 | 8.5, 25.0 | 7.0, 28.0 |
| Min, Max | 2, 35 | 1, 43 | 3, 40 | 1, 43 |
| 95%信頼区間（下限、上限)[a] | (2.00, 35.00) | (1.00, 28.00) | (3.00, 25.00) | (7.00, 28.00) |
| 切替前非鎮静系抗精神病薬<br>N=154 | LUR 40/40<br>N=48 | LUR 40/80<br>N=53 | LUR 80/80<br>N=53 | 合計<br>N=154 |
| 何らかの理由による投与中止 | 7 (14.6) | 8 (15.1) | 6 (11.3) | 21 (13.6) |
| 何らかの理由による投与中止に至るまでの期間（日） | | | | |
| n | 7 | 8 | 6 | 21 |
| Mean (SD) | 16.3 (14.2) | 19.5 (13.8) | 17.8 (3.8) | 18.0 (11.5) |
| Median | 15.0 | 24.5 | 19.5 | 20.0 |
| 25th, 75th percentile | 5.0, 23.0 | 5.0, 30.5 | 13.0, 21.0 | 7.0, 23.0 |
| Min, Max | 1, 42 | 1, 35 | 13, 21 | 1, 42 |
| 95%信頼区間（下限、上限)[a] | (1.00, 23.00) | (1.00, 31.00) | (13.00, 21.00) | (7.00, 22.00) |

被験者数（%）
a) 中央値の 95%信頼区間
添付資料 5.3.5.1.14 Table 18 引用

### (2) PANSS

ITT 解析対象集団での PANSS 合計スコアのベースライン実測値、ベースラインからの変化量を表 2.7.6. 45-10 に示した。PANSS 合計スコアは、投与量別のいずれの群もベースラインから一貫して連続的に低下した。最終投与時（LOCF）の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は、ルラシドン 40 mg/40 mg 群で−5.3 ± 11.9（平均値 ± 標準偏差、以下同様)、ルラシドン 40 mg/80 mg 群で−5.1 ± 9.5、ルラシドン 80 mg/80 mg 群で−6.8 ± 10.2 で、いずれの群も同程度であった。各評価時点での PANSS 合計スコアのベースラインからの変化はいずれの群も統計学的に有意であった。

切替前抗精神病薬別のいずれの群も PANSS 合計スコアは低下し、最終投与時（LOCF）のベースラインからの変化量は鎮静系抗精神病薬群で−6.9 ± 11.5、非鎮静系抗精神病薬群で−5.2 ± 10.0 であった。Week 1 の非鎮静系抗精神病薬群のルラシドン 40 mg/40 mg 群を除いて、各評価時点での PANSS 合計スコアのベースラインからの変化はいずれの群も統計

学的に有意であった。