表 2.7.6. 45-10　PANSS 合計スコアの要約（ITT 解析対象集団）

	パラメータ	ベースライン	Week 1 での変化量	Week 2 での変化量	Week 3 での変化量	Week 4 での変化量	Week 5 での変化量	Week 6 での変化量	最終投与時（LOCF）での変化量
LUR 40/40	n	69	69	67	66	63	61	59	69
N=69	Mean (SD)	68.5 (14.0)	-1.9 (5.9)	-2.7 (7.4)	-3.6 (7.9)	-5.0 (8.0)	-6.0 (9.1)	-6.8 (11.2)	-5.3 (11.9)
	Median	71.0	-2.0	-1.0	-3.0	-6.0	-7.0	-8.0	-7.0
	25^{th}, 75^{th} percentile	58.0, 78.0	-4.0, 1.0	-6.0, 2.0	-7.0, 1.0	-9.0, 0.0	-12.0, -1.0	-13.0, -2.0	-13.0, 1.0
	Min, Max	42, 99	-19, 13	-28, 17	-29, 26	-23, 16	-22, 29	-30, 22	-30, 29
	LS Mean (SE)	NA	-2.1 (0.7)	-2.8 (0.8)	-3.7 (1.0)	-4.8 (1.1)	-5.2 (1.1)	-6.5 (1.2)	-5.2 (1.2)
	群内 p 値	NA	0.0026**	0.0004**	0.0004**	<0.0001**	<0.0001**	<0.0001**	<0.0001**
LUR 40/80	n	85	84	82	82	79	74	74	84
N=85	Mean (SD)	68.0 (13.3)	-3.0 (5.9)	-4.1 (6.6)	-4.8 (7.7)	-4.8 (8.8)	-6.8 (8.5)	-6.3 (9.2)	-5.1 (9.5)
	Median	67.0	-3.0	-3.0	-4.0	-6.0	-6.0	-7.0	-5.0
	25^{th}, 75^{th} percentile	59.0, 77.0	-6.5, 0.5	-8.0, 1.0	-8.0, -1.0	-10.0, 1.0	-11.0, -1.0	-12.0, -2.0	-11.0, 1.5
	Min, Max	35, 103	-22, 12	-27, 8	-32, 17	-34, 21	-29, 10	-32, 19	-32, 21
	LS Mean (SE)	NA	-3.2 (0.6)	-4.1 (0.7)	-5.0 (0.9)	-4.7 (1.0)	-6.5 (1.0)	-6.1 (1.0)	-5.0 (1.1)
	群内 p 値	NA	<0.0001**	<0.0001**	<0.0001**	<0.0001**	<0.0001**	<0.0001**	<0.0001**
LUR 80/80	n	81	81	78	75	69	67	67	81
N=81	Mean (SD)	70.2 (14.1)	-3.0 (4.9)	-4.0 (6.4)	-5.7 (10.1)	-5.8 (10.2)	-7.4 (9.0)	-7.8 (7.4)	-6.8 (10.2)
	Median	71.0	-3.0	-4.0	-5.0	-6.0	-6.0	-7.0	-7.0
	25^{th}, 75^{th} percentile	59.0, 80.0	-5.0, 0.0	-9.0, 0.0	-12.0, -1.0	-12.0, -1.0	-12.0, -1.0	-13.0, -4.0	-12.0, -2.0
	Min, Max	44, 105	-17, 9	-23, 10	-45, 19	-28, 23	-32, 12	-26, 9	-45, 21
	LS Mean (SE)	NA	-2.9 (0.6)	-3.8 (0.7)	-5.3 (1.0)	-4.7 (1.1)	-6.0 (1.0)	-6.8 (1.1)	-5.7 (1.1)
	群内 p 値	NA	<0.0001**	<0.0001**	<0.0001**	<0.0001**	<0.0001**	<0.0001**	<0.0001**

注：ベースラインとは、治験薬投与前の欠測していない最後の測定値とした。Day 1 のベースライン値が欠測している場合は、利用可能であればスクリーニング期の測定値をベースライン値とした。

注：投与終了時（LOCF）とは、ベースライン以降の予定された、又は予定されていなかった visit での欠測していない最後の測定値と定義した。

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

注：ベースラインからの変化量について、群内 p 値は、LS Mean の 1 標本 t 検定に基づいている。LS Mean は、投与群及び実施医療機関を固定因子とし、ベースライン値を共変量とする ANCOVA に基づいている。
*：$0.01 < p \leq 0.05$、**：$p \leq 0.01$
添付資料 5.3.5.1.14 Table 19 引用

(3) CGI-S

ITT 解析対象集団での CGI-S 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. 45-11 に示した。CGI-S スコアは投与量別のいずれの群もベースラインから緩やかに低下した。最終投与時（LOCF）の CGI-S 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−0.2 ± 0.8、ルラシドン 40 mg/80 mg 群で−0.3 ± 0.7、ルラシドン 80 mg/80 mg 群で−0.3 ± 0.6 で、いずれの群も同程度であった。各評価時点での CGI-S スコアのベースラインからの変化は、ルラシドン 40 mg/80 mg 群では Week 2 以降、ルラシドン 40 mg/40 mg 群では Week 4 以降、ルラシドン 80 mg/80 mg 群では Week 5 以降で、統計学的に有意であった。

また、切替前抗精神病薬別のいずれの群も、CGI-S スコアは最終投与時（LOCF）まで緩やかに低下した。鎮静系抗精神病薬群と非鎮静系抗精神病薬群間に意味のある差は認められなかった。両群のいずれの投与量でも Week 6 での CGI-S スコアのベースラインからの変化は統計学的に有意であった。

表 2.7.6. 45-11　CGI-S スコア（ITT 解析対象集団）

	パラメータ	ベースライン	Week 1 での変化量	Week 2 での変化量	Week 3 での変化量	Week 4 での変化量	Week 5 での変化量	Week 6 での変化量	最終投与時（LOCF）での変化量
LUR 40/40	n	69	69	67	66	63	61	59	69
N=69	Mean (SD)	3.6 (0.6)	-0.0 (0.3)	-0.1 (0.4)	-0.1 (0.5)	-0.1 (0.6)	-0.2 (0.6)	-0.3 (0.7)	-0.2 (0.8)
	Median	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	25^{th}, 75^{th} percentile	3.0, 4.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	-1.0, 0.0	-1.0, 0.0
	Min, Max	2, 4	-1, 1	-1, 1	-2, 1	-2, 1	-2, 2	-3, 1	-3, 2
	LS Mean (SE)	NA	-0.0 (0.0)	-0.1 (0.1)	-0.1 (0.1)	-0.1 (0.1)	-0.2 (0.1)	-0.3 (0.1)	-0.2 (0.1)
	群内 p 値	NA	0.8092	0.4171	0. 2583	0.0301*	0.0024**	<0.0001**	0.0014**
LUR 40/80	n	85	84	82	82	79	75	74	84
N=85	Mean (SD)	3.6 (0.6)	-0.1 (0.4)	-0.1 (0.5)	-0.1 (0.5)	-0.2 (0.6)	-0.4 (0.6)	-0.4 (0.6)	-0.3 (0.7)
	Median	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	25^{th}, 75^{th} percentile	3.0, 4.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	-1.0, 0.0	-1.0, 0.0	-1.0, 0.0	-1.0, 0.0
	Min, Max	2, 4	-1, 1	-1, 1	-1, 1	-2, 1	-2, 1	-2, 1	-2, 1
	LS Mean (SE)	NA	-0.1 (0.0)	-0.1 (0.0)	-0.1 (0.1)	-0.2 (0.1)	-0.4 (0.1)	-0.3 (0.1)	-0.3 (0.1)
	群内 p 値	NA	0.1136	0.0392*	0.0135*	0.0002**	<0.0001**	<0.0001**	<0.0001**
LUR 80/80	n	81	81	78	75	69	67	67	81
N=81	Mean (SD)	3.7 (0.5)	-0.1 (0.4)	-0.1 (0.5)	-0.2 (0.5)	-0.2 (0.6)	-0.2 (0.6)	-0.3 (0.6)	-0.3 (0.6)
	Median	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	25^{th}, 75^{th} percentile	3.0, 4.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	-1.0, 0.0	-1.0, 0.0	-1.0, 0.0
	Min, Max	2, 4	-1, 1	-1, 1	-2, 1	-2, 1	-2, 1	-2, 1	-2, 1
	LS Mean (SE)	NA	-0.1 (0.0)	-0.1 (0.0)	-0.1 (0.1)	-0.1 (0.1)	-0.2 (0.1)	-0.3 (0.1)	-0.2 (0.1)
	群内 p 値	NA	0.0401*	0.0588	0.0545	0.0523	0.0021**	<0.0001**	0.0018**

注：ベースラインとは、治験薬投与前の欠測していない最後の測定値とした。Day 1 のベースライン値が欠測している場合は、利用可能であればスクリーニング期の測定値をベースライン値とした。

注：投与終了時（LOCF）とは、ベースライン以降の予定された、又は予定されていなかった visit での欠測していない最後の測定値と定義した。

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

注：ベースラインからの変化量について、群内 p 値は、LS Mean の 1 標本 t 検定に基づいている。LS Mean 及び信頼区間は、投与群及び実施医療機関を固定因子とし、ベースライン値を共変量とする ANCOVA に基づいている。
*：$0.01 < p \leq 0.05$、**：$p \leq 0.01$
添付資料 5.3.5.1.14 Table 20 引用

45.4 安全性

45.4.1 有害事象

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

(1) 概要

ランダム化され、治験薬を投与された 240 名の被験者すべてを安全性の評価対象とした。有害事象の発現状況を表 2.7.6. 45-12 に示した。有害事象は、ルラシドン 40 mg/40 mg 群では 62.5%（45/72 名）に、ルラシドン 40 mg/80 mg 群では 71.3%（62/87 名）に、ルラシドン 80 mg/80 mg 群では 72.8%（59/81 名）に発現した。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象はルラシドン 40 mg/40 mg 群で 3 名（4.2%）、ルラシドン 40 mg/80 mg 群で 2 名（2.3%）に発現したが、ルラシドン 80 mg/80 mg 群では認められなかった。ルラシドン 40 mg/40 mg 群では 5 名（6.9%）、ルラシドン 40 mg/80 mg 群では 6 名（6.9%）、ルラシドン 80 mg/80 mg 群では 5 名（6.2%）が有害事象により投与を中止した。

表 2.7.6. 45-12　有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	LUR 40/40 N=72	LUR 40/80 N=87	LUR 80/80 N=81
有害事象	45 (62.5)	62 (71.3)	59 (72.8)
副作用	35 (48.6)	49 (56.3)	44 (54.3)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	3 (4.2)	2 (2.3)	0
中止に至った有害事象	5 (6.9)	6 (6.9)	5 (6.2)

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.14 Table 29 引用

切替前抗精神病薬群別の有害事象の発現状況を表 2.7.6. 45-13 に示した。有害事象は、鎮静系抗精神病薬群では 74.4%（64/86 名）に、非鎮静系抗精神病薬群では 66.2%（102/154 名）に発現した。重篤な有害事象は、鎮静系抗精神病薬群では 1 名（1.2%）、非鎮静系抗精神病薬群では 4 名（2.6%）に発現した。鎮静系抗精神病薬群では 10 名（11.6%）、非鎮静系抗精神病薬群では 6 名（3.9%）が有害事象により投与を中止した。

投与量別でみると、有害事象の発現割合は、鎮静系抗精神病薬群及び非鎮静系抗精神病薬群のいずれもルラシドン 40 mg/40 mg 群よりルラシドン 40 mg/80 mg 群及びルラシドン 80 mg/80 mg 群の方が高かった。ルラシドン投与群間の発現割合の差は鎮静系抗精神病薬群の方が小さかった。

表 2.7.6. 45-13　切替前抗精神病薬群別の有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	切替前鎮静系抗精神病薬群 N=86			
	LUR 40/40 N=24	LUR 40/80 N=34	LUR 80/80 N=28	合計 N=86
有害事象	17 (70.8)	25 (73.5)	22 (78.6)	64 (74.4)
副作用	15 (62.5)	20 (58.8)	16 (57.1)	51 (59.3)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (4.2)	0	0	1 (1.2)
中止に至った有害事象	2 (8.3)	4 (11.8)	4 (14.3)	10 (11.6)
	切替前非鎮静系抗精神病薬群 N=154			
	LUR 40/40 N=48	LUR 40/80 N=53	LUR 80/80 N=53	合計 N=154
有害事象	28 (58.3)	37 (69.8)	37 (69.8)	102 (66.2)
副作用	20 (41.7)	29 (54.7)	28 (52.8)	77 (50.0)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	2 (4.2)	2 (3.8)	0	4 (2.6)
中止に至った有害事象	3 (6.3)	2 (3.8)	1 (1.9)	6 (3.9)

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.14 Table 30 引用

(2) 有害事象

有害事象及び副作用を表 2.7.6. 45-14 及び表 2.7.6. 45-15 に示した。発現割合が高かった有害事象は、ルラシドン 40 mg/40 mg 群では悪心（13.9%）、頭痛及び傾眠（9.7%）、アカシジア（8.3%）、ルラシドン 40 mg/80 mg 群では不眠症（18.4%）、アカシジア（14.9%）、頭痛（11.5%）、口内乾燥（10.3%）、悪心（9.2%）、傾眠（8.0%）、ルラシドン 80 mg/80 mg 群では悪心（18.5%）、不眠症（14.8%）、アカシジア（13.6%）、嘔吐（8.6%）、頭痛（7.4%）であった。

表 2.7.6. 45-14　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC	LUR 40/40 N=72		LUR 40/80 N=87		LUR 80/80 N=81		ALL-LUR N=240	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	45	62.5	62	71.3	59	72.8	166	69.2
心臓障害	1	1.4	1	1.1	2	2.5	4	1.7
動悸	0		0		1	1.2	1	0.4
頻脈	1	1.4	1	1.1	1	1.2	3	1.3
耳および迷路障害	0		1	1.1	1	1.2	2	0.8
耳痛	0		1	1.1	0		1	0.4
耳鳴	0		0		1	1.2	1	0.4
眼障害	0		0		1	1.2	1	0.4
霧視	0		0		1	1.2	1	0.4
胃腸障害	16	22.2	22	25.3	26	32.1	64	26.7
腹部不快感	1	1.4	1	1.1	0		2	0.8
腹痛	1	1.4	0		0		1	0.4
上腹部痛	0		2	2.3	4	4.9	6	2.5
便秘	1	1.4	2	2.3	3	3.7	6	2.5
下痢	3	4.2	2	2.3	3	3.7	8	3.3
口内乾燥	3	4.2	9	10.3	2	2.5	14	5.8
消化不良	0		0		2	2.5	2	0.8
食中毒	0		0		1	1.2	1	0.4
歯肉痛	0		0		1	1.2	1	0.4
悪心	10	13.9	8	9.2	15	18.5	33	13.8
流涎過多	0		0		1	1.2	1	0.4
歯痛	0		0		3	3.7	3	1.3
嘔吐	4	5.6	6	6.9	7	8.6	17	7.1
全身障害および投与局所様態	5	6.9	8	9.2	6	7.4	19	7.9
無力症	0		0		1	1.2	1	0.4
疲労	3	4.2	5	5.7	2	2.5	10	4.2
歩行障害	0		1	1.1	0		1	0.4
易刺激性	1	1.4	1	1.1	0		2	0.8
倦怠感	0		1	1.1	0		1	0.4
末梢性浮腫	0		0		1	1.2	1	0.4
疼痛	0		0		1	1.2	1	0.4
発熱	0		0		1	1.2	1	0.4
不活発	1	1.4	0		0		1	0.4
感染症および寄生虫症	10	13.9	4	4.6	7	8.6	21	8.8
気管支炎	0		1	1.1	0		1	0.4
皮膚真菌感染	1	1.4	0		1	1.2	2	0.8
ウイルス性胃腸炎	1	1.4	0		0		1	0.4
インフルエンザ	1	1.4	0		0		1	0.4
鼻咽頭炎	2	2.8	0		2	2.5	4	1.7
歯膿瘍	1	1.4	0		0		1	0.4

表 2.7.6. 45-14　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC	LUR 40/40 N=72		LUR 40/80 N=87		LUR 80/80 N=81		ALL-LUR N=240	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	45	62.5	62	71.3	59	72.8	166	69.2
感染症および寄生虫症（続き）								
上気道感染	3	4.2	2	2.3	4	4.9	9	3.8
尿路感染	2	2.8	0		0		2	0.8
ウイルス性上気道感染	0		1	1.1	0		1	0.4
歯感染	1	1.4	0		0		1	0.4
傷害、中毒および処置合併症	4	5.6	4	4.6	1	1.2	9	3.8
関節捻挫	0		1	1.1	0		1	0.4
筋断裂	0		0		1	1.2	1	0.4
交通事故	0		1	1.1	0		1	0.4
筋挫傷	1	1.4	1	1.1	0		2	0.8
挫傷	1	1.4	0		0		1	0.4
創傷	1	1.4	0		0		1	0.4
皮膚裂傷	1	1.4	0		0		1	0.4
骨格損傷	0		1	1.1	0		1	0.4
処置による疼痛	0		1	1.1	0		1	0.4
臨床検査	2	2.8	6	6.9	3	3.7	11	4.6
血中ビリルビン増加	1	1.4	0		0		1	0.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		1	1.1	1	1.2	2	0.8
血中ブドウ糖減少	0		1	1.1	0		1	0.4
血圧上昇	0		2	2.3	0		2	0.8
心電図 QT 延長	0		1	1.1	0		1	0.4
体重減少	1	1.4	1	1.1	0		2	0.8
体重増加	0		1	1.1	1	1.2	2	0.8
尿中白血球陽性	0		0		1	1.2	1	0.4
代謝および栄養障害	1	1.4	2	2.3	3	3.7	6	2.5
痛風	1	1.4	0		0		1	0.4
高血糖	0		0		1	1.2	1	0.4
食欲亢進	0		1	1.1	0		1	0.4
食欲減退	0		1	1.1	2	2.5	3	1.3
筋骨格系および結合組織障害	7	9.7	4	4.6	10	12.3	21	8.8
関節痛	0		0		1	1.2	1	0.4
背部痛	0		0		1	1.2	1	0.4
関節硬直	0		1	1.1	0		1	0.4
腰部脊柱管狭窄症	1	1.4	0		0		1	0.4
筋痙縮	1	1.4	1	1.1	1	1.2	3	1.3
筋力低下	0		1	1.1	0		1	0.4
筋肉痛	1	1.4	0		0		1	0.4
変形性関節症	1	1.4	0		0		1	0.4

表 2.7.6. 45-14　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC	LUR 40/40 N=72		LUR 40/80 N=87		LUR 80/80 N=81		ALL-LUR N=240	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	45	62.5	62	71.3	59	72.8	166	69.2
筋骨格系および結合組織障害（続き）								
四肢痛	0		0		2	2.5	2	0.8
変形性脊椎症	0		0		1	1.2	1	0.4
筋緊張	0		1	1.1	0		1	0.4
筋骨格系胸痛	2	2.8	1	1.1	1	1.2	4	1.7
筋骨格硬直	1	1.4	1	1.1	2	2.5	4	1.7
椎間板変性症	0		0		1	1.2	1	0.4
神経系障害	26	36.1	26	29.9	27	33.3	79	32.9
アカシジア	6	8.3	13	14.9	11	13.6	30	12.5
概日リズム睡眠障害	0		0		1	1.2	1	0.4
注意力障害	1	1.4	0		1	1.2	2	0.8
浮動性めまい	4	5.6	0		0		4	1.7
よだれ	0		0		1	1.2	1	0.4
ジスキネジー	1	1.4	0		1	1.2	2	0.8
ジストニー	1	1.4	1	1.1	4	4.9	6	2.5
蟻走感	0		0		1	1.2	1	0.4
頭痛	7	9.7	10	11.5	6	7.4	23	9.6
過眠症	1	1.4	0		0		1	0.4
嗜眠	0		0		1	1.2	1	0.4
神経圧迫	1	1.4	0		0		1	0.4
パーキンソニズム	1	1.4	2	2.3	0		3	1.3
鎮静	3	4.2	2	2.3	5	6.2	10	4.2
傾眠	7	9.7	7	8.0	2	2.5	16	6.7
振戦	0		0		1	1.2	1	0.4
認知障害	0		1	1.1	0		1	0.4
精神障害	14	19.4	27	31.0	19	23.5	60	25.0
異常な夢	1	1.4	0		0		1	0.4
感情障害	1	1.4	1	1.1	0		2	0.8
激越	1	1.4	1	1.1	2	2.5	4	1.7
アルコール症	0		1	1.1	0		1	0.4
不安	2	2.8	6	6.9	1	1.2	9	3.8
歯ぎしり	0		1	1.1	0		1	0.4
抑うつ気分	0		0		1	1.2	1	0.4
うつ病	0		1	1.1	0		1	0.4
不快気分	1	1.4	0		0		1	0.4
幻覚	0		0		1	1.2	1	0.4
幻聴	2	2.8	0		0		2	0.8
不眠症	3	4.2	16	18.4	12	14.8	31	12.9

表 2.7.6. 45-14　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC	LUR 40/40 N=72		LUR 40/80 N=87		LUR 80/80 N=81		ALL-LUR N=240	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	45	62.5	62	71.3	59	72.8	166	69.2
精神障害（続き）								
中期不眠症	1	1.4	0		1	1.2	2	0.8
気分動揺	0		0		2	2.5	2	0.8
神経過敏	1	1.4	0		1	1.2	2	0.8
悪夢	0		0		1	1.2	1	0.4
妄想症	0		1	1.1	0		1	0.4
落ち着きのなさ	0		3	3.4	3	3.7	6	2.5
統合失調感情障害	2	2.8	0		0		2	0.8
統合失調症	1	1.4	0		0		1	0.4
睡眠障害	0		1	1.1	0		1	0.4
自殺念慮	1	1.4	1	1.1	2	2.5	4	1.7
殺人念慮	0		0		1	1.2	1	0.4
抑うつ症状	1	1.4	0		1	1.2	2	0.8
睡眠異常	0		0		1	1.2	1	0.4
精神病性障害	1	1.4	0		1	1.2	2	0.8
精神活動過多	0		1	1.1	0		1	0.4
不適切な性的行動	0		1	1.1	0		1	0.4
腎および尿路障害	2	2.8	0		1	1.2	3	1.3
糖尿	0		0		1	1.2	1	0.4
夜間頻尿	1	1.4	0		0		1	0.4
頻尿	1	1.4	0		0		1	0.4
生殖系および乳房障害	0		1	1.1	0		1	0.4
性機能不全	0		1	1.1	0		1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2.8	2	2.3	3	3.7	7	2.9
慢性閉塞性肺疾患	0		0		1	1.2	1	0.4
咳嗽	0		1	1.1	2	2.5	3	1.3
鼻出血	0		1	1.1	0		1	0.4
鼻閉	1	1.4	0		1	1.2	2	0.8
口腔咽頭痛	1	1.4	0		0		1	0.4
皮膚および皮下組織障害	2	2.8	1	1.1	2	2.5	5	2.1
皮膚乾燥	0		0		1	1.2	1	0.4
そう痒症	1	1.4	1	1.1	1	1.2	3	1.3
顔面腫脹	1	1.4	0		0		1	0.4
血管障害	1	1.4	1	1.1	3	3.7	5	2.1
高血圧	1	1.4	1	1.1	2	2.5	4	1.7
ほてり	0		0		1	1.2	1	0.4

MedDRA/J ver. 13.0
添付資料 5.3.5.1.14 Table 14.3.1.2.1 引用

表 2.7.6. 45-15　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC	LUR 40/40 N=72		LUR 40/80 N=87		LUR 80/80 N=81		ALL-LUR N=240	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	35	48.6	49	56.3	44	54.3	128	53.3
心臓障害	1	1.4	1	1.1	1	1.2	3	1.3
頻脈	1	1.4	1	1.1	1	1.2	3	1.3
耳および迷路障害	0		0		1	1.2	1	0.4
耳鳴	0		0		1	1.2	1	0.4
眼障害	0		0		1	1.2	1	0.4
霧視	0		0		1	1.2	1	0.4
胃腸障害	16	22.2	17	19.5	18	22.2	51	21.3
腹部不快感	1	1.4	1	1.1	0		2	0.8
腹痛	1	1.4	0		0		1	0.4
上腹部痛	0		1	1.1	0		1	0.4
便秘	1	1.4	2	2.3	2	2.5	5	2.1
下痢	3	4.2	1	1.1	3	3.7	7	2.9
口内乾燥	3	4.2	8	9.2	2	2.5	13	5.4
消化不良	0		0		1	1.2	1	0.4
悪心	9	12.5	8	9.2	13	16.0	30	12.5
流涎過多	0		0		1	1.2	1	0.4
歯痛	0		0		1	1.2	1	0.4
嘔吐	4	5.6	2	2.3	5	6.2	11	4.6
全身障害および投与局所様態	4	5.6	8	9.2	5	6.2	17	7.1
無力症	0		0		1	1.2	1	0.4
疲労	3	4.2	5	5.7	2	2.5	10	4.2
歩行障害	0		1	1.1	0		1	0.4
易刺激性	0		1	1.1	0		1	0.4
倦怠感	0		1	1.1	0		1	0.4
末梢性浮腫	0		0		1	1.2	1	0.4
疼痛	0		0		1	1.2	1	0.4
不活発	1	1.4	0		0		1	0.4
感染症および寄生虫症	1	1.4	1	1.1	0		2	0.8
気管支炎	0		1	1.1	0		1	0.4
上気道感染	1	1.4	0		0		1	0.4
臨床検査	1	1.4	4	4.6	0		5	2.1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		1	1.1	0		1	0.4
心電図 QT 延長	0		1	1.1	0		1	0.4
体重減少	1	1.4	1	1.1	0		2	0.8
体重増加	0		1	1.1	0		1	0.4
代謝および栄養障害	0		2	2.3	3	3.7	5	2.1
高血糖	0		0		1	1.2	1	0.4
食欲亢進	0		1	1.1	0		1	0.4
食欲減退	0		1	1.1	2	2.5	3	1.3

表 2.7.6. 45-15　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC	LUR 40/40 N=72		LUR 40/80 N=87		LUR 80/80 N=81		ALL-LUR N=240	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	35	48.6	49	56.3	44	54.3	128	53.3
筋骨格系および結合組織障害	1	1.4	2	2.3	3	3.7	6	2.5
背部痛	0		0		1	1.2	1	0.4
関節硬直	0		1	1.1	0		1	0.4
筋痙縮	1	1.4	0		1	1.2	2	0.8
筋力低下	0		1	1.1	0		1	0.4
筋緊張	0		1	1.1	0		1	0.4
筋骨格硬直	0		0		1	1.2	1	0.4
神経系障害	20	27.8	25	28.7	23	28.4	68	28.3
アカシジア	5	6.9	13	14.9	9	11.1	27	11.3
概日リズム睡眠障害	0		0		1	1.2	1	0.4
注意力障害	1	1.4	0		0		1	0.4
浮動性めまい	3	4.2	0		0		3	1.3
よだれ	0		0		1	1.2	1	0.4
ジスキネジー	1	1.4	0		1	1.2	2	0.8
ジストニー	1	1.4	1	1.1	4	4.9	6	2.5
蟻走感	0		0		1	1.2	1	0.4
頭痛	5	6.9	8	9.2	4	4.9	17	7.1
過眠症	1	1.4	0		0		1	0.4
パーキンソニズム	1	1.4	2	2.3	0		3	1.3
鎮静	1	1.4	2	2.3	4	4.9	7	2.9
傾眠	7	9.7	7	8.0	2	2.5	16	6.7
振戦	0		0		1	1.2	1	0.4
認知障害	0		1	1.1	0		1	0.4
精神障害	7	9.7	15	17.2	15	18.5	37	15.4
異常な夢	1	1.4	0		0		1	0.4
感情障害	0		1	1.1	0		1	0.4
激越	1	1.4	0		2	2.5	3	1.3
不安	0		5	5.7	0		5	2.1
歯ぎしり	0		1	1.1	0		1	0.4
不快気分	1	1.4	0		0		1	0.4
幻覚	0		0		1	1.2	1	0.4
幻聴	1	1.4	0		0		1	0.4
不眠症	1	1.4	9	10.3	9	11.1	19	7.9
中期不眠症	1	1.4	0		1	1.2	2	0.8
気分動揺	0		0		1	1.2	1	0.4
神経過敏	0		0		1	1.2	1	0.4
悪夢	0		0		1	1.2	1	0.4
落ち着きのなさ	0		3	3.4	2	2.5	5	2.1
統合失調感情障害	1	1.4	0		0		1	0.4

表 2.7.6. 45-15　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC	LUR 40/40 N=72		LUR 40/80 N=87		LUR 80/80 N=81		ALL-LUR N=240	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	35	48.6	49	56.3	44	54.3	128	53.3
精神障害（続き）								
統合失調症	1	1.4	0		0		1	0.4
睡眠異常	0		0		1	1.2	1	0.4
精神病性障害	0		0		1	1.2	1	0.4
精神活動過多	0		1	1.1	0		1	0.4
腎および尿路障害	1	1.4	0		1	1.2	2	0.8
糖尿	0		0		1	1.2	1	0.4
頻尿	1	1.4	0		0		1	0.4
生殖系および乳房障害	0		1	1.1	0		1	0.4
性機能不全	0		1	1.1	0		1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1.4	0		0		1	0.4
鼻閉	1	1.4	0		0		1	0.4
皮膚および皮下組織障害	0		1	1.1	0		1	0.4
そう痒症	0		1	1.1	0		1	0.4
血管障害	0		0		2	2.5	2	0.8
高血圧	0		0		1	1.2	1	0.4
ほてり	0		0		1	1.2	1	0.4

MedDRA/J ver. 13.0
添付資料 5.3.5.1.14 Table 14.3.1.6.1 引用

錐体外路系有害事象を表 2.7.6. 45-16 に示した。錐体外路系有害事象全体の発現割合は、ルラシドン 40 mg/40 mg 群では 2.8%、ルラシドン 40 mg/80 mg 群では 3.4%、ルラシドン 80 mg/80 mg 群では 6.2%であった。発現割合が高かった事象は、ジストニー（それぞれ 1.4%、1.1%、4.9%）及びパーキンソニズム（それぞれ 1.4%、2.3%、0%）であった。

表 2.7.6. 45-16　錐体外路系有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

PT	LUR 40/40 N=72	LUR 40/80 N=87	LUR 80/80 N=81
ジストニー	1 (1.4)	1 (1.1)	4 (4.9)
パーキンソニズム	1 (1.4)	2 (2.3)	0
振戦	0	0	1 (1.2)

MedDRA/J ver. 13.0
被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.14 Table 38 引用

(3) 死亡

本治験期間中に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、ルラシドン 40 mg/40 mg 群で 3 名（4.2%）、ルラシドン 40 mg/80 mg 群で 2 名（2.3%）に発現したが、ルラシドン 80 mg/80 mg 群では認められなかった。詳細を 2.7.6 別添に示した。

表 2.7.6. 45-17　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	年齢/性別	有害事象（PT）	発現日 a) （最終投与後の日数）	関連性
LUR 40/40 Sedating	[redacted]	6[redacted]歳/女	変形性関節症	12	関連なし
			統合失調感情障害	34	関連あるかもしれない
LUR 40/40 Non-Sedating	[redacted]	4[redacted]歳/男	統合失調感情障害	46 (4)	多分関連なし
	[redacted]	4[redacted]歳/男	統合失調症	18	多分関連あり
LUR 40/80 Non-Sedating	[redacted]	5[redacted]歳/女	アルコール症	31 (1)	多分関連なし
	[redacted]	5[redacted]歳/男	不適切な性的行動	43 (1)	多分関連なし

a) 投与開始日を 1 日目とした。
Sedating：切替前鎮静系抗精神病薬群、Non-Sedating：切替前非鎮静系抗精神病薬群
添付資料 5.3.5.1.14 Table 40、Table 14.3.2.4 引用

45.4.2 安全性に関連する他の関連項目

プロラクチンの推移を表 2.7.6. 45-18 に示した。最終投与時 (LOCF) のプロラクチンは、男性ではいずれのルラシドン投与群でもベースラインとあまり変わらなかった。女性ではルラシドン 80 mg/80 mg 群で上昇したものの（9.6 ± 47.9 ng/mL)、他の投与群ではわずかに低下した。投与群による傾向はみられなかった。

切替前抗精神病薬別では、最終投与時（LOCF）のプロラクチン（ng/mL）は、ベースラインと比べて鎮静系抗精神病薬群の男性でわずかに上昇（2.9 ± 10.3 ng/mL）し、女性で上昇（12.0 ± 27.2 ng/mL）した。一方、非鎮静系抗精神病薬群では男性及び女性共にわずかに低下した（それぞれ−2.4 ± 14.3 ng/mL 及び−2.9 ± 32.9 ng/mL)。

投与後にプロラクチンの著しい異常高値（基準値上限の 5 倍以上）を認めた被験者は、ルラシドン 40 mg/40 mg 群及びルラシドン 40 mg/80 mg 群では認められなかったのに対し、ルラシドン 80 mg/80 mg 群では 2.7%（2/73 名）で認められた。高プロラクチン血症に関する有害事象はみられなかった。

表 2.7.6. 45-18　プロラクチン（ng/mL）の推移（LOCF）（安全性解析対象集団）

	パラメータ	ベースライン	LOCF での変化量	パラメータ	ベースライン	LOCF での変化量	パラメータ	ベースライン	LOCF での変化量
	男			女			合計		
LUR 40/40 N=72	n	47	44	n	25	22	n	72	66
	Mean (SD)	12.2 (10.6)	- 2.6 (12.3)	Mean (SD)	21.7 (28.1)	-1.9 (21.1)	Mean (SD)	15.5 (19.0)	-2.4 (15.6)
	Median	7.5	-0.5	Median	7.6	1.7	Median	7.6	0.8
LUR 40/80 N=87	n	50	47	n	37	33	n	87	80
	Mean (SD)	9.2 (8.9)	1.5 (11.9)	Mean (SD)	18.8 (23.6)	-0.2 (24.2)	Mean (SD)	13.3 (17.3)	0.8 (17.9)
	Median	5.6	0.7	Median	9.4	1.1	Median	7.2	0.8
LUR 80/80 N=81	n	59	52	n	22	21	n	81	73
	Mean (SD)	12.6 (15.4)	-0.5 (14.9)	Mean (SD)	16.2 (18.4)	9.6 (47.9)	Mean (SD)	13.6 (16.3)	2.4 (28.6)
	Median	7.4	0.1	Median	7.1	-0.1	Median	7.4	-0.1

添付資料 5.3.5.1.14 Table 43 引用

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

最終投与時（LOCF）の体重（平均値）は、いずれのルラシドン投与群もベースラインとあまり変わらなかった。

また、バイタルサイン及び心電図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、AIMS、SAS については、特に変動はみられなかった。

C-SSRS による評価では、ベースライン以降、1 件以上の自殺傾向（自殺念慮又は自殺行為）が認められた被験者の割合は、ルラシドン 40 mg/40 mg 群では 7.1%（5/70 名）、ルラシドン 40 mg/80 mg 群では 8.3%（7/84 名）、ルラシドン 80 mg/80 mg 群では 11.1%（9/81 名）であった。

45.5 まとめ

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、安全性及び忍容性を検討した。ITT 解析対象集団は 235 名、安全性解析対象集団は 240 名であった。

- 治療不成功により中止した被験者の割合は、ルラシドン 40 mg/40 mg 群（6.9%、5/72 名）、ルラシドン 40 mg/80 mg 群（9.2%、8/87 名）及びルラシドン 80 mg/80 mg 群（7.4%、6/81 名）で同程度であった。治療不成功に至るまでの期間（中央値）は、それぞれ 23.0 日（95%信頼区間：5.00～35.00）、18.5 日（2.00～28.00）及び 20.5 日（3.00～25.00）で、ルラシドン投与群間で同程度であった。
- 鎮静系抗精神病薬群の治療不成功により中止した被験者の割合（11.6%）は、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）。治療不成功に至るまでの期間はそれぞれ 20.5 日（2.00～28.00）及び 21.0 日（3.00～28.00）で、両群で同程度であった。
- 投与中止した被験者の割合は、ルラシドン 40 mg/40 mg 群（18.1%）、ルラシドン 40 mg/80 mg 群（17.2%）及びルラシドン 80 mg/80 mg 群（17.3%）で同程度であった。
- 鎮静系抗精神病薬群での投与中止した被験者の割合（24.4%）は、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。
- PANSS 合計スコアは、各ルラシドン投与群でベースラインから一貫して連続的に低下し、各ルラシドン投与群内で、ベースライン以降の各評価時点での PANSS 合計スコアのベースラインからの変化は統計学的に有意であった。また、切替前鎮静系抗精神病薬群と非鎮静系抗精神病薬群でも、各評価時点での PANSS 合計スコアはベー

スラインから低下した。

- CGI-S スコアは各ルラシドン投与群でベースラインから緩やかに低下し、CGI-S スコアのベースラインからの変化はルラシドン 40 mg/80 mg 群で Week 2 以降、ルラシドン 40 mg/40 mg 群で Week 4 以降、ルラシドン 80 mg/80 mg 群で Week 5 以降で統計学的に有意であった。また、切替前鎮静系抗精神病薬群と非鎮静系抗精神病薬群でも、CGI-S スコアは最終投与時（LOCF）まで緩やかに低下した。
- 有害事象の発現割合は、ルラシドン 40 mg/40 mg 群が 62.5%、ルラシドン 40 mg/80 mg 群が 71.3%、及びルラシドン 80 mg/80 mg 群が 72.8%であった。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象はルラシドン 40 mg/40 mg 群で 3 名、ルラシドン 40 mg/80 mg 群で 2 名に発現したが、ルラシドン 80 mg/80 mg 群では認められなかった。
- 投与終了時（LOCF）のプロラクチンは、男性ではいずれのルラシドン投与群でもベースラインとあまり変わらず、女性ではルラシドン 80 mg/80 mg 群で上昇したものの（9.6 ± 47.9 ng/mL）、他の投与群ではわずかに低下した。
- プロラクチン以外の臨床検査項目について、耐糖能に関連する空腹時血糖並びに脂質代謝に関連するトリグリセリド及び総コレステロールを含め、特に変動はみられなかった。
- 体重は、いずれのルラシドン投与群もベースラインとあまり変わらなかった。
- 錐体外路症状の指標である SAS、BAS 及び AIMS について、ルラシドン投与による錐体外路症状の発現に対する影響はみられなかった。

46. 国内 P2a 試験（P2-J016）

評価資料 5.3.5.2.01-S

46.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

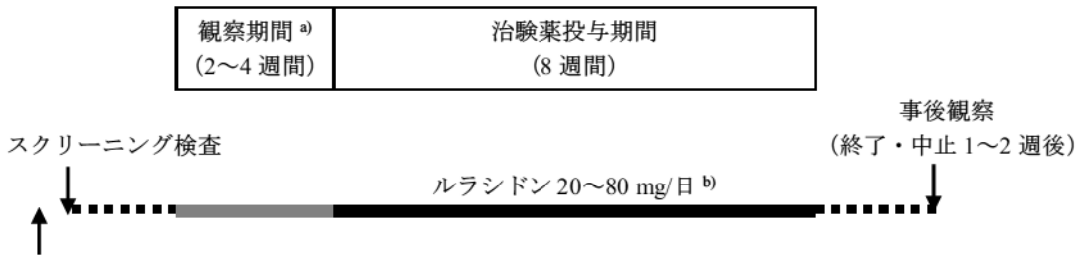
試験の目的

統合失調症患者（ICD-10 診断基準）に対するルラシドンの有効性及び安全性を漸増漸減法により探索的に検討する。

試験デザイン

多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法

図 2.7.6. 46-1　治験のフローチャート



a) 前治療薬（抗精神病薬）の減量が必要な場合 2～4 週間（ハロペリドール換算使用量が 12 mg/日を超える患者のみ）
b) 初回投与量は 20 mg/日とし、20～80 mg/日の範囲で適宜増減した。

(1) 観察期間（2～4 週間）

前治療薬（抗精神病薬）のハロペリドール換算使用量が 12 mg/日を超える患者では、治験薬投与開始前に観察期間を 2～4 週間設定し、12 mg/日以下に減量した後、前治療薬の投与を中止し、治験薬の単独投与に切り替えた。

(2) 治験薬投与期間（8 週間）

非盲検でルラシドンを、初回投与量は 20 mg/日として 20～80 mg/日の範囲で適宜増減し、1 日 1 回、朝食後に 8 週間経口投与した。

対象

統合失調症患者

【選択基準】

1) ICD-10 診断基準による統合失調症患者

2) 初発例、再発例を含む新鮮例、又は既に抗精神病薬の投与を受けている患者のうち登録時に以下のいずれかの状態像を呈する患者
   a) 幻覚、妄想が前景の患者
   b) 妄想が前景の患者
   c) 自発性欠如、感情鈍麻が前景 I（新鮮な破瓜型など）の患者
   d) 自発性欠如、感情鈍麻が前景 II（慢性経過、症状固定のもの）の患者
   e) 神経症様状態が前景の患者
   f) うつ状態が前景の患者
3) 入院患者
4) 同意取得時年齢が 20 歳以上 65 歳未満の患者
5) 本治験の目的、内容などを理解し、自由意思による同意を文書で得られた患者。ただし、医療保護入院の場合は、代諾者（保護者）からも文書による同意が得られた患者

【除外基準】

1) 悪性症候群、水中毒、麻痺性イレウスの既往歴のある患者、自殺念慮の強い患者
2) 糖尿病患者で、生活指導、薬物療法によっても HbA1c 値が 8.0%以上で改善されない患者
3) パーキンソン病の患者
4) 重篤な心血管系疾患、肝疾患、腎疾患、脳器質性疾患、血液疾患、内分泌疾患、痙攣性疾患などの合併症又は既往歴がある患者
5) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、適切な避妊手段を講じず妊娠する可能性のある患者、又は授乳婦
6) 薬物アレルギーの既往歴のある患者
7) 薬物乱用歴、アルコール乱用歴のある患者
8) 昏睡状態又はバルビツール酸誘導体などの中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者
9) 治験薬投与開始日前 6 ヵ月以内に、他の治験又は市販後臨床試験に参加していた患者
10) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者

目標被験者数

60 名

［目標被験者数の設定根拠］

20～80 mg/日の有効性及び安全性を把握するために、60 名と設定した。なお、統計的な検討は行っていない。

治験薬

ルラシドン 20 mg 錠：1 錠中にルラシドン 20 mg を含有する白色フィルムコート錠

用法・用量

1 日 1 回朝食後に投与した。初回投与量は 20 mg/日とし、有効性及び安全性を考慮して 20～80 mg/日の範囲で適宜増減した。ただし、増減量の単位は 20 mg/日とした。

投与期間は 8 週間とした。

＜増減量の目安＞

症状の改善が不十分で特に問題となる有害事象を認めない場合は、原則として 1 週間単位で慎重に増量することとした。ただし、症状（原疾患）の悪化がみられ、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は 1 週間未満での増量も可とした。特に問題となる有害事象が認められた場合は適宜減量することとした。

［投与量の設定根拠］

高用量での副作用の発現や低用量での効果不足による症状悪化の危険性を考慮し、低用量から有効性及び安全性を確認しながら適宜増減することとした。

海外 P2a 試験（P2-G006）では、1 日 40 mg 及び 120 mg 投与はプラセボに比して有効性が確認され、その程度はいずれの投与量も同程度であったことから、40 mg は有効性の期待できる投与量と考えられた。初回投与量は、日本人を対象とした第 1 相単回投与試験では、30 mg 投与でほかの抗精神病薬と同様に内田・クレペリン検査作業量を抑制し、10 mg でも有意ではないものの抑制がみられたことから、P2-G006 試験での有効量（40 mg）の半量であり、抗精神病薬として有効である可能性がある 20 mg を設定した。最高用量は、P2-G006 試験では 1 日 40 mg に比べて 120 mg でアカシジア、嘔気などの発現割合が高かったことから､英国の健康成人での第 1 相単回投与試験で忍容性が確認されている 80 mg を設定した。なお、日本人の健康成人を対象とした第 1 相試験では、30 mg までの単回投与、10 mg 1 日 2 回の 7 日間反復投与時の安全性しか確認していないことを考慮して、初回投与以後は有効性及び安全性を確認しながら、20 mg/日単位で段階的に増減することとした。

［投与期間の設定根拠］

P2-G006 試験では、前治療薬を 3～7 日間かけてウォッシュアウトした急性増悪期の統合失調症の患者を対象に 6 週間投与としたが、本治験では前治療薬をウォッシュアウトしないことから、投与期間は P2-G006 試験の投与期間より長く 8 週間とした。なお、抗精神病薬の投与を中止した場合、約 3 週間で薬効が消失し症状が悪化すると報告されていることから、8 週間の投与期間で本剤の有効性は評価可能と考えられた。

併用治療

(1) 前治療薬

1) 抗精神病薬による前治療のない場合は、直ちに治験薬の単独投与を開始した。

2) 抗精神病薬のデポ剤（持続性製剤）が投与されている場合は、デポ剤投与から 4 週間

以上経過後に治験薬の単独投与を開始した。

3) 前治療薬（抗精神病薬）のハロペリドール換算使用量が 12 mg/日以下の患者の場合は、前治療薬の投与を中止し、治験薬の単独投与に切り替えた。
4) 前治療薬（抗精神病薬）のハロペリドール換算使用量が 12 mg/日を超える患者では、治験薬投与開始前に観察期間を 2～4 週間設定し、12 mg/日以下に減量した後、前治療薬の投与を中止し、治験薬の単独投与に切り替えた。

(2) 併用禁止

治験薬投与期間中は、以下の薬剤及び療法の併用を禁止した。

1) ほかの抗精神病薬（統合失調症以外の効能を持つベゲタミン、レボメプロマジン、チオリダジン、スルピリドなど）、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム及び炭酸リチウム
2) ケトコナゾール及びその他の CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール、フルコナゾール、エリスロマイシンなど）
3) 治験薬及び市販後臨床試験薬

(3) 併用制限

1) 治験薬投与開始前より抗精神病薬以外の向精神薬を使用している場合、治験薬投与期間中は用法・用量を変更しないこととした。治験薬投与期間中、新たな向精神薬の投与は行わないこととした。ただし、治験薬投与開始後に不穏（興奮）、焦躁などが発現した場合、ロラゼパムの頓用（1 日 3 mg まで・2～3 回分服）を精神症状評価の 12 時間以上前に限り可とした。
2) 治験薬投与開始前に抗パーキンソン薬を使用している場合は、投与 1 週目までに適宜漸減し、中止することとした。ただし、錐体外路症状が発現した場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき抗パーキンソン薬の使用を可とした。
3) 不眠が発現した場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づきベンゾジアゼピン受容体に作用する睡眠薬の使用を可とした。
4) 合併症に対する薬剤は併用してもよいが、可能な限り、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

調査、観察、検査項目及び時期を表 2.7.6. 46-1 に示した。

表 2.7.6. 46-1　調査、観察、検査項目及び時期

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

□：前治療薬の減量が必要な場合（抗精神病薬のハロペリドール換算使用量が 12 mg/日を超える患者）のみ同意取得後に実施
●：必須　○：可能な実施医療機関のみ実施　　△：前治療薬を服薬している場合のみ実施
◎：血糖、HbA1c のみの検査実施

(1) 有効性評価

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

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

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

(2) 安全性評価

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

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

12 誘導心電図及び脳波：心電図及び脳波所見を評価し、正常・異常を判定した。

臨床検査、バイタルサイン及び体重：異常変動の有無を判定した。

評価項目

(1) 有効性

1) 主要評価項目

- 投与終了時の BPRS 及び PANSS 合計スコアの変化量

2) 副次的評価項目

- BPRS サブスケール別スコア及び症状別スコアの変化量
- PANSS サブスケール別スコア及び症状別スコアの変化量
- 全般改善度
- 最終投与量

(2) 安全性

- 有害事象及び副作用
- 臨床検査値（プロラクチンなど)、バイタルサイン、体重
- DIEPSS 合計スコア及び症状別スコアの変化量
- 抗パーキンソン薬の併用割合

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 有効性解析対象集団

有効性の主たる解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）とした。

a) 最大の解析対象集団（FAS）

対象の選択基準 1) 及び 2) を満たす被験者で、治験薬を 1 回以上投与され、投与後に BPRS 又は PANSS が 1 回以上評価された被験者集団

b) 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）

治験薬を 8 週間投与された被験者のうち、以下のすべてを満たす被験者集団

- 選択基準に合致する
- 除外基準に抵触しない
- 治験薬投与期間中、ほかの抗精神病薬、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム及び炭酸リチウムを投与していない

c) 最終投与量固定集団

PPS のうち、治験期間の最終 4 週間（投与後 29～56 日目）に一定の投与量（固定用量）で継続された被験者集団

2) 安全性解析対象集団

治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者集団

(2) **データの取扱い**

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

(3) **有効性評価項目**

1) 主要評価項目

投与終了時の投与開始前からの BPRS 及び PANSS 合計スコアの変化量について、全体及び最終投与量別に推定値と両側 95%信頼区間を算出した。

初発・再発、前治療薬の有無など、主要評価項目に影響を及ぼす可能性のある変数について、探索的にサブグループ解析を実施した。

2) 副次的評価項目

投与終了時の投与開始前からの BPRS 及び PANSS のサブスケール別スコアの変化量について、主要評価項目と同様の解析を実施した。

投与終了時の BPRS 及び PANSS の症状別スコアの変化量及び全般改善度について、全体及び最終投与量別の分布を示した。

(4) **安全性評価項目**

- 有害事象及び副作用：有害事象の解析･集計は MedDRA version 7.0 を用いて SOC 及び PT 別に集計した。全体及び発現時投与量別に有害事象及び副作用の発現被験者数を項目ごとに集計し、発現割合を求めた。なお、個々の有害事象及び副作用は、臨床検査値異常変動とその他の事象に分けて集計した。
- 臨床検査値（プロラクチンなど）、バイタルサイン、体重：各測定時期での分布を示した。プロラクチン及び体重は、投与後最大及び投与終了時の投与開始前からの変化量の推定値と両側 95%信頼区間を算出した。投与終了時の変化量は、最終投与量別に同様の解析を実施した。
- DIEPSS 合計スコアの変化量：投与後最大及び投与終了時の投与開始前からの変化量について、推定値と両側 95%信頼区間を算出した。投与終了時の変化量について、最終投与量別に同様の解析を実施した。
- DIEPSS 症状別スコアの変化量：全体及び最終投与量別に分布を示した。
- 抗パーキンソン薬の併用割合：評価期間ごと、及び全期間を通じての抗パーキンソン薬の併用割合を求めた。

(5) **有意水準**

両側 5%とした。

実施国及び実施医療機関

日本の合計 37 医療機関

試験期間

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

46.2 治験対象被験者

46.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6. 46-2 及び表 2.7.6. 46-3 に示した。同意を取得した 71 名のうち 70 名が登録され、そのうち治験薬が投与された被験者は 69 名であった。45 名が治験を完了し、24 名が中止した。中止理由で最も多かったのは「原疾患の症状悪化」（9 名）であり、次いで「有害事象発現」（7 名）であった。

表 2.7.6. 46-2　被験者の内訳

	被験者数
同意取得	71
登録	70
治験薬投与	69
治験完了	45
中止	24

添付資料 5.3.5.2.01 図 10.1 改変

表 2.7.6. 46-3　被験者の中止理由の内訳

中止理由	n	%
原疾患の症状悪化	9	37.5
有害事象発現	7	29.2
同意撤回	3	12.5
治験実施遵守困難	3	12.5
重大な治験実施計画書違反注）	1	4.5
退院	1	4.5
合計	24	100.0

注）併用禁止薬（クラリスロマイシン）の服用
添付資料 5.3.5.2.01 表 10.1-1 引用

46.2.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳及び解析からの除外理由を表 2.7.6. 46-4 及び表 2.7.6. 46-5 に示した。治験薬が投与された 69 名のうち、投与開始前検査で HbA1c が 8%以上であった 1 名、前治

療抗精神病薬から切り替えられなかった 1 名及び中止時精神症状評価データの欠測の 2 名を除外した 65 名を、有効性の主たる解析対象集団である FAS とした。また、治験薬を 8 週間投与された 45 名すべてが PPS となった。更に、PPS のうち最終 4 週間の投与量が一定であった 32 名を最終投与量固定集団とした。安全性解析対象集団は治験薬が投与された 69 名すべてとした。

表 2.7.6. 46-4　解析対象集団の内訳

解析対象集団	採用	除外
FAS	65	4
PPS	45	20
最終投与量固定集団	32	13
安全性解析対象集団	69	0

添付資料 5.3.5.2.01　表 11.1 引用

表 2.7.6. 46-5　解析からの除外理由

除外理由	n	FAS	PPS	最終投与量固定集団	安全性解析対象集団
除外基準に抵触する重大な逸脱 a)	1	×	×	×	○
前治療抗精神病薬との切替がなされず	1	×	×	×	○
中止時精神症状評価データの欠測	2	×	×	×	○
投与期間が 8 週間未満	20	○	×	×	○
最終 4 週間（投与後 29～56 日目）の投与量が一定（固定用量）でなかった	13	○	○	×	○

○：採用、×：不採用
a)　投与開始前検査で HbA1c が 8%以上
添付資料 5.3.5.2.01　11.1 項引用

46.2.3 被験者背景

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6. 46-6 に示した。

表 2.7.6. 46-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

項目		N=65
性別	男	25 (38.5%)
	女	40 (61.5%)
年齢	20－29 歳	9 (13.8%)
	30－39 歳	11 (16.9%)
	40－49 歳	16 (24.6%)
	50－59 歳	20 (30.8%)
	60－64 歳	9 (13.8%)
	n	65
	Mean	46.3
	SD	12.6
	Min	21
	Max	64
病型	解体型	10 (15.4%)
（DSM-Ⅳ）	妄想型	27 (41.5%)
	鑑別不能型	4 (　6.2%)
	残遺型	24 (36.9%)
BPRS 合計スコア	40 未満	21 (32.3%)
	40 以上 60 未満	32 (49.2%)
	60 以上 80 未満	9 (13.8%)
	80 以上	3 (　4.6%)
	n	65
	Mean	48.1
	SD	14.2
	Min	22.0
	Median	47.0
	Max	83.0
PANSS 合計スコア	70 未満	19 (29.2%)
	70 以上 100 未満	26 (40.0%)
	100 以上 130 未満	17 (26.2%)
	130 以上	3 (　4.6%)
	n	65
	Mean	86.2
	SD	25.9
	Min	39.0
	Median	85.0
	Max	155.0

添付資料 5.3.5.2.01 表 11.2、表 14.2-1、表 14.2-4 引用

46.3 投与期間

安全性解析対象集団での投与期間を表 2.7.6. 46-7 に示した。平均投与日数は 41.9 日であった。

表 2.7.6. 46-7　投与期間（日）（安全性解析対象集団）

n	Mean	SD	Min	Median	Max
69	41.9	20.4	1.0	56.00	57.0

添付資料 5.3.5.2.01 表 12.1-1 引用

46.4 投与量

安全性解析対象集団での最終投与量別の被験者数を表 2.7.6. 46-8 に示した。最も多かったのは 40 mg/日と 60 mg/日でいずれも 29.0%であった。

表 2.7.6. 46-8　最終投与量別被験者数（安全性解析対象集団）

20 mg/日		40 mg/日		60 mg/日		80 mg/日		合計	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
12	17.4%	20	29.0%	20	29.0%	17	24.6%	69	100%

添付資料 5.3.5.2.01 表 12.1-3 引用

46.5 有効性

46.5.1 主要評価項目

(1) BPRS 合計スコア

投与前後の BPRS 合計スコア及び投与終了時（中止時を含む、以下同様）の変化量を表 2.7.6. 46-9 及び表 2.7.6. 46-10 に示した。合計スコアは投与開始前より有意に低下し、変化量は−4.7 ± 11.7（平均値± SD、以下同様）であった。

表 2.7.6. 46-9　BPRS 合計スコアの推移（FAS、LOCF）

時期	n	Mean	SD	Min	Median	Max
投与開始前	65	48.1	14.2	22.0	47.0	83.0
投与終了時	65	43.4	16.5	20.0	40.0	88.0

添付資料 5.3.5.2.01 表 14.2-1 引用

表 2.7.6. 46-10　投与終了時の BPRS 合計スコア変化量（FAS、LOCF）

			95%CI	
n	Mean	SD	下限	上限
65	-4.7	11.7	-7.6	-1.8

添付資料 5.3.5.2.01 表 11.4.1.1-1 引用

(2) 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. 46-11 及び表 2.7.6. 46-12 に示した。合計スコアは投与開始前に比べ有意に低下し、変化量は−7.4 ± 17.7 であった。

表 2.7.6. 46-11　PANSS 合計スコアの推移（FAS）

時期	n	Mean	SD	Min	Median	Max
投与開始前	65	86.2	25.9	39.0	85.0	155.0
投与終了時	62	79.0	27.6	34.0	71.0	149.0

添付資料 5.3.5.2.01 表 14.2-4 引用

表 2.7.6. 46-12　PANSS 合計スコア変化量（FAS）

			95%CI	
n	Mean	SD	下限	上限
62	-7.4	17.7	-11.9	-2.9

添付資料 5.3.5.2.01 表 11.4.1.1-4 引用

46.5.2 副次的評価項目

(1) BPRS サブスケール別スコア

BPRS 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. 46-13 及び表 2.7.6. 46-14 に示した。すべてのサブスケールで投与開始前より低下し、「欲動性低下」及び「思考障害」では有意であった。

表 2.7.6. 46-13　BPRS サブスケール別スコアの推移（FAS、LOCF）

サブスケール	時期	n	Mean	SD	Min	Median	Max
欲動性低下	投与開始前	65	13.0	3.4	5.0	13.0	20.0
	投与終了時	65	10.7	3.5	4.0	11.0	18.0
思考障害	投与開始前	65	11.1	5.0	4.0	10.0	25.0
	投与終了時	65	10.1	4.9	4.0	9.0	24.0
不安-抑うつ	投与開始前	65	9.6	4.3	4.0	9.0	19.0
	投与終了時	65	9.0	4.5	4.0	8.0	23.0
興奮	投与開始前	65	7.3	2.9	3.0	7.0	15.0
	投与終了時	65	7.0	3.9	3.0	6.0	20.0
敵意-疑惑	投与開始前	65	6.9	3.7	3.0	6.0	18.0
	投与終了時	65	6.5	4.0	3.0	5.0	21.0

添付資料 5.3.5.2.01 表 14.2-6 引用

表 2.7.6. 46-14　投与終了時の BPRS サブスケール別スコア変化量（FAS、LOCF）

				95%CI	
サブスケール	n	Mean	SD	下限	上限
欲動性低下	65	-2.3	2.7	-3.0	-1.7
思考障害	65	-1.0	3.0	-1.7	-0.2
不安-抑うつ	65	-0.6	3.2	-1.4	0.2
興奮	65	-0.4	2.8	-1.1	0.3
敵意-疑惑	65	-0.4	2.7	-1.1	0.3

添付資料 5.3.5.2.01 表 11.4.1.2-1 引用

(2) PANSS サブスケール別スコア

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. 46-15 及び表 2.7.6. 46-16 に示した。すべてのサブスケールで投与開始前より低下し、「陰性症状」及び「総合精神病理」では有意であった。

表 2.7.6. 46-15　PANSS サブスケール別スコアの推移（FAS）

サブスケール	時期	n	Mean	SD	Min	Median	Max
陽性症状	投与開始前	65	17.4	7.7	7.0	16.0	42.0
	投与終了時	62	16.5	8.4	7.0	14.0	45.0
陰性症状	投与開始前	65	25.6	7.2	9.0	25.0	42.0
	投与終了時	62	22.9	7.3	8.0	22.0	39.0
総合精神病理	投与開始前	65	43.2	13.7	17.0	42.0	72.0
	投与終了時	62	39.7	14.3	17.0	36.5	73.0

添付資料 5.3.5.2.01 表 14.2-8 引用

表 2.7.6. 46-16　投与終了時の PANSS サブスケール別スコア変化量（FAS）

				95%CI	
サブスケール	n	Mean	SD	下限	上限
陽性症状	62	-1.1	5.3	-2.4	0.3
陰性症状	62	-2.9	4.6	-4.0	-1.7
総合精神病理	62	-3.4	9.6	-5.9	-1.0

添付資料 5.3.5.2.01 表 11.4.1.2-3 引用

46.6 安全性

46.6.1 有害事象

有害事象と治験薬との関連性を「関連あり」「多分関連あり」「関連不明」「関連なし」の 4 段階で判定し、「関連なし」以外のものを副作用とした。また、有害事象及び副作用を、臨床検査値異常変動とその他の事象に分けて集計した。

(1) 概要

治験薬が投与された 69 名すべてを安全性解析対象集団とした。

有害事象の発現状況を表 2.7.6. 46-17 に示した。有害事象は 94.2%（65/69 名）に 307 件、副作用は 81.2%（56 名）に 146 件発現した。死亡した被験者はなく、重篤な有害事象は 4.3%（3 名）に 4 件発現した。

表 2.7.6. 46-17　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	発現被験者数	発現割合（%）	発現件数
	N=69		
有害事象	65	94.2	307
臨床検査値異常変動以外	64	92.8	260
臨床検査値異常変動	34	49.3	47
副作用	56	81.2	146
臨床検査値異常変動以外	47	68.1	115
臨床検査値異常変動	25	36.2	31
死亡	0	0	0
重篤な有害事象 a)	3	4.3	4
重要な有害事象 b)	24	34.8	37

a) 臨床検査値異常変動以外は 3 件、臨床検査値異常変動は 1 件
b) 死亡、重篤以外で治験薬の投与を中止、休薬又は減量するに至った有害事象。臨床検査値異常変動を除く。

添付資料 5.3.5.2.01 表 12.2.2-1、12.3.1.2 項、12.3.1.3 項引用

(2) 有害事象

有害事象及び副作用を、臨床検査値異常変動以外と異常変動に分けて表 2.7.6. 46-18 及び表 2.7.6. 46-19 に示した。発現割合が 10%を超える有害事象は、臨床検査値異常変動以外では不眠症（33.3%）、悪心（17.4%）、嘔吐、アカシジア（各 14.5%）、傾眠、振戦、流涎過多、鼻咽頭炎（各 11.6%）で、臨床検査値異常変動では血中クレアチンホスホキナーゼ増加（16.2%）であった。ほとんどが軽度から中等度で、重度の有害事象は臨床検査値異常変動以外では統合失調症、不眠症、易刺激性などの精神障害で多く、臨床検査値異常変動では血中ブドウ糖増加 1 名のみであった。

表 2.7.6. 46-18　個々の有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現割合
（臨床検査値異常変動以外）（安全性解析対象集団）

SOC	PT	N = 69			
		有害事象		副作用	
		n	%	n	%
合計		65	94.2	56	81.2
胃腸障害	悪心	12	17.4	8	11.6
	嘔吐	10	14.5	6	8.7
	流涎過多	8	11.6	7	10.1
	便秘	4	5.8	3	4.3
	下痢	2	2.9		
	腹痛	2	2.9		
	アフタ性口内炎	1	1.4		
	口唇炎	1	1.4		
	歯肉炎	1	1.4		
	消化不良	1	1.4	1	1.4
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	8	11.6		
	尿路感染	2	2.9		
	外耳炎	1	1.4		
	感染性皮膚炎	1	1.4		
	気管支炎	1	1.4		
	麦粒腫	1	1.4		
	慢性副鼻腔炎	1	1.4		
	扁桃炎	1	1.4		
	膀胱炎	1	1.4		
眼障害	眼精疲労	3	4.3	2	2.9
	眼そう痒症	1	1.4		
	眼脂	1	1.4		
	眼瞼紅斑	1	1.4		
	眼瞼浮腫	1	1.4		
	結膜炎	1	1.4		
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	4	5.8		
	筋固縮	2	2.9	2	2.9
	筋骨格硬直	2	2.9	1	1.4
	関節周囲炎	1	1.4		
血管障害	ほてり	1	1.4	1	1.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症	2	2.9		
	アレルギー性鼻炎	1	1.4	1	1.4
	咽喉頭疼痛	1	1.4		
傷害、中毒および処置合併症	外傷性出血	1	1.4		
	挫傷	1	1.4		
	自傷	1	1.4		
	創傷	1	1.4		

表 2.7.6. 46-18　個々の有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現割合
（臨床検査値異常変動以外）（安全性解析対象集団）

SOC	PT	N = 69			
		有害事象		副作用	
		n	%	n	%
合計		65	94.2	56	81.2
心臓障害	上室性期外収縮	1	1.4	1	1.4
	第一度房室ブロック	1	1.4		
	動悸	1	1.4	1	1.4
	洞性徐脈	1	1.4		
	洞性不整脈	1	1.4	1	1.4
神経系障害	アカシジア	10	14.5	7	10.1
	傾眠	8	11.6	8	11.6
	振戦	8	11.6	6	8.7
	頭痛	5	7.2	2	2.9
	ジスキネジー	3	4.3	2	2.9
	パーキンソン歩行	1	1.4	1	1.4
	運動低下	1	1.4		
	向精神薬悪性症候群	1	1.4	1	1.4
	精神運動亢進	1	1.4		
	痙攣	1	1.4	1	1.4
腎および尿路障害	排尿困難	3	4.3	1	1.4
	尿失禁	2	2.9	1	1.4
	遺尿	1	1.4		
	頻尿	1	1.4	1	1.4
生殖系および乳房障害	陰嚢痛	1	1.4	1	1.4
	月経困難症	1	1.4		

表 2.7.6. 46-18　個々の有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現割合
（臨床検査値異常変動以外）（安全性解析対象集団）

SOC	PT	N = 69			
		有害事象		副作用	
		n	%	n	%
合計		65	94.2	56	81.2
精神障害	不眠症	23	33.3	11	15.9
	不安	6	8.7	2	2.9
	易刺激性	5	7.2		
	統合失調症	4	5.8	1	1.4
	異常行動	3	4.3		
	幻覚	3	4.3		
	易興奮性	2	2.9		
	緊張	2	2.9		
	常同症	2	2.9		
	独語	2	2.9		
	病的思考	2	2.9		
	連合弛緩	2	2.9		
	攻撃性	1	1.4	1	1.4
	社会逃避行動	1	1.4		
	初期不眠症	1	1.4	1	1.4
	衝動制御障害	1	1.4		
	睡眠障害	1	1.4	1	1.4
	精神症状	1	1.4		
	敵意	1	1.4		
	転換性障害	1	1.4		
	反社会的行動	1	1.4		
	不相応な情動	1	1.4		
	無感情	1	1.4		
	妄想	1	1.4		
	抑うつ気分	1	1.4		
	抑うつ症状	1	1.4		
全身障害および投与局所様態	発熱	5	7.2	2	2.9
	倦怠感	3	4.3	3	4.3
	口渇	2	2.9	1	1.4
	異常感	1	1.4	1	1.4
	不快感	1	1.4	1	1.4
	末梢性浮腫	1	1.4	1	1.4
	疼痛	1	1.4		
代謝および栄養障害	食欲不振	6	8.7	4	5.8
	食欲減退	3	4.3	1	1.4
	多飲症	1	1.4	1	1.4

表 2.7.6. 46-18　個々の有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現割合
（臨床検査値異常変動以外）（安全性解析対象集団）

SOC	PT	N = 69			
		有害事象		副作用	
		n	%	n	%
合計		65	94.2	56	81.2
皮膚および皮下組織障害	多汗症	3	4.3	3	4.3
	紅斑	2	2.9	1	1.4
	発疹	2	2.9	1	1.4
	アトピー性皮膚炎	1	1.4	1	1.4
	湿疹	1	1.4		
	発汗障害	1	1.4		
	面皰	1	1.4		
	蕁麻疹	1	1.4		
臨床検査	体重減少	4	5.8	3	4.3
	血圧上昇	3	4.3	3	4.3
	血圧低下	2	2.9		
	心電図ＳＴ部分上昇	1	1.4		
	心電図異常	1	1.4	1	1.4

MedDRA/J ver. 7.0
添付資料 5.3.5.2.01 表 12.2.3-1、表 12.2.3-3 引用

表 2.7.6. 46-19　個々の有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現割合
（臨床検査値異常変動）（安全性解析対象集団）

			有害事象		副作用	
SOC	PT	N	n	%	n	%
合計			34	49.3	25	36.2
代謝および栄養障害	高血糖	69	1	1.4	1	1.4
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	68	11	16.2	5	7.4
	血中ブドウ糖増加	69	5	7.2	5	7.2
	血中プロラクチン増加	68	5	7.4	3	4.4
	尿中白血球陽性	67	5	7.5	2	3.0
	血中トリグリセリド増加	68	2	2.9	2	2.9
	尿潜血陽性	68	2	2.9	1	1.5
	尿中赤血球陽性	67	2	3.0	1	1.5
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	68	1	1.5	1	1.5
	リンパ球形態異常	68	1	1.5	1	1.5
	血中カリウム増加	68	1	1.5	1	1.5
	血中コレステロール増加	68	1	1.5	1	1.5
	血中プロラクチン減少	68	1	1.5	1	1.5
	血中リン増加	68	1	1.5	1	1.5
	血中尿素増加	68	1	1.5		
	好酸球百分率増加	68	1	1.5	1	1.5
	好中球百分率増加	68	1	1.5	1	1.5
	尿中ウロビリン陽性	68	1	1.5	1	1.5
	尿中蛋白陽性	68	1	1.5		
	尿沈渣陽性	67	1	1.5	1	1.5
	白血球数減少	68	1	1.5	1	1.5
	白血球数増加	68	1	1.5		

MedDRA/J ver. 7.0
添付資料 5.3.5.2.01 表 12.2.2-1、表 12.2.3-2、表 12.2.3-4 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 3 名に 4 件発現し、向精神薬悪性症候群、血中ブドウ糖増加、痙攣及び異常行動（向精神薬悪性症候群と血中ブドウ糖増加は同一被験者）であった。このうち異常行動は治験薬との因果関係が否定されたが、ほかは否定されなかった。これらはいずれも投与中止後に回復した。重篤な有害事象の詳細を 2.7.6 別添に示した。

46.6.2 安全性に関連する他の観察項目

投与前後のプロラクチン及び投与終了時の変化量を表 2.7.6. 46-20 及び表 2.7.6. 46-21 に示した。投与終了時のプロラクチンは投与開始前に比べて有意に低下し、変化量は−14.0 ± 26.2 ng/mL であった。

表 2.7.6. 46-20　投与前後のプロラクチン（ng/mL）（安全性解析対象集団）

時期	n	Mean	SD	Min	25%点	Median	75%点	Max
投与開始前	69	24.3	23.3	-1	10	16	29	100
投与終了時	68	10.3	15.1	-1	2.7	5.05	9.75	75

添付資料 5.3.5.2.01 表 12.2.6-1 引用

表 2.7.6. 46-21　投与終了時のプロラクチン変化量（ng/mL）（安全性解析対象集団）

			95%CI	
n	Mean	SD	下限	上限
68	-14.0	26.2	-20.4	-7.7

添付資料 5.3.5.2.01 表 12.2.6-2 引用

プロラクチン以外の臨床検査項目は、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、バイタルサイン及びその他の項目では、抗パーキンソン病薬併用割合が投与開始後に大きく低下して投与終了後（事後観察時）には再び上昇した以外は、体重、12 誘導心電図、脳波及び DIEPSS を含め特に変動はみられなかった。

46.7 まとめ

統合失調症患者を対象として、ルラシドン 20～80 mg/日を漸増漸減法により 8 週間投与したときの有効性及び安全性を探索的に検討した。70 名が登録され、69 名に治験薬を投与された。FAS は 65 名、安全性解析対象集団は 69 名であった。

- 主要評価項目である投与終了時の BPRS 及び PANSS 合計スコアはいずれも投与開始前に比べ有意に低下し、変化量は BPRS が−4.7、PANSS が−7.4 であった。
- 有害事象の発現割合は 94.2%、副作用は 81.2%であった。最も多くみられた有害事象は不眠症（33.3%）、悪心（17.4%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（16.2%）、嘔吐及びアカシジア（各 14.5%）であった。
- 死亡はみられず、重篤な有害事象は 3 名に 4 件発現し、このうち向精神薬悪性症候群、血中ブドウ糖増加、痙攣は治験薬との因果関係が否定されなかった。
- 血中プロラクチン増加の有害事象が 7.4%に発現したものの、プロラクチンは投与開始前に比べ投与終了時に有意に低下した。
- 耐糖能及び脂質代謝に関連する臨床検査項目や体重に特に変動はみられず、糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡など耐糖能異常に起因する重大な有害事象は発現

しなかった。

47. 国内 P2b 継続長期試験（P2E-J036）

評価資料 5.3.5.2.02-S

47.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

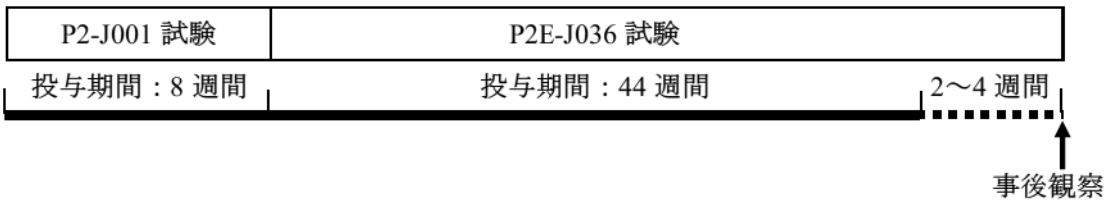
試験の目的

国内 P2b 試験（P2-J001 試験）を終了した被験者を対象に、ルラシドンの長期投与時における有効性及び安全性を漸増漸減法により検討する。

試験デザイン

多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法

図 2.7.6. 47-1　治験のフローチャート



(1) P2-J001 試験（8 週間）

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

(2) P2E-J036 試験（44 週間）

P2-J001 試験（以下、先行試験）に引き続いて実施し、先行試験から通算して 52 週間投与した。ルラシドン 20～80 mg/日（ただし、初回投与量は 40 mg/日で 120 mg/日まで増減可、1 回の増減量は 20 mg）を 1 日 1 回食後経口投与した。なお、本治験の開始日は本治験移行日とし、治験期間は本治験の投与開始日から事後観察終了までとした。

対象

18 歳以上の統合失調症患者

【選択基準】

1) 先行試験の投与 8 週目に実施することが規定された検査、観察などがなされた被験者のうち、予め本試験に関して十分に説明を受け、本治験の目的、内容などを理解し、自由意思による同意を文書で得られた者。ただし、医療保護入院の場合又は同意取得時の年齢が 20 歳未満の場合は、代諾者（保護者）からも文書による同意が得られた者。

【除外基準】

1) 治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者

目標被験者数

最大 195 名

［目標被験者数の設定根拠］

先行試験の目標被験者数が有効性解析対象被験者数として 195 名であるため。

治験薬

ルラシドン 20 mg 錠：1 錠中にルラシドン 20 mg を含有する白色フィルムコート錠

用法・用量

1 日 1 回、食後に経口投与した。

初回投与量は 1 日 40 mg とし、被験者の有効性及び安全性を考慮して治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき原則 1 日 20～80 mg の範囲で適宜増減し、先行試験から通算して 52 週間投与した。ただし、80 mg/日でも症状に悪化がみられ、かつ問題となる有害事象が認められない場合には、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき 120 mg/日まで増量を可とし、1 回の増減量は 20 mg とした。

＜増量の目安＞

症状の改善が不十分で特に問題となる有害事象を認めない場合、原則として 1 週間単位で慎重に増量を実施した。ただし、症状（原疾患）の悪化がみられ、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合には 1 週間未満での増量も可とした。問題となる有害事象が認められた場合は適宜減量した。なお、外来患者での投与量の変更は、治験責任医師又は治験分担医師による診察に基づいて実施した。

［投与量の設定根拠］

原則とし先行試験で用いた投与量の範囲・用法を本試験に適用することとした。盲検下での先行試験から本試験への移行に際して、被験者の安全性及び先行試験の盲検性維持への配慮から、先行試験からの投与量変化の最も少ない 40 mg（中間投与量）を初回投与量として設定した。一方、統合失調症の症状や状態像は多様であり、標的症状によっては至適投与量が異なることや、一部の患者では投与量の増加を必要とする場合もあることから、80 mg/日でも原疾患症状の悪化がみられ、忍容性に問題がないと判断される場合に限り、海外の P2-G006 試験で有効性及び安全性が確認されている 120 mg/日までの増量（原則 20 mg/週単位）を可とした。

本剤は半減期が長く、本邦で実施した P2-J016 試験及び海外で実施した臨床試験で 1 日 1 回朝食後投与により有効性が確認されていることから、1 日 1 回投与とした。

［投与期間の設定根拠］

本治験の目的に則して、長期投与試験の一般的な期間として先行試験とあわせた投与期間を 12 ヵ月（52 週間）として設定した。

併用治療

(1) 併用禁止

本治験移行日から治験薬投与終了時まで、以下の薬剤及び療法の併用を禁止した。

1) 他の抗精神病薬（統合失調症以外の効能を持つベゲタミン、レボメプロマジン、チオリダジン、スルピリドを含む）、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム及び炭酸リチウム。ただし、急激な精神運動興奮などで緊急の処置を要する場合には、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、下記薬剤のうち 1 剤の頓用を精神評価の 48 時間以上前の使用に限り可とした。なお、これらの薬剤の使用は治験期間を通じて 5 日間以内とした。
   ・ハロペリドール注射剤（1 回 5 mg 以下、1 日 2 回までの筋肉内又は静脈内注射）
   ・リスペリドン内用液（1 回 1 mL、1 日 2 回までの内服）
2) イトラコナゾール、フルコナゾール、エリスロマイシンなどの CYP3A4 阻害剤。ただし、皮膚外用剤を除く。
3) 電気痙攣療法。
4) 他の治験薬及び市販後臨床試験薬（製造販売後臨床試験薬を含む）。

(2) 併用制限

本治験移行日前より抗精神病薬以外の他の向精神薬（睡眠薬を除く）を使用している場合、治験薬投与期間中は可能な限り用法・用量の変更及び新たな向精神薬の投与は行わないこととした。ただし、本治験移行日以降に不穏（興奮）、焦躁などが発現した場合、ロラゼパムなどのベンゾジアゼピン受容体に作用する抗不安薬の頓用を精神症状評価の 12 時間以上前の使用に限り可とした。

5) 治験薬投与中は、抗パーキンソン薬は可能な限り使用しないこととした。ただし、錐体外路症状が発現した場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき抗パーキンソン薬の使用を可とした。
6) 不眠が発現した場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づきベンゾジアゼピン受容体に作用する睡眠薬の使用を可とした。
7) 合併症に対する薬剤は併用してもよいが、可能な限り、治験薬投与期間中は用法・用量の変更を行わないこととした。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 有効性評価

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

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

全般改善度：先行試験で前治療薬がない場合は、先行試験の治験薬投与開始前と比較した改善度を 1～8 の 8 段階で評価した。先行試験で前治療薬がある場合は、先行試験の治験薬投与開始前に行った前治療薬の改善度と比較して、治験薬の改善度を 2～8 の 7 段階で評価した。

(2) 安全性評価

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

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

12 誘導心電図：心電図所見を評価し、正常・異常を判定した。

臨床検査：異常変動の有無を判定した。

バイタルサイン、体重：記述統計量のみ算出し評価した。

表 2.7.6. 47-1　調査、観察、検査項目及び時期

検査項目 ＼ 検査時期		本治験移行日	投与期間中[#1]								中止時	事後観察（投与終了又は中止より2～4週後）
			12週目	16週目	20週目	24週目	28週目	36週目	44週目	52週目		
被験者背景		●										
服薬状況		(●)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
診察		(●)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
体重		(●)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
バイタルサイン		(●)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
精神症状評価	BPRS 評価	(●)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
	PANSS 評価	(●)			●		●	●	●	●	●	
	全般改善度	(●)					●			●	●	
DIEPSS 評価		(●)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
臨床検査		(●)	●		●		●	●	●	●	●	
心電図（12 誘導）		(●)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
有害事象			←			本治験移行後随時観察				→		

#1 投与期間は先行試験開始日からの期間

（●）：先行試験の投与 8 週目観察、●：必須

評価項目

(1) 有効性

1) 主要評価項目

- 投与終了時の、先行試験投与開始前からの BPRS 及び PANSS 合計スコアの変化量

2) 副次的評価項目

- 投与終了時の、先行試験投与開始前からの BPRS 及び PANSS サブスケール別合計スコアの変化量
- 投与終了時の、先行試験投与開始前からの PANSS 5 因子別スコアの変化量
- 投与終了時の、先行試験投与開始前からの BPRS 及び PANSS 症状別スコアの変化量
- 各測定時期の BPRS 及び PANSS 合計スコア
- 各測定時期の、先行試験投与開始前からの BPRS 及び PANSS 合計スコアの変化量
- 各測定時期の BPRS 及び PANSS サブスケール別合計スコア
- 各測定時期の、先行試験投与開始前からの BPRS 及び PANSS サブスケール別合計スコアの変化量
- 各測定時期の BPRS 及び PANSS 症状別スコア
- 各測定時期の、先行試験投与開始前からの BPRS 及び PANSS 症状別スコアの変化量
- 全般改善度

(2) 安全性

- 有害事象及び副作用
- 投与終了時の、先行試験投与開始前からの DIEPSS 合計スコアの変化量
- 投与終了時の、先行試験投与開始前からの DIEPSS 症状別スコアの変化量
- 各測定時期の DIEPSS 合計スコア
- 各測定時期の、先行試験投与開始前からの DIEPSS 合計スコアの変化量
- 各測定時期の DIEPSS 症状別スコア
- 各測定時期の、先行試験投与開始前からの DIEPSS 症状別スコアの変化量
- 抗パーキンソン薬併用の有無
- 臨床検査値（血清プロラクチン濃度などを含む)、バイタルサイン及び体重

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 有効性解析対象集団

有効性の主要な解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）とした。

a) 最大の解析対象集団（FAS）

本治験移行後に治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、以下に該当する被験者を除く集団とした。

- 前治療の抗精神病薬、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム及び炭酸リチウ

ムの投与が中止されず、治験薬単独投与への切り替えがなされなかった被験者
- 本治験移行後に、評価しうる 1 回以上の BPRS 又は PANSS データがない被験者
- 重大な GCP 逸脱被験者

b) 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）

FAS のうち以下のすべてを満たす集団とした。
- 治験薬の投与期間中、前述に示した併用禁止薬の投与あるいは併用禁止療法が実施されなかった。
- 治験薬の服薬率が 80%以上[注)] である。

注）服薬日数が全投与期間（投与開始日から投与終了日までの日数）の 80%以上の被験者。
なお、服薬日数は治験薬 1 日分（20 mg 1 錠以上）服薬した場合を 1 日とカウントした。

2) 安全性解析対象集団

治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者集団。

(2) データの取扱い

投与終了時の解析では LOCF 法で欠測値を補完した。

(3) 有効性評価項目

- 評価時期及び投与終了時の BPRS（合計、クラスター別）、PANSS（合計、クラスター別、5 因子別）スコア及びスコア変化量の要約統計量、投与終了時のスコア変化量の 95%信頼区間を算出した。
- 評価時期及び投与終了時の全般改善度について、カテゴリごと、中等度改善以上の被験者数及び割合を算出した。
- 投与終了時の BPRS 及び PANSS 合計スコア変化量、全般改善度についてのみ PPS に対する解析を実施した。

(4) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用：有害事象は MedDRA/J version 8.1 を用いて、SOC 別、PT 別に解析・集計した。事象ごとの発現被験者数及び発現割合、重症度別の発現件数を算出し、有害事象及び副作用の発現割合の 95%信頼区間を算出した。発現時期別、発現時投与量別に、事象ごとの発現被験者数及び発現割合を算出した。重篤な有害事象、死亡、投与中止に至った有害事象の発現割合及び発現件数（死亡を除く）を算出した。発現時投与量別に、事象ごとに重症度別の発現件数を算出した。
- 錐体外路系、心臓関連、高血糖関連、プロラクチン関連の有害事象及び副作用：発現被験者数及び発現割合、重症度別の発現件数を算出した。
- DIEPSS：評価時期及び投与終了時の DIEPSS（合計、症状別）スコア及びスコア変化量の要約統計量、投与終了時のスコア変化量の 95%信頼区間を算出した。DIEPSS 症

状別スコアについて、カテゴリごとの被験者数及び発現割合を算出した。

- 臨床検査値、バイタルサイン及び体重 : 評価時期ごとに、要約統計量を算出し、尿検査及び 12 誘導心電図検査の頻度集計を実施した。プロラクチン、血糖値、HbA1c 及びグリコアルブミンについて、カテゴリごとの頻度集計を実施した。プロラクチン、血糖値、HbA1c 及びグリコアルブミン、トリグリセライド、総コレステロール、骨型アルカリフォスファターゼ、デオキシピリジノリンについて、評価時期の検査値の要約統計量、投与終了時の変化量の要約統計量及び 95%信頼区間を算出した。

(5) 有意水準

設定せず

実施国及び実施医療機関

日本の合計 50 医療機関

試験期間

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

47.2 治験対象被験者

47.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6. 47-2 及び表 2.7.6. 47-3 に示した。102 名の被験者が治験に組み入れられ、そのうち治験薬を投与された被験者は 99 名であった。63 名が治験を完了し、36 名が中止した。中止理由で最も多かったのは「原疾患の悪化」(24 名）であり、次いで「有害事象」(6 名）であった。

表 2.7.6. 47-2　被験者の内訳

	被験者数
組入れ	102
治験薬投与	99
治験完了	63
中止	36

添付資料 5.3.5.2.02 表 10.1-1 引用

表 2.7.6. 47-3　被験者の中止理由の内訳

中止理由	n	%
有害事象	6	16.7
原疾患悪化	24	66.7
計画書不遵守	1	2.8
その他[注)]	5	13.9
合計	36	100.0

注）現在の症状で外来での治験薬の継続が困難
家族の意見を入れて、反対意見
併用禁止であるグレープフルーツを摂取したため
通院が困難になったため
安全性情報（呼吸不全）の報告を聞いて本人が中止を希望添付資料 5.3.5.2.02 表 10.1-2、表 16.2.1-2 引用

47.2.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳及び解析からの除外理由を表 2.7.6. 47-4 及び表 2.7.6. 47-5 に示した。治験薬が投与された 99 名すべてを主たる解析対象集団である FAS とした。FAS のうち他の抗精神病薬の併用／用量違反 4 名及び CYP3A4 阻害作用を有する食品の摂取 1 名の合計 5 名を除外した 94 名を PPS とした。

表 2.7.6. 47-4　解析対象集団の内訳

解析対象集団	採用	除外
FAS	99	0
PPS	94	5
安全性解析対象集団	99	0

添付資料 5.3.5.2.02 表 10.3-1 引用

表 2.7.6. 47-5　解析からの除外理由

除外理由	n	FAS	PPS	安全性解析対象集団
他の抗精神病薬の併用／用量違反	4	○	×	○
CYP3A4 阻害作用を有する食品の摂取	1	○	×	○

○：採用、×：不採用
添付資料 5.3.5.2.02 10.3 項引用

47.2.3 被験者背景

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6. 47-6 に示した。

表 2.7.6. 47-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

項目	カテゴリ	N=99
性別	男	58（58.6%）
	女	41（41.4%）
年齢	18－29 歳	12（12.1%）
	30－39 歳	27（27.3%）
	40－49 歳	24（24.2%）
	50－59 歳	28（28.3%）
	60－64 歳	8（8.1%）
	n	99
	Mean	43.8
	SD	11.3
	Min	22
	Median	43.0
	Max	64
病型	解体型	17（17.2%）
（DSM-IV）	緊張型	4（4.0%）
	妄想型	48（48.5%）
	鑑別不能型	13（13.1%）
	残遺型	16（16.2%）
	その他	1（1.0%）
BPRS 合計スコア	40 未満	26（26.3%）
	40－49	26（26.3%）
	50－59	32（32.3%）
	60－69	12（12.1%）
	70 以上	3（3.0%）
	n	99
	Mean	48.4
	SD	11.3
	Min	24
	Median	49.0
	Max	82
PANSS 合計スコア	70 未満	24（24.2%）
	70－79	12（12.1%）
	80－89	12（12.1%）
	90－99	25（25.3%）
	100－109	18（18.2%）
	110 以上	8（8.1%）
	n	99
	Mean	86.5
	SD	19.4
	Min	39
	Median	90.0
	Max	147

先行試験開始時のデータ
添付資料 5.3.5.2.02 表 10.4-1、表 15.1-1 引用

47.2.4 投与期間

先行試験を含む投与期間別の被験者数を、表 2.7.6. 47-7 及び表 2.7.6. 47-8 に示した。FAS 及び安全性解析対象集団での投与期間は 287.2 ± 110.8 日（平均値 ± 標準偏差、以下同様）で、6 ヵ月（180 日）以上投与されたのは 74 名、12 ヵ月（360 日）以上が 63 名であった。

表 2.7.6. 47-7　投与期間（日）

	N	Mean	SD	Min	25%点	Median	75%点	Max
FAS	99	287.2	110.8	60	169.0	364.0	364.0	364
PPS	94	290.4	110.4	60	181.0	364.0	364.0	364
安全性解析対象集団	99	287.2	110.8	60	169.0	364.0	364.0	364

添付資料 5.3.5.2.02 表 10.5-2 引用

表 2.7.6. 47-8　投与期間別被験者数

	8 週以上 3 ヵ月未満	3 ヵ月以上 6 ヵ月未満	6 ヵ月以上 9 ヵ月未満	9 ヵ月以上 12 ヵ月未満	12 ヵ月以上
FAS	7	18	7	4	63
PPS	7	16	6	3	62
安全性解析対象集団	7	18	7	4	63

30 日を 1 ヵ月とした。
添付資料 5.3.5.2.02 表 10.5-3 引用

47.2.5 投与量

FAS 及び安全性解析対象集団の投与量を表 2.7.6. 47-9 に、最終投与量別の被験者数を表 2.7.6. 47-10 に示した。投与量は 51.1 ± 17.6 mg/日で、最終投与量別の被験者数で最も多かったのは 40 mg/日で 42.4%であった。

表 2.7.6. 47-9　投与量（mg/日）（FAS 及び安全性解析対象集団）

N	Mean	SD	Min	25%点	Median	75%点	Max
99	51.1	17.6	23	37.7	47.7	61.9	100

先行試験を含めて算出
添付資料 5.3.5.2.02 表 10.5-4 引用

表 2.7.6. 47-10　最終投与量別被験者数（FAS 及び安全性解析対象集団）

20 mg/日		40 mg/日		60 mg/日		80 mg/日		100 mg/日		120 mg/日		合計	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
7	7.1	42	42.4	19	19.2	17	17.2	10	10.1	4	4.0	99	100.0

添付資料 5.3.5.2.02 表 10.5-8 引用

47.3 有効性

47.3.1 主要評価項目

(1) 投与終了時の PANSS 合計スコア変化量

PANSS 合計スコアは、投与開始前（先行試験）の 86.5 ± 19.4 から投与終了時には 74.2 ± 24.6 へと低下し、スコア変化量は−12.3 ± 21.5 であり、長期投与でも統合失調症に対する効果が示された（表 2.7.6. 47-11）。

(2) 投与終了時の BPRS 合計スコア変化量

BPRS 合計スコアは、投与開始前（先行試験）の 48.4 ± 11.3 から投与終了時には 40.0 ± 13.6 へと低下し、スコア変化量は−8.4 ± 12.6 であり、長期投与でも統合失調症に対する効果が示された（表 2.7.6. 47-11）。

表 2.7.6. 47-11　投与前後の PANSS 及び BPRS 合計スコア並びにスコア変化量（FAS）

		先行試験の投与開始前スコア					本治験の投与終了時スコア					スコア変化量					
	N	Mean	SD	Min	Median	Max	Mean	SD	Min	Median	Max	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI
PANSS	99	86.5	19.4	39	90.0	147	74.2	24.6	30	71.0	160	-12.3	21.5	-64	-10.0	67	-16.6～-8.0
BPRS	99	48.4	11.3	24	49.0	82	40.0	13.6	18	38.0	90	-8.4	12.6	-38	-8.0	40	-10.9～-5.9

添付資料 5.3.5.2.02 表 11.1-1 引用

47.3.2 副次的評価項目

(1) PANSS

1) PANSS 合計スコア

PANSS 合計スコア及びスコア変化量の推移を表 2.7.6. 47-12 に示した。合計スコアは、投与開始前の 86.5 ± 19.4 から本治験開始時である 8 週目には 72.8 ± 21.5 へと低下し、52 週目でも 70.5 ± 20.5 と維持していた。スコア変化量は 8 週目に−13.6 ± 15.0 となり、その後は徐々に大きくなった。

表 2.7.6. 47-12　PANSS 合計スコア及びスコア変化量の推移（FAS）

		スコア					スコア変化量				
時期	n	Mean	SD	Min	Median	Max	Mean	SD	Min	Median	Max
投与開始前	99	86.5	19.4	39	90.0	147	–	–	–	–	–
投与 4 週目	99	75.5	21.0	30	76.0	140	-11.0	15.6	-96	-6.0	15
投与 8 週目	99	72.8	21.5	31	73.0	137	-13.6	15.0	-62	-9.0	15
投与 20 週目	85	73.0	21.4	30	75.0	148	-14.0	14.6	-63	-10.0	9
投与 28 週目	72	73.3	20.5	30	73.5	136	-14.2	17.0	-64	-9.5	51
投与 36 週目	69	71.9	19.4	30	72.0	117	-15.8	16.0	-64	-10.0	18
投与 44 週目	64	72.0	19.7	30	72.5	115	-17.0	16.8	-64	-11.5	18
投与 52 週目	63	70.5	20.5	30	71.0	114	-18.5	16.9	-64	-16.0	20
投与終了時	99	74.2	24.6	30	71.0	160	-12.3	21.5	-64	-10.0	67

投与開始前、投与 4 週目及び投与 8 週目は先行試験の実施期間
添付資料 5.3.5.2.02 表 11.1-3 引用

2) PANSS サブスケール別スコア

陽性症状、陰性症状、及び総合精神病理のスコアは、投与終了時ではいずれも低下し、スコア変化量はそれぞれ−2.4 ± 6.8、−4.2 ± 5.5、及び−5.8 ± 10.8 であり、陽性症状や陰性症状にも効果が示された（表 2.7.6. 47-13）。

表 2.7.6. 47-13　投与前後の PANSS サブスケール別スコア及びスコア変化量（FAS）

		先行試験の投与開始前スコア					本治験の投与終了時スコア					スコア変化量					
サブスケール	N	Mean	SD	Min	Median	Max	Mean	SD	Min	Median	Max	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI
陽性症状	99	18.5	5.6	8	18.0	36	16.2	7.1	7	15.0	43	-2.4	6.8	-18	-2.0	23	-3.7～-1.0
陰性症状	99	24.5	6.8	8	25.0	43	20.4	7.6	7	21.0	42	-4.2	5.5	-18	-4.0	18	-5.2～-3.1
総合精神病理	99	43.4	10.3	18	44.0	75	37.6	12.1	16	37.0	79	-5.8	10.8	-32	-5.0	33	-7.9～-3.6

添付資料 5.3.5.2.02 表 11.1-4 引用

(2) BPRS

1) BPRS 合計スコア

BPRS 合計スコア及びスコア変化量の推移を表 2.7.6. 47-14 に示した。合計スコアは、投与開始前の 48.4 ± 11.3 から本治験開始時である 8 週目には 38.8 ± 12.0 へと低下し、52 週目でも 37.1 ± 10.6 と維持していた。スコア変化量は 8 週目に−9.7 ± 9.2 となり 20 週目まではほぼ一定で、その後は徐々に大きくなって 52 週目には−12.4 ± 10.4 となった。

表 2.7.6. 47-14　BPRS 合計スコア及びスコア変化量の推移（FAS）

		スコア					スコア変化量				
時期	n	Mean	SD	Min	Median	Max	Mean	SD	Min	Median	Max
投与開始前	99	48.4	11.3	24	49.0	82	–	–	–	–	–
投与 1 週目	99	45.4	12.3	18	46.0	87	-3.1	6.6	-39	-1.0	10
投与 2 週目	99	42.8	12.3	18	43.0	82	-5.6	8.3	-51	-3.0	6
投与 3 週目	99	40.9	11.9	18	42.0	75	-7.5	8.9	-51	-5.0	5
投与 4 週目	99	40.2	12.1	18	39.0	76	-8.3	9.5	-51	-6.0	7
投与 6 週目	99	39.0	12.0	18	38.0	76	-9.5	9.1	-40	-7.0	8
投与 8 週目	99	38.8	12.0	18	38.0	76	-9.7	9.2	-35	-8.0	11
投与 12 週目	97	38.5	12.0	18	38.0	81	-9.8	9.6	-35	-8.0	14
投与 16 週目	89	38.3	12.2	18	38.0	82	-9.7	10.4	-35	-8.0	40
投与 20 週目	85	38.6	12.1	18	39.0	81	-9.8	9.2	-35	-8.0	5
投与 24 週目	76	37.7	10.7	18	38.0	58	-10.7	9.9	-35	-10.0	13
投与 28 週目	72	38.7	10.6	18	38.0	71	-10.1	9.7	-35	-7.5	13
投与 36 週目	69	38.3	10.0	18	37.0	63	-10.4	9.8	-35	-8.0	12
投与 44 週目	64	38.0	10.3	18	37.5	62	-11.5	10.4	-38	-10.0	11
投与 52 週目	63	37.1	10.6	18	37.0	61	-12.4	10.4	-38	-11.0	11
投与終了時	99	40.0	13.6	18	38.0	90	-8.4	12.6	-38	-8.0	40

投与開始前から投与 8 週目までは先行試験の実施期間
添付資料 5.3.5.2.02 表 11.1-7 引用

2) BPRS サブスケール別スコア

欲動性低下、思考障害、不安－抑うつ、興奮、及び敵意－疑惑のスコアは、投与終了時ではいずれも低下し、スコア変化量はそれぞれ−2.9 ± 2.9、−1.6 ± 3.7、−2.3 ± 3.3、及び−0.8 ± 2.8、−0.8 ± 3.7 であった（表 2.7.6. 47-15）。

表 2.7.6. 47-15　投与前後の BPRS サブスケール別スコア及びスコア変化量（FAS）

		先行試験の投与開始前スコア					本治験の投与終了時スコア					スコア変化量					
サブスケール	N	Mean	SD	Min	Median	Max	Mean	SD	Min	Median	Max	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI
欲動性低下	99	12.3	3.5	4	13.0	21	9.4	3.8	4	9.0	20	-2.9	2.9	-9	-3.0	8	-3.5～-2.4
思考障害	99	11.1	3.4	4	11.0	19	9.5	3.9	4	9.0	24	-1.6	3.7	-11	-1.0	11	-2.4～-0.9
不安－抑うつ	99	10.3	3.7	4	10.0	22	8.1	3.2	4	8.0	19	-2.3	3.3	-11	-2.0	7	-2.9～-1.6
興奮	99	7.3	2.6	3	7.0	16	6.6	3.1	3	6.0	16	-0.8	2.8	-6	-1.0	10	-1.3～-0.2
敵意－疑惑	99	7.3	3.0	3	7.0	16	6.5	3.3	3	6.0	21	-0.8	3.7	-8	-1.0	15	-1.6～-0.1

添付資料 5.3.5.2.02 表 11.1-8 引用

47.4 安全性

47.4.1 有害事象

有害事象と治験薬との関連性を「関連あり」「多分関連あり」「関連不明」「関連なし」の4段階で判定し、「関連なし」以外のものを副作用とした。また、本治験の被験者について先行試験の期間も含めて有害事象を集計し、発現件数は症例報告書に記載された事象数を集計した。

(1) 概要

治験薬が投与された99名すべてを安全性解析対象集団とした。

有害事象の発現状況を表2.7.6. 47-16に示した。有害事象は97.0%（96/99名）に663件、治験薬との関連性（因果関係）を否定できなかった有害事象（副作用）は82.8%（82名）に305件発現した。治験期間中に死亡した被験者はおらず、重篤な有害事象は6.1%（6名）に発現し、有害事象により投与中止に至ったのは23.2%（23名）であった。

表2.7.6. 47-16　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	n	%	95%CI	発現件数
安全性解析対象集団	99	—	—	—
有害事象発現被験者数	96	97.0	91.4～99.4	663
重篤な有害事象発現被験者数	6	6.1	—	6
死亡被験者数	0	0.0	—	0
投与中止に至った有害事象発現被験者数	23	23.2	—	23
副作用発現被験者数	82	82.8	73.9～89.7	305

添付資料5.3.5.2.02 表12.1-1引用

(2) 有害事象

有害事象及び副作用を表2.7.6. 47-17に示した。発現割合が高かった有害事象は、鼻咽頭炎44.4%（44/99名）、血中プロラクチン増加39.4%（39名）、傾眠33.3%（33名）、不眠症31.3%（31名）、統合失調症28.3%（28名）であった。発現割合が高かった副作用は血中プロラクチン増加32.3%（32名）、傾眠31.3%（31名）、不眠症21.2%（21名）、便秘及びアカシジアで各13.1%（13名）、悪心12.1%（12名）であった。

表 2.7.6. 47-17　個々の有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団）

SOC	PT	N=99 有害事象		副作用	
		n	%	n	%
合計		96	97.0	82	82.8
血液およびリンパ系障害	鉄欠乏性貧血	1	1.0	1	1.0
心臓障害	不整脈	1	1.0	1	1.0
	動悸	1	1.0	1	1.0
	洞性不整脈	1	1.0	1	1.0
	洞性徐脈	2	2.0	1	1.0
	上室性期外収縮	2	2.0	1	1.0
	心室性期外収縮	1	1.0		
耳および迷路障害	回転性めまい	1	1.0	1	1.0
眼障害	眼精疲労	1	1.0		
	結膜炎	1	1.0		
	眼乾燥	1	1.0	1	1.0
	眼充血	1	1.0		
	老視	1	1.0		
胃腸障害	上腹部痛	3	3.0	2	2.0
	口唇炎	2	2.0		
	結腸ポリープ	2	2.0		
	便秘	15	15.2	13	13.1
	下痢	5	5.1	2	2.0
	十二指腸潰瘍	1	1.0		
	嚥下障害	1	1.0	1	1.0
	胃潰瘍	1	1.0		
	胃炎	3	3.0	1	1.0
	胃腸障害	2	2.0	2	2.0
	歯肉痛	1	1.0		
	痔核	2	2.0		
	悪心	14	14.1	12	12.1
	逆流性食道炎	1	1.0		
	胃不快感	2	2.0	2	2.0
	口内炎	4	4.0		
	歯痛	3	3.0		
	嘔吐	5	5.1	2	2.0
	口唇のひび割れ	1	1.0		
全身障害および投与局所様態	胸痛	2	2.0		
	易刺激性	1	1.0	1	1.0
	倦怠感	8	8.1	7	7.1
	末梢性浮腫	3	3.0		
	疼痛	1	1.0	1	1.0
	発熱	4	4.0	1	1.0

表 2.7.6. 47-17　個々の有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団）

SOC	PT	N=99 有害事象		副作用	
		n	%	n	%
合計		96	97.0	82	82.8
肝胆道系障害	肝機能異常	2	2.0	1	1.0
	脂肪肝	2	2.0		
免疫系障害	季節性アレルギー	2	2.0		
感染症および寄生虫症	気管支炎	2	2.0		
	急性気管支炎	1	1.0		
	齲歯	2	2.0		
	毛包炎	1	1.0		
	せつ	1	1.0		
	胃腸炎	5	5.1		
	麦粒腫	1	1.0		
	インフルエンザ	1	1.0		
	爪白癬	1	1.0	1	1.0
	鼻咽頭炎	44	44.4		
	外耳炎	3	3.0	1	1.0
	歯髄炎	1	1.0		
	足部白癬	2	2.0		
	尿路感染	2	2.0		
	外陰部炎	1	1.0		
	感染性腸炎	1	1.0		
	ダニ皮膚炎	1	1.0		
傷害、中毒および処置合併症	転倒	1	1.0		
	足骨折	1	1.0		
	上腕骨骨折	1	1.0		
	関節捻挫	3	3.0		
	爪裂離	1	1.0		
	脊椎圧迫骨折	2	2.0		
	擦過傷	1	1.0		
	挫傷	7	7.1		
	創傷	1	1.0		
	皮膚裂傷	1	1.0		
	外傷後疼痛	1	1.0		
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.0	1	1.0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.0	1	1.0
	血中ビリルビン増加	1	1.0	1	1.0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	2.0	1	1.0

表 2.7.6. 47-17　個々の有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団）

SOC	PT	N=99 有害事象		副作用	
		n	%	n	%
合計		96	97.0	82	82.8
	血中クレアチニン増加	1	1.0	1	1.0
	血圧低下	1	1.0	1	1.0
	血圧上昇	1	1.0	1	1.0
	血中プロラクチン減少	4	4.0	4	4.0
	血中プロラクチン増加	39	39.4	32	32.3
	血中トリグリセリド増加	5	5.1	3	3.0
	血中尿素減少	1	1.0	1	1.0
	血中尿素増加	2	2.0	2	2.0
	血中尿酸増加	1	1.0	1	1.0
	心電図異常	2	2.0	2	2.0
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	4.0	3	3.0
	尿中ブドウ糖陽性	3	3.0	2	2.0
	体重減少	7	7.1	5	5.1
	体重増加	10	10.1	7	7.1
	白血球数増加	2	2.0	1	1.0
	心電図異常Ｔ波	1	1.0	1	1.0
	デオキシピリジノリン／クレアチニン比	3	3.0	3	3.0
	血小板数増加	1	1.0	1	1.0
	尿中蛋白陽性	2	2.0	2	2.0
	血中アルカリホスファターゼ増加	4	4.0	3	3.0
	潜血	1	1.0		
代謝および栄養障害	食欲不振	3	3.0	2	2.0
	脱水	1	1.0		
	高コレステロール血症	2	2.0	2	2.0
	食欲亢進	1	1.0	1	1.0
	多飲症	1	1.0	1	1.0
	食欲減退	1	1.0	1	1.0
	高脂血症	2	2.0		
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	3	3.0		
	背部痛	4	4.0	1	1.0
	筋固縮	4	4.0	3	3.0
	筋痙縮	1	1.0	1	1.0
	筋痛	2	2.0	2	2.0
	四肢痛	3	3.0		
	肩部痛	1	1.0	1	1.0

表 2.7.6. 47-17　個々の有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団）

SOC	PT	N=99 有害事象		副作用	
		n	%	n	%
合計		96	97.0	82	82.8
	顎関節症候群	1	1.0		
	腱鞘炎	1	1.0		
	筋骨格硬直	1	1.0		
神経系障害	アカシジア	13	13.1	13	13.1
	運動緩慢	2	2.0	2	2.0
	頚腕症候群	1	1.0	1	1.0
	注意力障害	2	2.0	2	2.0
	浮動性めまい	3	3.0	2	2.0
	よだれ	4	4.0	4	4.0
	構語障害	3	3.0	3	3.0
	ジスキネジー	4	4.0	4	4.0
	構音障害	1	1.0		
	ジストニー	6	6.1	6	6.1
	錐体外路障害	8	8.1	8	8.1
	歩行障害	1	1.0	1	1.0
	頭痛	8	8.1	4	4.0
	感覚減退	3	3.0		
	パーキンソニズム	2	2.0	2	2.0
	坐骨神経痛	1	1.0		
	鎮静	2	2.0	2	2.0
	傾眠	33	33.3	31	31.3
	振戦	8	8.1	7	7.1
	パーキンソン歩行	2	2.0	2	2.0
精神障害	不安	2	2.0	1	1.0
	抑うつ気分	1	1.0	1	1.0
	易興奮性	1	1.0		
	幻視	1	1.0	1	1.0
	心気症	3	3.0	1	1.0
	不眠症	31	31.3	21	21.2
	落ち着きのなさ	4	4.0	2	2.0
	統合失調症	28	28.3	5	5.1
	ストレス	1	1.0		
	食物嫌悪	1	1.0	1	1.0
	抑うつ症状	1	1.0	1	1.0
	体感幻覚	1	1.0	1	1.0
腎および尿路障害	排尿困難	1	1.0	1	1.0
	血尿	1	1.0		
	尿失禁	1	1.0		

表 2.7.6. 47-17　個々の有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現割合
（安全性解析対象集団）

SOC	PT	N=99 有害事象		副作用	
		n	%	n	%
合計		96	97.0	82	82.8
生殖系および乳房障害	乳汁漏出症	1	1.0	1	1.0
	閉経期症状	1	1.0		
	陰部そう痒症	1	1.0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	1	1.0		
	鼻出血	2	2.0		
	咽喉頭疼痛	3	3.0		
	咽頭不快感	1	1.0	1	1.0
	アレルギー性鼻炎	1	1.0		
	鼻漏	2	2.0	1	1.0
	上気道の炎症	8	8.1		
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	1	1.0		
	円形脱毛症	1	1.0		
	水疱	1	1.0		
	接触性皮膚炎	3	3.0		
	皮膚乾燥	1	1.0		
	湿疹	8	8.1	1	1.0
	紅斑	1	1.0		
	過角化	1	1.0		
	嵌入爪	2	2.0		
	そう痒症	3	3.0		
	発疹	2	2.0		
	ひび・あかぎれ	1	1.0		
	皮膚剥脱	1	1.0		
	顔面腫脹	1	1.0		
	蕁麻疹	1	1.0		
	爪床出血	1	1.0		
	掌蹠角化症	1	1.0		
	全身性そう痒症	1	1.0	1	1.0
血管障害	低血圧	1	1.0		

MedDRA/J ver.8.1
添付資料 5.3.5.2.02 表 15.3-2 引用

錐体外路系有害事象及び副作用を表 2.7.6. 47-18 に示した。

錐体外路系有害事象は 37.4%（37/99 名）に発現し、発現割合が高かったのはアカシジア 13.1%（13 名）、錐体外路系障害及び振戦で各 8.1%（8 名）並びにジストニー6.1%（6 名）であった。発現した有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、重度であったのはジストニーの 1 件のみであった。副作用は 36.4%（36 名）に発現し、有害事象のうち筋固縮、

筋骨格硬直、構音障害及び振戦の各 1 名を除き、他の有害事象はすべて治験薬との関連性が否定されず副作用と判定された。

表 2.7.6. 47-18　錐体外路系有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC	PT	N=99 有害事象		副作用	
		n	%	n	%
合計		37	37.4	36	36.4
胃腸障害	嚥下障害	1	1.0	1	1.0
筋骨格系および結合組織障害	筋固縮	4	4.0	3	3.0
	筋骨格硬直	1	1.0		
神経系障害	アカシジア	13	13.1	13	13.1
	運動緩慢	2	2.0	2	2.0
	よだれ	4	4.0	4	4.0
	構語障害	3	3.0	3	3.0
	ジスキネジー	4	4.0	4	4.0
	構音障害	1	1.0		
	ジストニー	6	6.1	6	6.1
	錐体外路障害	8	8.1	8	8.1
	歩行障害	1	1.0	1	1.0
	パーキンソニズム	2	2.0	2	2.0
	振戦	8	8.1	7	7.1
	パーキンソン歩行	2	2.0	2	2.0

MedDRA/J ver.8.1
添付資料 5.3.5.2.02 表 12.1-10、表 15.3-1 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 6 名に 6 件発現し、すべて統合失調症（原疾患の悪化）であった。このうち「関連不明」と判定された 1 名以外は治験薬との関連性は「関連なし」と判定され、いずれも投与中止後に回復又は軽快した。重篤な有害事象の詳細を 2.7.6 別添に示した。

47.4.2 安全性に関連する他の観察項目

投与前後のプロラクチン及び投与終了時の変化量を表 2.7.6. 47-19 に、投与前後の変動を表 2.7.6. 47-20 に示した。投与終了時には投与開始前より低下し、推移をみると投与 4 週目に投与開始前から大きく低下し、以降は大きく変化することはなかった。また、投与開始前に異常値（高値）であった 64 名のうち約半数の 30 名が投与終了時には正常範囲内であった。

表 2.7.6. 47-19　投与前後のプロラクチン及び変化量（安全性解析対象集団）

時期	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI
先行試験の投与開始前	99	42.47	46.48	1.7	26.20	233.3	–
本治験の投与終了時	99	17.05	17.75	1.8	10.50	95.5	–
変化量	99	-25.43	46.71	-229.0	-9.60	67.4	-34.74～-16.11

添付資料 5.3.5.2.02 表 12.3-2 引用

表 2.7.6. 47-20　プロラクチンの投与前後の変動（安全性解析対象集団）

		投与終了時			
		異常値（低値）	正常範囲内	異常値（高値）	合計
先行試験の投与開始前	異常値（低値）	1	8	0	9
	正常範囲内	4	14	8	26
	異常値（高値）	8	30	26	64
	合計	13	52	34	99

添付資料 5.3.5.2.02 表 12.3-3 引用

プロラクチン以外の臨床検査項目については、耐糖能に関連するグリコアルブミン、空腹時血糖及び 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、バイタルサイン及びその他の項目では、体重及び心電図で特に変動はみられなかった。DIEPSS 合計スコアは 2 週目以降投与終了時まで徐々に低下し、抗パーキンソン病薬の併用割合は、先行試験開始前に比べ先行試験終了時には低下し、その後徐々に高くなったものの先行試験開始前の水準に戻ることはなかった。

47.5 まとめ

先行試験を終了した被験者を対象に、ルラシドン 20～80 mg/日を漸増投与法により 52 週間（先行試験からの通算）投与したときの有効性及び安全性を検討した。102 名が組み入れられ、99 名に治験薬が投与された。FAS 及び安全性解析対象集団とも 99 名であった。

- 主要評価項目である投与終了時の PANSS 及び BPRS 合計スコアはいずれも投与開始前に比べ有意に低下し、変化量は PANSS が−12.3 ± 21.5（平均値 ± 標準偏差）、BPRS が−8.4 ± 12.6 で長期投与でも統合失調症に対する効果が示された。
- 有害事象はほぼすべての被験者に発現し、発現割合が高かったのは鼻咽頭炎（44.4%）、血中プロラクチン増加（39.4%）、傾眠（33.3%）、不眠症（31.3%）、統合失調症（28.3%）であった。長期投与によって発現した全く新しい事象はなく、投与期間が長くなるにつれて発現割合が高くなった事象もなかった。
- 死亡はみられず、重篤な有害事象は 6 名に 6 件発現し、すべて統合失調症（原疾患の悪化）であった。「関連不明」と判定された 1 名以外は治験薬との関連性は「関連な

し」で、いずれも投与中止後に回復又は軽快した。

- 錐体外路系有害事象は約 40%の被験者に発現し、最も発現割合が高かったのはアカシジアであった。DIEPSS 合計スコアは 8 週目以降もほぼ一貫して 52 週目まで低下し、また抗パーキンソン病薬の併用割合は投与前よりも低いまま推移し、本剤投与終了後には投与前の水準に戻った。
- プロラクチン関連では、血中プロラクチン増加の有害事象が約 40%の被験者に発現したものの、臨床症状を発現したのは乳汁漏出症 1 名のみであった。また、プロラクチン値の平均値は 4 週目に大きく低下し、そのまま投与終了時まで維持していた。投与前後を比較すると、投与前に高値であった被験者のうち半数以上が正常上限以下に低下し、高値を示した被験者数は投与後にほぼ半減した。
- 耐糖能及び脂質代謝に関連する臨床検査項目や体重に特に変動はみられず、糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡など耐糖能異常に起因する重篤な有害事象は発現しなかった。

48. 国内追加長期試験（LTS-J048）

評価資料 5.3.5.2.03-S

48.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

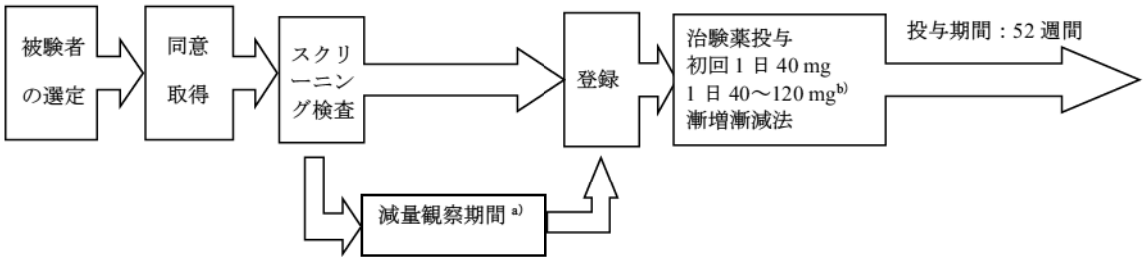
試験の目的

ルラシドンの長期投与時における安全性及び有効性を漸増漸減法により検討する。

試験デザイン

非盲検、無対照、漸増漸減法

図 2.7.6. 48-1　治験のフローチャート



a)：前治療薬（抗精神病薬）のハロペリドール換算使用量が 12.0 mg/日を超える患者
b)：治験実施計画書改訂前は、初回 1 日 40 mg、1 日 40～80 mg,、漸増漸減法とし、原疾患の症状の改善が不十分でかつ、問題となる有害事象が認められない場合には、120 mg/日まで増量可とした。
治験実施計画書改訂後は初回 1 日 40 mg、1 日 40～120 mg、漸増漸減法とし、投与量増減の基準に従い増減した。投与 16 週目以降の投与量は可能な限り、40、80 又は 120 mg/日とし、問題となる有害事象が認められない限り変更しないこととした。

減量観察期間（最大 4 週間）

前治療薬（抗精神病薬）のハロペリドール換算使用量が 12.0 mg/日を超える患者のみ減量観察期間（最大 4 週間）を設定し、徐々に 12.0 mg/日以下に減量した。

治験薬投与期間（52 週間）

ルラシドン 40～80 mg（初回投与量は 40 mg、1 回の漸増量は 20 mg）を 1 日 1 回、食後に 52 週間経口投与した。

対象

統合失調症患者

【選択基準】

1) ICD-10 診断基準による統合失調症患者
2) 初発例、再発例を含む新鮮例、又は既に抗精神病薬の投与を受けている患者のうち登録時に以下のいずれかの状態像を呈する患者
   a) 幻覚、妄想が前景の患者
   b) 妄想が前景の患者
   c) 自発性欠如、感情鈍麻が前景 I（新鮮な破瓜型など）の患者
   d) 自発性欠如、感情鈍麻が前景 II（慢性経過、症状固定のもの）の患者
   e) 神経症様状態が前景の患者
   f) うつ状態が前景の患者
3) 同意取得時の年齢が 18 歳以上、65 歳未満の患者
4) 本治験の目的、内容などを理解し、本人から自由意思による同意を文書で得られた患者。ただし、医療保護入院の場合又は同意取得時の年齢が 20 歳未満の場合は、代諾者（保護者）からも文書による同意が得られた患者

【除外基準】

下記のいずれかに該当した場合、本治験から除外することとした。

1) 悪性症候群、水中毒、麻痺性イレウスの既往歴のある患者、自殺念慮の強い患者
2) パーキンソン病の患者
3) 悪性腫瘍の既往・合併症を有する患者
4) HbA1c 値が 8.0%以上又はグリコアルブミン値が 23.0%以上の患者
5) 重篤な心血管系疾患、肝疾患、腎疾患、脳器質性疾患、血液疾患、内分泌疾患、痙攣性疾患などの合併症を有する患者、又は、上記の既往があり治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適切と判断した患者
6) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、適切な避妊手段を講じず妊娠する可能性のある患者又は授乳中の患者
7) 薬物アレルギーの既往のある患者
8) 薬物乱用歴、アルコール乱用歴のある患者
9) 昏睡状態又はバルビツール酸誘導体などの中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者
10) 治験薬投与開始前 6 ヵ月（180 日）以内に、電気痙攣療法を受けた患者
11) 治験薬投与開始前 3 ヵ月（90 日）前までに、他の治験又は製造販売後臨床試験が終了していない患者
12) 本治験以前にルラシドンの投与を受けたことのある患者
13) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者

目標被験者数

52 週間の投与（投与完了）被験者を 50 名以上

［目標被験者数の設定根拠］

「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」(平成 7 年 5 月 24 日薬審第 592 号)のガイドラインで 1 年間の投与が必要とされている被験者数は 100 名であるが、先行して実施していた国内 P2b 継続長期試験（P2E-J036）で 1 年間の投与被験者を 50 名以上集積する予定であったことから、本治験では残る 50 名以上を集積することとした。

治験薬

ルラシドン 20 mg 錠：1 錠中にルラシドン 20 mg を含有するフィルムコート錠

用法・用量

1 日 1 回経口投与

初回投与量は 40 mg/日とし、被験者の安全性及び有効性を考慮して、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき、原則 40～80 mg/日までの範囲で適宜増減し、52 週間（364 ± 14 日）投与した。ただし、80 mg/日でも原疾患の症状の改善が不十分でかつ、問題となる有害事象が認められない場合には、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき 120 mg/日までの増量を可とし、すべての投与量で 1 回の増減量は 20 mg とした。

本治験中に用法・用量を変更した。変更後は初回投与量 40 mg/日とし、投与量は新たに設定した以下の基準に従って 40～120 mg/日までの範囲で増減し、52 週間（364 ± 14 日）投与した。

表 2.7.6. 48-1　投与量増減の基準

実施時期	BPRS 合計スコア変化量	問題となる有害事象	
		なし	あり
投与 12 週目までの規定評価時期（投与 2、4、6、8、12 週目）	−5 以上	投与量増量	投与量維持又は減量
	−6 以下	投与量維持（更なる効果を期待する場合は投与量増量可）	投与量維持又は減量
投与 16 週目未満の規定評価以外の時期		投与量維持 a)	投与量維持又は減量
投与 16 週目以降		可能な限り 40、80 又は 120 mg/日で投与量維持 a)	投与量維持又は減量

a) 原疾患（症状）の悪化が認められ、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合に限り、BPRS 評価を実施したうえで投与量増量可とした。

＜投与量増減の基準＞

- 投与 2 週目以降の規定評価時期（投与 2、4、6、8、12 週目）に BPRS 合計スコア変化量*が−5 以上（−5、−4、−3、−2、−1、0、1、2、・・・）で、問題となる有害事象が認められていない場合は増量する。
- 投与 2 週目以降の規定評価時期（投与 2、4、6、8、12 週目）に BPRS 合計スコア変

化量*が−6 以下（・・・、−8、−7、−6）の場合は増量しなくても良いが、更なる効果を期待する場合には問題となる有害事象がないことを確認したうえで増量を可とする。
- 増量は投与 2 週目以降の規定の評価時期に行う。ただし、規定の評価時期以外で原疾患（症状）の悪化が認められ、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合に限り、BPRS を評価したうえで増量を可とする。
- 投与 16 週目以降の投与量は可能な限り 40、80 又は 120 mg/日とし、問題となる有害事象が認められない限り変更しない。
- 投与 16 週目以降を含め、問題となる有害事象が認められた場合は減量を可とする。

*BPRS 合計スコア変化量 = 各評価時期合計スコア − 投与開始前合計スコア

なお、変更前に既に投与を開始していた被験者についても、変更以降は上記の基準に従い投与量を増減した。ただし、既に投与量の増量を試みたが有害事象の発現により増量できなかった被験者は、増量しなくても良いこととした。

［投与量の設定根拠］

20〜80 mg/日の投与量範囲で漸増漸減法を用いて実施した国内 P2a 試験（P2-J016）で、BPRS 及び PANSS の有意な低下が認められた。一方、海外 P2a 試験（P2-G006）で 40 及び 120 mg/日投与でプラセボに対して有意な有効性が認められ、^{11}C-ラクロプリドを用いた海外 PET 試験（PET-G180）では、40 及び 80 mg/日投与時の脳内ドーパミン D_2 受容体占有率が約 60〜80%であった。統合失調症の患者では、治験薬が有効でない場合の症状悪化はその後の治療に多くの困難を伴うと考えられることから、有効性が十分期待できると考えられる 40 mg/日を初回投与量として設定し、被験者の安全性及び有効性を考慮しながら 40〜80 mg/日の範囲で適宜増減することとした。

一方、統合失調症の症状や状態像は多様であり、標的症状によっては至適用量が異なることや、一部の患者では投与量の増加を必要とする場合もあることから、80 mg/日で原疾患の症状の改善が不十分で忍容性に問題がないと判断された場合に限り、海外 P2a 試験（P2-G006）で有効性及び安全性が確認されている 120 mg/日までの増量を可とした。

治験開始後、長期投与時の安全性評価のために固定用量（40、80 及び 120 mg/日）で長期投与された被験者のデータを多く収集する目的で用法・用量を変更し、被験者の安全性及び有効性を考慮しながら 40〜120 mg/日の範囲で増減することとした。

1 回の増減量は、被験者の安全性を考慮し、投与量の変更による急激な症状の変化を回避するため、これまで国内で実施した臨床試験と同様に 20 mg とした。

［投与期間の設定根拠］

本治験の目的に則して、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成 7 年 5

月 24 日薬審第 592 号）のガイドラインを参考に、投与期間として 1 年間（52 週間）を設定した。

併用治療

(1) 前治療の有無と投与開始方法

1) 抗精神病薬による前治療のない場合は、直ちに治験薬の単独投与を開始した。
2) 前治療薬（抗精神病薬）のハロペリドール換算使用量が 12.0 mg/日以下の患者では、前治療薬（抗精神病薬）の投与を中止し、治験薬の単独投与に切り替えた。
3) 前治療薬（抗精神病薬）のハロペリドール換算使用量が 12.0 mg/日を超える患者では、治験薬投与開始前に減量観察期間［最大 4 週間（28 日）］を設定し、徐々に 12.0 mg/日以下に減量した後、前治療薬（抗精神病薬）の投与を中止し、治験薬の単独投与に切り替えた。この際、12.0 mg/日以下に減量後、少なくとも 1 週間（7 日）経過観察期間をおいた。
4) 抗精神病薬のデポ剤（持続性製剤）が投与されている場合は、デポ剤の最終投与から 4 週間（28 日）以上経過後に治験薬の単独投与を開始した。

(2) 併用禁止薬

治験薬投与開始日から投与終了時（52 週目）まで、以下の薬剤及び療法の併用を禁止した。

1) 他の抗精神病薬（統合失調症以外の効能を持つベゲタミン、レボメプロマジン、チオリダジン、スルピリドなど）、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム及び炭酸リチウム。ただし、急激な精神運動興奮などで緊急の処置を要する場合には、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、下記薬剤のうち 1 剤の頓用を精神症状評価の 48 時間以上前の使用に限り可とした。なお、これらの薬剤の使用は治験期間を通じて 10 日間以内とすることとした。
   - ハロペリドール注射剤
   - リスペリドン内用液
2) CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール、フルコナゾール、エリスロマイシンなど）。ただし、皮膚外用剤を除く。
3) 電気痙攣療法
4) 他の治験薬及び製造販売後臨床試験薬

(3) 併用制限

1) 向精神薬（抗精神病薬及び睡眠薬を除く向精神薬）
   a) 治験薬投与開始後不穏（興奮）、焦燥などが発現した場合は、ロラゼパムなどのベンゾジアゼピン受容体に作用する抗不安薬を頓用で精神症状評価の 12 時間以上前に使用することを可とした。

b) 治験薬投与開始前から向精神薬を使用している場合、治験薬投与期間中は可能な限り用法・用量の変更は行わないこととした。

c) 治験薬投与期間中は可能な限り a) 以外の新たな向精神薬の投与を行わないこととした。

2) 抗パーキンソン薬

治験薬投与開始前に抗パーキンソン薬を使用している場合は、投与 6 日目までに適宜漸減し、投与 7 日目には中止することとした。

ただし、治験薬投与開始後に錐体外路症状が発現した場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき抗パーキンソン薬の使用を可とした。

3) 睡眠薬

治験薬投与期間中に不眠が発現した場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づきベンゾジアゼピン受容体に作用する睡眠薬の使用を可とした。

4) 合併症に対する薬剤

合併症に対する薬剤は使用しても良いが、治験薬投与期間中は可能な限り用法・用量の変更を行わないこととした。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 有効性

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

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

3) 全般改善度：前治療薬がない場合は治験薬投与開始前と比較した改善度を 1～8 の 8 段階で評価した。前治療薬がある場合は前治療薬の改善度と組み合わせた判定基準に従い、治験薬の改善度を 1～8 の 8 段階で評価した。

(2) 安全性

1) 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。

2) 臨床検査（プロラクチンなど）及び 12 誘導心電図：異常変動・異常所見の有無を評価した。

3) バイタルサイン及び体重：評価時期ごとの要約統計量を算出した。

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

表 2.7.6. 48-2　調査、観察、検査項目及び時期

実施項目＼実施時期		同意取得	スクリーニング検査	減量観察期間中	登録	投与開始前	投与期間中 1週目	2#週目	4#週目	6#週目	8#週目	12#週目	16週目	20週目	24週目	28週目	36週目	44週目	52週目	投与量増量前	中止時	事後観察（投与終了又は中止より1〜4週後）
説明と同意取得		●																				
被験者背景			●			●																
登録					●																	
服薬状況							●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	☆	●	
診察			●	□		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	☆	●	●
体重						●			●		●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	
バイタルサイン			●	□		●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	
精神症状評価	BPRS 評価					●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	☆	●	
	PANSS 評価					●			●		●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	
	全般改善度					△										●			●		●	
DIEPSS 評価						●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	
臨床検査　※			◎			●		◎	●		●	●		●		●	●	●	●		●	
心電図（12 誘導）						●		●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	
有害事象						←――														投与開始後随時観察		――→

●：必須
□：前治療薬（抗精神病薬）の減量が必要な場合（抗精神病薬のハロペリドール換算使用量が 12.0 mg/日を超える患者）のみ実施
◎：HbA1c、グリコアルブミン、空腹時血糖のみ実施
△：前治療薬（抗精神病薬）を服薬している場合のみ実施
☆：規定の BPRS 評価時期以外で投与量を増量する場合、増量前に実施［治験実施計画書改訂後（第 2.00 版から適用］
＃：問題となる有害事象が認められていない場合は、投与量増減の基準に従い増量した［治験実施計画書改訂後（第 2.00 版）から適用］。
※：臨床検査は、原則として集中測定とした。ただし、血清プロラクチンを除き実施医療機関での測定も可とした。

評価項目

(1) 有効性

1) 主要評価項目

- 投与終了時の投与開始前からの BPRS 及び PANSS 合計スコアの変化量

2) 副次的評価項目

- 投与終了時の投与開始前からの BPRS 及び PANSS サブスケール別合計スコアの変化量
- 投与終了時の投与開始前からの PANSS 5 因子モデル別合計スコアの変化量
- 投与終了時の投与開始前からの BPRS 及び PANSS 症状別スコアの変化量
- 各測定時期の BPRS 及び PANSS 合計スコア
- 各測定時期の投与開始前からの BPRS 及び PANSS 合計スコアの変化量
- 各測定時期の BPRS 及び PANSS サブスケール別合計スコア
- 各測定時期の投与開始前からの BPRS 及び PANSS サブスケール別合計スコアの変化

量

- 各測定時期の PANSS 5 因子モデル別合計スコア
- 各測定時期の投与開始前からの PANSS 5 因子モデル別合計スコアの変化量
- 各測定時期の BPRS 及び PANSS 症状別スコア
- 各評価時期の投与開始前からの BPRS 及び PANSS 症状別スコアの変化量
- 全般改善度

(2) **安全性**

- 有害事象及び副作用
- 投与終了時の投与開始前からの DIEPSS 合計スコアの変化量
- 投与終了時の投与開始前からの DIEPS 症状別スコアの変化量
- 各測定時期の DIEPSS 合計スコア
- 各測定時期の投与開始前からの DIEPSS 合計スコアの変化量
- 各測定時期の DIEPSS 症状別スコア
- 各測定時期の投与開始前からの DIEPSS 症状別スコアの変化量
- 抗パーキンソン薬の併合割合
- 臨床検査値（プロラクチンなど）、12 誘導心電図、バイタルサイン及び体重

48.2 解析方法

(1) **解析対象集団**

1) 有効性解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）：

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

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

治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：

最大の解析対象集団のうち、以下のすべてを満たす集団。

- 治験薬の投与期間中、併用禁止薬の投与又は併用禁止療法が実施されていない。
- 治験薬の服薬率が 80%以上[注)]である。

注）服薬日数が全投与期間（投与開始日から投与終了日までの日数）の 80%以上の被験者。なお、服薬日数は治験薬を 40 mg（2 錠）以上服用した場合を 1 日とカウントした。

2) 安全性解析対象集団

治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者集団。

(2) 有効性評価項目

有効性の主要な対象集団である FAS について以下の解析を行った。

- 評価時期及び投与終了時の BPRS（合計、サブスケール別）、PANSS（合計、サブスケール別、5 因子別）スコア及びスコア変化量の要約統計量、投与終了時のスコア変化量の 95%信頼区間を算出した。
- 評価時期及び投与終了時の BPRS 及び PANSS 症状別スコアについて、カテゴリごとの被験者数及び割合を算出した。また、投与終了時のスコア変化量の要約統計量及び 95%信頼区間を算出した。
- 評価時期及び投与終了時の全般改善度について、カテゴリごと及び中等度改善以上の被験者数及び割合を算出した。判定不能は中等度改善以上の割合の分母に含め、分子には含めなかった。
- 投与終了時の BPRS 及び PANSS 合計スコア及びスコア変化量、全般改善度についてのみ PPS に対する解析を実施した。

投与終了時の解析では LOCF 法で欠測値を補完したが、他の時点は欠測値を補完した解析は実施しなかった。

(3) 安全性評価項目

- 有害事象は MedDRA/J version. 9.1 を用いて、SOC 別、PT 別に解析・集計した。有害事象、重篤な有害事象、死亡、投与中止に至った有害事象及び副作用について、発現被験者数、発現割合及び発現件数（死亡を除く）を算出した。有害事象及び副作用の発現割合の 95%信頼区間を算出した。
- 有害事象及び副作用の事象ごとの発現被験者数及び発現割合、重症度別の発現件数を算出した。
- 発現時期別、発現時投与量別に、有害事象及び副作用の事象ごとの発現被験者数及び発現割合を算出した。
- 発現時投与量別に、有害事象及び副作用の事象ごとに重症度別の発現件数を算出した。
- 投与中止に至った有害事象及び副作用並びに減量に至った有害事象及び副作用の事象ごとの発現被験者数及び発現割合を算出した。
- 錐体外路系、心臓関連、高血糖関連、プロラクチン関連の有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現割合、重症度別の発現件数を算出した。錐体外路系、心臓関連、高血糖関連、プロラクチン関連の有害事象及び副作用のサブグループ（性別、前治療抗精神病薬の有無、前治療パーキンソン薬の有無）ごとの発現被験者数及び発現割合を算出した。
- 評価時期及び投与終了時の DIEPSS（合計、症状別）スコア及びスコア変化量の要約統計量、投与終了時のスコア変化量の 95%信頼区間を算出した。DIEPSS 症状別スコアについて、評価時期ごとにカテゴリごとの被験者数及び割合を算出した。
- 評価時期ごとに臨床検査値、バイタルサイン及び体重の要約統計量を算出し、尿検査

及び 12 誘導心電図の頻度集計及びカテゴリごとの合計を算出した。プロラクチン、血糖値、HbA1c 及びグリコアルブミンについて、カテゴリごとの合計を算出した。プロラクチン、血糖値、HbA1c、グリコアルブミン、トリグリセライド、総コレステロール、骨型アルカリフォスファターゼ及びデオキシピリジノリンについて、評価時期ごとの検査値の要約統計量、投与終了時の変化量の要約統計量及び 95%信頼区間を算出した。なお、プロラクチンは全体及び男女別に算出した。

- 評価時期ごとに、臨床検査値の異常変動発現被験者数及び発現割合を算出した。なお、プロラクチンは全体及び男女別に算出した。

(4) 有意水準

本治験では統計学的検定を実施していないので、有意水準は設定しなかった。

実施国及び実施医療機関

日本の 38 医療機関

試験期間

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

48.3 治験対象被験者

48.3.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6. 48-3 に、中止理由を表 2.7.6. 48-4 に示した。同意を取得した 204 名のうち 186 名が登録された。このうち 102 名が治験を中止し、80 名が投与完了した。

目標被験者数（52 週投与完了）を 50 名以上として治験を開始したが、固定投与量（40、80 及び 120 mg/日）で長期間投与された被験者を確実に確保するために約 200 名から同意を取得したところ、52 週投与完了被験者が 80 名となった。

中止理由は 44 名が原疾患の悪化、32 名が有害事象、その他 26 名のうち 13 名は被験者又は代諾者からの中止の申し入れであった。また、半数以上の被験者は 12 週目までに中止した。

表 2.7.6. 48-3　被験者の内訳

	合計
同意取得被験者数	204
登録被験者数	186
投与開始被験者数	182
投与完了被験者数	80
投与中止被験者数	102

添付資料 5.3.5.2.03 Table 10.1-1 引用

表 2.7.6. 48-4　中止理由

中止理由	N	%
有害事象	32	31.4
原疾患悪化	44	43.1
その他	26	25.5
合計	102	100.0

添付資料 5.3.5.2.03 Table 10.1-2 引用

48.3.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6. 48-5 に示した。投与を開始した被験者 182 名のうち、安全性解析対象集団は 182 名、FAS は 174 名、PPS は 167 名となった。FAS から除外された 8 名の除外理由は、投与開始後に評価しうる 1 回以上の BPRS 又は PANSS のデータなしが 4 名、その他が 4 名であった。その他の 4 名は投与開始後に治験責任医師が選択基準違反と判断して中止したため FAS から除外した。

FAS 採用で PPS から除外された 7 名の除外理由は、治験薬の服薬率 80%未満が 3 名、併用禁止薬である他の抗精神病薬の併用が 2 名、併用禁止薬である CYP3A4 阻害剤又は CYP3A4 阻害作用を有している食品の摂取が 2 名であった。

表 2.7.6. 48-5　解析対象集団の内訳

	N
投与開始被験者数	182
FAS	174
PPS	167
安全性解析対象集団	182

添付資料 5.3.5.2.03 Table 10.3-1 引用

48.3.3 被験者背景

有効性の主たる解析対象集団である FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6. 48-6 に示した。

表 2.7.6. 48-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		FAS N=174
性別	男	89（51.1%）
	女	85（48.9%）
年齢（歳）	平均値	43.9
	標準偏差	12.3
	最小値	20
	中央値	42.5
	最大値	64
身長（cm）	平均値	162.26
	標準偏差	8.85
	最小値	137.0
	中央値	162.00
	最大値	184.0
体重（kg）	平均値	63.35
	標準偏差	13.71
	最小値	37.5
	中央値	62.50
	最大値	99.9
病型（DSM-IV）	解体型	30（17.2%）
	緊張型	4（2.3%）
	妄想型	76（43.7%）
	鑑別不能型	19（10.9%）
	残遺型	43（24.7%）
	その他	2（1.1%）
BPRS 合計スコア	平均値	44.2
	標準偏差	11.5
	最小値	19
	中央値	43.0
	最大値	75
PANSS 合計スコア	平均値	78.9
	標準偏差	20.5
	最小値	35
	中央値	77.0
	最大値	142

添付資料 5.3.5.2.03 Table 10.4-1、15.1-1 引用

48.3.4 投与期間

解析対象集団ごとの投与期間及び投与期間別被験者数をそれぞれ表 2.7.6. 48-7 及び表 2.7.6. 48-8 に示した。安全性解析対象集団での投与期間は 214.7 ± 152.2 日で、6 ヵ月（180 日）以上投与された被験者は 101 名、12 ヵ月（360 日）以上が 77 名であった。

表 2.7.6. 48-7　投与期間

	投与期間（日）							
	N	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
FAS	174	223.5	149.9	1	56.0	285.0	364.0	372
PPS	167	229.3	148.5	1	65.0	310.0	364.0	372
安全性解析対象集団	182	214.7	152.2	1	49.0	246.0	364.0	372

添付資料 5.3.5.2.03 Table 10.5-2 引用

表 2.7.6. 48-8　投与期間別被験者数

	8 週未満	8 週以上 3 ヵ月未満	3 ヵ月以上 6 ヵ月未満	6 ヵ月以上 9 ヵ月未満	9 ヵ月以上 12 ヵ月未満	12 ヵ月以上
FAS	41	16	16	12	12	77
PPS	37	14	16	12	11	77
安全性解析対象集団	48	17	16	12	12	77

30 日を 1 ヵ月とした。
添付資料 5.3.5.2.03 Table 10.5-3 引用

48.3.5 投与量

安全性解析対象集団での平均投与量及び最終、最頻、最大投与量別の被験者数をそれぞれ表 2.7.6. 48-9 及び表 2.7.6. 48-10 に示した。平均投与量は 70.5 ± 25.7 mg/日で、最終投与量は 40 mg/日が 47 名（25.8%）、80 mg/日が 43 名（23.6%）、120 mg/日が 44 名（24.2%）であった。

表 2.7.6. 48-9　平均投与量（mg/日）（安全性解析対象集団）

N	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
182	70.5	25.7	29	43.3	71.1	91.8	116

添付資料 5.3.5.2.03 Table 10.5-4 引用

表 2.7.6. 48-10　最終、最頻、最大投与量別の被験者数（安全性解析対象集団）

	20 mg/日		40 mg/日		60 mg/日		80 mg/日		100 mg/日		120 mg/日		合計	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
最終投与量	1	0.5	47	25.8	28	15.4	43	23.6	19	10.4	44	24.2	182	100.0
最頻投与量	1	0.5	62	34.1	27	14.8	36	19.8	17	9.3	39	21.4	182	100.0
最大投与量	0	0.0	35	19.2	26	14.3	41	22.5	23	12.6	57	31.3	182	100.0

添付資料 5.3.5.2.03 Table 10.5-8 引用

48.4 有効性

48.4.1 主要評価項目

(1) 投与終了時の PANSS 合計スコア変化量

FAS での PANSS 合計スコア変化量を表 2.7.6. 48-11 に示した。PANSS 合計スコアは投与開始前の 78.3 ± 20.2（平均値±標準偏差、以下同様）から投与終了時には 72.6 ± 24.5 へと低下し、スコア変化量は−5.7 ± 17.2 であった。変化量の 95%信頼区間に 0 を含まず、合計スコアは投与開始前より有意に低下した。

(2) 投与終了時の BPRS 合計スコア変化量

FAS での BPRS 合計スコア変化量を表 2.7.6. 48-11 に示した。BPRS 合計スコアは投与開始前の 44.2 ± 11.5 から投与終了時には 40.8 ± 13.9 へと低下し、スコア変化量は−3.4 ± 10.4 であった。変化量の 95%信頼区間に 0 を含まず、合計スコアは投与開始前より有意に低下した。

表 2.7.6. 48-11　投与終了時の PANSS 及び BPRS 合計スコア変化量（FAS）

		投与開始前					投与終了時					スコア変化量					
	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%CI
PANSS 合計スコア	168	78.3	20.2	35	76.5	142	72.6	24.5	32	69.0	161	-5.7	17.2	-44	-5.5	57	-8.3～-3.1
BPRS 合計スコア	174	44.2	11.5	19	43.0	75	40.8	13.9	18	39.0	87	-3.4	10.4	-31	-4.0	36	-5.0～-1.9

添付資料 5.3.5.2.03 Table 11.1-1 引用

48.4.2 副次的評価項目

(1) PANSS

1) PANSS 合計スコア

PANSS 合計スコア及びスコア変化量の推移を表 2.7.6. 48-12 に示した。合計スコアは投与開始前の 78.3 ± 20.2 から投与 4 週目には 75.5 ± 21.6、16 週目には 68.8 ± 20.4 と低下し、その後徐々に低下して 52 週目には 64.1 ± 21.2 となった。投与開始前からのスコア変化量は投与 4 週目には−2.8 ± 9.8、16 週目には−8.6 ± 12.2 となり、その後 52 週目には−12.4 ± 15.3 となった。

表 2.7.6. 48-12　PANSS 合計スコアの推移（FAS）

	合計スコア						スコア変化量				
	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
投与開始前	168	78.3	20.2	35	76.5	142	–	–	–	–	–
投与 4 週目	168	75.5	21.6	34	72.0	161	-2.8	9.8	-31	-2.0	46
投与 8 週目	136	72.0	19.8	34	69.0	130	-5.4	11.8	-42	-5.0	47
投与 12 週目	122	72.3	22.5	34	68.5	143	-5.5	14.0	-39	-6.0	57
投与 16 週目	117	68.8	20.4	34	65.0	120	-8.6	12.2	-38	-8.0	40
投与 20 週目	110	68.1	21.2	34	64.5	127	-9.3	13.3	-48	-8.0	54
投与 24 週目	105	66.5	20.8	34	62.0	132	-10.8	12.8	-54	-9.0	40
投与 28 週日	100	65.7	20.6	34	61.0	121	-11.8	13.2	-55	-9.0	40
投与 36 週目	95	65.6	20.6	34	61.0	120	-11.8	13.7	-57	-10.0	40
投与 44 週目	86	64.9	21.0	34	59.5	127	-12.1	13.8	-52	-10.0	40
投与 52 週目	83	64.1	21.2	32	59.0	119	-12.4	15.3	-44	-12.0	51
投与終了時	168	72.6	24.5	32	69.0	161	-5.7	17.2	-44	-5.5	57

添付資料 5.3.5.2.03 Table 11.1-3 引用

2) PANSS サブスケール別スコア

投与終了時の PANSS サブスケール別スコア及びスコア変化量を表 2.7.6. 48-13 に示した。サブスケール別スコアのうち陰性症状及び総合精神病理が投与開始前より低下し、それぞれ 22.3 ± 6.6 から 19.8 ± 6.9、39.7 ± 10.5 から 37.0 ± 12.7 となった。投与開始前からのスコア変化量はそれぞれ−2.5 ± 5.0、−2.7 ± 10.0 であり、陰性症状及び総合精神病理への効果が示された。

表 2.7.6. 48-13　投与終了時の PANSS サブスケール別スコア（FAS）

		投与開始前					投与終了時					変化量					
サブスケール	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%CI
陽性症状	168	16.3	6.1	7	16.0	36	15.8	7.2	7	14.0	41	-0.5	4.9	-18	-0.5	17	-1.2～0.3
陰性症状	168	22.3	6.6	7	23.0	42	19.8	6.9	7	19.0	39	-2.5	5.0	-19	-2.0	21	-3.3～-1.8
総合精神病理	168	39.7	10.5	17	38.5	76	37.0	12.7	16	34.5	84	-2.7	10.0	-29	-3.0	36	-4.2～-1.2

添付資料 5.3.5.2.03 Table 11.1-4 引用

PANSS サブスケール別スコアの推移を表 2.7.6. 48-14 に示した。陽性症状スコアは投与開始前の 16.3 ± 6.1 から 16 週目には 14.6 ± 6.1 へと低下し、その後 52 週目まで徐々に低下し 13.5 ± 6.2 となった。スコア変化量は 16 週目に−1.4 ± 3.4 となり 24 週目で−2.0 ± 3.5、52 週目では−2.3 ± 4.2 となった。

陰性症状スコアは投与開始前の 22.3 ± 6.6 から 16 週目には 19.6 ± 6.2 へと低下し、その後 52 週目まで徐々に低下し 18.0 ± 6.1 となった。スコア変化量は 16 週目に−2.6 ± 4.1 となり 24 週目で−3.2 ± 3.8、52 週目では−4.0 ± 4.3 となった。

総合精神病理スコアは投与開始前の 39.7 ± 10.5 から 16 週目には 34.6 ± 10.2 へと低下し、52 週目でも 32.6 ± 10.6 と維持していた。スコア変化量は 16 週目に−4.5 ± 6.8 となり 24 週目では−5.6 ± 7.4、52 週目では−6.2 ± 9.1 となった。

表 2.7.6. 48-14　PANSS サブスケール別スコアの推移（FAS）

		スコア						スコア変化量				
サブスケール		N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
陽性症状	投与開始前	168	16.3	6.1	7	16.0	36	–	–	–	–	–
	投与 4 週目	168	15.8	6.8	7	14.0	41	-0.4	3.2	-9	0.0	17
	投与 8 週目	136	15.0	6.3	7	14.0	36	-1.1	3.0	-10	-1.0	12
	投与 12 週目	122	15.5	7.0	7	13.5	37	-0.8	4.1	-10	-1.0	24
	投与 16 週目	117	14.6	6.1	7	13.0	36	-1.4	3.4	-11	-1.0	17
	投与 20 週目	110	14.4	6.4	7	13.0	36	-1.8	3.1	-12	-1.5	6
	投与 24 週目	105	14.1	6.5	7	12.0	37	-2.0	3.5	-13	-2.0	11
	投与 28 週目	100	13.8	6.3	7	12.0	37	-2.3	3.4	-13	-2.0	5
	投与 36 週目	95	13.9	6.5	7	12.0	37	-2.0	3.7	-14	-2.0	12
	投与 44 週目	86	13.8	6.4	7	12.0	36	-2.0	3.5	-11	-2.0	10
	投与 52 週目	83	13.5	6.2	7	12.0	36	-2.3	4.2	-18	-2.0	11
	投与終了時	168	15.8	7.2	7	14.0	41	-0.5	4.9	-18	-0.5	17
陰性症状	投与開始前	168	22.3	6.6	7	23.0	42	–	–	–	–	–
	投与 4 週目	168	21.2	6.3	7	21.0	39	-1.0	3.0	-14	0.0	18
	投与 8 週目	136	20.6	6.1	7	20.5	35	-1.5	3.9	-16	-1.0	19
	投与 12 週目	122	20.3	6.4	7	20.0	36	-2.0	4.1	-16	-1.0	19
	投与 16 週目	117	19.6	6.2	7	19.0	35	-2.6	4.1	-16	-2.0	20
	投与 20 週目	110	19.3	6.2	7	19.0	34	-2.7	4.3	-17	-2.0	21
	投与 24 週目	105	18.8	6.0	7	19.0	34	-3.2	3.8	-18	-2.0	9
	投与 28 週目	100	18.7	6.0	7	18.5	34	-3.4	3.8	-17	-2.0	9
	投与 36 週目	95	18.6	6.1	7	19.0	34	-3.6	4.0	-18	-2.0	9
	投与 44 週目	86	18.4	6.1	7	18.0	35	-3.8	4.2	-18	-2.5	9
	投与 52 週目	83	18.0	6.1	7	18.0	34	-4.0	4.3	-14	-4.0	11
	投与終了時	168	19.8	6.9	7	19.0	39	-2.5	5.0	-19	-2.0	21

表 2.7.6. 48-14　PANSS サブスケール別スコアの推移（FAS）

		スコア						スコア変化量				
サブスケール		N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
総合精神病理	投与開始前	168	39.7	10.5	17	38.5	76	–	–	–	–	–
	投与 4 週目	168	38.4	11.0	17	36.0	84	-1.3	5.7	-17	-1.0	31
	投与 8 週目	136	36.5	10.0	17	34.0	69	-2.8	6.6	-21	-2.0	26
	投与 12 週目	122	36.5	11.6	17	34.0	82	-2.8	8.2	-20	-3.0	36
	投与 16 週目	117	34.6	10.2	17	33.0	63	-4.5	6.8	-25	-4.0	26
	投与 20 週目	110	34.4	10.6	17	32.0	65	-4.8	7.4	-29	-4.5	27
	投与 24 週目	105	33.6	10.5	17	31.0	69	-5.6	7.4	-34	-5.0	26
	投与 28 週目	100	33.2	10.2	17	31.0	63	-6.1	7.6	-35	-6.0	26
	投与 36 週目	95	33.1	10.1	17	31.0	60	-6.2	7.9	-36	-6.0	26
	投与 44 週目	86	32.7	10.3	17	31.0	62	-6.3	8.0	-34	-6.0	26
	投与 52 週目	83	32.6	10.6	17	31.0	62	-6.2	9.1	-25	-7.0	34
	投与終了時	168	37.0	12.7	16	34.5	84	-2.7	10.0	-29	-3.0	36

添付資料 5.3.5.2.03 Table 11.1-5 引用

3)　PANSS 5 因子モデル別スコア

投与終了時の PANSS 5 因子モデル別スコア及びスコア変化量を表 2.7.6. 48-15 に示した。因子別スコアは陰性症状、認知障害及び不安/抑うつでは投与開始前よりも低下し、特に陰性症状では 19.4 ± 5.7 から 16.9 ± 6.0 へ低下し、スコア変化量は–2.5 ± 4.6 と最も大きかった。

表 2.7.6. 48-15　投与終了時の PANSS 5 因子モデル別スコア（FAS）

		投与開始前					投与終了時					スコア変化量					
	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%CI
陰性症状	168	19.4	5.7	6	20.0	36	16.9	6.0	6	16.0	32	-2.5	4.6	-21	-2.0	15	-3.16～-1.76
興奮	168	8.6	3.3	4	8.0	21	8.5	4.4	4	7.0	24	-0.1	3.6	-15	0.0	13	-0.68～0.41
認知障害	168	12.1	4.1	5	11.0	25	11.6	4.6	5	11.0	27	-0.5	3.2	-10	0.0	18	-1.03～-0.05
陽性症状	168	10.0	4.2	4	10.0	23	9.6	4.6	4	9.0	25	-0.4	3.1	-9	0.0	14	-0.86～0.08
不安/抑うつ	168	11.9	3.7	5	12.0	23	10.9	4.2	5	10.0	26	-1.0	3.6	-13	-1.0	12	-1.57～-0.47

添付資料 5.3.5.2.03 Table 11.1-6 引用

(2) BPRS

1) BPRS 合計スコア

BPRS 合計スコア及びスコア変化量の推移を表 2.7.6. 48-16 に示した。合計スコアは投与開始前の 44.2 ± 11.5 から投与 4 週目には 41.0 ± 11.2、16 週目には 37.5 ± 11.3 と低下し、その後も徐々に低下し 52 週目では 34.7 ± 11.5 となった。スコア変化量は投与 4 週目には−2.4 ± 5.9、16 週目には−5.7 ± 7.5 となり、52 週目には−8.0 ± 9.1 となった。

表 2.7.6. 48-16　BPRS 合計スコアの推移（FAS）

	スコア						スコア変化量				
	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
投与開始前	174	44.2	11.5	19	43.0	75	–	–	–	–	–
投与 1 週目	173	44.0	12.1	18	42.0	87	-0.2	4.1	-16	0.0	23
投与 2 週目	161	42.1	11.5	18	40.0	86	-1.7	5.1	-20	-1.0	14
投与 4 週目	153	41.0	11.2	18	39.0	73	-2.4	5.9	-21	-2.0	27
投与 6 週目	86	39.2	11.8	18	37.0	72	-3.0	8.2	-24	-3.0	24
投与 8 週目	135	39.7	11.3	18	37.0	72	-3.6	7.5	-24	-3.0	26
投与 12 週目	122	39.7	12.8	18	36.0	82	-3.8	8.9	-23	-5.0	36
投与 16 週目	117	37.5	11.3	18	35.0	72	-5.7	7.5	-25	-6.0	24
投与 20 週目	110	37.1	11.5	18	34.0	72	-6.2	7.8	-26	-6.0	24
投与 24 週目	105	36.3	11.3	18	33.0	72	-7.0	7.8	-27	-6.0	24
投与 28 週目	100	35.7	11.1	18	33.0	72	-7.7	8.0	-29	-7.5	24
投与 36 週目	95	35.6	11.3	18	33.0	72	-7.6	8.4	-31	-8.0	24
投与 44 週目	86	35.2	11.1	18	32.5	72	-7.7	8.2	-27	-8.0	24
投与 52 週目	83	34.7	11.5	18	32.0	72	-8.0	9.1	-31	-8.0	30
投与終了時	174	40.8	13.9	18	39.0	87	-3.4	10.4	-31	-4.0	36

添付資料 5.3.5.2.03 Table 11.1-7 引用

2) BPRS サブスケール別スコア

投与終了時の BPRS サブスケール別スコア及びスコア変化量を表 2.7.6. 48-17 に示した。

BPRS サブスケールのうち欲動性低下及び不安－抑うつが投与開始前より低下し、それぞれのスコア変化量は−1.6 ± 2.7 及び−1.1 ± 3.2 であった。

表 2.7.6. 48-17　投与終了時の BPRS サブスケール別スコア（FAS）

		投与開始前					投与終了時					スコア変化量					
	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%CI
欲動性低下	174	10.9	3.0	4	11.0	17	9.3	3.2	4	9.0	22	-1.6	2.7	-11	-1.0	8	-2.0～-1.2
思考障害	174	9.9	4.0	4	10.0	22	9.7	4.4	4	8.0	26	-0.2	3.0	-8	0.0	11	-0.7～0.2
不安－抑うつ	174	9.8	3.3	4	9.5	18	8.7	3.6	4	8.0	21	-1.1	3.2	-10	-1.0	10	-1.5～-0.6
興奮	174	6.8	2.5	3	7.0	14	6.5	3.2	3	6.0	18	-0.3	2.5	-8	0.0	8	-0.6～0.1
敵意－疑惑	174	6.8	3.0	3	6.0	17	6.5	3.3	3	6.0	18	-0.3	2.6	-10	0.0	10	-0.7～0.1

添付資料 5.3.5.2.03 Table 11.1-8 引用

BPRS サブスケール別スコアの推移を表 2.7.6. 48-18 に示した。欲動性低下スコアは投与開始前の 10.9 ± 3.0 から 16 週目には 9.2 ±2.8 へと低下し、24 週目には 8.8 ± 2.8 となり、52 週目でも 8.4 ± 2.8 と維持していた。スコア変化量は 16 週目に−1.7 ± 2.2、24 週目には−2.1 ± 2.2 となり、その後はほぼ同程度であった。

思考障害スコアは投与開始前の 9.9 ± 4.0 から 6 週目には 9.0 ± 3.8 へと低下し、投与 52 週目でも 8.5 ±3.9 と維持していた。スコア変化量は投与 16 週目に−0.6 ± 2.2、24 週目には−1.0 ± 2.1 となり、その後はほぼ同程度であった。

不安－抑うつスコアは投与開始前の 9.8 ± 3.3 から 16 週目には 7.6 ± 2.7 へと低下し、52 週目でも 7.2 ± 2.6 と維持していた。スコア変化量は 16 週目に−1.8 ± 2.5 へとなりその後はほぼ同程度であった。

興奮スコアは投与開始前の 6.8 ± 2.5 から 16 週目には 5.8 ± 2.5 へと低下し、52 週目でも 5.3 ± 2.3 と維持していた。スコア変化量は投与 16 週目に−0.8 ± 1.8 へとなり 52 週目では−1.3 ± 2.0 であった。

敵意－疑惑スコアは投与開始前の 6.8 ± 3.0 から 6 週目には 5.9 ± 3.0 へと低下し、52 週目では 5.3 ± 2.6 であった。スコア変化量は投与 16 週目には−0.7 ± 2.1、24 週目には−1.0 ± 2.1 となり、その後はほぼ同程度であった。

表 2.7.6. 48-18　BPRS サブスケール別スコアの推移（FAS）

		スコア						スコア変化量				
		N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
欲動性低下	投与開始前	174	10.9	3.0	4	11.0	17	–	–	–	–	–
	投与 1 週目	173	10.7	3.0	4	11.0	17	-0.2	1.0	-8	0.0	3
	投与 2 週目	161	10.3	3.0	4	10.0	17	-0.6	1.2	-6	0.0	3
	投与 4 週目	153	10.3	3.0	4	10.0	17	-0.7	1.7	-6	0.0	8
	投与 6 週目	86	9.5	3.1	4	9.0	17	-0.9	2.3	-6	-0.5	11
	投与 8 週目	135	9.9	3.0	4	10.0	17	-1.0	2.2	-7	0.0	9
	投与 12 週目	122	9.6	3.1	4	9.0	22	-1.3	2.4	-8	-1.0	9
	投与 16 週目	117	9.2	2.8	4	9.0	17	-1.7	2.2	-8	-1.0	9
	投与 20 週目	110	9.0	2.8	4	9.0	17	-1.8	2.3	-9	-2.0	8
	投与 24 週目	105	8.8	2.8	4	8.0	17	-2.1	2.2	-10	-2.0	6
	投与 28 週目	100	8.8	2.7	4	8.0	17	-2.2	2.2	-10	-2.0	6
	投与 36 週目	95	8.8	2.8	4	9.0	17	-2.2	2.3	-11	-2.0	6
	投与 44 週目	86	8.5	2.8	4	8.0	17	-2.4	2.3	-11	-2.0	6
	投与 52 週目	83	8.4	2.8	4	8.0	17	-2.4	2.3	-8	-2.0	7
	投与終了時	174	9.3	3.2	4	9.0	22	-1.6	2.7	-11	-1.0	8