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
思考障害	投与開始前	174	9.9	4.0	4	10.0	22	–	–	–	–	–
	投与 1 週目	173	9.9	4.2	4	9.0	26	0.0	1.2	-5	0.0	7
	投与 2 週目	161	9.5	3.9	4	9.0	21	-0.2	1.4	-5	0.0	7
	投与 4 週目	153	9.2	3.7	4	8.0	23	-0.4	1.5	-6	0.0	6
	投与 6 週目	86	9.0	3.8	4	8.0	23	-0.4	1.9	-6	0.0	6
	投与 8 週目	135	9.1	3.8	4	8.0	23	-0.5	1.8	-7	0.0	7
	投与 12 週目	122	9.4	4.2	4	9.0	23	-0.2	2.6	-8	0.0	14
	投与 16 週目	117	9.0	3.9	4	8.0	23	-0.6	2.2	-8	0.0	11
	投与 20 週目	110	8.9	3.8	4	8.0	23	-0.8	2.0	-8	-0.5	7
	投与 24 週目	105	8.7	3.8	4	8.0	23	-1.0	2.1	-8	-1.0	6
	投与 28 週目	100	8.6	3.9	4	8.0	23	-1.1	2.1	-8	-1.0	6
	投与 36 週目	95	8.5	3.9	4	8.0	23	-1.1	2.3	-8	-1.0	8
	投与 44 週目	86	8.5	4.0	4	8.0	23	-1.1	2.5	-8	-1.0	8
	投与 52 週目	83	8.5	3.9	4	8.0	23	-1.1	2.7	-8	-1.0	8
	投与終了時	174	9.7	4.4	4	8.0	26	-0.2	3.0	-8	0.0	11
不安－抑うつ	投与開始前	174	9.8	3.3	4	9.5	18	–	–	–	–	–
	投与 1 週目	173	9.7	3.3	4	10.0	20	-0.1	1.3	-5	0.0	6
	投与 2 週目	161	9.1	3.2	4	9.0	20	-0.5	1.9	-8	0.0	5
	投与 4 週目	153	9.0	3.3	4	8.0	19	-0.6	2.1	-7	0.0	5
	投与 6 週目	86	8.7	3.5	4	8.0	18	-0.7	2.7	-8	-1.0	7
	投与 8 週目	135	8.5	3.1	4	8.0	17	-1.0	2.5	-8	-1.0	8
	投与 12 週目	122	8.1	3.0	4	8.0	21	-1.3	2.6	-7	-1.0	10
	投与 16 週目	117	7.6	2.7	4	8.0	15	-1.8	2.5	-8	-1.0	4
	投与 20 週目	110	7.7	2.8	4	7.0	20	-1.8	2.7	-10	-2.0	8
	投与 24 週目	105	7.5	2.6	4	7.0	15	-1.9	2.6	-10	-2.0	4
	投与 28 週目	100	7.4	2.5	4	7.0	14	-2.1	2.7	-11	-2.0	4
	投与 36 週目	95	7.2	2.5	4	7.0	16	-2.2	2.8	-11	-2.0	4
	投与 44 週目	86	7.2	2.4	4	7.0	14	-2.1	2.7	-10	-2.0	4
	投与 52 週目	83	7.2	2.6	4	7.0	14	-2.0	2.9	-9	-2.0	6
	投与終了時	174	8.7	3.6	4	8.0	21	-1.1	3.2	-10	-1.0	10

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
興奮	投与開始前	174	6.8	2.5	3	7.0	14	–	–	–	–	–
	投与 1 週目	173	7.0	2.8	3	7.0	18	0.1	1.2	-5	0.0	6
	投与 2 週目	161	6.6	2.8	3	6.0	16	-0.2	1.5	-5	0.0	5
	投与 4 週目	153	6.3	2.5	3	6.0	13	-0.4	1.4	-5	0.0	6
	投与 6 週目	86	6.0	2.6	3	5.5	13	-0.5	1.8	-6	0.0	6
	投与 8 週目	135	6.1	2.5	3	6.0	12	-0.6	1.5	-6	0.0	6
	投与 12 週目	122	6.2	2.9	3	6.0	18	-0.5	2.0	-5	-1.0	10
	投与 16 週目	117	5.8	2.5	3	5.0	16	-0.8	1.8	-5	-1.0	8
	投与 20 週目	110	5.7	2.4	3	5.0	12	-1.0	1.7	-5	-1.0	6
	投与 24 週目	105	5.6	2.4	3	5.0	12	-1.0	1.8	-5	-1.0	6
	投与 28 週目	100	5.5	2.3	3	5.0	11	-1.1	1.7	-5	-1.0	6
	投与 36 週目	95	5.5	2.4	3	5.0	13	-1.1	1.9	-5	-1.0	6
	投与 44 週目	86	5.3	2.1	3	5.0	11	-1.3	1.7	-5	-1.0	6
	投与 52 週目	83	5.3	2.3	3	5.0	11	-1.3	2.0	-8	-1.0	7
	投与終了時	174	6.5	3.2	3	6.0	18	-0.3	2.5	-8	0.0	8
敵意－	投与開始前	174	6.8	3.0	3	6.0	17	–	–	–	–	–
疑惑	投与 1 週目	173	6.8	3.0	3	6.0	17	0.0	1.1	-3	0.0	10
	投与 2 週目	161	6.5	2.9	3	6.0	16	-0.2	1.2	-5	0.0	5
	投与 4 週目	153	6.3	3.0	3	6.0	15	-0.3	1.6	-7	0.0	6
	投与 6 週目	86	5.9	3.0	3	5.0	16	-0.4	2.2	-8	0.0	8
	投与 8 週目	135	6.1	3.0	3	5.0	15	-0.5	1.8	-8	0.0	7
	投与 12 週目	122	6.2	3.3	3	5.0	18	-0.4	2.3	-8	0.0	10
	投与 16 週目	117	5.9	2.9	3	5.0	16	-0.7	2.1	-9	0.0	8
	投与 20 週目	110	5.8	2.9	3	5.0	16	-0.8	1.8	-9	0.0	4
	投与 24 週目	105	5.6	2.9	3	5.0	18	-1.0	2.1	-9	-1.0	7
	投与 28 週目	100	5.5	2.7	3	5.0	14	-1.2	2.0	-10	-1.0	4
	投与 36 週目	95	5.6	2.8	3	5.0	14	-1.0	2.0	-7	-1.0	5
	投与 44 週目	86	5.6	2.8	3	5.0	15	-0.9	2.0	-7	-1.0	5
	投与 52 週目	83	5.3	2.6	3	4.0	14	-1.2	2.2	-10	-1.0	4
	投与終了時	174	6.5	3.3	3	6.0	18	-0.3	2.6	-10	0.0	10

添付資料 5.3.5.2.03 Table 11.1-9 引用

48.5 安全性

48.5.1 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。

(1) 概要

治験薬を投与された182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. 48-19に示した。有害事象は、182名中177名（97.3%）に1052件認められた。副作用は、151名（83.0%）に447件発現した。死亡した被験者は5名（2.7%）で、死亡を含む重篤な有害事象は16名（8.8%）、投与中止に至った有害事象は68名（37.4%）に発現した。

表2.7.6. 48-19　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	N=182			
	発現被験者数	%	95%CI	発現件数
有害事象	177	97.3	93.7～99.1	1052
重篤な有害事象	16	8.8	－	19
死亡	5	2.7	－	－
投与中止に至った有害事象	68	37.4	－	83
副作用	151	83.0	76.7～88.1	447

添付資料5.3.5.2.03 Table 12.1-1引用

(2) 有害事象

有害事象及び副作用を表2.7.6. 48-20に示した。発現割合が高かった有害事象は統合失調症（原疾患の悪化）（34.1%）、鼻咽頭炎（33.0%）、血中プロラクチン増加（18.7%）、不眠症（18.1%）であった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度で、重度の有害事象の多くは統合失調症（原疾患の悪化）であった。

発現時期別では、有害事象発現割合は1～4週目が68.1%と最も高く、その後は徐々に低下して13週目以降は30～40%程度で推移し、投与期間が長くなるに従って発現割合が高くなる事象はなかった。発現時投与量別では、120 mg/日での発現割合が高かった。投与量増加に伴い発現割合が高くなった有害事象は血中プロラクチン増加で、その他は発現時投与量別での発現割合に明らかな違いはなかった。投与量別・重症度別では、投与量が高くなるに従って重症度が重くなる傾向は認められなかった。重度の有害事象の多くは統合失調症（原疾患の悪化）であったが、投与量との関連は認められなかった。

表 2.7.6. 48-20　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）

		N=182			
		有害事象		副作用	
SOC	PT	発現被験者数	%	発現被験者数	%
合計		177	97.3	151	83.0
血液およびリンパ系障害		1	0.5	1	0.5
	鉄欠乏性貧血	1	0.5	1	0.5
心臓障害		13	7.1	11	6.0
	不整脈	2	1.1	2	1.1
	徐脈	2	1.1	1	0.5
	動悸	1	0.5	1	0.5
	洞性徐脈	1	0.5	1	0.5
	頻脈	4	2.2	4	2.2
	心室性期外収縮	4	2.2	3	1.6
耳および迷路障害		3	1.6	1	0.5
	耳介軟骨膜炎	1	0.5		
	耳鳴	1	0.5		
	回転性めまい	1	0.5	1	0.5
眼障害		11	6.0	1	0.5
	眼精疲労	1	0.5		
	結膜炎	6	3.3		
	アレルギー性結膜炎	2	1.1		
	眼脂	1	0.5	1	0.5
	羞明	1	0.5		
胃腸障害		89	48.9	47	25.8
	腹部不快感	1	0.5	1	0.5
	腹部膨満	2	1.1	1	0.5
	腹痛	2	1.1		
	上腹部痛	2	1.1	2	1.1
	便秘	10	5.5	6	3.3
	齲歯	18	9.9		
	下痢	17	9.3	5	2.7
	便失禁	1	0.5	1	0.5
	鼓腸	1	0.5	1	0.5
	胃炎	1	0.5	1	0.5
	歯肉出血	1	0.5		
	歯肉痛	1	0.5		
	痔核	2	1.1		
	悪心	25	13.7	20	11.0
	歯周炎	1	0.5		
	がま腫	1	0.5		
	胃不快感	12	6.6	10	5.5
	口内炎	4	2.2		
	歯の脱落	1	0.5		

表 2.7.6. 48-20　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）

		N=182			
		有害事象		副作用	
SOC	PT	発現被験者数	%	発現被験者数	%
合計		177	97.3	151	83.0
胃腸障害（続き）					
	歯痛	2	1.1		
	嘔吐	21	11.5	10	5.5
	口唇障害	1	0.5		
	肛門出血	1	0.5		
全身障害および投与局所様態		36	19.8	25	13.7
	無力症	4	2.2	1	0.5
	胸部不快感	1	0.5	1	0.5
	胸痛	1	0.5	1	0.5
	異常感	2	1.1	2	1.1
	冷感	1	0.5		
	易刺激性	4	2.2	2	1.1
	倦怠感	12	6.6	10	5.5
	腫瘤	1	0.5		
	浮腫	2	1.1	2	1.1
	末梢性浮腫	2	1.1		
	発熱	9	4.9	5	2.7
	圧迫感	1	0.5	1	0.5
	突然死	1	0.5	1	0.5
	口渇	4	2.2	3	1.6
肝胆道系障害		2	1.1	1	0.5
	肝機能異常	1	0.5	1	0.5
	脂肪肝	1	0.5		
免疫系障害		7	3.8		
	食物アレルギー	1	0.5		
	季節性アレルギー	5	2.7		
	節足動物刺傷アレルギー	1	0.5		
感染症および寄生虫症		71	39.0		
	気管支炎	1	0.5		
	急性気管支炎	1	0.5		
	毛包炎	1	0.5		
	胃腸炎	2	1.1		
	麦粒腫	1	0.5		
	インフルエンザ	3	1.6		
	喉頭炎	1	0.5		
	鼻咽頭炎	60	33.0		
	中耳炎	1	0.5		
	慢性中耳炎	1	0.5		
	爪囲炎	1	0.5		

表 2.7.6. 48-20　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）

		N=182			
		有害事象		副作用	
SOC	PT	発現被験者数	%	発現被験者数	%
合計		177	97.3	151	83.0
感染症および寄生虫症（続き）					
	咽頭炎	2	1.1		
	肺炎	1	0.5		
	歯髄炎	1	0.5		
	鼻炎	1	0.5		
	敗血症性ショック	1	0.5		
	足部白癬	3	1.6		
	扁桃炎	1	0.5		
	尿路感染	2	1.1		
	膣カンジダ症	1	0.5		
	白癬感染	2	1.1		
傷害、中毒および処置合併症		39	21.4		
	動物咬傷	1	0.5		
	節足動物刺傷	2	1.1		
	凍瘡	1	0.5		
	装置破損	1	0.5		
	転倒	1	0.5		
	手骨折	2	1.1		
	損傷	1	0.5		
	関節捻挫	2	1.1		
	爪裂離	1	0.5		
	橈骨骨折	1	0.5		
	引っかき傷	1	0.5		
	脊髄損傷	1	0.5		
	擦過傷	6	3.3		
	腰椎骨折	1	0.5		
	挫傷	14	7.7		
	創傷	8	4.4		
	熱傷	2	1.1		
	皮膚裂傷	1	0.5		
臨床検査		103	56.6	76	41.8
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8	4.4	6	3.3
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	3.8	6	3.3
	血中ビリルビン増加	1	0.5	1	0.5
	血中コレステロール減少	1	0.5	1	0.5
	血中コレステロール増加	1	0.5		
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	18	9.9	6	3.3
	血中クレアチニン増加	1	0.5	1	0.5
	血中ブドウ糖減少	1	0.5	1	0.5

表 2.7.6. 48-20　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）

		N=182			
		有害事象		副作用	
SOC	PT	発現被験者数	%	発現被験者数	%
合計		177	97.3	151	83.0
臨床検査（続き）					
	血中ブドウ糖増加	2	1.1	1	0.5
	血中乳酸脱水素酵素増加	6	3.3	3	1.6
	血中カリウム増加	1	0.5	1	0.5
	血圧上昇	4	2.2	1	0.5
	血中プロラクチン減少	8	4.4	8	4.4
	血中プロラクチン増加	34	18.7	30	16.5
	血中ナトリウム減少	2	1.1		
	血中ナトリウム増加	1	0.5		
	血中トリグリセリド減少	1	0.5		
	血中トリグリセリド増加	4	2.2	1	0.5
	血中尿素増加	2	1.1		
	血中尿酸増加	1	0.5	1	0.5
	体温低下	1	0.5	1	0.5
	C－反応性蛋白増加	1	0.5	1	0.5
	心電図ＰＲ短縮	1	0.5	1	0.5
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	2.2	2	1.1
	尿中血陽性	9	4.9	7	3.8
	肝機能検査異常	1	0.5		
	リンパ球数減少	1	0.5	1	0.5
	好中球数増加	1	0.5		
	総蛋白増加	1	0.5		
	体重減少	12	6.6	6	3.3
	体重増加	7	3.8	3	1.6
	白血球数減少	1	0.5		
	白血球数増加	3	1.6		
	デオキシピリジノリン／クレアチニン比	14	7.7	13	7.1
	好酸球百分率増加	1	0.5	1	0.5
	尿中蛋白陽性	6	3.3	5	2.7
	尿中ウロビリン陽性	2	1.1	2	1.1
	血中アルカリホスファターゼ増加	9	4.9	7	3.8
	リンパ球形態異常	1	0.5		
代謝および栄養障害		15	8.2	9	4.9
	食欲不振	7	3.8	4	2.2
	電解質失調	1	0.5		
	耐糖能障害	1	0.5	1	0.5
	過食	1	0.5	1	0.5
	低ナトリウム血症	1	0.5	1	0.5
	食欲亢進	2	1.1		

表 2.7.6. 48-20　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）

		N=182			
		有害事象		副作用	
SOC	PT	発現被験者数	%	発現被験者数	%
合計		177	97.3	151	83.0
代謝および栄養障害（続き）					
	多飲症	1	0.5	1	0.5
	食欲減退	2	1.1	1	0.5
筋骨格系および結合組織障害		21	11.5	5	2.7
	関節痛	3	1.6		
	関節炎	1	0.5		
	背部痛	6	3.3		
	側腹部痛	2	1.1		
	腰部脊椎管狭窄	1	0.5		
	筋固縮	3	1.6	3	1.6
	筋痛	3	1.6	1	0.5
	四肢痛	2	1.1		
	関節周囲炎	2	1.1		
	重感	1	0.5	1	0.5
	変形性脊椎炎	1	0.5		
	腱炎	1	0.5		
	筋骨格硬直	1	0.5		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		4	2.2	1	0.5
	胃癌	1	0.5		
	皮膚乳頭腫	1	0.5		
	子宮平滑筋腫	1	0.5	1	0.5
	転移性肝癌	1	0.5		
	大腸癌	1	0.5		
神経系障害		86	47.3	71	39.0
	アカシジア	22	12.1	20	11.0
	運動緩慢	7	3.8	7	3.8
	頚動脈狭窄	1	0.5		
	手根管症候群	1	0.5		
	痙攣	1	0.5	1	0.5
	意識レベルの低下	2	1.1	1	0.5
	浮動性めまい	6	3.3	4	2.2
	体位性めまい	1	0.5		
	よだれ	7	3.8	7	3.8
	構語障害	2	1.1	1	0.5
	味覚異常	1	0.5	1	0.5
	ジスキネジー	8	4.4	8	4.4
	ジストニー	1	0.5	1	0.5
	頭部不快感	1	0.5	1	0.5

表 2.7.6. 48-20　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）

		N=182			
		有害事象		副作用	
SOC	PT	発現被験者数	%	発現被験者数	%
合計		177	97.3	151	83.0
神経系障害（続き）					
	頭痛	19	10.4	13	7.1
	知覚過敏	1	0.5		
	過眠症	1	0.5	1	0.5
	感覚鈍麻	4	2.2	3	1.6
	運動低下	1	0.5	1	0.5
	意識消失	1	0.5	1	0.5
	メージ症候群	1	0.5	1	0.5
	片頭痛	1	0.5		
	パーキンソニズム	1	0.5		
	坐骨神経痛	1	0.5		
	鎮静	1	0.5	1	0.5
	睡眠期リズム障害	1	0.5	1	0.5
	傾眠	20	11.0	16	8.8
	失神	1	0.5		
	振戦	16	8.8	16	8.8
	脳血腫	1	0.5		
	パーキンソン歩行	6	3.3	6	3.3
精神障害		95	52.2	36	19.8
	激越	2	1.1	1	0.5
	不安	5	2.7	2	1.1
	自殺既遂	3	1.6	1	0.5
	転換性障害	1	0.5		
	妄想	1	0.5		
	妄想知覚	1	0.5		
	抑うつ気分	1	0.5	1	0.5
	早朝覚醒	4	2.2	4	2.2
	幻覚	1	0.5	1	0.5
	幻聴	2	1.1	1	0.5
	敵意	1	0.5		
	心気症	1	0.5	1	0.5
	不眠症	33	18.1	26	14.3
	気分変動	1	0.5	1	0.5
	被害妄想	1	0.5	1	0.5
	落ち着きのなさ	2	1.1	1	0.5
	統合失調症	62	34.1	2	1.1
	睡眠障害	1	0.5	1	0.5
	緊張	1	0.5	1	0.5
	思考異常	2	1.1		
	抑うつ症状	2	1.1	2	1.1

表 2.7.6. 48-20　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）

		N=182			
		有害事象		副作用	
SOC	PT	発現被験者数	%	発現被験者数	%
合計		177	97.3	151	83.0
精神障害（続き）					
	精神障害	1	0.5		
	異常行動	1	0.5		
	知覚変容発作	1	0.5		
腎および尿路障害		12	6.6	5	2.7
	排尿困難	2	1.1		
	ミオグロビン尿	1	0.5	1	0.5
	神経因性膀胱	3	1.6	1	0.5
	乏尿	1	0.5	1	0.5
	尿失禁	4	2.2	2	1.1
	腹圧性尿失禁	1	0.5		
生殖系および乳房障害		2	1.1		
	良性前立腺肥大症	1	0.5		
	性器出血	1	0.5		
呼吸器、胸郭および縦隔障害		23	12.6	5	2.7
	急性呼吸不全	1	0.5	1	0.5
	喘息	1	0.5		
	息詰まり感	1	0.5	1	0.5
	咳嗽	2	1.1	2	1.1
	過換気	1	0.5	1	0.5
	咽喉頭疼痛	2	1.1		
	嚥下性肺炎	1	0.5		
	アレルギー性鼻炎	2	1.1		
	鼻漏	1	0.5		
	上気道の炎症	13	7.1		
	咽喉頭不快感	1	0.5		
皮膚および皮下組織障害		26	14.3	4	2.2
	ざ瘡	1	0.5		
	皮膚炎	1	0.5		
	アレルギー性皮膚炎	1	0.5		
	アトピー性皮膚炎	1	0.5		
	接触性皮膚炎	2	1.1		
	皮膚乾燥	2	1.1		
	発汗障害	2	1.1		
	湿疹	3	1.6	1	0.5
	紅斑	4	2.2	1	0.5
	皮下出血	1	0.5		
	多汗症	1	0.5	1	0.5
	過角化	1	0.5		
	そう痒症	1	0.5		

表 2.7.6. 48-20　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）

		N=182			
		有害事象		副作用	
SOC	PT	発現被験者数	%	発現被験者数	%
合計		177	97.3	151	83.0
皮膚および皮下組織障害（続き）					
	発疹	3	1.6	1	0.5
	脂漏性皮膚炎	1	0.5		
	皮膚潰瘍	1	0.5		
	顔面腫脹	2	1.1		
	乾皮症	1	0.5		
血管障害		5	2.7	3	1.6
	潮紅	1	0.5		
	高血圧	2	1.1	2	1.1
	起立性低血圧	1	0.5		
	末梢循環不全	1	0.5	1	0.5

MedDRA/J ver. 9.1
添付資料 5.3.5.2.03 Table 15.3-2 引用

錐体外路系有害事象の発現被験者数及び発現割合を表 2.7.6. 48-21 に示した。錐体外路系有害事象の発現割合は 26.9%（49/182 名）で、発現割合が高かった有害事象はアカシジア（12.1%）、振戦（8.8%）、ジスキネジー（4.4%）であった。発現した有害事象はすべて軽度又は中等度であった。

表 2.7.6. 48-21　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）

	N=182			
	有害事象		副作用	
PT	発現被験者数	%	発現被験者数	%
合計	49	26.9	46	25.3
筋固縮	3	1.6	3	1.6
アカシジア	22	12.1	20	11.0
運動緩慢	7	3.8	7	3.8
よだれ	7	3.8	7	3.8
構語障害	2	1.1	1	0.5
ジスキネジー	8	4.4	8	4.4
ジストニー	1	0.5	1	0.5
運動低下	1	0.5	1	0.5
メージ症候群	1	0.5	1	0.5
パーキンソニズム	1	0.5		
振戦	16	8.8	16	8.8
パーキンソン歩行	6	3.3	6	3.3

MedDRA/J ver. 9.1
添付資料 5.3.5.2.03 Table 12-1-10 引用

(3) 死亡

本治験での死亡は自殺既遂が 3 名、突然死及び敗血症性ショックがそれぞれ 1 名、計 5 名であった。このうち、自殺既遂の 1 名及び突然死の 1 名は治験責任医師により本事象の原因は不明であるが治験薬との因果関係を否定できないことから「関連不明」と判定され、3 名は「関連なし」と判定された。死亡に至った有害事象一覧表を表 2.7.6. 48-22 に、死亡の詳細を 2.7.6 別添に示した。

表 2.7.6. 48-22　死亡に至った有害事象一覧表

登録番号 年齢/性別	投与期間（日）	医師記載用語 /PT	発現日	発現時投与量	持続期間 a)	転帰/ 転帰日	重篤性 b)	重症度	関連性	治験薬の処置	有害事象の治療
[redacted] 5[redacted]/男	360	突然死/ 突然死	361	120 mg	1+	死亡 /361	死亡	重度	関連不明	投与終了後発現	あり
[redacted] 3[redacted]/男	182	自殺/ 自殺既遂	182	40 mg	1+	死亡 /182	死亡	重度	関連不明	中止	なし
[redacted] 2[redacted]/男	24	自殺/ 自殺既遂	24	60 mg	1+	死亡/ 24	死亡	重度	関連なし	中止	なし
[redacted] 4[redacted]/女	124	敗血症性ショック/ 敗血症性ショック	126	80 mg	2+	死亡 /127	死亡	重度	関連なし	投与終了後発現	あり
[redacted] 6[redacted]/男	223	自殺/ 自殺既遂	223	60 mg	1+	死亡 /223	死亡	重度	関連なし	中止	なし

MedDRA/J ver.9.1

a) 持続日数に+が表示されている場合は、転帰日（転帰確認日）に消失又は回復していないことを示し、数字は転帰日（転帰確認日）までの日数。

b) 死亡：重篤（死亡）

添付資料 5.3.5.2.03 Table 12.2-1 引用

(4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 16 名に 19 件発現し、そのうち 5 名が死亡した。死亡に至った有害事象については前項に記載した。死亡以外の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6. 48-23 に示した。死亡を除いた重篤な有害事象 14 件の内訳は、統合失調症（原疾患の悪化）が 5 件、急性呼吸不全、低ナトリウム血症、痙攣、多飲症、転移性肝癌、大腸癌、胃癌、脊髄損傷及び腰椎骨折が 1 件ずつ発現した。そのうち急性呼吸不全、低ナトリウム血症、痙攣及び多飲症は治験薬との関連性は「関連不明」と判定され、その他は「関連なし」であった。

重篤な有害事象のうち、死亡に至った有害事象並びに急性呼吸不全、転移性肝癌及び大腸癌は未回復であったが、その他はいずれも軽快又は回復した。

重篤な有害事象の詳細を 2.7.6 別添に示した。

表 2.7.6. 48-23　重篤な有害事象一覧表

登録番号 年齢/性別	投与期間（日）	医師記載用語 /PT	発現日	発現時投与量	持続日数 a)	転帰/ 転帰日	重篤性 b)	重症度	関連性	治験薬の処置	有害事象の治療
[redacted] 3[redacted]/女	289	原疾患の悪化/ 統合失調症	284	40 mg	106+	軽快/ 389	入院	重度	関連なし	中止	あり
[redacted] 4[redacted]/男	83	原疾患の悪化/ 統合失調症	24	80 mg	71	消失又は回復/94	入院	重度	関連なし	増量、中止	あり
[redacted] 5[redacted]/女	154	転移性肝癌/ 転移性肝癌	167	60 mg	87+	未回復/ 253	その他	重度	関連なし	投与終了後発現	なし
		大腸癌/ 大腸癌	177	60 mg	77+	未回復/ 253	その他	重度	関連なし	投与終了後発現	あり
[redacted] c) 4[redacted]/女	124	急性呼吸不全/ 急性呼吸不全	125	80 mg	3+	未回復 /127	死亡のおそれ	重度	関連不明	中止	あり
[redacted] 5[redacted]/女	357	原疾患の悪化/ 統合失調症	208	80 mg	11	消失又は回復/218	入院	重度	関連なし	継続	なし
[redacted] 5[redacted]/女	17	胃癌/ 胃癌	14	80 mg	50	消失又は回復/63	その他	重度	関連なし	継続	あり
[redacted] 3[redacted]/女	42	原疾患の悪化/ 統合失調症	27	40 mg	165	消失又は回復/191	入院	重度	関連なし	中止	あり
[redacted] 4[redacted]/男	133	低ナトリウム血症/ 低ナトリウム血症	133	120 mg	9	消失又は回復/141	入院	重度	関連不明	中止	あり
[redacted] 3[redacted]/女	310	けいれん発作/ 痙攣	310	120 mg	3	消失又は回復/312	その他	重度	関連不明	中止	あり
[redacted] 6[redacted]/女	341	水多飲/ 多飲症	342	100 mg	83	消失又は回復/424	入院	中等度	関連不明	中止	あり
[redacted] 3[redacted]/男	88	脊髄損傷/ 脊髄損傷	88	80 mg	150+	軽快/ 237	入院	重度	関連なし	中止	あり
		第 3 腰椎破裂骨折/ 腰椎骨折	88	80 mg	150+	軽快/ 237	入院	重度	関連なし	中止	あり
[redacted] 4[redacted]/男	153	原疾患の悪化/ 統合失調症	154	100 mg	8	消失又は回復/161	入院	重度	関連なし	中止	あり

MedDRA/J ver. 9.1

a) 持続日数に+が表示されている場合は、転帰日（転帰確認日）に消失又は回復していないことを示し、数字は転帰日（転帰確認日）までの日数。

b) 死亡のおそれ：重篤（死亡につながるおそれ）、入院：重篤（入院・入院期間の延長）、その他：重篤（その他重篤）

c) 死亡例

添付資料 5.3.5.2.03 Table 12.2-2 引用

48.5.2 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. 48-24 に、ベースラインからの変化量を表 2.7.6. 48-25 に示した。プロラクチンは全体、男女共に投与開始前よりも低下した。特に女性は男性に比べ前値が高く、低下の程度も大きかった。

プロラクチンの投与前後の変動を表 2.7.6. 48-26 に示した。投与開始前に正常範囲内又は低値であった 85 名のうち投与終了時に高値となったのは 19 名で、投与開始前に高値であった 96 名のうち半数以上の 58 名が投与終了時に正常上限以下に低下した。また、最終的には投与終了時に高値であった被験者は 57 名と投与開始前（96 名）よりも減少した。

表 2.7.6. 48-24　プロラクチン（ng/mL）の推移（安全性解析対象集団）

	時期	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
全体	投与開始前	181	35.24	50.11	0.0	18.20	346.6
	投与終了時	181	22.57	37.84	0.0	11.90	354.0
男	投与開始前	93	18.95	14.78	0.0	15.30	62.7
	投与終了時	93	12.88	11.54	0.0	9.30	61.1
女	投与開始前	88	52.45	66.19	1.1	23.35	346.6
	投与終了時	88	32.81	51.14	1.9	16.35	354.0

添付資料 5.3.5.2.03 Table 12.3-2 引用

表 2.7.6. 48-25　プロラクチン（ng/mL）のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%CI
全体	181	-12.67	54.03	-255.1	-4.00	346.9	-20.59～-4.74
男	93	-6.08	15.29	-52.6	-4.30	32.8	-9.23～-2.93
女	88	-19.64	75.48	-255.1	-3.80	346.9	-35.63～-3.64

添付資料 5.3.5.2.03 Table 12.3-2 引用

表 2.7.6. 48-26　プロラクチンのシフトテーブル（安全性解析対象集団）

		投与終了時			
		L	正常範囲内	H	合計
投与開始前	L	4	13	5	22
	正常範囲内	7	42	14	63
	H	6	52	38	96
	合計	17	107	57	181

L：異常値（低値）、H：異常値（高値）
添付資料 5.3.5.2.03 Table 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 HbA1c、グリコアルブミン及び空腹時血糖、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及び骨

代謝に関連する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を含め、特に変動はみられなかった。抗パーキンソン薬の併用割合は、本剤投与期間中は投与開始前より低く、投与終了時には投与前の水準に戻った。また、バイタルサイン及びその他の項目では、体重が投与開始前よりもわずかに減少した以外は、12 誘導心電図、DIEPSS を含め特に変動はみられなかった。

48.6 まとめ

統合失調症患者を対象に、ルラシドン 40～80 mg/日を漸増漸減法により、52 週間投与したときの安全性及び有効性を検討した。安全性解析対象集団は 182 名、FAS は 174 名であった。

- 主要評価項目である投与終了時の BPRS 及び PANSS の合計スコアはいずれも投与開始前より有意に低下した。変化量はそれぞれ−3.4 及び−5.7 であった。
- BPRS 及び PANSS 合計スコアは共に投与 4 週目から 16 週目にかけて徐々に低下し、その後 52 週目でもその程度を維持していた。
- 有害事象はほぼすべての被験者に発現した。死亡が 5 名、死亡に至った有害事象を含む重篤な有害事象は 16 名に発現した。発現した有害事象のうち、投与期間が長くなるに従って発現割合が高くなる事象や、投与量が高くなるに従って重篤度が重くなる事象はみられなかった。
- 錐体外路系有害事象の発現割合は 26.9%であった。抗パーキンソン薬の併用割合は、本剤投与期間中は投与開始前より低く、投与終了時には投与前の水準に戻った。
- プロラクチン関連の有害事象として血中プロラクチン増加が 18.7%に発現し、いずれも軽度であった。投与前後を比較すると、投与開始前に高値であった被験者の半数以上が投与終了時には正常上限以下となった。
- プロラクチン以外の臨床検査項目については耐糖能及び脂質代謝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、体重及び 12 誘導心電図についても、臨床的に意義のある変動が認められた被験者はなかった。

49. 海外 P3（Pearl#1）継続長期試験（P3E-G229）

参考資料 5.3.5.2.04-S

49.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。海外 P3（Pearl#1）試験（P3-G229）を完了し同意を得られた被験者が本治験に移行した。

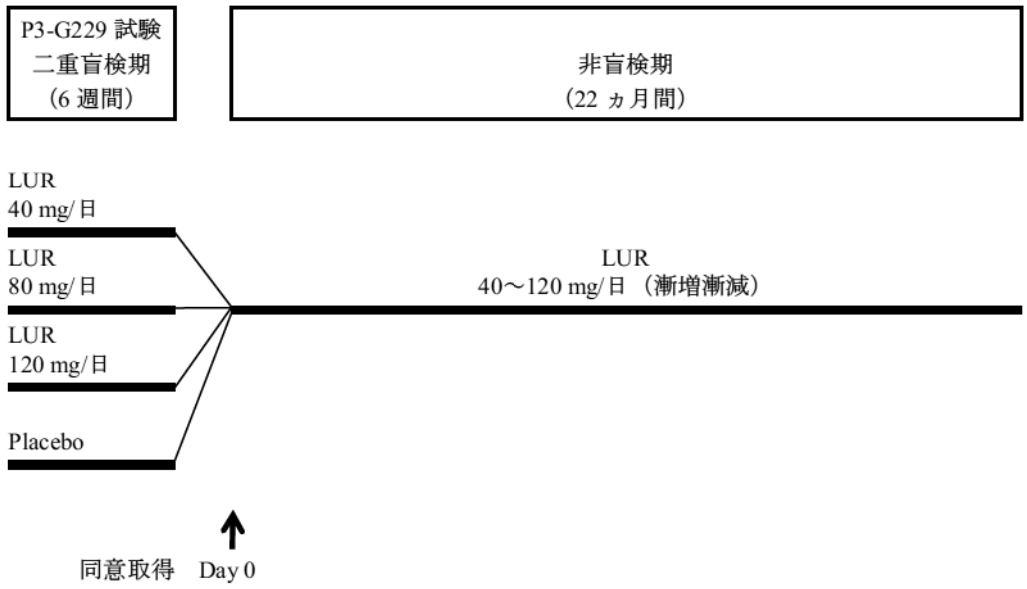
試験の目的

統合失調症患者にルラシドン 40、80、120 mg/日（漸増漸減）を長期投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

多施設共同、オープン

図 2.7.6. 49-1　治験のフローチャート



非盲検期（22 ヵ月間）

P3-G229 試験でルラシドン 40、80、120 mg/日又はプラセボを投与された被験者に非盲検下でルラシドンを22ヵ月間投与した。P3-G229試験で割り付けられた投与群にかかわらず、80 mg/日で投与開始し、治験担当医師の判断により 40～120 mg/日で投与量を調節した。漸増漸減は 4 回までとした。

対象

P3-G229 試験（Week 6：Visit 10）を完了した統合失調症患者

【選択基準】

1) 本人から治験参加への文書による同意が得られた者
2) 18～75 歳（同意取得日の年齢）の者
3) DSM-IV 診断基準で統合失調症［精神疾患簡易構造化面接法及び問診による分類で解体型（295.10）、妄想型（295.30）及び鑑別不能型（295.90）など］と診断された者。治療の有無にかかわらず、罹病期間が 1 年以上の者。
4) 精神症状の急性増悪（2 ヵ月以内）を認め、ベースライン（既往）から身体機能の著しい増悪を認めた者、又は、スクリーニング検査直前 2 週間以内に精神症状の急性増悪を理由に入院した者。なお、入院理由が急性の再発以外など急性増悪と関連しない理由で 2 週間以上入院した者は、メディカルモニターが了承した場合に組入れを認めた［明確な急性増悪があり、救急ユニット（2 週以下）へ移送された長期入院患者など］。
5) スクリーニング検査及びベースラインの PANSS 合計スコアが 80 以上で、PANSS の評価項目（delusions、conceptual disorganization、hallucinations、unusual thought content、suspiciousness）の少なくとも 2 項目のスコアが中等度以上（4 以上）の者
6) スクリーニング検査及びベースラインの CGI-S スコアが 4 以上の者
7) スクリーニング検査及びベースラインの薬物乱用検査が陰性の者。カンナビノイド（テトラヒドロカンナビノール）又はアルコールが陽性であった場合、治験担当医師は患者が治験期間中に禁止薬物を控えられるか評価し、控えられると判断したならば、メディカルモニターと協議の後、登録できることとした。
8) スクリーニング検査の血清妊娠検査が陰性で、授乳中でない者。治験期間中に妊娠を計画していない者。
9) 妊娠可能な者［手術による避妊措置を受けていない者、閉経していない者。閉経とは、12 ヵ月以上の無月経、又は 6～12 ヵ月間卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度が閉経後の範囲内と定義した］は、治験期間中は禁欲、又は適切で信頼性のある避妊（以下のいずれかを継続して使用）へ同意し、治験担当医師が本要件を守ると判断した者。
   - 二重バリア法（コンドームと殺精子薬又はペッサリーと殺精子薬の併用など）
   - ホルモン避妊法
     a) ノルプラント®などの避妊インプラント（ウォッシュアウトの 3 ヵ月以上前に挿入）
     b) 酢酸メドロキシプロゲステロンなどの注射型避妊薬（ウォッシュアウトの 14 日以上前に注射）
     c) 経口避妊薬（ウォッシュアウト前 1 ヵ月以上の期間、指示どおりに服薬）
10) 治験期間中、以前から使用している抗精神病薬を控えることが可能であり、同意が得られた者
11) ランダム化前 3 ヵ月以上、一定の住居をもつ者で、退院後に同じ住居に帰宅する者。

一時的に一定の住居から離れる場合（精神病による場合など）は、本治験に参加できることとした。長期にわたって住居がない者は参加できないこととした。メディカルモニターは、必要に応じて個々のケースに助言した。

12) スクリーニング検査時の既往歴、診察、臨床検査値より、良好な健康状態と判断された者

13) 入院時の遵守規定、退院時の来院規定など治験実施計画書の規定に従う意思があり、可能であると治験担当医師又は治験協力者が判断した者

14) 治験期間中に経口血糖降下薬又は降圧薬の投与が必要な者は、ランダム化前 30 日間以上、投与量が安定している者。甲状腺ホルモン補充療法の投与が必要な者は、ランダム化前 3 ヵ月以上、投与量が安定している者。必要に応じてメディカルモニターと協議し、症状が安定していると判断された者。

【除外基準】

1) 治験の参加により患者に危険性がある又は治験の結果の解釈に影響する臨床的に重要な神経系疾患、代謝系疾患（1 型糖尿病など）、肝疾患、腎疾患、血液疾患、肺疾患、心血管系疾患、胃腸疾患、泌尿器系疾患などの合併症［不安定狭心症、うっ血性心疾患（コントロール不良）、中枢神経系の感染など］を有する者。HIV 血清検査陽性又は陽性の既往がある者。

- 深刻でない又は適切に管理されていると考えられる急性疾患は、患者又は治験の結果にリスクを及ぼさない場合は除外しないこととした。患者又は治験の結果へのリスクが不明確な場合は、メディカルモニターの助言を得ることとした。心血管系疾患や病状のある者は、適切に管理されている場合も、治験のランダム化前にメディカルモニターと協議することとした。

2) 急性肝炎、臨床的に重要な慢性肝炎又は肝機能障害の臨床症状又は臨床検査値が認められる者

- ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上の者は、再検査を要請した。再検査の結果も基準値上限の 3 倍以上の者は、メディカルモニターと協議することとした。

3) クレアチニンクリアランスが 60 mL/分未満の者

クレアチニンクリアランス

男性：(140 − 年齢) × 体重（kg）／［血清クレアチニン（mg/dL）× 72］

女性：0.85 ×（140 − 年齢）× 体重（kg）／［血清クレアチニン（mg/dL）× 72］

4) 薬物の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げるような胃腸の手術歴がある者

5) 同意取得前 5 年以内に癌の既往がある者。ただし、適切に処置した基底細胞又は扁平上皮細胞皮膚癌、上皮内子宮頸癌は除くこととした。下垂体腫瘍は期間によらず除外することとした。

6) 統合失調症を除く中枢神経系の慢性器質性疾患（腫瘍、炎症、活動性発作性疾患、血管障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知症、重症筋無力症、他の退行

性疾患など）の症状がある者。重篤な頭部損傷による精神遅滞又は持続的な神経症状の既往がある者。熱性痙攣、薬物性痙攣、アルコール離脱性痙攣の既往がある者は除外しないこととした。

7) 神経弛緩薬性悪性症候群の既往がある者
8) 重度な遅発性ジスキネジー、重度で慢性の遅発性ジストニア又は他の重度で慢性の運動障害がある者。重症度は治験担当医師が判定することとした。
9) 自殺念慮が強い、自己又は他者を傷つける又は器物を破損するおそれがあると治験担当医師が判断した者
10) スクリーニング検査前 6 ヵ月以内に、アルコール乱用／アルコール依存又は薬物乱用／薬物依存の臨床的に重要な既往がある者。カフェイン又はニコチン乱用／依存の者は除外しないこととした。
11) 黄斑又は網膜に色素異常の既往がある者
12) 治験担当医師により臨床的に重要と判断された臨床検査値異常（血糖及び HbA1c を除く）が認められる者。血糖又は HbA1c の上昇は、治験への参加が患者に明確なリスクをもたらすと治験担当医師が判断する場合のみ、メディカルモニターが承認のうえで除外した。
13) スクリーニング検査時のプロラクチンが 100 ng/mL 超の者又は下垂体腺腫の既往がある者。最終臨床検査結果が判明するまで患者は組み入れ可能とした。
14) 治験担当医師が臨床的に重要と判断した心電図検査異常がある又は既往がある者
15) BMI が 40 以上、又は 18.5 未満の者
16) 治験スタッフにより抹消静脈の確保が難しいと判断された者
17) 異なる 2 剤以上の薬剤（サルファ剤及びペニシリンなど）に過敏症の既往がある者
18) 抗精神病薬に対して抵抗性を示す（市販されている異なる分類の抗精神病薬 2 剤以上を、過去 1 年以内に十分な期間、適切な用量で投与したときに反応しない）者
19) 過去に治療抵抗性の精神障害の治療にクロザピンが投与された者及び／又はランダム化前 4 ヵ月以内にクロザピンが投与された者
20) 抗精神病薬のデポ剤を投与した者。ただし、ランダム化前に少なくともデポ剤の 1 クール経過した者は除外しないこととした。
21) ランダム化前 1 週間以内に気分安定剤、抗うつ剤が投与された者。ランダム化前 1 ヵ月以内に塩酸フルオキセチンが投与された者。ランダム化前 3 週間以内に MAO 阻害剤が投与された者。
22) 治験期間中に CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の投与が必要な者。QT 延長作用がある薬剤の投与が必要な者。
23) ランダム化前 3 ヵ月以内に電気痙攣療法を受けた者
24) ベースラインの PANSS 合計スコアがスクリーニング検査時から 20%以上減少した者、又はベースラインの PANSS 合計スコアが 80 未満に減少した者
25) ルラシドンの他の治験に参加した者

26) 本治験のためのスクリーニング検査やウォッシュアウトを 3 回以上受けた者（つまり、本治験で患者はスクリーニング検査やウォッシュアウトを 3 回まで受けてよいこととした。）
27) 同意取得前 30 日以内に他の治験薬や治験機器の治験に参加した者。市販薬や市販機器を使用する治験も含むこととした。
28) 治験手順に協力できない、治験手順の遵守や、来院の遵守が疑わしいと治験担当医師が判断した者。治験期間中に転居予定の者。

目標被験者数

本治験は、P3-G229 試験を完了して本治験への参加を選択し、適格と判断された被験者を対象としたため、被験者数の設定はしなかった。

治験薬

ルラシドン 40 mg 錠：1 錠中にルラシドン 40 mg を含有する白色～オフホワイトで円形のフィルムコート錠

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

用法・用量

- 投与開始時はルラシドン 80 mg を 1 日 1 回経口投与とし、必要に応じて治験担当医師の判断により 40～120 mg を 1 日 1 回、22 ヵ月間経口投与
  漸増漸減は 4 回までとした。

［投与量の設定根拠］

第 2 相試験及び第 3 相試験の有効用量は 40～120 mg/日であった。本治験では統合失調症患者にルラシドン（40～120 mg/日）の安全性及び忍容性を評価するため、投与量を 40、80 又は 120 mg/日（漸増漸減）とした。

併用治療

(1) 併用禁止

- CYP3A4 阻害剤及び誘導剤：治験期間を通して併用禁止とした。
- 漢方薬又はその代替薬：治験期間中は使用禁止とした。
- 抗うつ薬及び気分安定薬（リチウム、ジバルプロエクス／バルプロ酸、カルバマゼピンなど）：P3-G229 試験のランダム化前 1 週間までに中止する。
- MAO 阻害薬：P3-G229 試験のランダム化前 3 週間までに中止する。
- 抗精神病治療などの向精神薬（「(2) 併用制限」で投与を認められた薬剤を除く）：P3-G229 試験のウォッシュアウト期までに中止する。

(2) 併用制限

- 運動障害治療薬：予防投与しない。P3-G229 試験のランダム化前に中止することとしたが、症状が現れた場合は再開可能とした。
- ベンズトロピン：必要に応じ、運動障害に対して 6 mg/日まで使用可能とした。
- ビペリデン（16 mg/日まで）、トリヘキシフェニジル（15 mg/日まで）、ジフェンヒドラミン（100 mg/日まで）：ベンズトロピンが適切でない場合や、被験者がベンズトロピン治療に対して十分な効果を示さない、又は忍容性がない場合に、急性錐体外路症状に対して使用可能とした。
- プロプラノロール（120 mg/日まで）、アマンタジン（300 mg/日まで）：アカシジアの治療に必要に応じて使用可能とした。
- 抗コリン薬又は他の鎮静作用を有する薬剤を投与する際は、毎日同時刻に投与し、評価の 6 時間以内には使用しないこととした。
- ロラゼパム、ゾルピデム、テマゼパム：ロラゼパムは臨床的に重要な不安／激越の治療に、鎮静剤／催眠薬として 6 mg/日まで使用可能とした。ロラゼパム筋注は、急性の不安／激越に対して 4 mg/日まで使用可能とした。ロラゼパムは治験担当医師の判断に基づいて、臨床的に必要な場合に慎重に使用することとした。
  ゾルピデムは 10 mg/日まで、ゾルピデム CR は 12.5 mg/日まで、テマゼパムは 30 mg/日までを必要に応じて、鎮静剤／催眠薬として使用可能とした。催眠薬は、1 回/晩を超える使用、2 剤以上の併用使用を禁止し、近接して使用しない（それぞれ 2 時間以内に投与しない）こととした。
- 精神安定剤、鎮静剤又は催眠薬は、PANSS 評価又は認知評価前 6 時間以内に投与しないこととした。
- アヘン剤は、メディカルモニターの認可を得たうえで、期間を限定してまれに使用可能とした。
- 向精神薬以外の薬剤は、用法・用量がスクリーニング検査前 30 日までに安定している（±25%）場合は、軽度慢性疾患に対して使用可能とした。
- 非盲検期では、向精神薬（抗うつ薬、リチウム）は、治験担当医師の判断により必要に応じて併用可能とした。ただし、他の抗精神病薬、興奮剤、D2 アゴニスト／アンタゴニスト、CYP3A4 阻害剤及び誘導剤は除くこととした。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 有効性

- PANSS：30 項目の精神症状の重症度を 1～7 の 7 段階で評価した。
- CGI-S：精神疾患の重症度を 1～7 の 7 段階で評価した。
- MADRS：10 項目のうつ症状の重症度を 0～6 の 7 段階で評価した。

(2) **安全性**

- 有害事象：発現した有害事象は、事象名、発現期間、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、バイタルサイン、体重、身長、BMI、胴囲、診察、12 誘導心電図：異常変動・異常所見の有無を評価した。
- BAS：3 項目のアカシジアの重症度を 0～3 の 4 段階で、全般重症度を 0～5 の 6 段階で評価した。
- AIMS：異常不随意運動について、10 項目の重症度を 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。
- C-SSRS：自殺の危険性（自殺行為、自殺念慮）を評価した。
- 血清中ルラシドン濃度及び代謝物（ID-14283、ID-14326 及び ID-11614）濃度

表 2.7.6. 49-1　調査、観察、検査項目及び時期

Year 1 - Visit[a)] Week 又は Month	Visit 11 Week 8	Visit 12 Month 3	Visit 13 Month 4	Visit 14 Month 5	Visit 15 Month 6	Visit 16 Month 7	Visit 17 Month 8	Visit 18 Month 9	Visit 19 Month 10	Visit 20 Month 11	Visit 21 Month 12	
Year 2 - Visit[a)] Month	Visit 22/23 Month 13/14	Visit 24 Month 15	Visit 25 Month 16	Visit 26 Month 17	Visit 27 Month 18	Visit 28 Month 19	Visit 29 Month 20	Visit 30 Month 21	Visit 31 Month 22	Visit 32 Month 23	Visit 33[b)] Month 24	Visit 34[c)] 2 weeks after Visit 33
前治療／併用治療の確認	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
治験薬の確認	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
IVRS による治験薬の割付け	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[l)]	
診察、身長					X						X	
バイタルサイン（体重、BMI を含む）[d)]	X[d) e)]	X[d)]	X	X	X[d)]	X	X	X[d)]	X	X	X[d)]	
胴囲測定					X						X	
12 誘導心電図[f)]	X[e)]				X						X	
12 誘導心電図（サブグループ）[f) g)]	X[e)]	X			X			X			X	
血液学的、血液生化学及び尿検査[h)]	X[e)]	X			X			X			X	
プロラクチン[h)]		X			X						X	
HbA1c		X			X			X			X	
脂質パネル[h)]		X			X			X			X	
血清中テストステロン（男性）		X			X						X	
血中 LUR 濃度測定用採血[h)]		X			X						X	
尿中薬物検査[i)]	X[e)]				X						X	

表 2.7.6. 49-1　調査、観察、検査項目及び時期

Year 1 - Visit[a)] Week 又は Month	Visit 11 Week 8	Visit 12 Month 3	Visit 13 Month 4	Visit 14 Month 5	Visit 15 Month 6	Visit 16 Month 7	Visit 17 Month 8	Visit 18 Month 9	Visit 19 Month 10	Visit 20 Month 11	Visit 21 Month 12	
Year 2 - Visit[a)] Month	Visit 22/23 Month 13/14	Visit 24 Month 15	Visit 25 Month 16	Visit 26 Month 17	Visit 27 Month 18	Visit 28 Month 19	Visit 29 Month 20	Visit 30 Month 21	Visit 31 Month 22	Visit 32 Month 23	Visit 33[b)] Month 24	Visit 34[c)] 2 weeks after Visit 33
尿中 β-hCG[j)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
月経周期 [k)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BAS	X[e)]	X	X	X	X			X			X	
AIMS	X[e)]	X	X	X	X			X			X	
SAS	X[e)]	X	X	X	X			X			X	
PANSS[j)]	X[e)]	X	X[l)]	X[l)]	X			X			X	
CGI-S	X[e)]	X	X[l)]	X[l)]	X			X			X	
MADRS	X[e)]	X			X		X		X		X	
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

a) 非盲検期では、Visit 12 から開始し、Visit 11 と同日（± 3 日）とした。被験者は、有害事象、服薬状況、健康状態を評価するため、月 1 回の来院の間に週 1 回電話連絡することとした。

b) 治験を中止した場合、中止時の Visit で Visit 33 の治験手順を実施することとした。

c) 全被験者は、重篤な有害事象及び有害事象の観察のため、治験薬最終投与後 14 日目に電話連絡することとした。

d) Visit 11、12、15、18、21、24、27、30 及び 33 の体重測定は空腹時に実施することとした。

e) Visit 22 及び 23（Month 13 及び 14）に実施しない治験手順である。

f) 12 誘導心電図検査は非盲検期へ移行した全被験者について Visit 11、15、21、27 及び 33 の安静時に治験薬投与後約 4 時間に実施することとした。心血管事象が疑われた場合にも実施することとした。

g) 12 誘導心電図サブグループの被験者については、12 誘導心電図検査は Visit 11、12、15、18、21、24、27、30 及び 33 に実施することとした。

h) 臨床検査は Visit 11、12、15、18、21、24、27、30 及び 33 の空腹時に実施することとした。来院は朝とし、最初に採血を行った。

空腹時採血後、被験者は食事を摂取した。
被験者は朝食時に治験薬を毎日服薬した。
PANSS は治験薬投与後少なくとも 2 時間に評価することとした。
ルラシドン濃度測定用採血（Visit 12 及び 17）は、空腹時（朝食前及び投与前）に実施した。
夜に投与した（メディカルモニターと協議後）被験者については、評価は翌朝実施することとした。

i) 尿中薬物検査は、乱用が疑われる場合に実施することとした。
j) 尿β-hCG 検査陽性であった場合、血清β-hCG 検査によって確認した。
k) 月経周期簡易質問票を用いて評価することとした。
l) Year 1 の来院時のみ実施することとした。

表中略号

IVRS：Interactive Voice Response System、 β-hCG：Beta-subunit of human chorionic gonadotropin、 BAS：Barnes akathisia scale、
AIMS：Abnormal involuntary movement scale、 SAS：Simpson angus scale、 PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale、
CGI-S：Clinical Global Impression – Severity Scale、 MADRS：Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
C-SSRS：Columbia Suicide Severity Rating Scale

評価項目

(1) 有効性

1) 主要評価項目

- Month 24 のベースラインからのスコア変化量

2) 副次的評価項目

- 各評価時期の PANSS サブスケール、CGI-S、MADRS のベースラインからのスコア変化量

(2) 安全性

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

解析方法

(1) 解析対象集団

- 安全性解析対象集団

ランダム化され、P3-G229 試験を完了後、非盲検期に移行し治験薬を 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

Month 24 のベースライン（二重盲検期及び非盲検期）からの PANSS 合計スコア変化量を、記述統計量を用いて要約し、95% CI を算出した。補助的な解析として、各評価時期及び投与終了時（LOCF）でのベースラインからの PANSS 合計スコア変化量を算出した。

2) 副次的評価項目

Week 8、Month 3、6、9、12、15、18、21、24 及び投与終了時（LOCF）のベースラインからの CGI-S 及び PANSS サブスケール別スコア変化量について記述統計量を用いて要約し、95% CI を算出した。

(3) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用 : MedDRA Version 11.1 を用いて SOC 別及び PT 別に解析・集計した。集計に用いた有害事象は非盲検期の治験薬投与開始日から投与終了／中止 7

日後までに発現した有害事象とした。

- 臨床検査値：血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査は、各評価時期及び投与終了時（LOCF）のベースライン（二重盲検期及び非盲検期）からの変化量について記述統計量を用いて要約した。プロラクチンは性別でも評価した。ベースラインから投与終了時（LOCF）で、値が基準下限未満、基準範囲内、基準上限超別の被験者割合のシフト変化を投与群ごとに示した。
- 臨床検査値及びバイタルサイン：著しい異常値が認められた被験者数及び割合を投与群ごとに示した。
- 12 誘導心電図：各パラメータ異常、QTc 延長の発現した被験者数を投与群ごとに集計し、あわせて 12 誘導心電図サブグループでも集計した。
- AIMS、BAS、SAS：ベースラインからの変化量は記述統計量を用いて要約した。

(4) 有意水準及び多重性の調整

本治験の解析では多重性の調整はしなかった。

実施国及び実施医療機関

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

試験期間

2007 年[redacted]月～2010 年 10 月

49.2 治験対象被験者

49.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6. 49-2 に示した。P3-G229 試験を完了した被験者のうち、合計 251 名が本治験に移行し、ルラシドン 40 mg/日-ルラシドン（LUR40-LUR）群 62 名、ルラシドン 80 mg/日-ルラシドン（LUR80-LUR）群 65 名、ルラシドン 120 mg/日-ルラシドン（LUR120-LUR）群 65 名、プラセボ-ルラシドン（Placebo-LUR）群 59 名であった。本治験を完了した被験者は 67 名（27%）であり、完了した被験者の割合は LUR80-LUR 群（31%）が最も高く、次いで LUR40-LUR 群（29%）、Placebo-LUR 群（27%）、LUR120-LUR 群（20%）の順であった。

表 2.7.6. 49-2　被験者の内訳

被験者の内訳		LUR40-LUR	LUR80-LUR	LUR120-LUR	Placebo-LUR
組み入れ		62	65	65	59
完了		18 (29)	20 (31)	13 (20)	16 (27)
中止		44 (71)	45 (69)	52 (80)	43 (73)
中止理由	有効性の欠如	12 (19)	10 (15)	8 (12)	10 (17)
	症状悪化（有害事象）[a) b)]	4 (6)	6 (9)	3 (5)	2 (3)
	有害事象と関連なし	8 (13)	4 (6)	5 (8)	8 (14)
	有害事象	9 (15)	9 (14)	11 (17)	8 (14)
	症状悪化（有害事象）[a) b)]	4 (6)	3 (5)	5 (8)	5 (8)
	症状悪化以外の有害事象	5 (8)	6 (9)	6 (9)	3 (5)
	追跡不能	4 (6)	7 (11)	9 (14)	8 (14)
	治験実施計画書からの逸脱	3 (5)	3 (5)	6 (9)	4 (7)
	同意撤回	15 (24)	16 (25)	16 (25)	13 (22)
	管理上の理由	1 (2)	0	2 (3)	0
有効性の欠如又は症状悪化 [c)]		16 (26)	13 (20)	13 (20)	15 (25)

被験者数（%）、被験者の割合の分母は非盲検期に組み入れられた被験者数とした。
a) 実施医療機関は、中止理由について症状悪化に関連する有害事象は有効性の欠如として記録するように指示されたが、一部の被験者は有害事象として記録された。
b) 症状悪化に関連した有害事象は、データベース固定前に有害事象（基本語）のメディカルレビューにより決定した。
c) 有効性の欠如又は症状悪化による中止は、eCRF の治験中止欄に有効性欠如のため治験中止と記録された被験者又は中止に至った有害事象（基本語：症状悪化）が発現した被験者とした。
添付資料 5.3.5.2.04 Table 11 引用

49.2.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6. 49-3 に示した。安全性解析対象集団は 250 名であり、その内訳は LUR40-LUR 群 62 名、LUR80-LUR 群 65 名、LUR120-LUR 群 64 名、Placebo-LUR 群 59 名であった。LUR120-LUR 群に移行した被験者は 65 名であったが、1 名の治験薬投与が確認できなかったため、安全性解析対象集団の LUR120-LUR 群は 64 名となった。

表 2.7.6. 49-3　解析対象集団の内訳

	LUR40-LUR N = 62	LUR80-LUR N = 65	LUR120-LUR N = 65	Placebo-LUR N = 59
安全性解析対象集団	62 (100)	65 (100)	64 (98)	59 (100)

被験者数（%）、被験者の割合の分母は非盲検期に組み入れられた被験者数とした。
添付資料 5.3.5.2.04 Table 13 引用

49.2.3 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. 49-4 に、他の基準値の特性を表 2.7.6. 49-5 に示した。

表 2.7.6. 49-4　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

		LUR40-LUR N = 62	LUR80-LUR N = 65	LUR120-LUR N = 64	Placebo-LUR N = 59
性別	男	36 (58)	39 (60)	44 (69)	43 (73)
	女	26 (42)	26 (40)	20 (31)	16 (27)
年齢（歳）	≥ 55	7 (11)	2 (3)	6 (9)	5 (8)
	≥ 65	1 (2)	0	1 (2)	0
	Mean	40.9	36.2	38.1	38.8
	SD	11.4	9.0	11.2	10.0
	Min	18	19	19	20
	Median	40.0	36.0	36.0	37.0
	Max	72	55	65	59
体重（kg）	二重盲検期ベースライン	62	65	64	59
	Mean	74.55	75.31	74.46	81.85
	SD	20.87	17.50	20.85	21.22
	Min	36.4	45.0	39.0	48.2
	Median	67.79	74.00	69.56	79.38
	Max	145.2	127.0	122.8	135.2
	非盲検期ベースライン	62	65	64	59
	Mean	75.69	76.75	74.97	81.90
	SD	21.65	18.88	21.54	21.65
	Min	39.5	44.0	40.0	48.5
	Median	69.49	74.50	68.85	80.70
	Max	146.1	131.5	126.1	136.1

表 2.7.6. 49-4　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

		LUR40-LUR N = 62	LUR80-LUR N = 65	LUR120-LUR N = 64	Placebo-LUR N = 59
BMI	二重盲検期ベースライン	62	65	64	59
	Mean	25.73	26.27	25.76	27.31
	SD	5.43	5.50	6.09	5.67
	Min	18.7	18.7	18.5	18.7
	Median	24.45	24.70	24.30	25.80
	Max	40.1	39.0	40.3	39.2
	非盲検期ベースライン	62	65	64	59
	Mean	26.10	26.74	25.93	27.30
	SD	5.62	5.82	6.23	5.76
	Min	18.3	18.7	18.6	18.1
	Median	24.50	25.70	24.20	26.30
	Max	42.0	40.4	40.2	40.0
人種	American Indian 又は Native Alaskan	0	0	0	0
	Asian	12 (19)	12 (18)	14 (22)	9 (15)
	Black 又は African American	20 (32)	16 (25)	20 (31)	15 (25)
	Native Hawaiian 又は Other Pacific Islander	0	0	0	0
	White	29 (47)	37 (57)	29 (45)	34 (58)
	Other	1 (2)	0	1 (2)	1 (2)

被験者数（%）、被験者の割合の分母は安全性解析対象集団とした。
添付資料 5.3.5.2.04 Table 14、Table 14.3.6.1 引用

表 2.7.6. 49-5　他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

		LUR40-LUR N = 62	LUR80-LUR N = 65	LUR120-LUR N = 64	Placebo-LUR N = 59
病型（DSM-IV）	妄想型	54 (87)	55 (85)	57 (89)	55 (93)
	解体型	3 (5)	3 (5)	1 (2)	2 (3)
	緊張型	0	0	0	0
	鑑別不能型	5 (8)	7 (11)	6 (9)	2 (3)
	残遺型	0	0	0	0
	その他	0	0	0	0
初発年齢（歳）	Mean	25.5	24.6	25.2	24.2
	SD	8.6	8.0	9.2	8.5
	Min	13	9	12	4
	Median	23.0	24.0	22.5	24.0
	Max	57	46	48	54
PANSS 合計スコア（二重盲検期ベースライン）	Mean	98.3	96.3	95.9	95.5
	SD	11.8	9.4	10.0	10.1
	Min	81	80	81	80
	Median	95.5	95.0	94.0	94.0
	Max	137	123	131	127
発症からランダム化までの期間（年）	Mean	14.8	11.2	12.4	14.2
	SD	11.0	7.9	9.9	10.4
	Min	1	1	0	1
	Median	13.5	9.0	11.0	12.0
	Max	44	31	43	36
現エピソード発症からランダム化までの期間（日）	Mean	31.8	32.7	32.8	32.8
	SD	12.3	12.7	12.2	14.4
	Min	8	9	12	9
	Median	30.5	30.0	31.0	30.0
	Max	69	62	72	68

被験者数（%）、被験者の割合の分母は安全性解析対象集団とした。
添付資料 5.3.5.2.04 Table 15、Table 14.2.1.1 引用

49.2.4 投与期間

安全性解析対象集団の投与期間を表 2.7.6. 49-6 に示した。

表 2.7.6. 49-6　投与期間（安全性解析対象集団）

		全被験者 N=250
投与期間（日）	Mean	284.3
	SD	278.9
	Min	1
	Median	154.0
	Max	690

添付資料 5.3.5.2.04 Table 14.1.6.1 引用

49.2.5 投与量

安全性解析対象集団の投与量を表 2.7.6. 49-7 に示した。

表 2.7.6. 49-7　投与量（安全性解析対象集団）

		全被験者 N=250
投与量（mg/日）	Mean	87.8
	SD	19.8
	Min	41
	Median	80.0
	Max	120

添付資料 5.3.5.2.04 Table 21 引用

49.3 有効性

49.3.1 主要評価項目

(1) PANSS 合計スコア

各評価時期のベースライン（二重盲検期及び非盲検期）からの PANSS 合計スコア変化量を表 2.7.6. 49-8 に示した。非盲検期ベースラインの PANSS 合計スコアは、いずれの群も二重盲検期ベースラインから低下していた。Month 24 の PANSS 合計スコアは、非盲検期ベースラインより著しく改善した。Month 24 の非盲検期ベースラインからの PANSS 合計スコアの変化量は LUR120-LUR 群（−14.8 ± 17.4、95% CI：−25.4, −4.3）が最も大きく、次いで LUR40-LUR 群（−14.6 ± 17.8、95% CI：−23.2, −6.1）、LUR80-LUR 群（−10.6 ± 16.3、95% CI：−18.2, −3.0）、Placebo-LUR 群（−9.7 ± 13.8、95% CI：−16.8, −2.6）であった。

表 2.7.6. 49-8　PANSS 合計スコア（安全性解析対象集団）

		LUR40-LUR N = 62	LUR80-LUR N = 65	LUR120-LUR N = 64	Placebo-LUR N = 59
二重盲検期ベースライン [a)]	n	62	65	64	59
	Mean (SD)	98.3 (11.8)	96.3 (9.4)	95.9 (10.0)	95.5 (10.1)
非盲検期ベースライン [a)]	n	62	65	64	59
	Mean (SD)	72.7 (18.0)	68.8 (14.8)	68.0 (15.6)	68.4 (17.4)
Month 24	n	19	20	13	17
	Mean (SD)	54.3 (12.8)	50.5 (12.1)	51.2 (12.4)	53.5 (13.7)
二重盲検期ベースライン [a)]	Mean (SD)	96.3 (9.9)	93.7 (6.8)	97.7 (10.8)	90.4 (5.8)
二重盲検期ベースラインからの変化量 [a)]	Mean (SD)	-41.9 (17.3)	-43.2 (13.3)	-46.5 (18.2)	-36.8 (14.5)
	95% CI	-50.3, -33.6	-49.4, -36.9	-57.5, -35.6	-44.3, -29.4
非盲検期ベースライン [a)]	Mean (SD)	68.9 (15.8)	61.1 (14.3)	66.0 (15.2)	63.2 (11.1)
非盲検期ベースラインからの変化量 [a)]	Mean (SD)	-14.6 (17.8)	-10.6 (16.3)	-14.8 (17.4)	-9.7 (13.8)
	95% CI	-23.2, -6.1	-18.2, -3.0	-25.4, -4.3	-16.8, -2.6
投与終了時（LOCF）[a)b)]	n	57	62	60	56
	Mean (SD)	73.4 (23.2)	66.8 (19.9)	66.2 (18.9)	68.8 (19.4)
二重盲検期ベースライン [a)]	Mean (SD)	98.7 (12.0)	96.6 (9.5)	96.3 (10.1)	95.3 (9.9)
二重盲検期ベースラインからの変化量 [a)]	Mean (SD)	-25.3 (21.5)	-29.8 (19.1)	-30.1 (20.8)	-26.4 (18.6)
	95% CI	-31.0, -19.6	-34.6, -24.9	-35.4, -24.7	-31.4, -21.5
非盲検期ベースライン [a)]	Mean (SD)	72.1 (18.7)	68.5 (15.0)	68.5 (15.8)	68.1 (17.7)
非盲検期ベースラインからの変化量 [a)]	Mean (SD)	1.3 (23.3)	-1.7 (19.9)	-2.3 (16.6)	0.7 (19.3)
	95% CI	-4.9, 7.5	-6.7, 3.3	-6.5, 2.0	-4.4, 5.9

a)　二重盲検期ベースラインは P3-G229 試験のランダム化の割付け日又はランダム化前直近の測定、非盲検期ベースラインは非盲検期初回投与日前直近の測定と定義した。投与終了時（LOCF）は非盲検期完了又は中止後 7 日間の最終の測定と定義した。

b)　非盲検期の有効性データがない被験者は15名であった。したがって、当該15名は投与終了時（LOCF）の集計に含まれなかった。

添付資料 5.3.5.2.04 Table 17 引用

49.3.2 副次的評価項目

(1) PANSS サブスケール別スコア

各評価時期のベースライン（二重盲検期及び非盲検期）からの PANSS サブスケール別スコア変化量を表 2.7.6. 49-9 に示した。Month 24 の PANSS 陽性症状スコアは、非盲検期ベースラインより改善した。Month 24 の非盲検期ベースラインからの PANSS 陽性症状スコアの変化量は LUR120-LUR 群（−4.4 ± 3.6、95% CI：−6.6, −2.2）が最も大きく、次いで LUR40-LUR 群（−4.3 ± 5.1、95% CI：−6.7, −1.8）、Placebo-LUR 群（−3.4 ± 4.3、95% CI：−5.6, −1.1）、LUR80-LUR 群（−3.0 ± 4.1、95% CI：−4.9, −1.0）であった。

Month 24 の PANSS 陰性症状スコアは、非盲検期ベースラインより改善した。Month 24 の非盲検期ベースラインからの PANSS 陰性症状スコアの変化量は LUR120-LUR 群（−3.6 ± 6.9、95% CI: −7.8, 0.6）が最も大きく、次いで LUR80-LUR 群（−3.1 ± 4.3、95% CI: −5.1, −1.1）、Placebo-LUR 群（−2.6 ± 4.5、95% CI：−5.0, −0.3）、LUR40-LUR 群（−2.5 ± 4.8、95% CI：−4.8, −0.2）であった。

Month 24 の PANSS 総合精神病理スコアは、非盲検期ベースラインより改善した。Month 24 の非盲検期ベースラインからの PANSS 総合精神病理スコアの変化量は LUR40-LUR 群（−7.9 ± 9.2、95% CI：−12.3, −3.5）が最も大きく、次いで LUR120-LUR 群（−6.8 ± 8.5、95% CI：−12.0, −1.7）、LUR80-LUR 群（−4.6 ± 9.3、95% CI：−8.9, −0.2）、Placebo-LUR 群（−3.7 ± 7.7、95% CI：−7.6, 0.2）であった。

表 2.7.6. 49-9　PANSS サブスケール別スコア（安全性解析対象集団）

サブスケール		陽性症状				陰性症状				総合精神病理			
		LUR40-LUR N = 62	LUR80-LUR N = 65	LUR120-LUR N = 64	Placebo-LUR N = 59	LUR40-LUR N = 62	LUR80-LUR N = 65	LUR120-LUR N = 64	Placebo-LUR N = 59	LUR40-LUR N = 62	LUR80-LUR N = 65	LUR120-LUR N = 64	Placebo-LUR N = 59
Month 24	n	19	20	13	17	19	20	13	17	19	20	13	17
	Mean (SD)	11.6 (4.6)	10.3 (3.6)	9.8 (1.8)	11.4 (3.4)	16.7 (5.1)	15.2 (5.0)	15.2 (4.4)	14.5 (4.7)	25.9 (5.5)	25.1 (6.6)	26.2 (7.4)	27.6 (8.0)
二重盲検期ベースライン a)	Mean (SD)	24.9 (4.1)	25.2 (2.4)	25.7 (4.0)	23.5 (3.6)	24.3 (3.5)	23.6 (3.7)	24.6 (4.0)	22.5 (3.1)	46.8 (5.7)	44.9 (5.0)	47.4 (5.5)	44.4 (3.7)
二重盲検期ベースラインからの変化量	Mean (SD)	-13.3 (5.6)	-14.9 (4.1)	-15.9 (5.3)	-12.1 (4.3)	-7.8 (6.1)	-8.4 (5.4)	-9.5 (5.1)	-8.0 (4.5)	-20.8 (8.1)	-19.9 (6.2)	-21.2 (9.8)	-16.7 (9.3)
	95% CI	-16.0, -10.6	-16.8, -13.0	-19.1, -12.7	-14.3, -9.9	-10.7, -4.9	-10.9, -5.9	-12.6, -6.4	-10.3, -5.7	-24.7, -16.9	-22.8, -16.9	-27.1, -15.2	-21.5, -11.9
非盲検期ベースライン a)	Mean (SD)	15.9 (4.9)	13.3 (3.7)	14.2 (3.2)	14.8 (3.9)	19.2 (3.8)	18.3 (4.9)	18.8 (5.9)	17.1 (4.0)	33.8 (8.8)	29.6 (8.3)	33.1 (7.5)	31.4 (5.8)
非盲検期ベースラインからの変化量	Mean (SD)	-4.3 (5.1)	-3.0 (4.1)	-4.4 (3.6)	-3.4 (4.3)	-2.5 (4.8)	-3.1 (4.3)	-3.6 (6.9)	-2.6 (4.5)	-7.9 (9.2)	-4.6 (9.3)	-6.8 (8.5)	-3.7 (7.7)
	95% CI	-6.7, -1.8	-4.9, -1.0	-6.6, -2.2	-5.6, -1.1	-4.8, -0.2	-5.1, -1.1	-7.8, 0.6	-5.0, -0.3	-12.3, -3.5	-8.9, -0.2	-12.0, -1.7	-7.6, 0.2

a) 二重盲検期ベースラインは P3-G229 試験のランダム化による割付け日又はランダム化前直近の測定、非盲検期ベースラインは非盲検期初回投与日前直近の測定と定義した。

添付資料 5.3.5.2.04 Table 18 引用

(2) CGI-S スコア

各評価時期のベースライン（二重盲検期及び非盲検期）からの CGI-S スコア変化量を表 2.7.6. 49-10 に示した。Month 24 の CGI-S スコアは、非盲検期ベースラインより改善した。Month 24 の非盲検期ベースラインからの CGI-S スコアの変化量は LUR120-LUR 群（−0.6 ± 0.7、95% CI：−1.0, −0.2）が最も大きく、次いで LUR40-LUR 群（−0.5 ± 0.7、95% CI：−0.9, −0.2）、LUR80-LUR 群（−0.5 ± 0.8、95% CI：−0.9, −0.1）、Placebo-LUR 群（−0.4 ± 0.7、95% CI：−0.7, 0.0）であった。

表 2.7.6. 49-10　CGI-S スコア（安全性解析対象集団）

		LUR40-LUR N = 62	LUR80-LUR N = 65	LUR120-LUR N = 64	Placebo-LUR N = 59
二重盲検期ベースライン [a)]	n	62	65	64	59
	Mean (SD)	5.0 (0.6)	5.0 (0.5)	4.9 (0.6)	4.9 (0.5)
非盲検期ベースライン [a)]	n	62	65	64	59
	Mean (SD)	3.6 (1.0)	3.4 (0.7)	3.3 (0.8)	3.5 (0.9)
Month 24	n	19	20	13	17
	Mean (SD)	2.7 (0.8)	2.5 (0.8)	2.6 (0.8)	2.8 (0.6)
二重盲検期ベースライン [a)]	Mean (SD)	4.9 (0.5)	4.9 (0.5)	5.0 (0.4)	4.8 (0.4)
二重盲検期ベースラインからの変化量 [a)]	Mean (SD)	-2.2 (0.9)	-2.4 (0.7)	-2.4 (0.8)	-2.0 (0.8)
	95% CI	-2.7, -1.8	-2.7, -2.0	-2.8, -1.9	-2.4, -1.6
非盲検期ベースライン [a)]	Mean (SD)	3.3 (0.7)	3.0 (0.5)	3.2 (0.4)	3.2 (0.6)
非盲検期ベースラインからの変化量 [a)]	Mean (SD)	-0.5 (0.7)	-0.5 (0.8)	-0.6 (0.7)	-0.4 (0.7)
	95% CI	-0.9, -0.2	-0.9, -0.1	-1.0, -0.2	-0.7, 0.0
投与終了時（LOCF）[a)b)]	n	57	62	60	56
	Mean (SD)	3.8 (1.3)	3.4 (1.2)	3.3 (1.1)	3.5 (1.0)
二重盲検期ベースライン [a)]	Mean (SD)	5.0 (0.6)	5.0 (0.5)	4.9 (0.6)	5.0 (0.5)
二重盲検期ベースラインからの変化量 [a)]	Mean (SD)	-1.2 (1.2)	-1.6 (1.1)	-1.6 (1.2)	-1.5 (1.0)
	95% CI	-1.5, -0.9	-1.9, -1.3	-1.9, -1.3	-1.7, -1.2
非盲検期ベースライン [a)]	Mean (SD)	3.6 (1.0)	3.3 (0.6)	3.3 (0.8)	3.5 (0.9)
非盲検期ベースラインからの変化量 [a)]	Mean (SD)	0.2 (1.3)	0.1 (1.1)	-0.1 (1.0)	0.0 (1.0)
	95% CI	-0.2, 0.5	-0.2, 0.3	-0.3, 0.2	-0.3, 0.3

a) 二重盲検期ベースラインは P3-G229 試験のランダム化による割付け日又はランダム化前直近の測定、非盲検期ベースラインは非盲検期初回投与日前直近の測定と定義した。投与終了時（LOCF）は非盲検期完了又は中止後 7 日間の最終の測定と定義した。

b) 非盲検期の有効性データがない被験者は15名であった。したがって、当該15名は投与終了時（LOCF）の集計に含まれなかった。

添付資料 5.3.5.2.04 Table 19 引用

49.4 安全性

49.4.1 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

非盲検期に移行し、治験薬を投与された 250 名のすべてを安全性の評価対象とした。

有害事象発現状況を表 2.7.6. 49-11 に示した。有害事象は LUR40-LUR 群では 37.5%（41/62 名）に、LUR80-LUR 群では 64.6%（42/65 名）に、LUR120-LUR 群では 65.6%（42/64 名）に、Placebo-LUR 群では 79.7%（47/59 名）に発現した。LUR80-LUR 群及び LUR120-LUR 群の各 1 名が死亡した。重篤な有害事象は、LUR40-LUR 群 11 名（17.7%）、LUR80-LUR 群 13 名（20.0%）、LUR120-LUR 群 13 名（20.3%）、Placebo-LUR 群 12 名（20.3%）に発現した。LUR40-LUR 群 13 名（21.0%）、LUR80-LUR 群 13 名（20.0%）、LUR120-LUR 群 12 名（18.8%）、Placebo-LUR 群 12 名（20.3%）が有害事象により投与を中止した。

表 2.7.6. 49-11　有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	LUR40-LUR N = 62	LUR80-LUR N = 65	LUR120-LUR N = 64	Placebo-LUR N = 59
有害事象	41 (66.1)	42 (64.6)	42 (65.6)	47 (79.7)
死亡	0	1 (1.5)	1 (1.6)	0
重篤な有害事象	11 (17.7)	13 (20.0)	13 (20.3)	12 (20.3)
中止に至った有害事象	13 (21.0)	13 (20.0)	12 (18.8)	12 (20.3)
副作用	27 (43.5)	27 (41.5)	34 (53.1)	34 (57.6)

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.2.04 Table 22、Table 28 引用

(2) 有害事象

有害事象及び副作用を表 2.7.6. 49-12 及び表 2.7.6. 49-13 に示した。発現割合が高かった有害事象は、LUR40-LUR 群では統合失調症（12.9%）、傾眠（14.5%）、頭痛（11.3%）、体重減少、アカシジア及び不眠症（各 8.1%）、LUR80-LUR 群ではアカシジア及び不眠症（各 12.3%）、統合失調症（9.2%）、悪心、嘔吐、パーキンソニズム及び傾眠（各 7.7%）、LUR120-LUR 群ではアカシジア及び統合失調症（各 14.1%）、傾眠（9.4%）、パーキンソニズム（7.8%）、Placebo-LUR 群では悪心（18.6%）、嘔吐及び不安（各 16.9%）、統合失調症（13.6%）、傾眠及びうつ病（各 11.9%）であった。

表 2.7.6. 49-12 個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC	LUR40-LUR N = 62		LUR80-LUR N = 65		LUR120-LUR N = 64		Placebo-LUR N = 59	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	41	66.1	42	64.6	42	65.6	47	79.7
血液およびリンパ系障害	2	3.2	0		0		2	3.4
貧血	0		0		0		2	3.4
鉄欠乏性貧血	1	1.6	0		0		1	1.7
好中球増加症	1	1.6	0		0		0	
心臓障害	2	3.2	1	1.5	1	1.6	6	10.2
狭心症	1	1.6	0		0		1	1.7
房室ブロック	1	1.6	0		0		0	
徐脈	0		0		0		2	3.4
脚ブロック	0		1	1.5	0		0	
左脚ブロック	0		0		1	1.6	0	
洞性徐脈	0		0		0		1	1.7
頻脈	1	1.6	0		0		3	5.1
耳および迷路障害	0		0		0		2	3.4
耳痛	0		0		0		1	1.7
回転性めまい	0		0		0		1	1.7
内分泌障害	1	1.6	0		0		1	1.7
甲状腺機能亢進症	0		0		0		1	1.7
性腺機能低下	1	1.6	0		0		0	
眼障害	2	3.2	1	1.5	1	1.6	4	6.8
眼瞼炎	1	1.6	0		0		0	
眼乾燥	0		0		1	1.6	1	1.7
眼そう痒症	1	1.6	0		0		0	
眼球回旋	0		0		0		1	1.7
眼充血	1	1.6	0		0		0	
屈折障害	0		0		0		1	1.7
霧視	0		1	1.5	0		0	
視力障害	0		0		0		1	1.7
胃腸障害	7	11.3	16	24.6	10	15.6	17	28.8
腹部不快感	0		0		0		1	1.7
腹痛	0		0		0		2	3.4
下腹部痛	0		0		0		1	1.7
上腹部痛	0		0		1	1.6	0	
便秘	1	1.6	1	1.5	1	1.6	0	
下痢	2	3.2	2	3.1	0		1	1.7

表 2.7.6. 49-12　個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC	LUR40-LUR N = 62		LUR80-LUR N = 65		LUR120-LUR N = 64		Placebo-LUR N = 59	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	41	66.1	42	64.6	42	65.6	47	79.7
口内乾燥	0		1	1.5	1	1.6	0	
消化不良	1	1.6	2	3.1	0		0	
食中毒	0		0		1	1.6	0	
胃炎	2	3.2	0		1	1.6	0	
胃食道逆流性疾患	0		0		1	1.6	0	
歯肉出血	0		1	1.5	0		0	
悪心	2	3.2	5	7.7	3	4.7	11	18.6
流涎過多	0		1	1.5	0		2	3.4
胃不快感	0		1	1.5	1	1.6	0	
歯の障害	0		1	1.5	0		0	
歯痛	1	1.6	2	3.1	1	1.6	1	1.7
嘔吐	4	6.5	5	7.7	3	4.7	10	16.9
全身障害および投与局所様態	7	11.3	7	10.8	5	7.8	7	11.9
無力症	1	1.6	1	1.5	2	3.1	2	3.4
悪寒	0		0		0		1	1.7
捻髪音	0		1	1.5	0		0	
疲労	1	1.6	2	3.1	0		1	1.7
インフルエンザ様疾患	0		1	1.5	0		0	
易刺激性	3	4.8	1	1.5	1	1.6	0	
非心臓性胸痛	0		1	1.5	0		0	
疼痛	2	3.2	0		0		2	3.4
発熱	1	1.6	1	1.5	1	1.6	3	5.1
不活発	1	1.6	0		0		0	
口渇	0		0		1	1.6	0	
肝胆道系障害	0		0		1	1.6	1	1.7
黄疸	0		0		1	1.6	1	1.7
感染症および寄生虫症								
細菌性膿瘍	1	1.6	0		0		0	
気管支炎	0		2	3.1	0		1	1.7
子宮頸管炎	1	1.6	0		0		0	
膀胱炎	0		1	1.5	1	1.6	1	1.7
耳感染	0		0		0		1	1.7
せつ	0		1	1.5	0		0	
ウイルス性胃炎	0		1	1.5	0		0	

表 2.7.6. 49-12　個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC	LUR40-LUR N = 62		LUR80-LUR N = 65		LUR120-LUR N = 64		Placebo-LUR N = 59	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	41	66.1	42	64.6	42	65.6	47	79.7
ウイルス性胃腸炎	1	1.6	0		0		0	
感染性肝炎	0		0		1	1.6	0	
麦粒腫	1	1.6	0		0		0	
インフルエンザ	0		1	1.5	2	3.1	1	1.7
鼻咽頭炎	2	3.2	2	3.1	1	1.6	4	6.8
爪真菌症	0		0		1	1.6	0	
外耳炎	0		0		0		1	1.7
骨盤内炎症性疾患	0		1	1.5	0		0	
肺炎	1	1.6	0		0		0	
急性腎盂腎炎	1	1.6	0		0		0	
鼻炎	0		2	3.1	1	1.6	0	
上気道感染	2	3.2	1	1.5	1	1.6	1	1.7
尿路感染	0		0		0		2	3.4
細菌性膣炎	0		1	1.5	0		0	
ウイルス感染	0		0		0		1	1.7
ウイルス性上気道感染	1	1.6	0		0		0	
外陰膣真菌感染	0		0		1	1.6	0	
傷害、中毒および処置合併症	1	1.6	4	6.2	6	9.4	3	5.1
挫傷	1	1.6	0		1	1.6	0	
擦過傷	0		0		0		1	1.7
転倒・転落	1	1.6	2	3.1	0		2	3.4
足骨折	0		0		1	1.6	0	
上腕骨骨折	0		1	1.5	0		0	
企図的過量投与	0		0		1	1.6	0	
関節捻挫	0		0		1	1.6	0	
筋挫傷	0		0		0		1	1.7
開放骨折	0		0		1	1.6	0	
橈骨骨折	0		0		1	1.6	0	
交通事故	0		0		1	1.6	0	
熱傷	0		1	1.5	0		1	1.7
歯牙破折	0		1	1.5	0		0	
外傷性脳損傷	0		0		1	1.6	0	

表 2.7.6. 49-12　個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC	LUR40-LUR N = 62		LUR80-LUR N = 65		LUR120-LUR N = 64		Placebo-LUR N = 59	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	41	66.1	42	64.6	42	65.6	47	79.7
臨床検査	12	19.4	11	16.9	8	12.5	13	22.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0		1	1.5	1	1.6	1	1.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		1	1.5	1	1.6	1	1.7
尿中細菌検出	0		0		1	1.6	2	3.4
好塩基球数増加	0		1	1.5	0		0	
血中ビリルビン増加	0		0		1	1.6	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1.6	0		1	1.6	0	
血中クレアチニン増加	0		0		0		1	1.7
血中乳酸脱水素酵素増加	0		0		1	1.6	0	
血中カリウム増加	0		0		0		1	1.7
血圧低下	0		0		0		1	1.7
拡張期血圧上昇	1	1.6	0		0		0	
血圧上昇	0		0		0		1	1.7
血中トリグリセリド増加	1	1.6	1	1.5	0		1	1.7
ボディ・マス・インデックス増加	0		0		0		1	1.7
体温上昇	0		1	1.5	0		0	
薬物スクリーニング陽性	0		1	1.5	0		0	
心電図 QT 延長	1	1.6	0		0		0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	1.5	0		0	
ヘモグロビン減少	0		1	1.5	0		0	
好中球数減少	0		0		1	1.6	0	
QRS 軸異常	0		0		1	1.6	0	
尿中赤血球陽性	0		0		1	1.6	0	
尿検査異常	1	1.6	0		0		0	
尿中白血球エステラーゼ陽性	0		0		1	1.6	0	
体重減少	5	8.1	2	3.1	3	4.7	5	8.5
体重増加	1	1.6	4	6.2	3	4.7	4	6.8
白血球数減少	0		0		1	1.6	0	
白血球数増加	1	1.6	0		0		1	1.7
尿中白血球陽性	0		0		1	1.6	0	

表 2.7.6. 49-12　個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC	LUR40-LUR N = 62		LUR80-LUR N = 65		LUR120-LUR N = 64		Placebo-LUR N = 59	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	41	66.1	42	64.6	42	65.6	47	79.7
代謝および栄養障害	4	6.5	9	13.8	3	4.7	6	10.2
食欲不振	1	1.6	1	1.5	0		0	
食欲減退	0		4	6.2	1	1.6	2	3.4
脱水	0		1	1.5	0		1	1.7
糖尿病	0		0		0		1	1.7
高コレステロール血症	0		1	1.5	0		0	
高血糖	0		0		1	1.6	0	
高脂血症	0		0		0		1	1.7
高トリグリセリド血症	0		1	1.5	0		1	1.7
低カリウム血症	1	1.6	0		0		0	
食欲亢進	1	1.6	2	3.1	0		1	1.7
代謝症候群	1	1.6	0		0		0	
ビタミン D 欠乏	0		0		1	1.6	0	
筋骨格系および結合組織障害	1	1.6	6	9.2	5	7.8	7	11.9
関節痛	1	1.6	0		0		1	1.7
背部痛	0		1	1.5	1	1.6	0	
筋固縮	0		0		1	1.6	0	
筋緊張	0		0		1	1.6	0	
筋骨格系胸痛	0		0		0		1	1.7
筋骨格痛	0		1	1.5	0		1	1.7
筋骨格硬直	1	1.6	1	1.5	0		2	3.4
筋肉痛	0		0		0		2	3.4
骨減少症	0		0		1	1.6	0	
四肢痛	0		2	3.1	2	3.1	0	
斜頸	0		0		0		1	1.7
開口障害	0		1	1.5	0		0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	3.2	0		0		1	1.7
脂肪腫	1	1.6	0		0		0	
子宮平滑筋腫	1	1.6	0		0		1	1.7

表 2.7.6. 49-12 個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC	LUR40-LUR N = 62		LUR80-LUR N = 65		LUR120-LUR N = 64		Placebo-LUR N = 59	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	41	66.1	42	64.6	42	65.6	47	79.7
神経系障害	22	35.5	19	29.2	24	37.5	22	37.3
アカシジア	5	8.1	8	12.3	9	14.1	5	8.5
運動緩慢	1	1.6	1	1.5	1	1.6	0	
歯車様固縮	0		0		0		1	1.7
浮動性めまい	0		3	4.6	2	3.1	4	6.8
よだれ	1	1.6	0		1	1.6	1	1.7
構語障害	0		0		1	1.6	0	
ジスキネジー	0		0		1	1.6	2	3.4
ジストニー	1	1.6	0		2	3.1	1	1.7
頭痛	7	11.3	3	4.6	2	3.1	3	5.1
感覚鈍麻	0		1	1.5	0		0	
仮面状顔貌	0		0		0		1	1.7
錯感覚	0		0		0		1	1.7
パーキンソニズム	4	6.5	5	7.7	5	7.8	2	3.4
下肢静止不能症候群	0		0		1	1.6	0	
鎮静	0		2	3.1	3	4.7	4	6.8
副鼻腔炎に伴う頭痛	0		0		0		1	1.7
傾眠	9	14.5	5	7.7	6	9.4	7	11.9
失神	0		0		0		1	1.7
遅発性ジスキネジー	0		0		1	1.6	2	3.4
振戦	2	3.2	2	3.1	1	1.6	1	1.7
妊娠、産褥および周産期の状態	1	1.6	0		0		0	
妊娠	1	1.6	0		0		0	
精神障害	18	29.0	22	33.8	19	29.7	24	40.7
急性精神病	0		1	1.5	0		0	
激越	1	1.6	0		1	1.6	1	1.7
不安	4	6.5	4	6.2	1	1.6	10	16.9
歯ぎしり	0		0		0		1	1.7
妄想	1	1.6	0		0		0	
抑うつ気分	2	3.2	0		0		0	
うつ病	1	1.6	1	1.5	1	1.6	7	11.9
抑うつ症状	0		2	3.1	1	1.6	0	
幻聴	1	1.6	0		0		0	
不眠症	5	8.1	8	12.3	3	4.7	4	6.8

表 2.7.6. 49-12　個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC	LUR40-LUR N = 62		LUR80-LUR N = 65		LUR120-LUR N = 64		Placebo-LUR N = 59	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	41	66.1	42	64.6	42	65.6	47	79.7
気分変化	1	1.6	0		0		0	
強迫反すう症	0		1	1.5	0		0	
パニック発作	0		1	1.5	0		0	
妄想症	0		0		1	1.6	1	1.7
早漏	1	1.6	1	1.5	0		0	
精神病性障害	2	3.2	3	4.6	3	4.7	4	6.8
統合失調症	8	12.9	6	9.2	9	14.1	8	13.6
統合失調症、妄想型	0		0		0		1	1.7
睡眠障害	0		0		2	3.1	1	1.7
身体妄想	0		1	1.5	0		0	
自殺企図	0		0		1	1.6	1	1.7
疑い深さ	0		1	1.5	0		0	
腎および尿路障害	0		0		1	1.6	1	1.7
頻尿	0		0		1	1.6	0	
尿失禁	0		0		0		1	1.7
生殖系および乳房障害	3	4.8	2	3.1	4	6.3	2	3.4
無月経	1	1.6	1	1.5	1	1.6	0	
良性前立腺肥大症	0		0		0		1	1.7
乳房痛	0		0		1	1.6	0	
子宮頚管ポリープ	1	1.6	0		0		0	
機能障害性子宮出血	0		0		0		1	1.7
性器出血	0		0		1	1.6	0	
機能性子宮出血	0		0		0		1	1.7
月経遅延	0		0		2	3.1	0	
不規則月経	1	1.6	0		0		0	
月経前症候群	0		1	1.5	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	6.5	4	6.2	3	4.7	5	8.5
アレルギー性副鼻腔炎	0		0		1	1.6	0	
慢性閉塞性肺疾患	1	1.6	0		0		0	
咳嗽	0		2	3.1	1	1.6	1	1.7
鼻出血	0		1	1.5	0		0	
喀血	0		0		0		1	1.7
鼻閉	0		1	1.5	0		1	1.7
口腔咽頭痛	1	1.6	0		1	1.6	0	

表 2.7.6. 49-12　個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC	LUR40-LUR N = 62		LUR80-LUR N = 65		LUR120-LUR N = 64		Placebo-LUR N = 59	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	41	66.1	42	64.6	42	65.6	47	79.7
肺臓炎	0		1	1.5	0		0	
気道うっ血	0		0		0		1	1.7
アレルギー性鼻炎	0		0		0		1	1.7
鼻漏	1	1.6	0		0		0	
くしゃみ	1	1.6	0		0		0	
喘鳴	1	1.6	0		0		1	1.7
皮膚および皮下組織障害	1	1.6	2	3.1	1	1.6	2	3.4
皮膚炎	0		0		0		1	1.7
接触性皮膚炎	1	1.6	0		0		0	
多汗症	0		1	1.5	0		1	1.7
神経皮膚炎	0		0		0		1	1.7
痒疹	0		0		0		1	1.7
そう痒症	0		1	1.5	1	1.6	0	
発疹	0		0		1	1.6	0	
蕁麻疹	0		0		0		1	1.7
血管障害	2	3.2	2	3.1	1	1.6	5	8.5
ほてり	0		0		0		1	1.7
高血圧	1	1.6	2	3.1	0		3	5.1
低血圧	0		0		0		1	1.7
起立性低血圧	1	1.6	0		1	1.6	2	3.4

MedDRA/J ver. 11.1
添付資料 5.3.5.2.04 Table 14.3.1.2 引用

表 2.7.6. 49-13 個々の副作用の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC	LUR40-LUR N = 62		LUR80-LUR N = 65		LUR120-LUR N = 64		Placebo-LUR N = 59	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	27	43.5	27	41.5	34	53.1	34	57.6
血液およびリンパ系障害	0		0		0		1	1.7
貧血	0		0		0		1	1.7
鉄欠乏性貧血	0		0		0		1	1.7
心臓障害	0		1	1.5	1	1.6	5	8.5
徐脈	0		0		0		2	3.4
脚ブロック	0		1	1.5	0		0	
左脚ブロック	0		0		1	1.6	0	
洞性徐脈	0		0		0		1	1.7
頻脈	0		0		0		2	3.4
耳および迷路障害	0		0		0		1	1.7
耳痛	0		0		0		1	1.7
眼障害	0		1	1.5	0		2	3.4
眼乾燥	0		0		0		1	1.7
眼球回旋	0		0		0		1	1.7
霧視	0		1	1.5	0		0	
胃腸障害	4	6.5	6	9.2	5	7.8	10	16.9
腹痛	0		0		0		1	1.7
便秘	1	1.6	0		0		0	
下痢	1	1.6	0		0		0	
口内乾燥	0		1	1.5	0		0	
消化不良	1	1.6	0		0		0	
胃炎	2	3.2	0		1	1.6	0	
悪心	1	1.6	4	6.2	3	4.7	6	10.2
流涎過多	0		1	1.5	0		2	3.4
胃不快感	0		1	1.5	0		0	
嘔吐	2	3.2	2	3.1	1	1.6	4	6.8

表 2.7.6. 49-13 個々の副作用の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC	LUR40-LUR N = 62		LUR80-LUR N = 65		LUR120-LUR N = 64		Placebo-LUR N = 59	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	27	43.5	27	41.5	34	53.1	34	57.6
全身障害および投与局所様態	3	4.8	4	6.2	2	3.1	5	8.5
無力症	0		1	1.5	0		1	1.7
悪寒	0		0		0		1	1.7
疲労	1	1.6	2	3.1	0		1	1.7
易刺激性	1	1.6	1	1.5	1	1.6	0	
疼痛	0		0		0		2	3.4
発熱	1	1.6	0		0		1	1.7
不活発	1	1.6	0		0		0	
口渇	0		0		1	1.6	0	
肝胆道系障害	0		0		0		1	1.7
黄疸	0		0		0		1	1.7
感染症および寄生虫症	0		1	1.5	1	1.6	0	
せつ	0		1	1.5	0		0	
インフルエンザ	0		0		1	1.6	0	
傷害、中毒および処置合併症	0		0		1	1.6	0	
開放骨折	0		0		1	1.6	0	
臨床検査	7	11.3	6	9.2	5	7.8	11	18.6
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0		1	1.5	1	1.6	1	1.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		1	1.5	1	1.6	1	1.7
好塩基球数増加	0		1	1.5	0		0	
血中ビリルビン増加	0		0		1	1.6	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		1	1.6	0	
血中乳酸脱水素酵素増加	0		0		1	1.6	0	
血圧上昇	0		0		0		1	1.7
血中トリグリセリド増加	1	1.6	1	1.5	0		1	1.7
ボディ・マス・インデックス増加	0		0		0		1	1.7
体温上昇	0		1	1.5	0		0	
心電図 QT 延長	1	1.6	0		0		0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	1.5	0		0	
尿検査異常	1	1.6	0		0		0	
体重減少	3	4.8	0		1	1.6	4	6.8

表 2.7.6. 49-13　個々の副作用の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC	LUR40-LUR N = 62		LUR80-LUR N = 65		LUR120-LUR N = 64		Placebo-LUR N = 59	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	27	43.5	27	41.5	34	53.1	34	57.6
体重増加	1	1.6	3	4.6	3	4.7	4	6.8
白血球数増加	0		0		0		1	1.7
代謝および栄養障害	1	1.6	4	6.2	1	1.6	5	8.5
食欲不振	0		1	1.5	0		0	
食欲減退	0		1	1.5	1	1.6	2	3.4
脱水	0		0		0		1	1.7
高脂血症	0		0		0		1	1.7
高トリグリセリド血症	0		0		0		1	1.7
食欲亢進	1	1.6	2	3.1	0		1	1.7
筋骨格系および結合組織障害	1	1.6	1	1.5	3	4.7	2	3.4
筋固縮	0		0		1	1.6	0	
筋緊張	0		0		1	1.6	0	
筋骨格硬直	1	1.6	1	1.5	0		1	1.7
骨減少症	0		0		1	1.6	0	
四肢痛	0		0		1	1.6	0	
斜頸	0		0		0		1	1.7
神経系障害	19	30.6	19	29.2	20	31.3	18	30.5
アカシジア	4	6.5	8	12.3	8	12.5	5	8.5
運動緩慢	1	1.6	1	1.5	1	1.6	0	
歯車様固縮	0		0		0		1	1.7
浮動性めまい	0		3	4.6	1	1.6	2	3.4
よだれ	1	1.6	0		1	1.6	1	1.7
構語障害	0		0		1	1.6	0	
ジスキネジー	0		0		1	1.6	2	3.4
ジストニー	1	1.6	0		2	3.1	1	1.7
頭痛	3	4.8	2	3.1	1	1.6	1	1.7
仮面状顔貌	0		0		0		1	1.7
錯感覚	0		0		0		0	
パーキンソニズム	4	6.5	5	7.7	5	7.8	2	3.4
鎮静	0		2	3.1	3	4.7	2	3.4
傾眠	8	12.9	5	7.7	6	9.4	6	10.2
遅発性ジスキネジー	0		0		1	1.6	1	1.7
振戦	2	3.2	1	1.5	1	1.6	1	1.7

表 2.7.6. 49-13　個々の副作用の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC	LUR40-LUR N = 62		LUR80-LUR N = 65		LUR120-LUR N = 64		Placebo-LUR N = 59	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	27	43.5	27	41.5	34	53.1	34	57.6
精神障害	8	12.9	10	15.4	10	15.6	8	13.6
激越	1	1.6	0		1	1.6	0	
不安	2	3.2	2	3.1	0		1	1.7
歯ぎしり	0		0		0		1	1.7
うつ病	0		1	1.5	0		2	3.4
抑うつ症状	0		0		1	1.6	0	
不眠症	4	6.5	3	4.6	2	3.1	3	5.1
早漏	1	1.6	1	1.5	0		0	
精神病性障害	0		0		2	3.1	1	1.7
統合失調症	3	4.8	3	4.6	4	6.3	1	1.7
睡眠障害	0		0		1	1.6	0	
疑い深さ	0		1	1.5	0		0	
腎および尿路障害	0		0		1	1.6	1	1.7
頻尿	0		0		1	1.6	0	
尿失禁	0		0		0		1	1.7
生殖系および乳房障害	2	3.2	0		3	4.7	0	
無月経	1	1.6	0		1	1.6	0	
月経遅延	0		0		2	3.1	0	
不規則月経	1	1.6	0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1.6	0		1	1.6	1	1.7
喀血	0		0		0		1	1.7
口腔咽頭痛	0		0		1	1.6	0	
喘鳴	1	1.6	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	0		1	1.5	0		0	
多汗症	0		1	1.5	0		0	
血管障害	1	1.6	0		1	1.6	1	1.7
高血圧	0		0		0		1	1.7
起立性低血圧	1	1.6	0		1	1.6	1	1.7

MedDRA/J ver. 11.1
添付資料 5.3.5.2.04 Table 14.3.1.6 引用

錐体外路系有害事象を表 2.7.6. 49-14 に示した。錐体外路系有害事象の発現割合は LUR40-LUR 群 17.7%、LUR80-LUR 群 20.0%、LUR120-LUR 群 23.4%及び Placebo-LUR 群 15.3%であった。

発現割合が高かった錐体外路系有害事象は、いずれの投与群もアカシジアであり、LUR40-LUR 群 8.1%、LUR80-LUR 群 12.3%、LUR120-LUR 群 14.1%、Placebo-LUR 群 8.5%であった。アカシジアとパーキンソニズムの発現割合とルラシドンの投与量との関連は認められなかった。

表 2.7.6. 49-14　錐体外路系有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

	LUR40-LUR N = 62		LUR80-LUR N = 65		LUR120-LUR N = 64		Placebo-LUR N = 59	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	11	17.7	13	20.0	15	23.4	9	15.3
アカシジア	5	8.1	8	12.3	9	14.1	5	8.5
運動緩慢	1	1.6	1	1.5	1	1.6	0	
歯車様固縮	0		0		0		1	1.7
よだれ	1	1.6	0		1	1.6	1	1.7
ジストニー	1	1.6	0		2	3.1	1	1.7
仮面状顔貌	0		0		0		1	1.7
筋固縮	0		0		1	1.6	0	
パーキンソニズム	4	6.5	5	7.7	5	7.8	2	3.4
斜頸	0		0		0		1	1.7
振戦	2	3.2	2	3.1	1	1.6	1	1.7
開口障害	0		1	1.5	0		0	

MedDRA/J ver. 11.1
添付資料 5.3.5.2.04 Table 14.3.1.7 引用

(3) **死亡**

死亡した被験者は 2 名であった。LUR120-LUR 群の 1 名が外傷性脳損傷、LUR80-LUR 群の 1 名が熱傷により死亡した。治験薬との関連性は「関連なし」及び「多分関連なし」と判断された。詳細を 2.7.6 別添に示した。

(4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、LUR40-LUR 群 11 名、LUR80-LUR 群 13 名、LUR120-LUR 群 13 名、Placebo-LUR 群 12 名に発現した。詳細を 2.7.6 別添に示した。

表 2.7.6. 49-15　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

被験者番号	投与量 (mg)	年齢/性別	有害事象 (PT)	発現日 [a]（日）(最終投与後の日数)	関連性
[redacted]	LUR (40)	女/2[redacted]歳	統合失調症	165	関連なし
[redacted]	LUR (40)	男/2[redacted]歳	統合失調症	201 (1)	多分関連あり
[redacted]	LUR (40)	男/2[redacted]歳	気管支炎	202 (2)	多分関連なし
[redacted]	LUR (40)	男/2[redacted]歳	黄疸	15	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR (40)	女/6[redacted]歳	足骨折	187	多分関連なし
[redacted]	LUR (40)	女/6[redacted]歳	統合失調症	281	多分関連なし
[redacted]	LUR (40)	女/2[redacted]歳	統合失調症	68 (4)	多分関連あり
[redacted]	LUR (40)	男/4[redacted]歳	統合失調症	324	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR (40)	男/4[redacted]歳	統合失調症	52 (1)	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR (40)	男/3[redacted]歳	アカシジア	7	関連あり
[redacted]	LUR (40)	女/3[redacted]歳	統合失調症	93	関連なし
[redacted]	LUR (80)	男/3[redacted]歳	ウイルス性胃炎	518	関連なし
[redacted]	LUR (80)	男/4[redacted]歳	上腕骨骨折	500	関連なし
[redacted]	LUR (80)	男/5[redacted]歳	狭心症	8	関連なし
[redacted]	LUR (80)	男/5[redacted]歳	精神病性障害	26	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR (80)	男/5[redacted]歳	精神病性障害	42 (1)	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR (80)	男/2[redacted]歳	精神病性障害	420	関連なし
[redacted]	LUR (80)	男/3[redacted]歳	アカシジア	427 (1)	関連あり
[redacted]	LUR (80)	男/2[redacted]歳	妄想症	121	関連なし
[redacted]	LUR (80)	女/3[redacted]歳	精神病性障害	131	関連なし
[redacted]	LUR (80)	男/4[redacted]歳	外傷性脳損傷	460 (7)	関連なし
[redacted]	LUR (80)	男/3[redacted]歳	統合失調症	7 (1)	多分関連なし
[redacted]	LUR (80)	男/5[redacted]歳	慢性閉塞性肺疾患	4 (1)	関連なし
[redacted]	LUR (80)	男/4[redacted]歳	統合失調症	427	関連なし
[redacted]	LUR (80)	男/3[redacted]歳	精神病性障害	30 (2)	関連なし
[redacted]	LUR (80)	女/3[redacted]歳	開放骨折	438	関連あるかもしれない

表 2.7.6. 49-15　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

被験者番号	投与量 (mg)	年齢/性別	有害事象 (PT)	発現日 [a]（日）(最終投与後の日数)	関連性
[redacted]	LUR (80)	女/4[redacted]歳	熱傷	39	多分関連なし
[redacted]	LUR (80)	男/3[redacted]歳	急性精神病	80	多分関連なし
[redacted]	LUR (80)	男/2[redacted]歳	感染性肝炎	48 (4)	多分関連なし
[redacted]	LUR (80)	女/3[redacted]歳	統合失調症	513	多分関連なし
[redacted]	LUR (80)	男/2[redacted]歳	自殺企図	23	多分関連なし
[redacted]	LUR (80)	男/2[redacted]歳	統合失調症	24 (1)	関連なし
[redacted]	LUR (80)	女/6[redacted]歳	橈骨骨折	406	多分関連なし
[redacted]	LUR (80)	男/3[redacted]歳	統合失調症	25	関連あり
[redacted]	LUR (80)	女/3[redacted]歳	統合失調症	28 (1)	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR (80)	女/3[redacted]歳	統合失調症	263	関連なし
[redacted]	LUR (80)	女/3[redacted]歳	統合失調症	2 (1)	関連なし
[redacted]	LUR (80)	男/3[redacted]歳	統合失調症	12 (1)	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR (80)	女/3[redacted]歳	企図的過量投与	132	関連なし
[redacted]	LUR (120)	男/4[redacted]歳	統合失調症	133	関連なし
[redacted]	LUR (120)	男/5[redacted]歳	筋骨格系胸痛	287	多分関連なし
[redacted]	LUR (120)	女/4[redacted]歳	統合失調症、妄想型	419	多分関連なし
[redacted]	LUR (120)	男/3[redacted]歳	精神病性障害	49	関連なし
[redacted]	LUR (120)	男/3[redacted]歳	精神病性障害	162 (1)	関連なし
[redacted]	LUR (120)	男/5[redacted]歳	妄想	170 (1)	関連なし
[redacted]	LUR (120)	男/4[redacted]歳	統合失調症	19	関連なし
[redacted]	LUR (120)	男/2[redacted]歳	統合失調症	515 (2)	関連なし
[redacted]	LUR (120)	男/2[redacted]歳	統合失調症	378 (4)	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR (120)	女/6[redacted]歳	統合失調症	41 (1)	関連なし
[redacted]	LUR (120)	男/5[redacted]歳	精神病性障害	67 (2)	多分関連なし
[redacted]	LUR (120)	女/3[redacted]歳	運動緩慢	52	関連あり
[redacted]	LUR (120)	女/3[redacted]歳	よだれ	52	関連あり
[redacted]	LUR (120)	女/3[redacted]歳	パーキンソニズム	52	関連あり
[redacted]	LUR (120)	女/3[redacted]歳	パーキンソニズム	52	関連あり
[redacted]	LUR (120)	女/3[redacted]歳	統合失調症	47	多分関連なし
[redacted]	LUR (120)	男/2[redacted]歳	統合失調症	22	多分関連なし

表 2.7.6. 49-15　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

被験者番号	投与量 (mg)	年齢/性別	有害事象 (PT)	発現日 a)（日）(最終投与後の日数)	関連性
[redacted]	LUR (120)	女/2[redacted]歳	統合失調症	193 (1)	多分関連なし
[redacted]	LUR (120)	男/2[redacted]歳	統合失調症	297 (6)	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR (120)	男/4[redacted]歳	統合失調症	20	多分関連なし

a) 継続期の投与開始日を 1 日目とした。
添付資料 5.3.5.2.04 Table 27、Table 14.3.2.4 引用

49.4.2 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. 49-16 に示した。投与終了時（LOCF）のプロラクチンは、女性では LUR80-LUR 群で最も大幅に非盲検期ベースラインから低下し、LUR120-LUR 群でも低下した。LUR40-LUR 群及び Placebo-LUR 群は非盲検期ベースラインから上昇した。男性では、LUR120-LUR 群、LUR80-LUR 群、LUR40-LUR 群で非盲検期ベースラインから低下したが、変化量は小さかった。

プロラクチン上昇による治験薬の投与中止はなかった。

表 2.7.6. 49-16　プロラクチン（ng/mL）の推移（LOCF）（安全性解析対象集団）

	LUR40-LUR N = 62		LUR80-LUR N = 65		LUR120-LUR N = 64		Placebo-LUR N = 59	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
全体								
投与終了時（LOCF）[a)]								
二重盲検期ベースライン[a)]	55	14.23 (19.29)	55	16.27 (17.97)	56	10.96 (9.78)	52	13.96 (13.75)
二重盲検期ベースラインからの変化量[a)]		0.73 (23.26)		-1.84 (17.30)		5.26 (21.41)		0.93 (16.16)
非盲検期ベースライン[a)]	55	10.56 (15.09)	55	23.20 (28.60)	56	20.76 (24.35)	52	9.31 (7.10)
非盲検期ベースラインからの変化量[a)]		4.40 (23.95)		-8.77 (29.21)		-4.55 (30.90)		5.58 (16.47)
男								
投与終了時（LOCF）[a)]								
二重盲検期ベースライン[a)]	30	11.28 (12.85)	32	10.47 (9.89)	39	8.77 (5.50)	37	11.45 (9.40)
二重盲検期ベースラインからの変化量[a)]		-2.19 (14.77)		-0.37 (12.16)		0.63 (11.63)		1.31 (13.79)
非盲検期ベースライン[a)]	30	11.55 (19.22)	32	13.90 (19.76)	39	13.58 (14.74)	37	9.22 (7.95)
非盲検期ベースラインからの変化量[a)]		-2.46 (21.70)		-3.81 (22.07)		-4.19 (17.56)		3.54 (11.32)
女								
投与終了時（LOCF）[a)]								
二重盲検期ベースライン[a)]	25	17.77 (24.78)	23	24.34 (23.18)	17	15.98 (14.77)	15	20.15 (20.10)
二重盲検期ベースラインからの変化量[a)]		4.24 (30.49)		-3.88 (22.79)		15.87 (32.90)		-0.02 (21.47)
非盲検期ベースライン[a)]	25	9.37 (7.96)	23	36.13 (34.02)	17	37.22 (33.29)	15	9.53 (4.56)
非盲検期ベースラインからの変化量[a)]		12.63 (24.33)		-15.67 (36.38)		-5.37 (50.48)		10.59 (24.91)

a) 二重盲検期ベースラインは P3-G229 試験のランダム化の割付け日又はランダム化前直近の測定、非盲検期ベースラインは非盲検期初回投与日前直近の測定と定義した。投与終了時（LOCF）は非盲検期完了又は中止後 7 日間の最終の測定と定義した。

添付資料 5.3.5.2.04 Table 29 引用

プロラクチン以外の臨床検査項目については、脂質代謝に関連する総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリドに臨床的に意味のある変動は見られなかった。耐糖能に関連する HbA1c 及び空腹時血糖の変動は小さかった。その他の項目に特に変動はみられなかった。

また、バイタルサイン（脈拍、血圧及び体温）に特に変動はみられず安定していた。体重及び BMI については、臨床的に意味のある変動はみられなかった。12 誘導心電図では、ルラシドンと心電図異常との関連性は認められなかった。

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

投与終了時の AIMS、BAS、SAS の非盲検期ベースラインからの変化量はほとんどなく、それぞれ 0.1、0.1 及び 0.01 であった。

49.5 まとめ

統合失調症患者を対象に、ルラシドン 40、80 又は 120 mg/日又はプラセボを二重盲検下で 6 週間投与後、ルラシドン 40～120 mg/日を非盲検下で 22 ヵ月間投与したときの長期安全性及び忍容性並びに有効性を評価した。251 名が本治験に移行し、250 名が安全性解析対象集団となった。

- Month 24 の PANSS 合計スコアは、非盲検期ベースラインより著しく改善した。Month 24 の非盲検期ベースラインからの PANSS 合計スコアの変化量は LUR120-LUR 群が −14.8 ± 17.4、LUR40-LUR 群が−14.6 ± 17.8、LUR80-LUR 群が−10.6 ± 16.3、Placebo-LUR 群が−9.7 ± 13.8 であった。
- Month 24 の CGI-S スコアは、非盲検期ベースラインより改善した。Month 24 の非盲検期ベースラインからの CGI-S スコアの変化量は LUR120-LUR 群が−0.6 ± 0.7、LUR40-LUR 群が−0.5 ± 0.7、LUR80-LUR 群が−0.5 ± 0.8、Placebo-LUR 群が−0.4 ± 0.7 であった。
- 有害事象の発現割合は LUR40-LUR 群で 66.1%、LUR80-LUR 群で 64.6%、LUR120-LUR 群で 65.6%、Placebo-LUR 群で 79.7%であった。死亡は LUR80-LUR 群及び LUR120-LUR 群の各 1 名に認められた。重篤な有害事象は、LUR40-LUR 群 11 名（17.7%）、LUR80-LUR 群 13 名（20.0%）、LUR120-LUR 群 13 名（20.3%）、Placebo-LUR 群 12 名（20.3%）に発現した。LUR40-LUR 群 13 名（21.0%）、LUR80-LUR 群 13 名（20.0%）、LUR120-LUR 群 12 名（18.8%）、Placebo-LUR 群 12 名（20.3%）が有害事象により投与を中止した。
- 錐体外路系有害事象の発現割合は LUR40-LUR 群 17.7%、LUR80-LUR 群 20.0%、LUR120-LUR 群 23.4%及び Placebo-LUR 群 15.3%であった。発現割合が高かった錐体外路系有害事象は、いずれの投与群もアカシジアであり、LUR40-LUR 群 8.1%、LUR80-LUR 群 12.3%、LUR120-LUR 群 14.1%、Placebo-LUR 群 8.5%であった。

- Month 24 及び投与終了時（LOCF）のプロラクチンは、女性では LUR120-LUR 群で最も大幅に非盲検期ベースラインから低下し、LUR80-LUR 群でも低下した。LUR40-LUR 群及び Placebo-LUR 群は非盲検期ベースラインから上昇した。男性では、非盲検期ベースラインから低下したが、変化量は小さかった。
- 脂質代謝に関連する総コレステロール､HDL コレステロール､LDL コレステロール、トリグリセリドに臨床的に意味のある変動は見られなかった。
- 耐糖能に関連する HbA1c 及び空腹時血糖の変動は小さかった。
- その他の臨床検査項目に特に変動はみられなかった。
- バイタルサイン及びその他の項目では、ルラシドンの臨床的に関連のある影響は認められなかった。
- 錐体外路症状の指標である AIMS、BAS、SAS については、投与終了時（LOCF）の AIMS、BAS、SAS のいずれも変化はないか、軽度であった。

50. 海外 P3（Pearl#2）継続長期試験（P3E-G231）

参考資料 5.3.5.2.05-S

50.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。海外 P3（Pearl#2）試験（P3-G231）を完了し同意を得られた被験者が本治験に移行した。

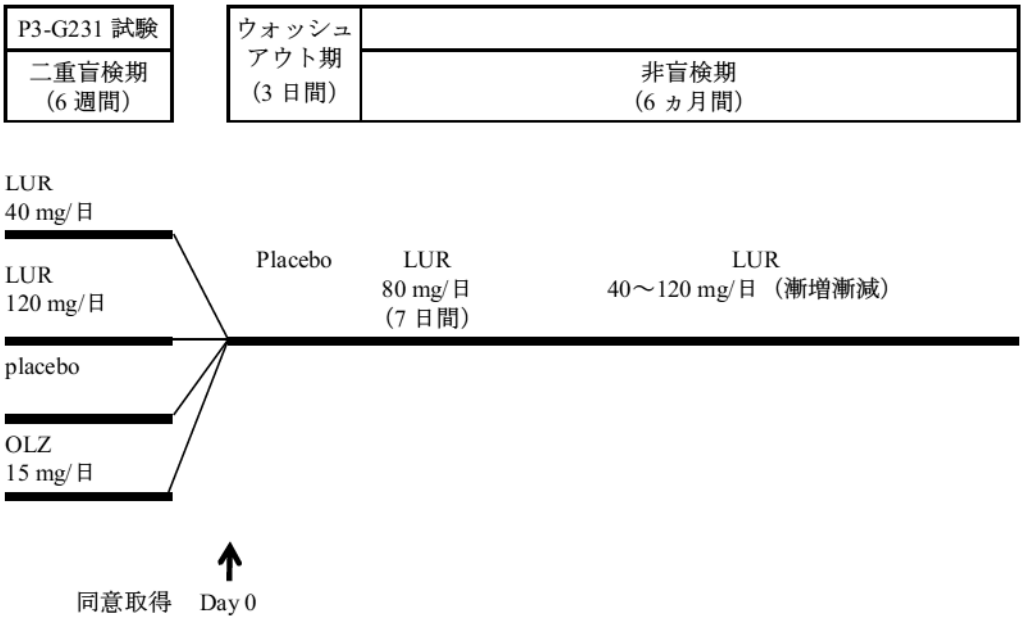
試験の目的

統合失調症患者にルラシドン 40～120 mg/日（漸増漸減）を長期投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

多施設共同、オープン

図 2.7.6. 50-1　治験のフローチャート



(1) ウォッシュアウト期（3 日間）

P3-G231 試験でルラシドン 40、120 mg/日、プラセボ又はオランザピン 15 mg/日を 6 週間投与された被験者に、単盲検下でプラセボを 3 日間投与した。

(2) 非盲検期（6 ヵ月間）

非盲検下でルラシドンを 6 ヵ月間投与した。P3-G231 試験で割り付けられた投与群にかかわらず、ルラシドン 80 mg/日を 7 日間投与し、以降は治験担当医師の判断により 40～120 mg/日で投与量を調節した。投与量調節は 4 回までとした。

対象

P3-G231 試験（Week 6：Visit 10）を完了した統合失調症患者

【選択基準】

1) 本人から治験参加への文書による同意が得られた者
2) 18～75 歳（同意取得日の年齢）の者
3) DSM-IV 診断基準で統合失調症［精神疾患簡易構造化面接法及び問診による分類で解体型（295.10）、妄想型（295.30）及び鑑別不能型（295.90）など］と診断された者。治療の有無にかかわらず、罹病期間が 1 年以上の者。
4) 精神症状の急性増悪（2 ヵ月以内）を認め、ベースライン（病歴）から身体機能の著しい増悪を認めた者、又は、スクリーニング検査直前 2 週間以内に精神症状の急性増悪を理由に入院した者。なお、入院理由が急性の再発以外など急性増悪と関連しない理由で 2 週間以上入院した者は、メディカルモニターが了承した場合に組入れを認めた［明確な急性増悪があり、救急ユニット（2 週以下）へ移送された長期入院患者など］。
5) スクリーニング検査及びベースラインの PANSS 合計スコアが 80 以上で、PANSS 症状（delusions、conceptual、disorganization、hallucinations、unusual thought content、suspiciousness）の少なくとも 2 項目のスコアが中等度以上（4 以上）の者
6) スクリーニング検査及びベースラインの CGI-S スコアが 4 以上の者
7) スクリーニング検査及びベースラインの薬物乱用検査が陰性の者。カンナビノイド（テトラヒドロカンナビノール）又はアルコールが陽性であった場合、治験担当医師は患者が治験期間中に禁止薬物を控えられるか評価し、控えられると判断したならば、メディカルモニターと協議の後、登録できることとした。
8) スクリーニング検査の血清妊娠検査が陰性で、授乳中でない者。治験期間中に妊娠を計画していない者。
9) 妊娠可能な者［手術による避妊措置を受けていない者、閉経していない者。閉経とは、12 ヵ月以上の無月経、又は 6～12 ヵ月間卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度が閉経後の範囲内と定義した］は、治験期間中は禁欲、又は適切で信頼性のある避妊（以下のいずれかを継続して使用）へ同意し、治験担当医師が本要件を守ると判断した者。

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

a) ノルプラント®などの避妊インプラント（ウォッシュアウトの 3 ヵ月以上前に挿入）
b) 酢酸メドロキシプロゲステロン注などの注射型避妊薬（ウォッシュアウトの 14 日以上前に注射）
c) 経口避妊薬（ウォッシュアウト前 1 ヵ月以上の期間、指示どおりに服薬）

10) 治験期間中、以前から使用している抗精神病薬を控えることが可能であり、同意が得られた者
11) ランダム化前 3 ヵ月以上、一定の住居をもつ者で、退院後に同じ住居に帰宅する者。一時的に一定の住居から離れる場合（精神病による場合など）は、本治験に参加できることとした。長期にわたって住居がない者は参加できないこととした。メディカルモニターは、必要に応じて個々のケースに助言した。
12) スクリーニング検査時の既往歴、診察、臨床検査値より、良好な健康状態と判断された者
13) 入院時の遵守規定、退院時の来院規定など治験実施計画書の規定に従う意思があり、可能であると治験担当医師又は治験協力者が判断した者
14) 治験期間中に経口血糖降下薬又は降圧薬の投与が必要な者は、ランダム化前 30 日間以上、投与量が安定している者。甲状腺ホルモン補充療法の投与が必要な者は、ランダム化前 3 ヵ月以上、投与量が安定している者。必要に応じてメディカルモニターと協議し、症状が安定していると判断された者。

【除外基準】

1) 治験の参加により患者に危険性がある又は治験の結果の解釈に影響する臨床的に重要な神経系疾患、代謝系疾患（1 型糖尿病など）、肝疾患、腎疾患、血液疾患、肺疾患、心血管系疾患、胃腸疾患、泌尿器系疾患などの合併症［不安定狭心症、うっ血性心疾患（コントロールできない）、中枢神経系の感染など］を有する者。HIV 血清検査陽性又は陽性の既往がある者。
   - 深刻でない又は適切に管理されていると考えられる急性疾患は、患者又は治験の結果にリスクを及ぼさない場合は除外しないこととした。患者又は治験の結果へのリスクが不明確な場合は、メディカルモニターの助言を得ることとした。心血管系疾患や病状のある者は、適切に管理されている場合も、治験のランダム化前にメディカルモニターと協議することとした。
2) 急性肝炎、臨床的に重要な慢性肝炎又は肝機能障害の臨床症状又は臨床検査値が認められる者
   - ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上の者は、再検査を要請した。再検査の結果も基準値上限の 3 倍以上の者は、メディカルモニターと協議することとした。
3) クレアチニンクリアランスが 60 mL/分未満の者
   クレアチニンクリアランス
   男性：(140 −年齢）×体重（kg） / ［血清クレアチニン（mg/dL）× 72］
   女性：0.85 ×（140 −年齢）×体重（kg） / ［血清クレアチニン（mg/dL）× 72］
4) 薬物の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げるような胃腸の手術歴がある者
5) 同意取得前 5 年以内に癌の既往がある者。ただし、適切に処置した基底細胞又は扁平上皮細胞皮膚癌、上皮内子宮頸癌は除くこととした。下垂体腫瘍は期間によらず

除外することとした。

6) 統合失調症を除く中枢神経系の慢性器質性疾患（腫瘍、炎症、活動性発作性疾患、血管障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知症、重症筋無力症、他の退行性疾患など）の症状がある者。重篤な頭部損傷による精神遅滞又は持続的な神経症状の既往がある者。熱性痙攣、薬物性痙攣、アルコール離脱性痙攣の既往がある者は除外しないこととした。
7) 神経弛緩薬性悪性症候群の既往がある者
8) 重度な遅発性ジスキネジー、重度で慢性の遅発性ジストニア又は他の重度で慢性の運動障害がある者。重症度は治験担当医師が判定することとした。
9) 自殺念慮が強い、自己又は他者を傷つける又は器物を破損するおそれがあると治験担当医師が判断した者
10) スクリーニング検査前 6 ヵ月以内に、アルコール乱用／アルコール依存又は薬物乱用／薬物依存の臨床的に重要な既往がある者。カフェイン又はニコチン乱用／依存の者は除外しないこととした。
11) 黄斑又は網膜に色素異常の既往がある者
12) 治験担当医師により臨床的に重要と判断された臨床検査値異常（血糖及び HbA1c を除く）が認められる者。血糖又は HbA1c の上昇は、治験への参加が患者に明確なリスクをもたらすと治験担当医師が判断する場合のみ、メディカルモニターが承認のうえで除外した。
13) スクリーニング検査時のプロラクチンが 100 ng/mL 超の者又は下垂体腺腫の既往がある者。
14) 治験担当医師が臨床的に重要と判断した心電図検査異常がある又は既往がある者
15) BMI が 40 kg/m^2 超、又は 18.5 kg/m^2 未満の者
16) 治験スタッフにより抹消静脈の確保が難しいと判断された者
17) 異なる 2 剤以上の薬剤（サルファ剤及びペニシリンなど）に過敏症の既往がある者
18) オランザピンに過敏症の既往がある者
19) スクリーニング検査前 30 日以内にオランザピンを投与された者及び／又はオランザピン治療に十分な効果が認められなかった又は不耐容であった者
20) 抗精神病薬に対して抵抗性を示す（市販されている異なる分類の抗精神病薬 2 剤以上を、過去 1 年以内に少なくとも 8 週間、適切な用量で投与したときに反応しない）者
21) 抗精神病薬のデポ剤を投与した者。ただし、ランダム化前に少なくともデポ剤の 1 クール経過した者は除外しないこととした。
22) 過去に治療抵抗性の精神障害の治療にクロザピンが投与された者及び／又はランダム化前 4 ヵ月以内にクロザピンが投与された者
23) ランダム化前 1 週間以内に気分安定剤、抗うつ剤が投与された者。ランダム化前 1 ヵ月以内に塩酸フルオキセチンが投与された者。ランダム化前 3 週間以内に MAO

阻害剤が投与された者。

24) 治験期間中に CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の投与が必要な者。QTc 延長作用がある薬剤の投与が必要な者。
25) ランダム化前 3 ヵ月以内に電気痙攣療法を受けた者
26) ベースラインの PANSS 合計スコアがスクリーニング検査時から 20%以上減少した者、又はベースラインの PANSS 合計スコアが 80 未満に減少した者
27) ルラシドンの他の治験に参加した者
28) 本治験のためのスクリーニング検査やウォッシュアウトを 3 回以上受けた者（つまり、本治験で患者は 3 回以下のスクリーニング検査やウォッシュアウトであればよいこととした。）
29) 同意取得前 30 日以内に他の治験薬や治験機器の治験に参加した者。市販薬や市販機器を使用する治験も含むこととした。
30) 治験手順に協力できない、治験手順の遵守や、来院の遵守が疑わしいと治験担当医師が判断した者。治験期間中に転居予定の者

目標被験者数

本治験は、P3-G231 試験を完了して本治験への参加を選択し、適格と判断された被験者を対象としたため、被験者数の設定はしなかった。

治験薬

ルラシドン 40 mg 錠：1 錠中にルラシドン 40 mg を含有する白色～オフホワイトで円形のフィルムコート錠

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

用法・用量

- プラセボを 3 日間投与後、投与開始時はルラシドン 80 mg を 1 日 1 回経口投与とし、必要に応じて治験担当医師の判断により 40～120 mg を 1 日 1 回、6 ヵ月間経口投与投与量調節は 4 回までとした。

［投与量の設定根拠］

第 2 相試験及び第 3 相試験の有効用量は 40～120 mg/日であった。本治験では統合失調症患者にルラシドン（40～120 mg/日）の安全性及び忍容性を評価するため、投与量を 40、80 又は 120 mg/日（漸増漸減）とした。

併用治療

(1) 併用禁止

- CYP3A4 阻害剤及び賦活剤：治験期間を通して併用禁止とした。

- 漢方薬又はその代替薬：治験期間中は使用禁止とした。
- 抗うつ薬及び気分安定薬（リチウム、ジバルプロエクス／バルプロ酸、カルバマゼピンなど）：P3-G231 試験のランダム化前 1 週間までに中止する。
- MAO 阻害薬：P3-G231 試験のランダム化前 3 週間までに中止する。
- 抗精神病治療などの向精神薬（「(2) 併用制限」で投与を認められた薬剤を除く）：P3-G231 試験のウォッシュアウト期までに中止する。

(2) 併用制限

- 運動障害治療薬：予防投与しない。P3-G231 試験のランダム化前に中止することとしたが、症状が現れた場合は再開可能とした。
- ベンズトロピン：必要に応じ、運動障害に対して 6 mg/日まで使用可能とした。
- ビペリデン（16 mg/日まで）、トリヘキシフェニジル（15 mg/日まで）、ジフェンヒドラミン（100 mg/日まで）：ベンズトロピンが適切でない場合や、被験者がベンズトロピン治療に対して十分な効果を示さない、又は忍容性がない場合に、急性錐体外路症状に対して使用可能とした。
- プロプラノロール（120 mg/日まで）、アマンタジン（300 mg/日まで）：アカシジアの治療に必要に応じて使用可能とした。
- 抗コリン薬又は他の鎮静作用を有する薬剤を投与する際は、毎日同時刻に投与し、評価の 12 時間以内には使用しないこととした。
- ロラゼパム、ゾルピデム、テマゼパム：ロラゼパムは臨床的に重要な不安／激越の治療に、鎮静剤／催眠薬として 6 mg/日まで使用可能とした。ロラゼパム筋注は、急性の不安／激越に対して 4 mg/日まで使用可能とした。ロラゼパムは治験担当医師の判断に基づいて、臨床的に必要な場合に慎重に使用することとした。
  ゾルピデムは 10 mg/日まで、ゾルピデム CR は 12.5 mg/日まで、テマゼパムは 30 mg/日までを必要に応じて、鎮静剤／催眠薬として使用可能とした。催眠薬は、1 回/晩を超える使用、2 剤以上の併用使用を禁止し、近接して使用しない（それぞれ 2 時間以内に投与しない）こととした。
- 精神安定剤、鎮静剤又は催眠薬は、PANSS 評価又は認知評価前 6 時間以内に投与しないこととした。
- アヘン剤は、メディカルモニターの認可を得たうえで、期間を限定してまれに使用可能とした。
- 向精神薬以外の薬剤は、用法・用量がスクリーニング検査前 30 日までに安定している（±25%）場合は、軽度慢性疾患に対して使用可能とした。
- 非盲検期では、向精神薬（抗うつ薬、リチウム）は、治験担当医師の判断により必要に応じて併用可能とした。ただし、他の抗精神病薬、興奮剤、D2 アゴニスト／アンタゴニスト、CYP3A4 阻害剤及び賦活剤は除くこととした。

観察、検査項目及び実施時期

(1) **有効性**

- PANSS：30 項目の精神症状の重症度を 1～7 の 7 段階で評価した。
- CGI-S：精神疾患の重症度を 1～7 の 7 段階で評価した。
- MADRS：10 項目のうつ症状の重症度を 0～6 の 7 段階で評価した。

(2) **安全性**

- 有害事象：発現した有害事象は、事象名、発現期間、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、バイタルサイン、体重、身長、BMI、診察、12 誘導心電図検査：異常変動・異常所見の有無を評価した。
- 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:異常不随意運動の重症度について 10 項目を 0～4 の 5 段階で､2 項目を Yes/No で評価した。
- SAS：10 項目の錐体外路症状の重症度を 0～4 の 5 段階で評価した。
- C-SSRS：自殺の危険性（自殺行為、自殺念慮）を評価した。
- 血清中ルラシドン濃度及び代謝物（ID-14283、ID-14326 及び ID-11614）濃度

表 2.7.6. 50-1　調査、観察、検査項目及び時期

Visit[a]/ Week 又は Month	Visit 10[b] Week 6 (Day 42)	Visit 11[b] (Day 52)	Visit 12 Month 3	Visit 13 Month 4	Visit 14 Month 5	Visit 15 Month 6	Visit 16 Month 7	Visit 17[c] Month 8	Visit 18[d] 治験終了後 2 週
前治療／併用治療の確認	X	X	X	X	X	X	X	X	
IVRS による治験薬の割付け	X	X	X	X	X	X	X		
治験薬の確認	X	X	X	X	X	X	X	X	
診察、身長	X							X	
バイタルサイン（体重、BMI を含む）[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X	X	X	X	X[e]	
胴囲測定	X							X	
12 誘導心電図検査[f]	X	X						X	
12 誘導心電図検査（サブグループ）[f][g]	X	X	X		X			X	
血液学的、血液生化学及び尿検査[h]	X	X	X					X	
血清プロラクチン[h]	X	X	X					X	
HbA1c	X		X					X	
脂質パネル[h]	X		X					X	
血清中テストステロン（男性）	X		X					X	
尿中薬物検査[i]	X	X						X	
尿中 β-hCG[j]	X	X	X	X	X	X	X	X	
月経周期[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	
血中 LUR 濃度測定用採血[h]	X		X					X	
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X
精神的既往／精神状態	X								
BAS	X	X	X	X	X	X	X	X	
AIMS	X	X	X	X	X	X	X	X	

表 2.7.6. 50-1　調査、観察、検査項目及び時期

Visit[a]/ Week 又は Month	Visit 10[b] Week 6 (Day 42)	Visit 11[b] (Day 52)	Visit 12 Month 3	Visit 13 Month 4	Visit 14 Month 5	Visit 15 Month 6	Visit 16 Month 7	Visit 17[c] Month 8	Visit 18[d] 治験終了後 2 週
SAS	X	X	X	X	X	X	X	X	
PANSS[j]	X	X	X	X	X	X		X	
CGI-S	X	X	X	X	X	X		X	
MADRS	X	X	X			X		X	
C-SSRS		X	X	X	X	X	X	X	

a) 非盲検期では、Visit 12 から開始し、Visit 11 と同日（± 3 日）とした。被験者は、有害事象、服薬状況、健康状態を評価するため、月 1 回の来院の間に週 1 回電話連絡することとした。

b) 非盲検期は Week 6（Visit 10）完了し、ウォッシュアウトとして 3 日間プラセボ投与後に開始した（入院は任意とし治験担当医師の判断に基づいた）。非盲検期へ移行する被験者は、Visit 10 に次の来院（Visit 11 – Week 8 [Day 52]）までの非盲検期用の治験薬を処方された（プラセボ 3 日間[ウォッシュアウト]、ルラシドン 80 mg/日を 7 日間）。Visit 11（Week 8）は Day 52 であり、P3-G231 試験（二重盲検期：Week 6 終了時）完了後 10 日であり、ルラシドンの投与量を漸増できる最初の時点とした（ウォッシュアウト期にプラセボ 3 日間及び非盲検期にルラシドン 80 mg/日を 7 日間投与後）。

c) 治験を中止した場合、中止時の Visit で Visit 17 の治験手順を実施することとした。

d) 全被験者は、重篤な有害事象及び有害事象の観察のため、追跡調査として治験薬最終投与後 14 日目に電話連絡することとした。

e) Visit 10、11、12 及び 17 の体重測定及び BMI 算出は空腹時に実施することとした。

f) 12 誘導心電図検査は非盲検期へ移行した全被験者について Visit 10、11 及び 17 に 3 回実施することとした。心血管事象が疑われた場合にも実施することとした。12 誘導心電図検査は安静時に治験薬投与後約 4 時間に実施することとした。

g) 12 誘導心電図検査は心電図検査サブグループの被験者については Visit 10、11、12、14 及び 17 に実施することとした。

h) 臨床検査は Visit 10、11、12 及び 17 の空腹時に実施することとした。来院は朝とし、最初に採血を行った。空腹時採血後（治験薬投与前のルラシドントラフ濃度測定のため検体を含む）の、被験者は朝食時に治験薬を毎日服薬した。PANSS は治験薬投与後少なくとも 2 時間に評価することとした。夜に投与した被験者については（メディカルモニターと協議後）、評価は翌朝実施することとした。夜に投与した被験者については、朝に投与しなかったが、薬物動態評価用採血、12 誘導心電図検査及び PANSS 評価（翌朝の時刻は規定しなかった）は翌朝評価し、その時刻を記録した。

i) 尿中薬物検査は、乱用が疑われる場合に実施することとした。

j) 尿β-hCG 検査陽性であった場合、血清β-hCG 検査によって確認した。

k) 月経周期簡易質問票を用いて評価することとした。

表中略号

IVRS：Interactive Voice Response System、　β-hCG：Beta-subunit of human chorionic gonadotropin、　BAS：Barnes akathisia scale、
AIMS：Abnormal involuntary movement scale、　SAS：Simpson angus scale、　PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale、
CGI-S：Clinical Global Impression – Severity Scale、　MADRS：Montgomery-Asberg Depression Rating Scale、　C-SSRS：Columbia Suicide Severity Rating Scale

評価項目

(1) 有効性

1) 主要評価項目

- Month 8 のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量

2) 副次的評価項目

- 各評価時期の PANSS サブスケール、CGI-S、MADRS のベースラインからのスコア変化量

(2) 安全性

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

解析方法

(1) 解析対象集団

- 安全性解析対象集団

ランダム化され、P3-G231 試験を完了後、非盲検期に移行し治験薬を 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

Month 8 のベースライン（二重盲検期及び非盲検期）からの PANSS 合計スコア変化量を、記述統計量を用いて要約し、95% CI を算出した。補助的な解析として、各評価時期及び投与終了時（LOCF）でのベースラインからの PANSS 合計スコア変化量を算出した。

2) 副次的評価項目

Week 8、Month 3、6、8 及び投与終了時（LOCF）のベースラインからの CGI-S 及び PANSS サブスケール別スコア変化量について記述統計量を用いて要約し、95% CI を算出した。

(3) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用 : MedDRA Version 11.1 を用いて SOC 別及び PT 別に解析・集計

した。集計に用いた有害事象は本治験の治験薬投与開始日から投与終了／中止 7 日後までに発現した有害事象とした。

- 臨床検査値：血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査は、各評価時期及び投与終了時（LOCF）のベースライン（二重盲検期及び非盲検期）からの変化量について記述統計量を用いて要約した。プロラクチンは性別でも評価した。ベースラインから投与終了時（LOCF）で、値が基準下限未満、基準範囲内、基準上限超別の被験者割合のシフト変化を投与群ごとに示した。
- 臨床検査値及びバイタルサイン：著しい異常値が認められた被験者数及び割合を投与群ごとに示した。
- 12 誘導心電図検査：各パラメータ異常、QTc 延長の発現した被験者数を投与群ごとに集計し、あわせて 12 誘導心電図検査サブグループでも集計した。
- AIMS、BAS、SAS：ベースラインからの変化量は記述統計量を用いて要約した。

(4) 有意水準及び多重性の調整

本治験の解析では多重性の調整はしなかった。

実施国及び実施医療機関

コロンビア、インド、リトアニア、フィリピン、米国の合計 49 医療機関

試験期間

2008 年[redacted]月～2010 年 1 月

50.2 治験対象被験者

50.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6. 50-2 に示した。P3-G231 試験を完了した被験者のうち、合計 254 名が本治験に移行し、ルラシドン 40 mg/日-ルラシドン（LUR40-LUR）群 69 名、ルラシドン 120 mg/日-ルラシドン（LUR120-LUR）群 49 名、オランザピン 15 mg/日-ルラシドン（OLZ-LUR）群 71 名、プラセボ-ルラシドン（Placebo-LUR）群 65 名であった。本治験を完了した被験者は 113 名（44%）であり、完了した被験者の割合は LUR40-LUR 群（48%）が最も高く、次いで LUR120-LUR 群（45%）、OLZ-LUR 群（44%）、Placebo-LUR 群（42%）の順であった。

表 2.7.6. 50-2　被験者の内訳

被験者の内訳		LUR40-LUR	LUR120-LUR	OLZ-LUR	Placebo-LUR
組み入れ		69	49	71	65
完了		33 (48)	22 (45)	31 (44)	27 (42)
中止		36 (52)	27 (55)	40 (56)	38 (58)
中止理由	有効性の欠如	2 (3)	7 (14)	5 (7)	3 (5)
	症状悪化（有害事象）[a)b)]	0	0	0	1 (2)
	有害事象と関連なし	2 (3)	7 (14)	5 (7)	2 (3)
	有害事象	12 (17)	5 (10)	7 (10)	8 (12)
	症状悪化（有害事象）[a)b)]	4 (6)	3 (6)	1 (1)	4 (6)
	症状悪化以外の有害事象	8 (12)	2 (4)	6 (8)	4 (6)
	追跡不能	8 (12)	4 (8)	11 (15)	6 (9)
	治験実施計画書からの逸脱	2 (3)	3 (6)	2 (3)	5 (8)
	同意撤回	8 (12)	8 (16)	11 (15)	14 (22)
	管理上の理由	4 (6)	0	4 (6)	2 (3)
有効性の欠如又は症状悪化[c)]		6 (9)	10 (20)	6 (8)	7 (11)

被験者数（%）被験者の割合の分母は、非盲検期に組み入れられた被験者数とした。
a) 実施医療機関は、中止理由について症状悪化に関連する有害事象は有効性の欠如として記録するように指示されたが、一部の被験者は有害事象として記録された。
b) 症状悪化に関連した有害事象は、データベース固定前に有害事象（基本語）のメディカルレビューにより決定した。
c) 有効性の欠如又は症状悪化による中止は、eCRF の治験中止欄に有効性欠如のため治験中止と記録された被験者、又は中止に至った有害事象が発現し、有害事象名が PT+症状悪化であった被験者とした。
添付資料 5.3.5.2.05 Table 11 引用

50.2.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6. 50-3 に示した。安全性解析対象集団は 246 名であり、その内訳は LUR40-LUR 群 68 名、LUR120-LUR 群 47 名、OLZ-LUR 群 69 名、Placebo-LUR 群 62 名であった。非盲検期に移行した被験者はそれぞれ 69 名、49 名、71 名、65 名であったが、治験薬投与が確認できなかった被験者がそれぞれ 1 名、2 名、2 名、3 名であった。

表 2.7.6. 50-3　解析対象集団の内訳

	LUR40-LUR N=69	LUR120-LUR N=49	OLZ-LUR N=71	Placebo-LUR N=65
安全性解析対象集団	68 (99)	47 (96)	69 (97)	62 (95)

被験者数（%）
被験者の割合の分母：非盲検期に組み入れられた被験者数
添付資料 5.3.5.2.05 Table 13 引用

50.2.3 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. 50-4 に、他の基準値の特性を表 2.7.6. 50-5 に示した。

表 2.7.6. 50-4　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

		LUR40-LUR N=68	LUR120-LUR N=47	OLZ-LUR N=69	Placebo-LUR N=62
性別	男	55 (81)	35 (74)	54 (78)	45 (73)
	女	13 (19)	12 (26)	15 (22)	17 (27)
年齢（歳）	≥ 55	2 (3)	3 (6)	2 (3)	4 (6)
	≥ 65	0	0	0	0
	Mean	36.9	34.8	36.4	36.5
	SD	11.0	11.5	10.2	11.4
	Min	18	18	19	18
	Median	37.5	35.0	37.0	35.5
	Max	58	61	62	64
体重（kg）	二重盲検期ベースライン	68	47	69	62
	Mean	71.84	74.14	73.32	74.55
	SD	17.50	21.11	20.10	20.50
	Min	46.0	40.0	44.0	36.0
	Median	70.13	71.30	68.86	74.65
	Max	126.7	123.8	126.3	131.5
	非盲検期ベースライン	68	47	69	62
	Mean	73.26	75.76	77.91	76.16
	SD	17.44	21.38	21.76	20.90
	Min	49.0	40.0	43.0	38.0
	Median	70.08	73.50	72.50	76.10
	Max	126.6	130.2	137.4	131.8

表 2.7.6. 50-4　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

		LUR40-LUR N=68	LUR120-LUR N=47	OLZ-LUR N=69	Placebo-LUR N=62
BMI（kg/m²）	二重盲検期ベースライン	68	47	69	62
	Mean	24.80	25.63	25.48	25.73
	SD	5.34	5.65	6.13	5.41
	Min	15.9	18.7	17.1	16.3
	Median	23.75	24.10	24.50	25.00
	Max	38.5	39.5	39.6	39.9
	非盲検期ベースライン	68	47	69	62
	Mean	25.32	26.19	27.04	26.30
	SD	5.42	5.64	6.54	5.58
	Min	15.9	19.0	18.1	18.1
	Median	24.30	24.80	25.90	25.30
	Max	38.9	39.5	41.5	40.2
人種	American Indian 又は Native Alaskan	0	0	0	0
	Asian	23 (34)	16 (34)	22 (32)	16 (26)
	Black 又は African American	20 (29)	13 (28)	19 (28)	23 (37)
	Native Hawaiian 又は Other Pacific Islander	0	0	0	1 (2)
	White	21 (31)	14 (30)	23 (33)	19 (31)
	Other	4 (6)	4 (9)	5 (7)	3 (5)

被験者数（%）
被験者の割合の分母：安全性解析対象集団
添付資料 5.3.5.2.05 Table 14、Table 14.3.6.1 引用

表 2.7.6. 50-5　他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

		LUR40-LUR N=68	LUR120-LUR N=47	OLZ-LUR N=69	Placebo-LUR N=62
病型（DSM-IV）	妄想型	60 (88)	42 (89)	58 (84)	53 (85)
	解体型	0	0	0	5 (8)
	緊張型	0	0	0	0
	鑑別不能型	8 (12)	5 (11)	11 (16)	4 (6)
	残遺型	0	0	0	0
	その他	0	0	0	0
初発年齢（歳）	Mean	23.5	20.9	24.1	24.4
	SD	7.8	6.6	8.0	8.3
	Min	11	10	8	12
	Median	21.5	20.0	21.0	23.0
	Max	45	44	45	50
PANSS 合計スコア（二重盲検期ベースライン）	Mean	97.3	100.0	96.3	93.8
	SD	11.1	11.2	11.0	9.9
	Min	81	80	80	80
	Median	95.5	97.0	94.0	91.0
	Max	140	128	130	119
発症からランダム化までの期間（年）	Mean	12.9	13.3	11.8	11.5
	SD	9.3	11.0	10.5	9.3
	Min	1	0	0	1
	Median	10.5	9.0	7.0	9.0
	Max	34	39	49	37
現エピソード発症からランダム化までの期間（日）	Mean	35.3	35.5	35.2	35.9
	SD	15.3	12.3	15.2	16.0
	Min	8	10	13	9
	Median	35.0	34.0	33.0	34.0
	Max	69	67	68	76

被験者数（%）
被験者の割合の分母：安全性解析対象集団
添付資料 5.3.5.2.05 Table 15、Table 14.2.1.1 引用

50.2.4 投与期間

安全性解析対象集団の投与期間を表 2.7.6. 50-6 に示した。

表 2.7.6. 50-6　投与期間（安全性解析対象集団）

		全被験者 N=243
投与期間（日）	Mean	115.7
	SD	76.8
	Min	1
	Median	152.0
	Max	202

添付資料 5.3.5.2.05 Table 21 引用

50.2.5 投与量

安全性解析対象集団の投与量を表 2.7.6. 50-7 に示した。

表 2.7.6. 50-7　投与量（安全性解析対象集団）

		全被験者 N=243
投与量（mg/日）	Mean	86.3
	SD	20.4
	Min	41
	Median	80
	Max	119

添付資料 5.3.5.2.05 Table 21 引用

50.3 有効性

50.3.1 主要評価項目

(1) PANSS 合計スコア

各評価時期のベースライン（二重盲検期及び非盲検期）からの PANSS 合計スコア変化量を表 2.7.6. 50-8 に示した。

非盲検期ベースラインの PANSS 合計スコアは、いずれの群も二重盲検期ベースラインから低下していた。Month 8 の PANSS 合計スコアは、非盲検期ベースラインから著しい改善がみられた。Month 8 の非盲検期ベースラインからの PANSS 合計スコアの変化量は Placebo-LUR 群（−12.0 ± 17.1、95% CI ; −18.7, −5.4）が最も大きく、次いで LUR40-LUR 群（−9.8 ± 14.1、95% CI : −14.8, −4.8）、LUR120-LUR 群（−7.1 ± 14.8、95% CI : −13.2, −1.0）、OLZ-LUR 群（−5.8 ± 11.1、95% CI : −9.9, −1.8）であった。

表 2.7.6. 50-8　PANSS 合計スコア（安全性解析対象集団）

		LUR40-LUR N=68	LUR120-LUR N=47	OLZ-LUR N=69	Placebo-LUR N=62
二重盲検期ベースライン [a)]	n	68	47	69	62
	Mean (SD)	97.3 (11.1)	100.0 (11.2)	96.3 (11.0)	93.8 (9.9)
非盲検期ベースライン [a)]	n	68	47	69	62
	Mean (SD)	63.6 (17.3)	68.1 (12.8)	64.7 (15.1)	70.7 (20.3)
Month 8	n	33	25	31	28
	Mean (SD)	49.8 (16.6)	59.9 (15.8)	55.9 (14.1)	55.3 (16.6)
二重盲検期ベースライン [a)]	Mean (SD)	97.3 (11.5)	101.6 (11.0)	95.1 (9.9)	93.8 (10.0)
二重盲検期ベースラインからの変化量 [a)]	Mean (SD)	-47.5 (21.3)	-41.8 (18.7)	-39.2 (14.0)	-38.5 (19.6)
	95% CI	-55.0, -39.9	-49.5, -34.0	-44.3, -34.0	-46.1, -30.8
非盲検期ベースライン [a)]	Mean (SD)	59.6 (15.7)	67.0 (13.2)	61.8 (13.9)	67.4 (21.4)
非盲検期ベースラインからの変化量 [a)]	Mean (SD)	-9.8 (14.1)	-7.1 (14.8)	-5.8 (11.1)	-12.0 (17.1)
	95% CI	-14.8, -4.8	-13.2, -1.0	-9.9, -1.8	-18.7, -5.4
投与終了時（LOCF）[a)b)]	n	63	44	66	55
	Mean (SD)	61.0 (21.7)	66.8 (19.4)	64.0 (16.6)	62.4 (18.3)
二重盲検期ベースライン [a)]	Mean (SD)	97.3 (11.5)	99.7 (10.6)	96.4 (11.2)	94.2 (10.0)
二重盲検期ベースラインからの変化量 [a)]	Mean (SD)	-36.3 (23.2)	-33.0 (21.3)	-32.4 (17.1)	-31.9 (19.7)
	95% CI	-42.1, -30.5	-39.4, -26.5	-36.6, -28.2	-37.2, -26.5
非盲検期ベースライン [a)]	Mean (SD)	64.4 (16.9)	67.5 (12.9)	64.5 (14.5)	69.7 (19.2)
非盲検期ベースラインからの変化量 [a)]	Mean (SD)	-3.4 (17.5)	-0.8 (17.7)	-0.5 (13.8)	-7.4 (16.0)
	95% CI	-7.8, 1.0	-6.1, 4.6	-3.9, 2.9	-11.7, -3.0

a) 二重盲検期ベースラインは P3-G231 試験のランダム化の割付け日又はランダム化前の直近の測定、非盲検期ベースラインは非盲検期初回投与日前の直近の測定と定義した。投与終了時（LOCF）は非盲検期完了又は中止後 7 日間の最終の測定と定義した。

b) 非盲検期の有効性データがない被験者が 15 名、非盲検期の治験薬が返却されず、最終投与日が確認できない被験者が 3 名であった。したがって合計 18 名が投与終了時（LOCF）の集計に含まれなかった。

添付資料 5.3.5.2.05 Table 17 引用

50.3.2 副次的評価項目

(2) PANSS サブスケール別スコア

各評価時期のベースライン（二重盲検期及び非盲検期）からの PANSS サブスケール別スコア変化量を表 2.7.6. 50-9 に示した。

Month 8 の PANSS 陽性症状スコアは、非盲検期ベースラインより改善した。Month 8 の非盲検期ベースラインからの PANSS 陽性症状スコアの変化量は Placebo-LUR 群（−3.5 ± 4.9、95% CI : −5.4, −1.6）が最も大きく、次いで LUR40-LUR 群（−3.4 ± 5.4、95% CI : −5.3, −1.5）、OLZ-LUR 群（−1.9 ± 3.3、95% CI : −3.1, −0.7）、LUR120-LUR 群（−1.6 ± 4.3、95% CI : −3.4, 0.2）であった。

Month 8 の PANSS 陰性症状スコアは、非盲検期ベースラインより改善した。Month 8 の非盲検期ベースラインからの PANSS 陰性症状スコアの変化量は LUR120-LUR 群（−3.3 ± 4.5、95% CI : −5.2, −1.4）が最も大きく、次いで Placebo-LUR 群（−3.0 ± 5.5、95% CI : −5.1, −0.8）、LUR40-LUR 群（−2.3 ± 4.4、95% CI : −3.9, −0.7）、OLZ-LUR 群（−1.5 ± 3.3、95% CI : −2.7, −0.4）であった。

Month 8 の PANSS 総合精神病理スコアは、非盲検期ベースラインより改善した。Month 8 の非盲検期ベースラインからの PANSS 総合精神病理スコアの変化量は Placebo-LUR 群（−5.6 ± 8.6、95% CI : −8.9, −2.2）が最も大きく、次いで LUR40-LUR 群（−4.1 ± 6.1、95% CI : −6.2, −1.9）、OLZ-LUR 群（−2.4 ± 6.7、95% CI : −4.9, 0.1）、LUR120-LUR 群（−2.2 ± 8.1、95% CI : −5.6, 1.1）であった。

表 2.7.6. 50-9　PANSS サブスケール別スコア（安全性解析対象集団）

サブスケール		陽性症状				陰性症状				総合精神病理			
		LUR40-LUR N=68	LUR120-LUR N=47	OLZ-LUR N=69	Placebo-LUR N=62	LUR40-LUR N=68	LUR120-LUR N=47	OLZ-LUR N=69	Placebo-LUR N=62	LUR40-LUR N=68	LUR120-LUR N=47	OLZ-LUR N=69	Placebo-LUR N=62
Month 8	n	33	25	31	28	33	25	31	28	33	25	31	28
	Mean (SD)	11.2 (4.5)	13.2 (5.0)	12.2 (4.0)	13.1 (5.0)	13.8 (5.7)	16.3 (4.2)	15.9 (5.2)	15.6 (5.5)	24.8 (8.1)	30.4 (8.4)	27.8 (7.4)	26.6 (7.8)
二重盲検期ベースライン [a)]	Mean (SD)	25.7 (4.2)	25.4 (3.1)	26.0 (3.4)	25.3 (3.3)	24.8 (5.6)	27.2 (4.6)	23.9 (5.8)	24.0 (5.3)	46.8 (6.1)	49.1 (7.5)	45.2 (5.0)	44.6 (4.9)
二重盲検期ベースラインからの変化量 [a)]	Mean (SD)	-14.4 (6.2)	-12.2 (5.7)	-13.8 (4.9)	-12.2 (5.4)	-11.0 (6.4)	-10.8 (5.7)	-8.0 (5.3)	-8.4 (6.9)	-22.1 (10.8)	-18.7 (10.2)	-17.4 (7.9)	-17.9 (9.2)
	95% CI	-16.6, -12.2	-14.5, -9.9	-15.6, -12.0	-14.3, -10.1	-13.2, -8.7	-13.2, -8.5	-9.9, -6.0	-11.0, -5.7	-25.9, -18.2	-22.9, -14.5	-20.3, -14.5	-21.5, -14.3
非盲検期ベースライン [a)]	Mean (SD)	14.6 (5.6)	14.8 (5.0)	14.1 (4.8)	16.6 (6.3)	16.2 (4.9)	19.6 (3.7)	17.5 (5.2)	18.6 (6.7)	28.8 (7.8)	32.6 (7.6)	30.2 (7.4)	32.2 (10.3)
非盲検期ベースラインからの変化量 [a)]	Mean (SD)	-3.4 (5.4)	-1.6 (4.3)	-1.9 (3.3)	-3.5 (4.9)	-2.3 (4.4)	-3.3 (4.5)	-1.5 (3.3)	-3.0 (5.5)	-4.1 (6.1)	-2.2 (8.1)	-2.4 (6.7)	-5.6 (8.6)
	95% CI	-5.3, -1.5	-3.4, 0.2	-3.1, -0.7	-5.4, -1.6	-3.9, -0.7	-5.2, -1.4	-2.7, -0.4	-5.1, -0.8	-6.2, -1.9	-5.6, 1.1	-4.9, 0.1	-8.9, -2.2

a) 二重盲検期ベースラインは P3-G231 試験のランダム化による割付け日又はランダム化前の直近の測定、非盲検期ベースラインは非盲検期初回投与日前の直近の測定と定義した。

添付資料 5.3.5.2.05 Table 18 引用

(3) CGI-S スコア

各評価時期のベースライン（二重盲検期及び非盲検期）からの CGI-S スコア変化量を表 2.7.6. 50-10 に示した。

Month 8 の CGI-S スコアは、非盲検期ベースラインより改善した。Month 8 の非盲検期ベースラインからの CGI-S スコアの変化量は LUR40-LUR 群（−0.5 ± 1.2、95% CI：−1.0, −0.1）及び Placebo-LUR 群（−0.5 ± 1.0、95% CI：−0.9, −0.1）が最も大きく、次いで LUR120-LUR 群（−0.4 ± 1.0、95% CI：−0.8, 0.1）、OLZ-LUR 群（−0.3 ± 0.7、95% CI：−0.5, −0.0）であった。

表 2.7.6. 50-10　CGI-S スコア（安全性解析対象集団）

		LUR40-LUR N=68	LUR120-LUR N=47	OLZ-LUR N=69	Placebo-LUR N=62
二重盲検期ベースライン a)	n	68	47	69	62
	Mean (SD)	5.0 (0.6)	4.9 (0.6)	4.9 (0.7)	4.8 (0.6)
非盲検期ベースライン a)	n	68	47	69	62
	Mean (SD)	3.2 (0.9)	3.3 (0.7)	3.3 (0.7)	3.5 (1.1)
Month 8	n	33	25	31	28
	Mean (SD)	2.7 (1.1)	2.8 (1.0)	2.8 (0.9)	2.7 (1.0)
二重盲検期ベースライン a)	Mean (SD)	5.0 (0.7)	5.0 (0.6)	4.7 (0.6)	4.6 (0.6)
二重盲検期ベースラインからの変化量 a)	Mean (SD)	-2.3 (1.2)	-2.2 (1.2)	-1.9 (1.1)	-1.9 (1.3)
	95% CI	-2.7, -1.9	-2.6, -1.7	-2.3, -1.5	-2.4, -1.4
非盲検期ベースライン a)	Mean (SD)	3.2 (1.0)	3.2 (0.7)	3.1 (0.7)	3.2 (1.1)
非盲検期ベースラインからの変化量 a)	Mean (SD)	-0.5 (1.2)	-0.4 (1.0)	-0.3 (0.7)	-0.5 (1.0)
	95% CI	-1.0, -0.1	-0.8, 0.1	-0.5, -0.0	-0.9, -0.1
投与終了時（LOCF）a) b)	n	63	44	66	55
	Mean (SD)	3.1 (1.1)	3.2 (1.2)	3.2 (1.2)	3.1 (1.1)
二重盲検期ベースライン a)	Mean (SD)	5.0 (0.7)	4.9 (0.6)	4.9 (0.7)	4.8 (0.6)
二重盲検期ベースラインからの変化量 a)	Mean (SD)	-1.9 (1.2)	-1.8 (1.3)	-1.6 (1.2)	-1.7 (1.2)
	95% CI	-2.2, -1.6	-2.2, -1.4	-1.9, -1.3	-2.0, -1.4
非盲検期ベースライン a)	Mean (SD)	3.3 (0.9)	3.3 (0.7)	3.2 (0.7)	3.4 (1.0)
非盲検期ベースラインからの変化量 a)	Mean (SD)	-0.2 (1.1)	-0.1 (1.0)	0.0 (0.9)	-0.3 (0.9)
	95% CI	-0.5, 0.1	-0.4, 0.2	-0.2, 0.2	-0.5, -0.0

a) 二重盲検期ベースラインは P3-G231 試験のランダム化の割付け日又はランダム化前の直近の測定、非盲検期ベースラインは非盲検期初回投与日前の直近の測定と定義した。投与終了時（LOCF）は非盲検期完了又は中止後 7 日間の最終の測定と定義した。

b) 非盲検期の有効性データがない被験者が 15 名、非盲検期の治験薬が返却されず、最終投与日が確

認できない被験者が 3 名であった。したがって、合計 18 名が投与終了時（LOCF）の集計に含まれなかった。
添付資料 5.3.5.2.05 Table 19 引用

50.4 安全性

50.4.1 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

非盲検期に移行し、治験薬を投与された 246 名のすべてを安全性の評価対象とした。

有害事象発現状況を表 2.7.6. 50-11 に示した。有害事象は LUR40-LUR 群では 63.2%（43/68 名）に、LUR120-LUR 群では 59.6%（28/47 名）に、OLZ-LUR 群では 68.1%（47/69 名）に、Placebo-LUR 群では 71.0%（44/62 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、LUR40-LUR 群 10.3%（7 名）、LUR120-LUR 群 10.6%（5 名）、OLZ-LUR 群 10.1%（7 名）、Placebo-LUR 群 14.5%（9 名）に発現した。LUR40-LUR 群 14.7%（10 名）、LUR120-LUR 群 10.6%（5 名）、OLZ-LUR 群 10.1%（7 名）、Placebo-LUR 群 12.9%（8 名）が有害事象により投与を中止した。

表 2.7.6. 50-11　有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	LUR40-LUR N=68	LUR120-LUR N=47	OLZ-LUR N=69	Placebo-LUR N=62
有害事象	43 (63.2)	28 (59.6)	47 (68.1)	44 (71.0)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	7 (10.3)	5 (10.6)	7 (10.1)	9 (14.5)
中止に至った有害事象	10 (14.7)	5 (10.6)	7 (10.1)	8 (12.9)
副作用	38 (55.9)	22 (46.8)	35 (50.7)	44 (71.0)

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.2.05 Table 22、Table 28 引用

(2) 有害事象

有害事象及び副作用を表 2.7.6. 50-12 及び表 2.7.6. 50-13 に示した。発現割合が高かった有害事象は、LUR40-LUR 群では傾眠（14.7%）、アカシジア（11.8%）、パーキンソニズム及び不眠症（各 10.3%）、悪心及び嘔吐（各 7.4%）、LUR120-LUR 群では不安（12.8%）、頭痛（10.6%）、体重増加、アカシジア及びパーキンソニズム（各 8.5%）、OLZ-LUR 群ではアカシジア（15.9%）、不眠症（14.5%）、パーキンソニズム（8.7%）、悪心、嘔吐及び傾眠（各 7.2%）、Placebo-LUR 群では悪心（19.4%）、アカシジア（14.5%）、不眠症（12.9%）、傾眠及び頭痛（各 11.3%）、パーキンソニズム及び筋骨格硬直（各 9.7%）であった。

表 2.7.6. 50-12　個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC	LUR40-LUR N=68		LUR120-LUR N=47		OLZ-LUR N=69		Placebo-LUR N=62	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	43	63.2	28	59.6	47	68.1	44	71.0
血液およびリンパ系障害	0		0		0		1	1.6
貧血	0		0		0		1	1.6
心臓障害	1	1.5	0		2	2.9	0	
洞性頻脈	1	1.5	0		0		0	
頻脈	0		0		2	2.9	0	
耳および迷路障害	1	1.5	0		0		0	
回転性めまい	1	1.5	0		0		0	
眼障害	3	4.4	1	2.1	0		0	
眼球回転発作	2	2.9	0		0		0	
霧視	1	1.5	0		0		0	
視力障害	0		1	2.1	0		0	
胃腸障害	12	17.6	6	12.8	11	15.9	16	25.8
腹部不快感	0		0		1	1.4	0	
腹痛	1	1.5	0		0		0	
下腹部痛	0		0		1	1.4	0	
上腹部痛	0		1	2.1	1	1.4	0	
便秘	0		1	2.1	0		0	
下痢	0		0		1	1.4	1	1.6
口内乾燥	3	4.4	0		1	1.4	0	
消化不良	2	2.9	2	4.3	1	1.4	3	4.8
口の感覚鈍麻	1	1.5	0		0		0	
悪心	5	7.4	2	4.3	5	7.2	12	19.4
流涎過多	1	1.5	0		1	1.4	0	

表 2.7.6. 50-12　個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC	LUR40-LUR N=68		LUR120-LUR N=47		OLZ-LUR N=69		Placebo-LUR N=62	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	43	63.2	28	59.6	47	68.1	44	71.0
舌腫脹	0		0		0		1	1.6
舌障害	0		0		0		2	3.2
臍ヘルニア	0		0		1	1.4	0	
嘔吐	5	7.4	2	4.3	5	7.2	4	6.5
全身障害および投与局所様態	1	1.5	5	10.6	4	5.8	3	4.8
無力症	0		1	2.1	0		1	1.6
悪寒	0		0		0		1	1.6
疲労	0		1	2.1	0		1	1.6
歩行障害	1	1.5	0		1	1.4	0	
非心臓性胸痛	0		0		2	2.9	0	
末梢性浮腫	0		1	2.1	0		0	
疼痛	0		0		0		1	1.6
発熱	0		2	4.3	1	1.4	1	1.6
感染症および寄生虫症	6	8.8	4	8.5	7	10.1	6	9.7
四肢膿瘍	0		1	2.1	0		0	
頚部膿瘍	1	1.5	0		0		0	
急性扁桃炎	0		1	2.1	0		0	
無症候性細菌尿	0		0		1	1.4	0	
気管支炎	0		1	2.1	1	1.4	0	
ウイルス性胃腸炎	0		0		0		1	1.6
麦粒腫	0		0		1	1.4	0	
インフルエンザ	0		1	2.1	1	1.4	0	
鼻咽頭炎	4	5.9	3	6.4	1	1.4	0	
肺炎	0		0		0		1	1.6
肺結核	0		0		0		1	1.6
気管炎	0		1	2.1	0		0	
上気道感染	1	1.5	0		3	4.3	3	4.8
膣感染	0		0		1	1.4	0	
傷害、中毒および処置合併症	1	1.5	2	4.3	2	2.9	0	
偶発的過量投与	1	1.5	0		0		0	
動物咬傷	0		1	2.1	0		0	
節足動物咬傷	0		0		1	1.4	0	
耳部損傷	0		0		1	1.4	0	
擦過傷	0		0		1	1.4	0	

表 2.7.6. 50-12 個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC	LUR40-LUR N=68		LUR120-LUR N=47		OLZ-LUR N=69		Placebo-LUR N=62	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	43	63.2	28	59.6	47	68.1	44	71.0
転倒・転落	0		0		1	1.4	0	
歯牙破折	0		1	2.1	0		0	
臨床検査	7	10.3	5	10.6	8	11.6	9	14.5
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.5	0		0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.5	0		0		0	
血中コレステロール増加	0		0		0		1	1.6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1.5	1	2.1	2	2.9	1	1.6
血中クレアチニン増加	0		0		0		1	1.6
血中ブドウ糖増加	0		0		0		4	6.5
血中インスリン増加	1	1.5	0		0		1	1.6
血中カリウム増加	0		0		1	1.4	0	
血圧上昇	1	1.5	0		1	1.4	1	1.6
血中テストステロン減少	0		0		1	1.4	0	
血中トリグリセリド増加	1	1.5	0		0		1	1.6
C－反応性蛋白増加	0		0		0		1	1.6
薬物スクリーニング陽性	0		1	2.1	0		0	
好中球数増加	0		0		1	1.4	0	
トランスアミナーゼ上昇	0		0		0		1	1.6
ウエスト周囲径増加	0		0		0		1	1.6
体重減少	1	1.5	0		1	1.4	1	1.6
体重増加	3	4.4	4	8.5	2	2.9	4	6.5
白血球数増加	0		0		1	1.4	0	
代謝および栄養障害	2	2.9	1	2.1	4	5.8	2	3.2
食欲減退	0		0		1	1.4	1	1.6
糖尿病	1	1.5	0		0		0	
高コレステロール血症	1	1.5	0		0		0	
高トリグリセリド血症	1	1.5	0		0		0	
低カリウム血症	0		0		1	1.4	0	
低ナトリウム血症	0		0		1	1.4	0	
食欲亢進	0		1	2.1	0		1	1.6
2 型糖尿病	0		0		1	1.4	0	

表 2.7.6. 50-12　個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC	LUR40-LUR N=68		LUR120-LUR N=47		OLZ-LUR N=69		Placebo-LUR N=62	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	43	63.2	28	59.6	47	68.1	44	71.0
筋骨格系および結合組織障害	11	16.2	7	14.9	1	1.4	9	14.5
関節痛	1	1.5	0		0		0	
背部痛	1	1.5	2	4.3	0		1	1.6
側腹部痛	1	1.5	0		0		0	
顎障害	0		1	2.1	0		0	
筋痙縮	1	1.5	0		0		1	1.6
筋攣縮	0		1	2.1	0		0	
筋骨格系胸痛	1	1.5	1	2.1	1	1.4	0	
筋骨格痛	1	1.5	0		0		0	
筋骨格硬直	4	5.9	0		0		6	9.7
筋肉痛	1	1.5	1	2.1	0		0	
四肢痛	1	1.5	2	4.3	1	1.4	0	
顎痛	0		1	2.1	0		0	
斜頸	2	2.9	1	2.1	0		1	1.6
神経系障害	25	36.8	17	36.2	25	36.2	28	45.2
アカシジア	8	11.8	4	8.5	11	15.9	9	14.5
運動緩慢	2	2.9	0		1	1.4	0	
手根管症候群	1	1.5	0		0		0	
脳血管発作	1	1.5	0		0		0	
浮動性めまい	2	2.9	2	4.3	3	4.3	3	4.8
よだれ	1	1.5	0		0		1	1.6
構語障害	1	1.5	0		0		0	
味覚異常	0		0		0		1	1.6
ジスキネジー	2	2.9	1	2.1	2	2.9	2	3.2
ジストニー	3	4.4	3	6.4	1	1.4	2	3.2
頭痛	4	5.9	5	10.6	2	2.9	7	11.3
運動低下	0		0		0		1	1.6
仮面状顔貌	1	1.5	0		0		0	
錯感覚	1	1.5	0		1	1.4	0	
パーキンソニズム	7	10.3	4	8.5	6	8.7	6	9.7
睡眠の質低下	0		1	2.1	1	1.4	0	
鎮静	1	1.5	3	6.4	2	2.9	3	4.8
傾眠	10	14.7	2	4.3	5	7.2	7	11.3
振戦	1	1.5	0		2	2.9	3	4.8

表 2.7.6. 50-12　個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC	LUR40-LUR N=68		LUR120-LUR N=47		OLZ-LUR N=69		Placebo-LUR N=62	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	43	63.2	28	59.6	47	68.1	44	71.0
精神障害	19	27.9	12	25.5	21	30.4	17	27.4
異常な夢	1	1.5	0		0		0	
急性精神病	0		1	2.1	0		0	
攻撃性	0		0		0		1	1.6
激越	0		1	2.1	0		0	
不安	3	4.4	6	12.8	2	2.9	4	6.5
活動性低下	1	1.5	0		0		1	1.6
抑うつ気分	0		0		0		1	1.6
うつ病	0		0		2	2.9	0	
抑うつ症状	0		1	2.1	2	2.9	0	
薬物乱用	1	1.5	0		0		0	
幻聴	0		1	2.1	0		0	
敵意	0		1	2.1	0		0	
初期不眠症	1	1.5	0		0		0	
不眠症	7	10.3	2	4.3	10	14.5	8	12.9
リビドー減退	0		0		2	2.9	0	
神経過敏	0		0		0		1	1.6
悪夢	0		0		0		1	1.6
強迫性障害	1	1.5	0		0		0	
パニック発作	0		0		0		1	1.6
精神病性障害	2	2.9	2	4.3	3	4.3	2	3.2
落ち着きのなさ	1	1.5	1	2.1	3	4.3	3	4.8
統合失調症	3	4.4	1	2.1	3	4.3	3	4.8
ストレス	0		0		1	1.4	0	
自殺念慮	1	1.5	0		0		0	
自殺企図	0		0		0		1	1.6
生殖系および乳房障害	2	2.9	0		2	2.9	1	1.6
無月経	0		0		1	1.4	0	
良性前立腺肥大症	0		0		0		1	1.6
月経困難症	1	1.5	0		0		0	
勃起不全	0		0		1	1.4	0	
月経障害	1	1.5	0		0		0	
頻発月経	1	1.5	0		0		0	

表 2.7.6. 50-12 個々の有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC	LUR40-LUR N=68		LUR120-LUR N=47		OLZ-LUR N=69		Placebo-LUR N=62	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	43	63.2	28	59.6	47	68.1	44	71.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2.9	2	4.3	5	7.2	4	6.5
喘息	0		0		0		1	1.6
慢性閉塞性肺疾患	0		0		1	1.4	0	
咳嗽	1	1.5	1	2.1	2	2.9	3	4.8
呼吸困難	1	1.5	0		1	1.4	0	
鼻閉	0		1	2.1	0		0	
湿性咳嗽	0		0		0		1	1.6
気道うっ血	0		0		0		1	1.6
咽喉刺激感	0		0		1	1.4	0	
喘鳴	0		0		0		1	1.6
皮膚および皮下組障害	4	5.9	2	4.3	0		1	1.6
ざ瘡	1	1.5	0		0		0	
皮膚炎	1	1.5	0		0		0	
剥脱性発疹	1	1.5	0		0		0	
多汗症	0		0		0		1	1.6
そう痒症	0		1	2.1	0		0	
発疹	0		1	2.1	0		0	
丘疹	1	1.5	0		0		0	
社会環境	0		1	2.1	0		0	
身体的暴行	0		1	2.1	0		0	
血管障害	0		0		1	1.4	0	
高血圧	0		0		1	1.4	0	

MedDRA/J ver. 11.1
添付資料 5.3.5.2.05 Table 14.3.1.2 引用

表 2.7.6. 50-13　個々の副作用の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC	LUR40-LUR N=68		LUR120-LUR N=47		OLZ-LUR N=69		Placebo-LUR N=62	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	38	55.9	22	46.8	35	50.7	44	71.0
心臓障害	1	1.5	0		1	1.4	0	
洞性頻脈	1	1.5	0		0		0	
頻脈	0		0		1	1.4	0	
耳および迷路障害	1	1.5	0		0		0	
回転性めまい	1	1.5	0		0		0	
眼障害	3	4.4	1	2.1	0		0	
眼球回転発作	2	2.9	0		0		0	
霧視	1	1.5	0		0		0	
視力障害	0		1	2.1	0		0	
胃腸障害	10	14.7	4	8.5	8	11.6	15	24.2
腹部不快感	0		0		1	1.4	0	
便秘	0		1	2.1	0		0	
下痢	0		0		0		1	1.6
口内乾燥	2	2.9	0		1	1.4	0	
消化不良	2	2.9	0		0		3	4.8
口の感覚鈍麻	1	1.5	0		0		0	
悪心	4	5.9	2	4.3	5	7.2	11	17.7
流涎過多	1	1.5	0		1	1.4	0	
舌腫脹	0		0		0		1	1.6
舌障害	0		0		0		2	3.2
嘔吐	4	5.9	2	4.3	4	5.8	4	6.5
全身障害および投与局所様態	1	1.5	2	4.3	2	2.9	3	4.8
無力症	0		1	2.1	0		1	1.6
悪寒	0		0		0		1	1.6
疲労	0		1	2.1	0		1	1.6
歩行障害	1	1.5	0		1	1.4	0	
非心臓性胸痛	0		0		1	1.4	0	
疼痛	0		0		0		1	1.6
臨床検査	5	7.4	4	8.5	5	7.2	6	9.7
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.5	0		0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.5	0		0		0	
血中コレステロール増加	0		0		0		1	1.6

表 2.7.6. 50-13　個々の副作用の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC		LUR40-LUR N=68		LUR120-LUR N=47		OLZ-LUR N=69		Placebo-LUR N=62	
	PT	n	%	n	%	n	%	n	%
	合計	38	55.9	22	46.8	35	50.7	44	71.0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1.5	1	2.1	1	1.4	1	1.6
	血中ブドウ糖増加	0		0		0		3	4.8
	血中インスリン増加	0		0		0		1	1.6
	血中カリウム増加	0		0		1	1.4	0	
	血圧上昇	0		0		1	1.4	1	1.6
	血中テストステロン減少	0		0		1	1.4	0	
	血中トリグリセリド増加	1	1.5	0		0		1	1.6
	C－反応性蛋白増加	0		0		0		1	1.6
	ウエスト周囲径増加	0		0		0		1	1.6
	体重減少	1	1.5	0		0		0	
	体重増加	3	4.4	3	6.4	2	2.9	4	6.5
	白血球数増加	0		0		0		0	
代謝および栄養障害		2	2.9	1	2.1	3	4.3	1	1.6
	食欲減退	0		0		1	1.4	0	
	糖尿病	1	1.5	0		0		0	
	高コレステロール血症	1	1.5	0		0		0	
	高トリグリセリド血症	1	1.5	0		0		0	
	低ナトリウム血症	0		0		1	1.4	0	
	食欲亢進	0		1	2.1	0		1	1.6
	2 型糖尿病	0		0		1	1.4	0	
筋骨格系および結合組織障害		6	8.8	4	8.5	1	1.4	8	12.9
	関節痛	0		0		0		0	
	背部痛	0		1	2.1	0		0	
	筋痙縮	1	1.5	0		0		1	1.6
	筋攣縮	0		1	2.1	0		0	
	筋骨格硬直	3	4.4	0		0		6	9.7
	四肢痛	0		1	2.1	1	1.4	0	
	斜頸	2	2.9	1	2.1	0		1	1.6
神経系障害		24	35.3	17	36.2	24	34.8	28	45.2
	アカシジア	8	11.8	4	8.5	11	15.9	9	14.5
	運動緩慢	2	2.9	0		1	1.4	0	
	浮動性めまい	2	2.9	2	4.3	3	4.3	2	3.2
	よだれ	1	1.5	0		0		1	1.6

表 2.7.6. 50-13　個々の副作用の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC		LUR40-LUR N=68		LUR120-LUR N=47		OLZ-LUR N=69		Placebo-LUR N=62	
	PT	n	%	n	%	n	%	n	%
	合計	38	55.9	22	46.8	35	50.7	44	71.0
	構語障害	1	1.5	0		0		0	
	味覚異常	0		0		0		1	1.6
	ジスキネジー	2	2.9	1	2.1	2	2.9	2	3.2
	ジストニー	3	4.4	3	6.4	1	1.4	2	3.2
	頭痛	3	4.4	5	10.6	1	1.4	6	9.7
	運動低下	0		0		0		1	1.6
	仮面状顔貌	1	1.5	0		0		0	
	パーキンソニズム	7	10.3	4	8.5	5	7.2	6	9.7
	睡眠の質低下	0		1	2.1	0		0	
	鎮静	1	1.5	3	6.4	2	2.9	3	4.8
	傾眠	10	14.7	2	4.3	4	5.8	7	11.3
	振戦	1	1.5	0		2	2.9	3	4.8
精神障害		13	19.1	4	8.5	10	14.5	14	22.6
	異常な夢	1	1.5	0		0		0	
	攻撃性	0		0		0		1	1.6
	不安	2	2.9	1	2.1	1	1.4	1	1.6
	活動性低下	1	1.5	0		0		1	1.6
	うつ病	0		0		1	1.4	0	
	抑うつ症状	0		1	2.1	0		0	
	敵意	0		1	2.1	0		0	
	不眠症	7	10.3	1	2.1	4	5.8	8	12.9
	リビドー減退	0		0		1	1.4	0	
	神経過敏	0		0		0		1	1.6
	悪夢	0		0		0		1	1.6
	強迫性障害	1	1.5	0		0		0	
	パニック発作	0		0		0		1	1.6
	精神病性障害	2	2.9	1	2.1	1	1.4	0	
	落ち着きのなさ	1	1.5	1	2.1	3	4.3	3	4.8
	統合失調症	1	1.5	1	2.1	1	1.4	3	4.8
	自殺企図	0		0		0		1	1.6

表 2.7.6. 50-13　個々の副作用の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC	LUR40-LUR N=68		LUR120-LUR N=47		OLZ-LUR N=69		Placebo-LUR N=62	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	38	55.9	22	46.8	35	50.7	44	71.0
生殖系および乳房障害	1	1.5	0		2	2.9	0	
無月経	0		0		1	1.4	0	
勃起不全	0		0		1	1.4	0	
月経障害	1	1.5	0		0		0	
頻発月経	1	1.5	0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		0		1	1.4	1	1.6
咽喉刺激感	0		0		1	1.4	0	
喘鳴	0		0		0		1	1.6
皮膚および皮下組障害	2	2.9	0		0		1	1.6
ざ瘡	1	1.5	0		0		0	
多汗症	0		0		0		1	1.6
丘疹	1	1.5	0		0		0	

MedDRA/J ver. 11.1
添付資料 5.3.5.2.05 Table 14.3.1.6 引用

錐体外路系有害事象を表 2.7.6. 50-14 に示した。錐体外路系有害事象の発現割合はLUR40-LUR 群 27.9%、LUR120-LUR 群 21.3%、OLZ-LUR 群 27.5%及び Placebo-LUR 群 27.4%であった。

発現割合が高かった錐体外路系有害事象は、いずれの投与群もアカシジアであり、LUR40-LUR 群 11.8%、LUR120-LUR 群 8.5%、OLZ-LUR 群 15.9%、Placebo-LUR 群 14.5%であった。アカシジアとパーキンソニズムの発現割合と投与群との関連は認められなかった。

表 2.7.6. 50-14　錐体外路系有害事象の被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

	LUR40-LUR N=68		LUR120-LUR N=47		OLZ-LUR N=69		Placebo-LUR N=62	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	19	27.9	10	21.3	19	27.5	17	27.4
アカシジア	8	11.8	4	8.5	11	15.9	9	14.5
運動緩慢	2	2.9	0		1	1.4	0	
よだれ	1	1.5	0		0		1	1.6
ジストニー	3	4.4	3	6.4	1	1.4	2	3.2
運動低下	0		0		0		1	1.6
眼球回転発作	2	2.9	0		0		0	
パーキンソニズム	7	10.3	4	8.5	6	8.7	6	9.7
落ち着きのなさ	1	1.5	1	2.1	3	4.3	3	4.8
斜頸	2	2.9	1	2.1	0		1	1.6
振戦	1	1.5	0		2	2.9	3	4.8

MedDRA/J ver. 11.1
添付資料 5.3.5.2.05 Table 14.3.1.7 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、LUR40-LUR 群 7 名、LUR120-LUR 群 5 名、OLZ-LUR 群 7 名、Placebo-LUR 群 9 名に発現した。詳細を 2.7.6 別添に示した。

表 2.7.6. 50-15　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

被験者番号	発現時投与量 (mg/日)	年齢/性別	有害事象(PT)	発現日 [a)]（日）(最終投与後の日数)	関連性
[redacted]	LUR (40)	女/5[redacted]歳	脳血管発作	45	多分関連なし
[redacted]	LUR (40)	男/2[redacted]歳	統合失調症	72	関連なし
[redacted]	LUR (40)	女/3[redacted]歳	嘔吐	32	関連あり
[redacted]	LUR (80)	男/3[redacted]歳	統合失調症	23	関連なし
[redacted]	LUR (80)	男/2[redacted]歳	統合失調症	30（投与終了後 1 日目）	関連なし
[redacted]	LUR (80)	女/4[redacted]歳	ストレス	81	関連なし
[redacted]	LUR (80)	女/5[redacted]歳	精神病性障害	15	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR (80)	男/2[redacted]歳	統合失調症	79	多分関連あり
[redacted]	LUR (80)	男/4[redacted]歳	統合失調症	93（投与終了後 1 日目）	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR (80)	男/2[redacted]歳	統合失調症	61（投与終了後 1 日目）	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR (80)	男/3[redacted]歳	偶発的過量投与	13	多分関連なし
[redacted]	LUR (80)	男/4[redacted]歳	慢性閉塞性肺疾患	14	関連なし
[redacted]	LUR (80)	男/4[redacted]歳	慢性閉塞性肺疾患	26	関連なし
[redacted]	LUR (80)	男/4[redacted]歳	精神病性障害	26	関連なし
[redacted]	LUR (80)	男/5[redacted]歳	精神病性障害	122（投与終了後 1 日目）	関連なし
[redacted]	LUR (80)	女/3[redacted]歳	肺結核	102（投与終了後 2 日目）	関連なし
[redacted]	LUR (80)	女/5[redacted]歳	急性精神病	152	関連なし
[redacted]	LUR (80)	男/2[redacted]歳	頭痛	26	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR (80)	男/2[redacted]歳	睡眠の質低下	26	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR (80)	男/2[redacted]歳	身体的暴行	29	多分関連なし
[redacted]	LUR (80)	男/3[redacted]歳	睡眠の質低下	51	多分関連なし

表 2.7.6. 50-15　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

被験者番号	発現時投与量 (mg/日)	年齢/性別	有害事象(PT)	発現日 a)（日）(最終投与後の日数)	関連性
[redacted]	LUR (80)	男/3[redacted]歳	統合失調症	51	多分関連なし
[redacted]	LUR (80)	男/2[redacted]歳	攻撃性	70	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR (80)	女/3[redacted]歳	嘔吐	4	関連あり
[redacted]	LUR (120)	男/3[redacted]歳	精神病性障害	59	多分関連なし
[redacted]	LUR (120)	男/4[redacted]歳	自殺念慮	49（投与中止後 1 日目）	多分関連なし
[redacted]	LUR (120)	男/4[redacted]歳	統合失調症	69（投与中止後 1 日目）	多分関連あり
[redacted]	LUR (120)	男/4[redacted]歳	激越	151	関連なし
[redacted]	LUR (120)	男/2[redacted]歳	精神病性障害	57（投与中止後 4 日目）	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR (120)	女/3[redacted]歳	肺炎	156	多分関連なし
[redacted]	LUR (120)	男/3[redacted]歳	自殺企図	31	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR (120)	男/2[redacted]歳	統合失調症	160（投与中止後 1 日目）	関連あり
[redacted]	LUR (120)	男/3[redacted]歳	精神病性障害	55	関連あるかもしれない

a) 本継続試験の非盲検期の投与開始日を 1 日目とした。
添付資料 5.3.5.2.05 Table 27、Table 14.3.2.4 引用

50.4.2 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. 50-16 に示した。Month 8 及び投与終了時（LOCF）のプロラクチンは、女性では LUR120-LUR 群で最も大幅に非盲検期ベースラインから低下し、OLZ-LUR 群でも低下した。LUR40-LUR 群及び Placebo-LUR 群は非盲検期ベースラインから上昇した。男性でも、LUR120-LUR 群で最も大幅に非盲検期ベースラインから低下し、OLZ-LUR 群でも低下し、LUR40-LUR 群及び Placebo-LUR 群は非盲検期ベースラインから上昇したが、変化量は小さかった。

プロラクチン上昇による治験薬の投与中止はなかった。

表 2.7.6. 50-16　プロラクチン（ng/mL）の推移（LOCF）（安全性解析対象集団）

	LUR40-LUR N=68		LUR120-LUR N=47		OLZ-LUR N=69		Placebo-LUR N=62	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
全体								

表 2.7.6. 50-16　プロラクチン（ng/mL）の推移（LOCF）（安全性解析対象集団）

	LUR40-LUR N=68		LUR120-LUR N=47		OLZ-LUR N=69		Placebo-LUR N=62	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
投与終了時（LOCF）[a)]								
二重盲検期ベースライン[a)]	63	10.98 (10.63)	44	10.50 (10.36)	66	11.55 (10.17)	55	14.30 (20.12)
二重盲検期ベースラインからの変化量		6.60 (33.54)		0.28 (13.35)		-0.58 (11.61)		2.41 (28.44)
非盲検期ベースライン[a)]	63	12.02 (13.73)	44	21.47 (28.56)	66	15.81 (10.01)	55	9.45 (7.27)
非盲検期ベースラインからの変化量		5.56 (35.82)		-10.69 (22.56)		-4.84 (13.13)		7.26 (21.17)
男								
投与終了時（LOCF）[a)]								
二重盲検期ベースライン[a)]	51	9.07 (6.87)	33	9.79 (10.48)	51	11.07 (10.79)	38	11.24 (12.29)
二重盲検期ベースラインからの変化量		3.92 (15.78)		-1.06 (11.60)		-1.49 (11.38)		1.47 (20.71)
非盲検期ベースライン[a)]	51	8.50 (5.66)	33	13.66 (12.64)	51	12.68 (6.10)	38	8.63 (7.37)
非盲検期ベースラインからの変化量		4.49 (16.34)		-4.93 (11.65)		-3.10 (13.26)		4.09 (18.96)
女								
投与終了時（LOCF）[a)]								
二重盲検期ベースライン[a)]	12	19.13 (18.25)	11	12.64 (10.16)	15	13.17 (7.77)	17	21.14 (30.75)
二重盲検期ベースラインからの変化量		17.98 (70.95)		4.28 (17.66)		2.52 (12.24)		4.52 (41.60)
非盲検期ベースライン[a)]	12	26.98 (24.79)	11	44.90 (46.81)	15	26.45 (13.23)	17	11.29 (6.91)
非盲検期ベースラインからの変化量		10.13 (77.40)		-27.98 (36.28)		-10.76 (11.14)		14.36 (24.57)

a) 二重盲検期ベースラインは P3-G231 試験のランダム化の割付け日又はランダム化前の直近の測定、非盲検期ベースラインは非盲検期初回投与日前の直近の測定と定義した。投与終了時（LOCF）は非盲検期完了又は中止後 7 日間の最終の測定と定義した。

添付資料 5.3.5.2.05 Table 29 引用

プロラクチン以外の臨床検査項目については、LUR40-LUR 群、LUR120-LUR 群及び Placebo-LUR 群の脂質代謝に関連する項目（総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリド）に臨床的に意味のある変動はみられなかった。耐糖能に関連する項目（インスリン、HbA1c 及び空腹時血糖）にも臨床的に意味のある変動はみられなかった。OLZ-LUR 群では、LDL コレステロール、トリグリセリド、空腹時血糖、インスリンは二重盲検期では大幅に増加したが、ルラシドンを投与した非盲検期で減少し、投与終了時には二重盲検期ベースラインの値まで回復した。その他の項目に特に変動はみられなかった。

また、バイタルサイン（脈拍、血圧及び体温）は、特に変動はみられず安定していた。