体重及び BMI についても、LUR40-LUR 群、LUR120-LUR 群及び Placebo-LUR 群では特に変動はみられず安定していたが、OLZ-LUR 群では、投与終了時（LOCF）の体重及び BMI は非盲検期ベースラインから減少した。

12 誘導心電図検査では、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 0.0、0.1 及び−0.00 であった。

50.5 まとめ

統合失調症患者を対象に、ルラシドン 40、120 mg/日、オランザピン 15 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 6 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。254 名が本治験に移行し、246 名が安全性解析対象集団となった。

- Month 8 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 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 群が−12.0 ± 17.1、LUR40-LUR 群が−9.8 ± 14.1、LUR120-LUR 群が−7.1 ± 14.8、OLZ-LUR 群が−5.8 ± 11.1 であった。
- 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 群が−0.5 ± 1.2、Placebo-LUR 群が−0.5 ± 1.0、LUR120-LUR 群が−0.4 ± 1.0、OLZ-LUR 群が−0.3 ± 0.7 であった。
- 有害事象の発現割合は LUR40-LUR 群で 63.2%、LUR120-LUR 群で 59.6%、OLZ-LUR 群で 68.1%、Placebo-LUR 群で 71.0%であった。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は、LUR40-LUR 群 7 名（10.3%）、LUR120-LUR 群 5 名（10.6%）、OLZ-LUR 群 7 名（10.1%）、Placebo-LUR 群 9 名（14.5%）に発現した。LUR40-LUR 群 10 名（14.7%）、LUR120-LUR 群 5 名（10.6%）、OLZ-LUR 群 7 名（10.1%）、Placebo-LUR 群 8 名（12.9%）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 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。
- 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。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 群でも低下したが、変化量は小さかった。

- 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上昇したが、ルラシドンを投与した非盲検期で低下し、投与終了時には二重盲検期のベースラインの値まで回復した。
- 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。
- 12 誘導心電図検査では、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。

51. 海外 P3 試験（Pearl Safety）継続長期試験（LTSE-G237）

参考資料 5.3.5.2.06-S

51.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。本試験は、先行する二重盲検試験である海外 P3（Pearl Safety）試験（LTS-G237）を完了した被験者を対象に行った。

試験の目的

主要目的：

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

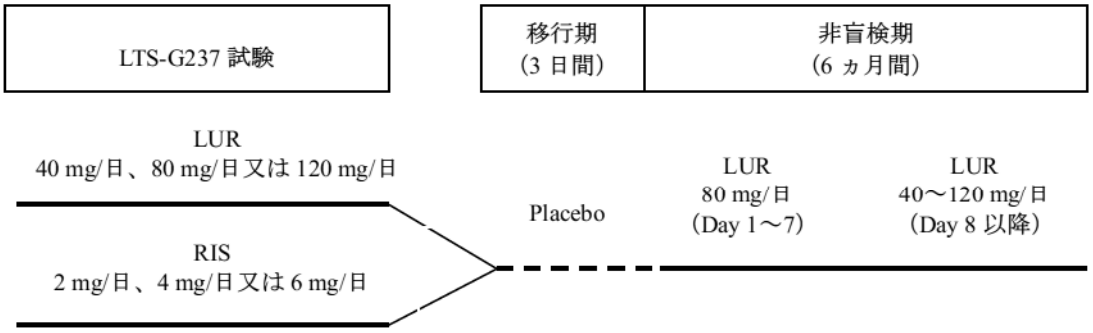
副次目的：

- 体重、BMI、ウエスト周囲径、血清プロラクチン、テストステロン、N-テロペプチド（NTx）、オステオカルシン、骨アルカリホスファターゼ、副甲状腺ホルモン（PTH）及び心電図パラメータの変化量を測定する。
- Dual-energy x-ray absorptiometry（DXA）を用いて、ルラシドン投与 18 ヵ月後の bone mineral density（BMD）の変化量を評価する（認知サブ試験施設）。
- ルラシドン投与 18 ヵ月後に眼科的評価を行う（認知サブ試験施設）。
- ルラシドン及びリスペリドンの長期有効性を、PANSS 合計スコア及びサブスケールスコアの変化量、CGI-S スコア変化量及び MADRS スコア変化量を用いて評価する。

試験デザイン

多施設共同、非盲検、無対照

図 2.7.6 51-1　治験のフローチャート



(1) **移行期（3 日間）**

LTS-G237 試験でルラシドン（40 mg/日、80 mg/日又は 120 mg/日）又はリスペリドン（2 mg/日、4 mg/日又は 6 mg/日）を投与された被験者に、プラセボを 3 日間経口投与した。

(2) **非盲検期**

非盲検下でルラシドンを 6 ヵ月間経口投与した。LTS-G237 試験で割り付けられた投与群にかかわらず、Day 1～7 にルラシドン 80 mg/日を投与し、Day 8 以降は 40～120 mg/日を投与した。

対象

LTS-G237 試験を完了した臨床的に安定な統合失調症又は統合失調感情障害の外来患者

【選択基準】

1) 18～75 歳（同意取得日の年齢）の者
2) 精神疾患簡易構造化診断面接（Mini-International Neuropsychiatric Interview-Plus、MINI-Plus）により DSM-IV 診断基準の統合失調症［解体型（295.10）、妄想型（295.30）、鑑別不能型（295.90）、緊張型（295.20）又は残遺型（295.60）など］又は統合失調感情障害（295.70）と診断される者。治療の有無にかかわらず、罹病期間が 1 年以上の者
3) 治験担当医師によりベースライン前 8 週間以上にわたり以下の基準をすべて満たし「臨床的に安定」（非急性期）であると判断された者
   a) CGI-S が 4 以下（スクリーニング検査及びベースライン時の双方で）
   b) スクリーニング検査前 6 週間以上にわたり抗精神病薬に変化がない（忍容性のための軽微な用量調整は認めた）。
   c) スクリーニング検査前 8 週間以上にわたり精神疾患による入院がない。
   d) PANSS 陽性症状項目の重症度評価が中等度以下（4 以下）（スクリーニング検査及びベースライン時の双方で）
   - 妄想（P1）
   - 概念の解体（P2）
   - 幻覚（P3）
   - 思考内容の異常（G9）
4) スクリーニング検査の血清妊娠検査が陰性で、授乳中でない者。治験期間中に妊娠を計画していない者
5) 妊娠可能な者［手術による避妊措置を受けていない者、閉経していない者。閉経とは、12 ヵ月以上の無月経、又は臨床検査によって 6～12 ヵ月間卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度が閉経後の範囲内と定義した］は、治験期間中は禁欲、又は適切な避妊（以下のいずれかを継続して使用）をすることに同意し、治験担当医師が本要件

を守ると判断した者
- 二重バリア法（コンドームと殺精子薬又はペッサリーと殺精子薬の併用など）
- 下記のホルモン避妊法と一つ以上のバリア法との併用
  a) ノルプラント®などの避妊インプラント（移行期の 3 ヵ月以上前に挿入）
  b) 酢酸メドロキシプロゲステロンなどの注射型避妊薬（移行期の 14 日以上前に注射）
  c) 経口避妊薬（移行期前 1 ヵ月以上の期間、指示どおりに服薬）

6) スクリーニング検査時の薬物乱用尿検査が陰性の者。薬物乱用尿検査が陽性の場合には、治験担当医師は患者が治験期間中に禁止物質を控えられるか評価し、控えられると判断したならば、メディカルモニターと協議の後、登録できることとした。
7) 治験手順及び外来患者 Visit 要件を遵守すると治験担当医師が判断する者
8) 本人から治験参加への文書による同意が得られた者

【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、肝疾患、腎疾患、血液疾患、肺疾患、心血管系疾患、胃腸疾患、泌尿器系疾患などの合併症（不安定狭心症、うっ血性心不全（コントロール不良）、中枢神経系の感染など）を有する者。HIV 血清検査陽性の既往がある者
- 深刻でない又は適切に管理されていると考えられる急性疾患は、患者又は治験の結果にリスクを及ぼさない場合は除外しない。患者又は治験の結果へのリスクに対する疾患の影響が不明確な場合は、メディカルモニターの助言を得ることとした。既知の心血管系疾患や病状のある者は、適切に管理されている場合も、治験のランダム化前にメディカルモニターと協議することとした。

2) 1 型糖尿病の患者。2 型糖尿病の患者でインスリン依存性の場合は除外することとした。2 型糖尿病患者が以下の条件に適合する場合は治験への組み入れ可とした。
- スクリーニング検査時の随時血糖値が 200 mg/dL（11.1 mmol/L）未満
- HbA1c が 7.0%以下
- スクリーニング検査前 4 週間以上にわたり維持用量の経口抗糖尿病薬を投与されていた者。これらの薬物は臨床的に必要であれば治験期間中に用量調整又は中止できることとした。
- 過去 12 ヵ月以内に糖尿病又は関連する合併症による入院を必要としなかった者。なお、スクリーニング期間中に新たに 2 型糖尿病と診断された者は除外した。

3) 統合失調症を除く中枢神経系の慢性器質性疾患（腫瘍、炎症、活動性発作性疾患、血管障害、パーキンソン病、重症筋無力症又は他の退行性疾患など）を有する者。熱性発作、薬物誘発発作又はアルコール離脱症状の既往がある者は除外しない。
4) 重大かつ持続性の神経精神症状が引き起こされた中等度以上の頭部損傷（15 分を超える意識消失）の既往がある者
5) 同意取得前 5 年以内に悪性疾患の既往がある者。ただし、適切に処置した基底細胞

又は扁平上皮細胞皮膚癌、上皮内子宮頸癌は除く。下垂体腫瘍は時期によらず除外する。

6) 臨床的に重要なアルコール乱用／アルコール症又は薬物乱用／薬物依存がある、又は過去 6 ヵ月以内の既往がある者。カフェイン又はニコチンの乱用／依存の者は除外しない。
7) 黄斑又は網膜に色素異常の既往がある者
8) 薬物の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げるような胃腸の手術歴又はその他の疾患の既往がある者（胃、胆管又は小腸の手術、胃バイパス手術又は胃緊縛術を含むがこれに限定されるものではない）。
9) 精神外科手術の既往がある者
10) 神経弛緩薬性悪性症候群の既往がある者
11) 重度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。重症度は患者の既往歴及び診察に基づいて治験担当医師が判定する。
12) 過去 6 ヵ月以内に臨床的に重要な自殺念慮、自殺行為又は暴力行為が認められた者
13) BMI が 18.5 未満又は 40 超の者
14) 急性肝炎、臨床的に重要な慢性肝炎又は臨床的に重要な肝機能障害が認められる者
- 血清 ALT 又は AST が中央検査施設の基準値上限の 3 倍以上の者は、再検査を要請した。再検査の結果も、検査値が基準値上限の 3 倍以上の場合はメディカルモニターと協議することとした。
15) スクリーニング検査時のプロラクチンが 100 ng/mL 超の者
16) 治験担当医師の判断により臨床的に重要な疾患が示唆される臨床検査値異常が認められる者。スクリーニング検査時の無作為（非空腹時）の血糖値が 200 mg/dL（11.1 mmol/L）以上である者は、空腹時に再検査した。スクリーニング検査時の空腹時血糖値が 126 mg/dL（7.0 mmol/L）以上である者は、本治験から除外した。空腹時血糖値が 100～125 mg/dL（5.6～6.9 mmol/L）である者は、メディカルモニターの承認に基づき本治験に組み入れできることとした。HbA1c が 7%を超える者は除外した。
17) 抗精神病治療に抵抗性の者。抵抗性とは、適切な投与量で 6 週間以上投与された 2 種類以上の抗精神病薬に反応しないこと、又は 3 種類以上の抗精神病薬に対して治療不耐性の既往があることと定義した。
18) ベースライン前 6 週間以内にリスペリドンを投与されていた者
19) リスペリドンに対して反応不良（リスペリドン 6 mg/日以上を 6 週間以上投与した後に臨床的改善がみられないか軽微）の既往がある者、若しくはリスペリドン投与に対して不十分な反応又は不耐性を示した者
20) 過去 3 ヵ月以内に電気痙攣療法を受けた者、又は治験期間中に電気痙攣療法を必要とする可能性がある者

21) 治療抵抗性の精神障害に対するクロザピン投与歴がある者及び／又はベースライン時 Visit の 4 ヵ月以内にクロザピンが投与された者
22) ベースライン時 Visit の 1 週間以内に気分安定薬又は抗うつ薬、1 ヵ月以内にフルオキセチン、若しくは 3 週間以内に MAO 阻害薬が投与された者
- ベースライン時 Visit 前 1 ヵ月間以上、維持用量の抗うつ薬又は気分安定薬が投与されていた者では、治験担当医師が患者の現行の治療にこれらの薬物の投与が必要と判断した場合は、本治験期間中に投与を継続することを許可した。スクリーニング期 Visit 後にこれらの薬物の投与を開始することは許可しなかった。
23) 神経遮断薬のデポ剤が投与された者。ただし、ランダム化前にデポ剤の注射が 1 クール以上経過していた者は除外しない。
24) 抗精神病薬による長期の治療を必要としない者。抗精神病薬を 3 ヵ月以上投与されておらず、かつ精神病の徴候が認められない者と定義した。
25) 治験の結果に大きな影響を与える可能性がある、又は治験期間を通して患者の参加を妨げる可能性があると治験担当医師が判断した疾患、治療、臨床検査値異常又はその他の状況が認められた者
26) リスペリドンに対する過敏症、又は三つ以上の化学分類の薬物（医療用医薬品又は一般用医薬品）に対するアレルギー反応の既往がある者
27) 治験担当医師が臨床的に重要と判断した心電図異常がある又は既往がある者
28) 他の治験薬や治験機器の治験に現在参加している、又は同意書署名前 3 ヵ月以内に参加したことがある者。市販薬や市販機器を使用する試験も含む。
29) 同意取得前 8 週間以内に献血又は 300 mL 超瀉血した者、若しくは計画された治験期間中に献血するか、血液製剤を投与される予定がある者
30) 過去に 4 回以上、LTS-G237 試験のためのスクリーニング検査を受けるか、移行期へ組み入れられたことがある者
31) 日常的にたん白質同化ステロイドを使用している、若しくは経口又は吸入ステロイド（プレドニゾン当量で 5 mg/日超）の継続的な投与が必要とされる者
32) クッシング病、アジソン病、成長ホルモン欠乏症又は副甲状腺機能亢進症が認められる、又は既往がある者
33) 治験手順を遵守する可能性が低いと治験担当医師が判断した者
34) 過去にルラシドンの治験に参加したことがある者

目標被験者数

本試験は、LTS-G237 試験を完了して本試験への参加を選択し、臨床的に改善及び／又は安定しており、非盲検下でのルラシドン投与が適切であると判断された被験者を対象とする試験であるため、統計学的手法による被験者数の設定は行わなかった。

治験薬

ルラシドン 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

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

用法・用量

移行期

- プラセボを 1 日 1 回、3 日間経口投与

非盲検期

- Day 1～7 はルラシドン 80 mg、Day 8 以降は 40～120 mg を 1 日 1 回、6 ヵ月間経口投与

［投与量の設定根拠］

本治験の目標は、ルラシドン（1 日 40～120 mg）の投与量範囲の安全性及び忍容性データを提供することである。投与量範囲は受容体親和性、陽電子放出断層撮影 D_2 受容体占有データ及び臨床効果に対するデータなどに基づいて設定した。投与量の調節は週単位で行い、1 回につき一つの投与量を設定することとした。

併用治療

(1) 併用禁止

- CYP3A4 酵素システムの強力な誘導薬又は阻害薬：治験期間中（移行期及び非盲検投与期）は併用禁止とした。
- 漢方薬又はその代替薬：治験期間中は使用禁止とした。
- 向精神薬（「(2) 併用制限」で投与を認められた薬剤を除く）： LTS-G237 試験のランダム化前 1 週間までに中止する。
- MAO 阻害薬： LTS-G237 試験のランダム化前 3 週間までに中止する。
- 抗精神病薬： LTS-G237 試験のランダム化前までに中止する。

(2) 併用制限

- 運動障害治療薬 : 予防投与しない。LTS-G237 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（6 mg/日まで）、ビペリデン（16 mg/日まで）、トリヘキシフェニジル（15 mg/日まで）、プロプラノロール（120 mg/日まで）、ジフェンヒドラミン（100 mg/日まで）、アマンタジン（300 mg/日まで）：予防投与しない。必要に応じ、運動障害に対して使用可能とした。
- 抗コリン薬又は他の鎮静作用を有する薬剤：毎日同時刻に投与し、評価の 6 時間以内には使用しないこととした。

- ロラゼパム、テマゼパム、ゾルピデム：ロラゼパムは臨床的に重要な不安／激越の治療に、鎮静薬／催眠薬として 6 mg/日まで使用可能とした。ロラゼパム筋注は、急性の不安／激越に対して 4 mg/日まで使用可能とした。ロラゼパムは治験担当医師の判断に基づいて、臨床的に必要な場合に慎重に使用することとした。ゾルピデムは 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、不眠症に対して使用可能とした。催眠薬は、1 回/晩を超える使用及び併用使用を禁止した。
- 不安、激越又は不眠症の治療のために必要に応じて使用する薬物は、近接して使用しない（それぞれ 2 時間以内に投与しない）こととした。
- 精神安定薬、鎮静薬又は催眠薬は、PANSS 評価又は認知評価前 6 時間以内に投与しないこととした。
- アヘン剤は、メディカルモニターの認可を得たうえで、期間を限定してまれに使用可能とした。
- 抗うつ薬及び気分安定薬（リチウム、抗痙攣薬）：ベースライン時 Visit 前 1 ヵ月間以上、維持用量が被験者に投与されていた場合は、治験担当医師が、被験者の現行の治療にこれらの薬物の投与が必要であると判断したときのみに投与を許可した。スクリーニング期 Visit 後にこれらの薬物の投与を開始することは許可しなかった。
- 抗うつ薬及び気分安定薬の併用基準に適合する場合は、これらの薬物の軽微な用量調整（中止を含む）を許可した。
- 向精神薬以外の薬剤：用法・用量がスクリーニング検査前 30 日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。

観察、検査項目及び実施時期

(1) 有効性

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

(2) 安全性

- 有害事象：発現した有害事象は、事象名、発現時期、重篤性、重症度、処置、経過及び転帰、治験薬との関連性を評価した。
- 診察、バイタルサイン、体重、身長、BMI、ウエスト周囲径、臨床検査値、骨代謝関連する臨床検査［C-テロペプチド（CTx）、血清カルシウム、リン、プロラクチン、PTH、25-ヒドロキシビタミン D、テストステロン、オステオカルシン、骨アルカリホスファターゼ、NTx］、12 誘導心電図：異常変動・異常所見の有無を評価した。
- DXA：BMD の変化量を評価した（米国の特定施設のみ）。
- 眼科的評価（米国の特定施設のみ）

- BAS：3 項目のアカシジアの重症度を 0～3 の 4 段階で、全般重症度を 0～5 の 6 段階で評価した。
- AIMS：異常不随意運動について、10 項目を 0～4 の 5 段階で、2 項目を Yes/No の 2 段階で評価した。
- SAS：10 項目の錐体外路症状の重症度を 0～4 の 5 段階で評価した。
- Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)
- 血清中ルラシドン濃度及び代謝物濃度

表 2.7.6 51-1　調査、観察、検査項目及び時期

	非盲検期						治験後
治験タイムライン [a)]	13m	14m	15m	16m	17m	18m	12～16d
Visit 番号 [b)]	18	19	20	21	22	23	24
治験薬の処方	X	X	X	X	X		
治験錠剤カウント	X	X	X	X	X	X	
電話連絡（安全性）[c)]	X	X	X	X	X	X	X
有害事象評価	X	X	X	X	X	X	X
診察						X	
併用薬評価	X	X		X	X		
バイタルサイン測定（BMI を含む）[d)]	X	X	X	X	X	X	
体重 [e)]	X	X	X	X	X	X	
身長						X	
ウエスト周囲径測定						X	
血液学的、血液生化学及び尿検査	X		X			X	
血清中プロラクチン [f)]	X		X			X	
I 型コラーゲンの N-テロペプチド、骨アルカリホスファターゼ、オステオカルシン及び副甲状腺ホルモン測定用採血及び尿検体採取 [g)]			X			X	
テストステロン測定用採血（男性）[g)]			X			X	
脂質プロファイル、空腹時血糖及び HbA1c 測定用採血 [h)]			X			X	
LUR 薬物動態解析用採血 [h)]						X	
尿中 β-hCG [i)]	X	X	X	X	X	X	
尿中薬物検査			X			X	

表 2.7.6 51-1　調査、観察、検査項目及び時期（続き）

	非盲検期						治験後
治験タイムライン [a)]	13m	14m	15m	16m	17m	18m	12～16d
Visit 番号 [b)]	18	19	20	21	22	23	24
月経周期日記収集	X					X	
心電図検査 [j)]						X	
サブグループ心電図検査 [j)]			X			X	
BAS			X			X	
AIMS			X			X	
SAS			X			X	
PANSS	X		X			X	
CGI-S	X		X			X	
MADRS	X		X			X	
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	

a) d：day、m：month。Visits 18～23 は最低 31 日間隔の月 1 回の Visit とし、1 ヵ月分の治験薬キットに含める治験薬の量（最大 36 日でも十分な量）を考慮した。月 1 回の Visit 間に週に 1 回、被験者に電話で連絡し、有害事象、治験薬服薬遵守及び全般的健康状態を評価した。

b) 予定された Visit 日又は予定されていない Visit 日に、被験者が治験薬の服薬を中止した場合は、当該 Visit 時又は治験薬中止後望ましくは 24 時間以内（遅くとも 3 日以内）に Visit 23 で予定されているすべての手順を実施した。投与後の安全性評価のための電話連絡は、最後の治験薬投与後 12～16 日の期間に予定した。

c) 電話連絡は、月 1 回の Visit 間に週に 1 回実施した。

d) 安静時検査値（5 分座位後）並びに 1 分間及び 3 分間の起立後の脈拍及び血圧の起立性の変化を含めた。

e) いずれかの visit で被験者の体重がベースラインの体重より 10 ポンド又は 7%上回ることが判明した場合は、糖尿病又は代謝症候群の評価を行うための脂質プロファイル、空腹時血糖及び HbA1c を収集するために、予定されていない Visit を取り計らうこととした。

f) プロラクチンは盲検下で扱った。

g) テストステロン及び副甲状腺検体は保存し、数回に分けて定期的に分析した。

h) 被験者は空腹状態で Visit することとした。これらの Visit は朝とし、最初に採血を行った。空腹時採血後、被験者に朝食を提供した。被験者は朝食と共にその日の治験薬を服薬した。Visit 23（Month 18）に、薬物動態用血液検体を投与後 1～3 時間以内に採取し、採血直前 3 回の治験薬の投与時間及び日付、採血時間を eCRF に記録した。

i) 尿 β-hCG 試験陽性であった場合、血清 β-hCG によって確認した。
j) 非盲検期の Visit 23 に、すべての被験者で標準 12 誘導心電図検査を実施した。心電図検査は、治験薬投与の約 4 時間後、安静時に実施した。心電図検査サブグループの被験者では、非盲検期の Visit 20 及び Visit 23 に標準 12 誘導心電図検査を実施した。心臓事象が疑われた時点でも心電図検査を実施した。

表中略号

β-hCG：β-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**

- PANSS 合計スコア及びサブスケールスコアのベースライン（二重盲検期及び非盲検期）からの変化量
- CGI-S スコアのベースライン（二重盲検期及び非盲検期）からの変化量
- MADRS 合計スコアのベースライン（二重盲検期及び非盲検期）からの変化量

(2) **安全性**

- 有害事象及び副作用
- 診察所見、バイタルサイン、体重、BMI、ウエスト周囲径、臨床検査値、骨代謝マーカー及び骨代謝・骨密度に関連する臨床検査値、12 誘導心電図
- DXA パラメータ
- 眼科的評価
- BAS
- AIMS
- SAS
- C-SSRS

解析方法

(1) **安全性解析対象集団**

LTS-G237 試験を完了して本試験へ移行し､非盲検下で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者集団

(2) **有効性評価項目**

二重盲検期ベースライン、非盲検期ベースライン、Month 13、15、18 及び最終投与時（LOCF）の PANSS 合計スコア、PANSS 陽性症状、陰性症状、総合精神病理、認知サブスケールスコア、CGI-S スコア及び MADRS 合計スコアの実測値、二重盲検期ベースライン及び非盲検期ベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

(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、PT 別に解析・集計した。集計に用いた有害事象は、治験薬投与開始日から投与終了／中止 7 日後までに発現した有害事象とした。
- 臨床検査値：異常値及びベースライン（二重盲検期及び非盲検期）から最終投与時（LOCF）までの変化量を要約した。骨代謝マーカーについては、実測値、二重盲検期ベースライン及び非盲検期ベースラインから各 visit 及び最終投与時（LOCF）までの変化量の記述統計量を算出した。

- バイタルサイン、心電図検査：異常値及びベースライン（二重盲検期及び非盲検期）から最終投与時（LOCF）までの変化量を要約した。
- DXA パラメータ：ベースライン（二重盲検期及び非盲検期）から最終投与時（LOCF）までの変化量を要約した。
- 眼科的評価：ベースライン（二重盲検期及び非盲検期）から Month 18 及び最終投与時（LOCF）までの変動を要約した。
- BAS、AIMS、SAS、C-SSRS：ベースライン（二重盲検期及び非盲検期）から最終投与時（LOCF）までの変動を要約した。

(4) 有意水準及び多重性の調整

多重性の調整は行わなかった。

実施国及び実施医療機関

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

試験期間

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

51.2 治験対象被験者

51.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6 51-2 に示した。被験者 223 名（ルラシドン群：136 名、リスペリドン群：87 名）が LTS-G237 試験から本試験へ移行した。このうち 11 名は LTS-G237 試験の二重盲検期を完了していない。本試験の非盲検期に 223 名全員にルラシドンが投与され、174 名（78%）が非盲検期を完了した。二重盲検期の投与群別では、ルラシドン群 80%（109/136 名）、リスペリドン群 75%（65/87 名）が本試験の非盲検期を完了した。中止したのは、それぞれ 27 名（20%）及び 22 名（25%）であった。

表 2.7.6 51-2　被験者の内訳

		LUR-LUR	RIS-LUR
本試験へ移行した被験者		136	87
非盲検期完了		109 (80)	65 (75)
中止		27 (20)	22 (25)
中止理由	有効性の欠如	5 (4)	3 (3)
	有害事象	5 (4)	6 (7)
	追跡不能	5 (4)	5 (6)
	治験実施計画書からの逸脱	2 (1)	3 (3)
	同意撤回	7 (5)	4 (5)
	管理上の理由	3 (2)	1 (1)

被験者数（%）
LUR-LUR：LTS-G237 試験の二重盲検期はルラシドン群
RIS-LUR：LTS-G237 試験の二重盲検期はリスペリドン群
添付資料 5.3.5.2.06 Table 12 引用

51.2.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6 51-3 に示した。安全性解析対象集団は 223 名であり、ルラシドン群 136 名、リスペリドン群 87 名であった。

表 2.7.6 51-3　解析対象集団の内訳

	LUR-LUR N=136	RIS-LUR N=87
安全性解析対象集団	136 (100)	87 (100)

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.2.06 Table 14 引用

51.2.3 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 51-4 に、他の基準値の特性を表 2.7.6 51-5 に示した。

表 2.7.6 51-4　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

		LUR-LUR N=136	RIS-LUR N=87
性別	男	102 (75)	58 (67)
	女	34 (25)	29 (33)
年齢（歳）	55≤　<65	24 (18)	7 (8)
	65≤	2 (1)	0
	n	136	87
	Mean	43.9	42.8
	SD	10.7	10.8
	Min	19	20
	Median	45.0	46.0
	Max	70	62
体重（kg）	n	136	87
	Mean	79.13	83.43
	SD	19.50	17.29
	Min	41.6	46.8
	Median	75.90	82.10
	Max	154.2	121.3
BMI	n	136	87
	Mean	27.04	28.80
	SD	5.66	5.38
	Min	16.5	17.9
	Median	26.35	28.20
	Max	44.9	40.5
人種	American Indian [a)]	1 (< 1)	0
	Asian	6 (4)	1 (1)
	Black [b)]	67 (49)	40 (46)
	Native Hawaiian [c)]	1 (< 1)	1 (1)
	White	50 (37)	39 (45)
	Other	11 (8)	6 (7)

被験者数（%）
a) American Indian or Native Alaskan
b) Black or African American
c) Native Hawaiian or Other Pacific Islander
添付資料 5.3.5.2.06 Table 15、Table 14.3.6.1 引用

表 2.7.6 51-5　他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

		LUR-LUR N=136	RIS-LUR N=87
病型（DSM-IV）	n	136	87
	解体型	9 (7)	7 (8)
	緊張型	2 (1)	1 (1)
	妄想型	90 (66)	56 (64)
	残遺型	12 (9)	13 (15)
	統合失調感情障害	7 (5)	3 (3)
	鑑別不能型	16 (12)	7 (8)
統合失調症又は統合失調感情障害の初発年齢（歳）	n	136	87
	Mean	26.5	24.8
	SD	9.3	9.5
	Min	7	9
	Median	24.5	23.0
	Max	57	52
統合失調症又は統合失調感情障害の初発から LTS-G237 試験のランダム化までの期間（年）	n	136	87
	Mean	16.9	17.6
	SD	10.7	11.9
	Min	1	1
	Median	16.0	16.0
	Max	47	42
統合失調症又は統合失調感情障害の最後の急性エピソード発現から LTS-G237 試験のランダム化までの期間（年）	n	136	87
	Mean	4.7	3.9
	SD	6.7	5.9
	Min	0	0
	Median	2.0	2.0
	Max	33	34

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.2.06 Table 16 引用

51.2.4 投与期間及び投与量

投与期間及び投与量を表 2.7.6 51-6 に示した。非盲検期のルラシドン投与期間は 165.6 ± 51.3 日（平均値 ± 標準偏差、以下同様）であり、全被験者の 78%で 168 日間以上であった。全被験者の 1 日投与量は 81.1 ± 13.8 mg、最頻 1 日投与量は 80 mg（84%）であった。非盲検期を完了した被験者（174 名）では、1 日投与量は 81.0 ± 14.5 mg、最頻 1 日投与量は 80 mg（83%）であった。

表 2.7.6 51-6　投与期間及び投与量（安全性解析対象集団）

	全体 N=223
全般的投与期間（日）[a)]	
n	223
Mean (SD)	165.6 (51.3)
Median	185.0
Min, Max	1, 215
投与期間別被験者数、n（%）	223
1 日間以上	223 (100)
7 日間以上	221 (> 99)
21 日間以上	214 (96)
42 日間以上	208 (93)
63 日間以上	205 (92)
84 日間以上	201 (90)
112 日間以上	190 (85)
168 日間以上	173 (78)
投与期間別被験者数、n（%）	223
1～6 日間	2 (< 1)
7～20 日間	7 (3)
21～41 日間	6 (3)
42～62 日間	3 (1)
63～83 日間	4 (2)
84～111 日間	11 (5)
112～167 日間	17 (8)
168～223 日間	173 (78)

表 2.7.6 51-6　投与期間及び投与量（安全性解析対象集団）（続き）

	全体 N=223
全被験者	
平均 1 日投与量（mg）	
n	223
Mean (SD)	81.1 (13.8)
Median	80
Min, Max	40, 117
最頻 1 日投与量、n (%)	223
LUR 40 mg	14 (6)
LUR 80 mg	187 (84)
LUR 120 mg	22 (10)
Mean (SD)	81.4 (16.0)
完了した被験者	
平均 1 日投与量（mg）	
n	174
Mean (SD)	81.0 (14.5)
Median	80
Min, Max	40, 117
最頻 1 日投与量、n (%)	174
LUR 40 mg	12 (7)
LUR 80 mg	144 (83)
LUR 120 mg	18 (10)
Mean (SD)	81.4 (16.6)
投与量合計（人−年）	101

a) 投与期間は、非盲検期の治験薬初回投与日から投与終了／中止までの日数とした。
注：非盲検期間中に 2 つ以上の最頻 1 日投与量が認められた場合は、直近の最頻 1 日投与量を使用した。
添付資料 5.3.5.2.06 Table 26 引用

51.3 有効性

51.3.1 PANSS

51.3.1.1 PANSS 合計スコア

安全性解析対象集団での PANSS 合計スコアの実測値、二重盲検期ベースライン及び非盲検期ベースラインからの変化量を表 2.7.6 51-7 に示した。二重盲検期ベースラインの PANSS 合計スコア（平均値 ± 標準偏差）は、ルラシドン群 64.1 ± 13.0、リスペリドン群 63.8 ± 12.6 であったが、12 ヵ月間の二重盲検期間中に低下し、非盲検期ベースラインではそれぞれ 55.4 ± 13.6 及び 55.5 ± 11.2 であった。非盲検期ベースラインから Month 18 までの変化量はいずれも 0.6 ± 8.5 であり、二重盲検期の投与群割付けは Month 18 の PANSS 合計スコアに影響を及ぼさなかった。また、非盲検期ベースラインから最終投与時（LOCF）までの変化量もわずかであり、それぞれ 1.0 ± 8.9 及び 1.0 ± 8.4 であった。

表 2.7.6 51-7　PANSS 合計スコア（安全性解析対象集団）

	LUR-LUR N=136	RIS-LUR N=87
DB ベースライン[a]実測値		
n	136	87
Mean（SD）	64.1 (13.0)	63.8 (12.6)
OL ベースライン[a]実測値		
n	136	87
Mean（SD）	55.4 (13.6)	55.5 (11.2)
Month 18 実測値		
n	115	71
Mean（SD）	55.4 (15.0)	55.9 (14.8)
DB ベースライン[a]からの変化量		
DB ベースライン Mean（SD）	63.6 (13.5)	62.2 (12.2)
変化量 Mean（SD）	-8.3 (12.8)	-6.3 (12.8)
95%信頼区間	(-10.6, -5.9)	(-9.3, -3.3)
OL ベースライン[a]からの変化量		
OL ベースライン Mean（SD）	54.8 (14.1)	55.3 (11.0)
変化量 Mean（SD）	0.6 (8.5)	0.6 (8.5)
95%信頼区間	(-1.0, 2.1)	(-1.4, 2.6)
最終投与時（LOCF）[a,b]		
n	134	84
Mean（SD）	56.4 (15.0)	56.7 (14.9)
DB ベースライン[a]からの変化量		
DB ベースライン Mean（SD）	64.0 (13.1)	63.8 (12.8)
変化量 Mean（SD）	-7.6 (12.4)	-7.1 (13.8)
95%信頼区間	(-9.7, -5.5)	(-10.1, -4.1)
OL ベースライン[a]からの変化量		
OL ベースライン Mean（SD）	55.4 (13.7)	55.7 (11.3)
変化量 Mean（SD）	1.0 (8.9)	1.0 (8.4)
95%信頼区間	(-0.5, 2.6)	(-0.9, 2.8)

a) 二重盲検期ベースラインとは、ランダム化日又はランダム化前の最後の測定値と定義した。非盲検期ベースラインとは、非盲検期のルラシドン初回投与日前の最後の測定値と定義した。投与終了時（LOCF）とは、非盲検期のルラシドン投与終了／中止後 7 日間以内のベースライン後の最後の測定値と定義した。

b) 5 名の被験者で非盲検期ベースライン後の有効性データがなかったため、LOCF 解析に含めなかった。

添付資料 5.3.5.2.06 Table 18 引用

51.3.1.2 PANSS サブスケール別スコア

安全性解析対象集団での PANSS サブスケール別スコアの実測値、二重盲検期ベースライン及び非盲検期ベースラインからの変化量を表 2.7.6 51-8 に示した。PANSS 合計スコアと同様に、PANSS サブスケール別スコアは非盲検期ベースラインから Month 18 及び最終投与時（LOCF）までほとんど変化しなかった。

表 2.7.6 51-8　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	LUR-LUR N=136	RIS-LUR N=87
陽性症状スコア、n	115	71
Month 18 Mean（SD）	12.1 (4.3)	12.1 (4.8)
DB ベースライン [a]からの変化量		
DB ベースライン平均値（SD）	14.3 (4.3)	14.0 (4.3)
変化量 Mean（SD）	-2.2 (4.2)	-1.9 (4.3)
95%信頼区間	(-3.0, -1.4)	(-2.9, -0.9)
OL ベースライン [a]からの変化量		
OL ベースライン Mean（SD）	11.9 (4.0)	11.7 (3.7)
変化量 Mean（SD）	0.3 (3.3)	0.4 (3.2)
95%信頼区間	(-0.3, 0.9)	(-0.3, 1.2)
陰性症状スコア、n	115	71
Month 18 Mean（SD）	16.6 (5.4)	17.5 (5.1)
DB ベースライン [a]からの変化量		
DB ベースライン Mean（SD）	18.9 (5.0)	18.6 (4.5)
変化量 Mean（SD）	-2.3 (4.5)	-1.1 (4.5)
95%信頼区間	(-3.1, -1.5)	(-2.2, -0.1)
OL ベースライン [a]からの変化量		
OL ベースライン Mean（SD）	16.8 (5.2)	17.8 (4.7)
変化量 Mean（SD）	-0.1 (2.6)	-0.3 (3.1)
95%信頼区間	(-0.6, 0.3)	(-1.1, 0.4)

表 2.7.6 51-8　PANSS サブスケール別スコア（安全性解析対象集団）（続き）

サブスケール	LUR-LUR N=136	RIS-LUR N=87
総合精神病理スコア、n	115	71
Month 18 Mean（SD）	26.6 (7.4)	26.3 (7.4)
DB ベースライン [a]からの変化量		
DB ベースライン Mean（SD）	30.4 (7.5)	29.6 (6.5)
変化量 Mean（SD）	-3.8 (7.0)	-3.3 (7.2)
95%信頼区間	(-5.1, -2.5)	(-5.0, -1.6)
OL ベースライン [a]からの変化量		
OL ベースライン Mean（SD）	26.2 (7.1)	25.8 (5.5)
変化量 Mean（SD）	0.4 (4.9)	0.5 (5.2)
95%信頼区間	(-0.5, 1.3)	(-0.7, 1.8)
認知スコア、n	115	71
Month 18 Mean（SD）	9.8 (3.3)	9.7 (3.5)
DB ベースライン [a]からの変化量		
DB ベースライン Mean（SD）	10.9 (2.8)	10.2 (2.6)
変化量 Mean（SD）	-1.1 (2.6)	-0.5 (2.9)
95%信頼区間	(-1.6, -0.6)	(-1.2, 0.2)
OL ベースライン [a]からの変化量		
OL ベースライン Mean（SD）	9.5 (3.2)	9.4 (2.7)
変化量の平均値（SD）	0.3 (1.7)	0.3 (2.5)
95%信頼区間	(-0.1, 0.6)	(-0.3, 0.9)

a) 二重盲検期ベースラインとは、ランダム化日又はランダム化前の最後の測定値と定義した。非盲検期ベースラインとは、非盲検期のルラシドン初回投与日前の最後の測定値と定義した。

添付資料 5.3.5.2.06 Table 19 引用

51.3.2 CGI-S

安全性解析対象集団での CGI-S スコアの実測値、二重盲検期ベースライン及び非盲検期ベースラインからの変化量を表 2.7.6 51-9 に示した。二重盲検期ベースラインの CGI-S スコア（平均値 ± 標準偏差）はルラシドン群（3.4 ± 0.6）とリスペリドン群（3.5 ± 0.6）で同程度であった。CGI-S スコアは 12 ヵ月間の二重盲検期間中に低下し、非盲検期ベースラインではそれぞれ 2.8 ± 0.8 及び 2.9 ± 0.8 であった。非盲検期ベースラインから Month 18 までに変化は認められず、二重盲検期の投与群割付けは Month 18 の CGI-S スコアに影響を及ぼさなかった。また、非盲検期ベースラインから最終投与時（LOCF）までの変化もほとんど認められなかった。

表 2.7.6 51-9　CGI-S スコア（安全性解析対象集団）

	LUR-LUR N=136	RIS-LUR N=87
DB ベースライン [a]実測値		
n	136	87
Mean（SD）	3.4 (0.6)	3.5 (0.6)
OL ベースライン [a]実測値		
n	136	87
Mean（SD）	2.8 (0.8)	2.9 (0.8)
Month 18 実測値		
n	115	71
Mean（SD）	2.8 (0.9)	3.0 (0.9)
DB ベースライン [a]からの変化量		
DB ベースライン平均値（SD）	3.4 (0.7)	3.4 (0.6)
変化量 Mean（SD）	-0.6 (1.0)	-0.5 (0.8)
95%信頼区間	(-0.7, -0.4)	(-0.6, -0.3)
OL ベースライン [a]からの変化量		
OL ベースライン Mean（SD）	2.8 (0.8)	3.0 (0.8)
変化量 Mean（SD）	-0.0 (0.7)	-0.0 (0.5)
95%信頼区間	(-0.1, 0.1)	(-0.1, 0.1)
最終投与時（LOCF）[a] [b]		
n	134	84
Mean（SD）	2.9 (0.9)	2.9 (0.9)
DB ベースライン [a]からの変化量		
DB ベースライン Mean（SD）	3.4 (0.6)	3.5 (0.6)
変化量 Mean（SD）	-0.5 (0.9)	-0.5 (0.9)
95%信頼区間	(-0.7, -0.4)	(-0.7, -0.3)
OL ベースライン [a]からの変化量		
OL ベースライン Mean（SD）	2.8 (0.8)	2.9 (0.8)
変化量 Mean（SD）	0.0 (0.7)	0.0 (0.6)
95%信頼区間	(-0.1, 0.2)	(-0.1, 0.1)

a) 二重盲検期ベースラインとは、ランダム化日又はランダム化前の最後の測定値と定義した。非盲検期ベースラインとは、非盲検期のルラシドン初回投与日前の最後の測定値と定義した。投与終了時（LOCF）とは、非盲検期のルラシドン投与終了／中止後 7 日間以内のベースライン後の最後の測定値と定義した。

b) 5 名の被験者で非盲検期ベースライン後の有効性データがなかったため、LOCF 解析に含めなかった。

添付資料 5.3.5.2.06 Table 20 引用

51.4 安全性

51.4.1 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

LTS-G237 試験から本試験に移行し、治験薬を 1 回以上投与された 223 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 51-10 に示した。有害事象は、LTS-G237 試験の二重盲検期投与群別でルラシドン群では 58.8%（80/136 名）に、リスペリドン群では 58.6%（51/87 名）に発現した。二重盲検期ルラシドン群で、非盲検期にルラシドン 80 mg/日を投与された被験者 1 名の死亡（自殺既遂、「多分関連あり」）が報告された。重篤な有害事象は、ルラシドン群 7 名（5.1%）、リスペリドン群 3 名（3.4%）に発現した。中止に至った有害事象は、ルラシドン群 7 名（5.1%）、リスペリドン群 6 名（6.9%）に発現した。

表 2.7.6 51-10　有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	LUR-LUR N=136	RIS-LUR N=87
有害事象	80 (58.8)	51 (58.6)
副作用	42 (30.9)	33 (37.9)
錐体外路系有害事象	11 (8.1)	6 (6.9)
代謝に関連する有害事象	4 (2.9)	5 (5.7)
重篤な有害事象	7 (5.1)	3 (3.4)
中止に至った有害事象	7 (5.1)	6 (6.9)
死亡	1 (0.7)	0

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.2.06 Table 27 引用

(2) 有害事象

有害事象及び副作用を表 2.7.6 51-11 及び表 2.7.6 51-12 に示した。発現割合が高かった有害事象は、ルラシドン群では頭痛（5.1%）、インフルエンザ、上気道感染及び精神病性障害（各 4.4%）、リスペリドン群では頭痛（8.0%）、不安及び精神病性障害（各 6.9%）、パーキンソニズム及び不眠症（各 5.7%）であった。

表 2.7.6 51-11　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC	LUR-LUR N=136		RIS-LUR N=87	
PT	n	%	n	%
合計	80	58.8	51	58.6
耳および迷路障害	0		2	2.3
耳出血	0		1	1.1
耳痛	0		1	1.1
聴覚障害	0		1	1.1
眼障害	6	4.4	3	3.4
眼瞼炎	1	0.7	0	
白内障	0		1	1.1
核性白内障	1	0.7	0	
結膜炎	0		1	1.1
眼乾燥	0		1	1.1
緑内障	1	0.7	0	
流涙増加	1	0.7	0	
眼球回転発作	1	0.7	0	
瞳孔不同	1	0.7	0	
胃腸障害	13	9.6	14	16.1
腹痛	1	0.7	0	
上腹部痛	1	0.7	2	2.3
便秘	0		1	1.1
下痢	1	0.7	1	1.1
消化不良	0		2	2.3
嚥下障害	1	0.7	0	
胃炎	1	0.7	1	1.1
胃食道逆流性疾患	1	0.7	0	
歯肉痛	0		1	1.1
痔核	0		1	1.1
悪心	3	2.2	3	3.4
口腔内痛	1	0.7	0	
歯状態不良	1	0.7	0	
流涎過多	0		1	1.1
胃不快感	1	0.7	1	1.1
舌障害	1	0.7	0	
歯痛	3	2.2	1	1.1

表 2.7.6 51-11　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC	LUR-LUR N=136		RIS-LUR N=87	
PT	n	%	n	%
合計	80	58.8	51	58.6
胃腸障害（続き）				
嘔吐	3	2.2	3	3.4
全身障害および投与局所様態	2	1.5	3	3.4
疲労	0		1	1.1
易刺激性	0		1	1.1
非心臓性胸痛	1	0.7	0	
疼痛	1	0.7	0	
発熱	0		1	1.1
感染症および寄生虫症	19	14.0	14	16.1
気管支炎	2	1.5	2	2.3
蜂巣炎	0		1	1.1
せつ	1	0.7	0	
胃腸炎	0		1	1.1
Ｃ型肝炎	0		1	1.1
インフルエンザ	6	4.4	1	1.1
鼻咽頭炎	5	3.7	3	3.4
咽頭炎	1	0.7	0	
副鼻腔炎	1	0.7	0	
皮下組織膿瘍	0		1	1.1
気管炎	0		1	1.1
上気道感染	6	4.4	0	
尿路感染	0		4	4.6
傷害、中毒および処置合併症	8	5.9	2	2.3
足関節部骨折	1	0.7	0	
節足動物咬傷	0		1	1.1
一酸化炭素中毒	0		1	1.1
擦過傷	1	0.7	0	
損傷	1	0.7	0	
半月板障害	1	0.7	0	
眼窩周囲血腫	1	0.7	0	
処置による疼痛	1	0.7	0	

表 2.7.6 51-11　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC	LUR-LUR N=136		RIS-LUR N=87	
PT	n	%	n	%
合計	80	58.8	51	58.6
傷害、中毒および処置合併症（続き）				
軟部組織損傷	1	0.7	0	
サンバーン	1	0.7	0	
歯牙破折	1	0.7	0	
臨床検査	15	11.0	10	11.5
血中カルシウム減少	1	0.7	0	
血中コレステロール増加	1	0.7	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	3.7	3	3.4
血中ブドウ糖増加	0		1	1.1
血中インスリン増加	2	1.5	0	
血圧上昇	1	0.7	1	1.1
血中テストステロン減少	1	0.7	1	1.1
血中トリグリセリド増加	2	1.5	0	
体温上昇	0		1	1.1
心電図ＱＴ延長	0		1	1.1
肝酵素上昇	1	0.7	0	
低比重リポ蛋白増加	1	0.7	0	
好中球数減少	1	0.7	0	
尿沈渣異常	1	0.7	0	
体重減少	4	2.9	1	1.1
体重増加	1	0.7	2	2.3
代謝および栄養障害	5	3.7	4	4.6
食欲不振	1	0.7	0	
食欲減退	3	2.2	2	2.3
高血糖	1	0.7	0	
代謝症候群	0		1	1.1
２型糖尿病	0		1	1.1
筋骨格系および結合組織障害	11	8.1	7	8.0
関節炎	0		1	1.1
背部痛	2	1.5	3	3.4
側腹部痛	1	0.7	0	

表 2.7.6 51-11　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC	LUR-LUR N=136		RIS-LUR N=87	
PT	n	%	n	%
合計	80	58.8	51	58.6
筋骨格系および結合組織障害（続き）				
筋固縮	1	0.7	0	
筋痙縮	0		1	1.1
筋緊張	1	0.7	0	
筋力低下	2	1.5	0	
筋骨格系胸痛	1	0.7	0	
筋骨格硬直	0		1	1.1
筋肉痛	1	0.7	1	1.1
骨関節炎	0		1	1.1
顎痛	1	0.7	0	
骨吸収亢進	1	0.7	0	
開口障害	1	0.7	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）	1	0.7	0	
肺非小細胞癌	1	0.7	0	
神経系障害	26	19.1	17	19.5
アカシジア	5	3.7	2	2.3
痙攣	1	0.7	0	
浮動性めまい	3	2.2	1	1.1
ジスキネジー	2	1.5	2	2.3
ジストニー	2	1.5	1	1.1
頭痛	7	5.1	7	8.0
運動過多	1	0.7	0	
過眠症	1	0.7	0	
片頭痛	1	0.7	1	1.1
パーキンソニズム	5	3.7	5	5.7
鎮静	1	0.7	2	2.3
傾眠	5	3.7	2	2.3
遅発性ジスキネジー	1	0.7	0	
振戦	1	0.7	0	
精神障害	18	13.2	16	18.4
攻撃性	1	0.7	0	

表 2.7.6 51-11　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC	LUR-LUR N=136		RIS-LUR N=87	
PT	n	%	n	%
合計	80	58.8	51	58.6
精神障害（続き）				
激越	2	1.5	0	
不安	2	1.5	6	6.9
無感情	0		1	1.1
歯ぎしり	1	0.7	1	1.1
自殺既遂	1	0.7	0	
妄想	1	0.7	0	
うつ病	0		1	1.1
希死念慮を有するうつ病	0		1	1.1
幻聴	1	0.7	0	
幻視	1	0.7	0	
不眠症	3	2.2	5	5.7
躁病	1	0.7	0	
神経過敏	1	0.7	0	
悪夢	1	0.7	0	
妄想症	1	0.7	0	
精神病性障害	6	4.4	6	6.9
落ち着きのなさ	1	0.7	0	
統合失調症	1	0.7	1	1.1
腎および尿路障害	1	0.7	2	2.3
血尿	1	0.7	0	
夜間頻尿	0		1	1.1
尿失禁	0		1	1.1
生殖系および乳房障害	1	0.7	1	1.1
無月経	1	0.7	0	
月経困難症	0		1	1.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	2.9	3	3.4
咳嗽	2	1.5	2	2.3
鼻出血	1	0.7	0	
鼻閉	0		2	2.3
呼吸時疼痛	1	0.7	0	

表 2.7.6 51-11　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC	LUR-LUR N=136		RIS-LUR N=87	
PT	n	%	n	%
合計	80	58.8	51	58.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）				
睡眠時無呼吸症候群	1	0.7	0	
いびき	1	0.7	0	
皮膚および皮下組織障害	3	2.2	2	2.3
ざ瘡	1	0.7	0	
汗腺炎	1	0.7	0	
そう痒症	0		1	1.1
発疹	1	0.7	2	2.3
社会環境	1	0.7	1	1.1
伝染病曝露	1	0.7	0	
身体的暴行	0		1	1.1
血管障害	1	0.7	0	
高血圧	1	0.7	0	

MedDRA/J ver. 11.1
添付資料 5.3.5.2.06 Table 14.3.1.2 引用

表 2.7.6 51-12　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC	LUR-LUR N=136		RIS-LUR N=87	
PT	n	%	n	%
合計	42	30.9	33	37.9
眼障害	2	1.5	2	2.3
白内障	0		1	1.1
眼乾燥	0		1	1.1
流涙増加	1	0.7	0	
眼球回転発作	1	0.7	0	
胃腸障害	7	5.1	4	4.6
腹痛	1	0.7	0	
上腹部痛	0		1	1.1
嚥下障害	1	0.7	0	
胃食道逆流性疾患	1	0.7	0	
悪心	3	2.2	2	2.3
流涎過多	0		1	1.1
舌障害	1	0.7	0	
嘔吐	2	1.5	0	
全身障害および投与局所様態	0		2	2.3
疲労	0		1	1.1
易刺激性	0		1	1.1
臨床検査	9	6.6	4	4.6
血中コレステロール増加	1	0.7	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	2.2	1	1.1
血中ブドウ糖増加	0		1	1.1
血中インスリン増加	1	0.7	0	
血中テストステロン減少	1	0.7	1	1.1
血中トリグリセリド増加	2	1.5	0	
心電図ＱＴ延長	0		1	1.1
肝酵素上昇	1	0.7	0	
低比重リポ蛋白増加	1	0.7	0	
体重減少	3	2.2	0	
体重増加	1	0.7	0	
代謝および栄養障害	4	2.9	4	4.6
食欲減退	3	2.2	2	2.3
高血糖	1	0.7	0	

表 2.7.6 51-12　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC	LUR-LUR N=136		RIS-LUR N=87	
PT	n	%	n	%
合計	42	30.9	33	37.9
代謝および栄養障害（続き）				
代謝症候群	0		1	1.1
２型糖尿病	0		1	1.1
筋骨格系および結合組織障害	5	3.7	1	1.1
筋固縮	1	0.7	0	
筋緊張	1	0.7	0	
筋力低下	1	0.7	0	
筋骨格硬直	0		1	1.1
骨吸収亢進	1	0.7	0	
開口障害	1	0.7	0	
神経系障害	19	14.0	14	16.1
アカシジア	5	3.7	2	2.3
痙攣	1	0.7	0	
浮動性めまい	2	1.5	1	1.1
ジスキネジー	1	0.7	2	2.3
ジストニー	2	1.5	1	1.1
頭痛	2	1.5	3	3.4
運動過多	1	0.7	0	
過眠症	1	0.7	0	
片頭痛	0		1	1.1
パーキンソニズム	4	2.9	5	5.7
鎮静	0		2	2.3
傾眠	4	2.9	2	2.3
遅発性ジスキネジー	1	0.7	0	
振戦	1	0.7	0	
精神障害	8	5.9	9	10.3
不安	1	0.7	2	2.3
無感情	0		1	1.1
歯ぎしり	1	0.7	1	1.1
自殺既遂	1	0.7	0	
妄想	1	0.7	0	
不眠症	1	0.7	3	3.4

表 2.7.6 51-12　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC	LUR-LUR N=136		RIS-LUR N=87	
PT	n	%	n	%
合計	42	30.9	33	37.9
精神障害（続き）				
躁病	1	0.7	0	
神経過敏	1	0.7	0	
精神病性障害	2	1.5	4	4.6
落ち着きのなさ	1	0.7	0	
統合失調症	0		1	1.1
腎および尿路障害	0		1	1.1
尿失禁	0		1	1.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.7	0	
睡眠時無呼吸症候群	1	0.7	0	
いびき	1	0.7	0	
皮膚および皮下組織障害	0		1	1.1
発疹	0		1	1.1

MedDRA/J ver. 11.1
添付資料 5.3.5.2.06 Table 14.3.1.6 引用

錐体外路系有害事象を表 2.7.6 51-13 に示した。錐体外路系有害事象全体の発現割合は、ルラシドン群では 8.1%、リスペリドン群では 6.9%で同程度であった。発現割合が高かった事象は両群共にパーキンソニズム（ルラシドン群 3.7%、リスペリドン群 5.7%）であった。

表 2.7.6 51-13　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）

	LUR-LUR N=136		RIS-LUR N=87	
PT	n	%	n	%
合計	11	8.1	6	6.9
ジストニー	2	1.5	1	1.1
筋固縮	1	0.7	0	
眼球回転発作	1	0.7	0	
パーキンソニズム	5	3.7	5	5.7
振戦	1	0.7	0	
開口障害	1	0.7	0	

MedDRA/J ver. 11.1
添付資料 5.3.5.2.06 Table 14.3.1.7 引用

(3) 死亡

LTS-G237 試験の二重盲検期にルラシドン群で、本試験の非盲検期にルラシドン 80 mg/日を投与された被験者 1 名の死亡（自殺既遂、「多分関連あり」）が報告された。詳細を 2.7.6 別添に示した。

(4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、ルラシドン群 7 名（5.1%）、リスペリドン群 3 名（3.4%）に発現した。詳細を 2.7.6 別添に示した。

表 2.7.6 51-14　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

投与群 被験者番号	発現時投与量	年齢/性別	有害事象（PT）	発現日 a)	関連性
LUR-LUR					
[redacted]	LUR 40 mg	3[redacted]歳/男	精神病性障害	119	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	5[redacted]歳/男	肺非小細胞癌	178	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	4[redacted]歳/女	痙攣	60	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR 80 mg	3[redacted]歳/女	自殺既遂	22	多分関連あり
[redacted]	LUR 120 mg	5[redacted]歳/男	足関節部骨折	92	関連なし
[redacted]	LUR 120 mg	4[redacted]歳/男	統合失調症	87	関連なし
			統合失調症	103	関連なし
[redacted]	LUR 120 mg	4[redacted]歳/女	精神病性障害	88	関連なし
RIS-LUR					
[redacted]	LUR 80 mg	5[redacted]歳/男	統合失調症	134	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR 80 mg	4[redacted]歳/女	一酸化炭素中毒	96	関連なし
[redacted]	LUR 120 mg	2[redacted]歳/男	精神病性障害	87	関連なし

a) 投与開始日を 1 日目とした。
添付資料 5.3.5.2.06 Table 32、Table 14.3.2.4 引用

51.4.2 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 51-15 に示した。非盲検期ベースライン時のプロラクチンは、ルラシドン群では男性及び女性共に二重盲検期ベースラインからほとんど変化しなかったが、リスペリドン群では男性及び女性共にプロラクチンがかなり上昇した。最終投与時（LOCF）のプロラクチンは、ルラシドン群では女性で非盲検期ベースラインから減少したが、男性ではほとんど変化しなかった。一方、リスペリドン群では男性及び女性共に、プロラクチンが大きく減少した。

投与後にプロラクチンの著しい異常高値（基準値上限の 5 倍以上）を認めた被験者は、ルラシドン群ではルラシドン群 0.8%（1/133 名）、リスペリドン群では 2.4%（2/84 名）であった。高プロラクチン血症に関する有害事象はみられなかった。

表 2.7.6 51-15　プロラクチン（ng/mL）の推移（LOCF）（安全性解析対象集団）

	LUR-LUR N=136	RIS-LUR N=87
男性		
最終投与時（LOCF）[a], n	100	56
DB ベースライン Mean（SD）	7.78 (6.74)	10.31 (9.67)
OL ベースライン Mean（SD）	8.59 (9.68)	21.64 (16.17)
OL ベースラインからの変化量 Mean（SD）	0.82 (9.67)	-12.91 (16.28)
OL ベースラインからの変化量 Median	-0.05	-10.50
Min, Max	-46.5, 35.3	-54.9, 24.2
女性		
最終投与時（LOCF）[a], n	33	28
DB ベースライン Mean（SD）	20.40 (24.96)	16.03 (39.12)
OL ベースライン Mean（SD）	18.86 (35.82)	55.37 (61.66)
OL ベースラインからの変化量 Mean（SD）	-4.25 (38.06)	-36.81 (67.43)
OL ベースラインからの変化量 Median	0.00	-29.45
Min, Max	-205.2, 33.8	-282.6, 85.8
合計		
最終投与時（LOCF）[a], n	133	84
DB ベースライン Mean（SD）	10.91 (14.67)	12.22 (23.82)
OL ベースライン Mean（SD）	11.14 (20.03)	32.88 (40.82)
OL ベースラインからの変化量 Mean（SD）	-0.44 (20.64)	-20.88 (42.23)
OL ベースラインからの変化量 Median	0.00	-16.75
Min, Max	-205.2, 35.3	-282.6, 85.8

a) 二重盲検期ベースラインとは、ランダム化日又はランダム化前の最後の測定値と定義した。非盲検期ベースラインとは、非盲検期のルラシドン初回投与日前の最後の測定値と定義した。投与終了時（LOCF）とは、非盲検期のルラシドン投与終了／中止後 7 日間以内のベースライン後の最後の測定値と定義した。

添付資料 5.3.5.2.06 Table 34 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 及び空腹時血糖並びに脂質代謝に関連するトリグリセリド及び総コレステロールを含め、特に変動はみられなかった。また、バイタルサイン及びその他の項目については、体重及び BMI 以外は、脈拍数、血圧、体温、12 誘導心電図を含め、特に変動はみられなかった。

最終投与時（LOCF）の体重及び BMI は、非盲検期ベースラインから全般的に減少していた（それぞれ−1.35 ± 4.05 kg 及び−0.45 ± 1.36）。非盲検期間中の体重及び BMI の減少は、二重盲検期投与群別でリスペリドン群（二重盲検期間中に体重増加がみられた）よりルラシドン群の方が少なかった。

骨代謝マーカー（骨アルカリホスファターゼ、NTx、オステオカルシン）は、二重盲検

期ベースラインから最終投与時（LOCF）までに減少し、ルラシドン投与被験者で骨代謝の増加はみられないことが示唆された。DXA 検査では、L1～L4 腰椎又は股関節及び大腿骨頸部のいずれでも二重盲検期ベースラインから最終投与時（LOCF）までの BMD 減少は認められなかった。また、眼科検査パラメータの臨床的に重要な異常変動は認められなかった。

錐体外路症状の指標である BAS、AIMS、SAS については、運動障害の徴候又は症状の変化はないか、軽度であった。

C-SSRS による評価では、ベースライン以降、1 件以上の自殺傾向（自殺念慮又は自殺行為）が認められた被験者の割合は、ルラシドン群では 1%未満（1/136 名）、リスペリドン群では 4.1%（3/87 名）であった。

投与中止に至るまでの期間については、中央値は算出できなかった。Month 18（最長 Day 168）での中止率の Kaplan-Meier 推定値は 0.197 であった。

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

51.5 まとめ

臨床的に安定な慢性統合失調症又は統合失調感情障害の外来患者を対象に、ルラシドン 40～120 mg/日を非盲検下で 6 ヵ月間投与したときの安全性、忍容性及び有効性を検討した。安全性解析対象集団は 223 名であった。

- PANSS 合計スコアは、非盲検期ベースラインから Month 18 までほとんど変化しなかった。LTS-G237 試験の二重盲検期の投与群割付けは Month 18 の PANSS 合計スコアに影響を及ぼさなかった。
- CGI-S スコアは、非盲検期ベースラインから Month 18 まで変化しなかった。二重盲検期の投与群割付けは Month 18 の CGI-S スコアに影響を及ぼさなかった。
- 有害事象の発現割合は、ルラシドン群では 58.8%（80/136 名）、リスペリドン群では 58.6%（51/87 名）であった。
- 二重盲検期にルラシドン群で、本試験の非盲検期にルラシドン 80 mg/日を投与された被験者 1 名の死亡（自殺既遂）が報告された。
- 重篤な有害事象の発現割合は、ルラシドン群では 5.1%（7/136 名）、リスペリドン群では 3.4%（3/87 名）であった。
- 副作用の発現割合はルラシドン群では 30.9%（42/136 名）、リスペリドン群では 37.9%（33/87 名）であった。
- 錐体外路系有害事象の発現割合は、ルラシドン群では 8.1%（11/136 名）、リスペリドン群では 6.9%（6/87 名）であった。
- 最終投与時（LOCF）のプロラクチンは、ルラシドン群では女性で非盲検期ベースラインから減少したが、男性ではほとんど変化しなかった。一方、リスペリドン群

では男性及び女性共に、プロラクチンが大きく減少した。
- 耐糖能（HbA1c 及び空腹時血糖）及び脂質代謝（トリグリセリド及び総コレステロール）に関連する項目については、特に変動はみられなかった。
- 最終投与時（LOCF）の体重及び BMI は、非盲検期ベースラインから全般的に減少していた（それぞれ−1.35 ± 4.05 kg 及び−0.45 ± 1.36）。非盲検期間中の体重及び BMI の減少は、リスペリドン群（二重盲検期間中に体重増加がみられた）よりルラシドン群の方が少なかった。
- 心電図検査の著しい異常又はパターンの発現割合からルラシドンと心電図異常の関連性は認められなかった。
- ルラシドン投与による骨代謝増加の徴候及び眼科的異常発現のリスクの増加は認められなかった。
- 錐体外路症状の指標である BAS、AIMS、SAS については、運動障害の徴候又は症状の変化はないか、軽度であった。

52. 海外 P2 継続長期試験（P2E-G199）

参考資料 5.3.5.2.07-S

52.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。本試験は、先行する二重盲検試験である P2-G196 試験を完了、又は投与 2 週以降に効果不十分のために中止した被験者を対象に行った。

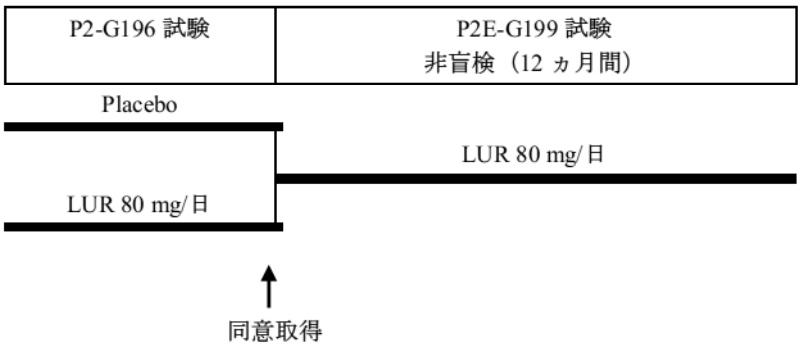
試験の目的

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

試験デザイン

多施設共同、無対照、非盲検、固定用量

図 2.7.6. 52-1　治験のフローチャート



対象

先行する二重盲検試験である P2-G196 試験を完了、又は投与 2 週以降に効果不十分のために中止した統合失調症患者

【選択基準】

1) 本人又は代諾者のいずれか又は両方から文書で同意が得られた者。
2) 先行する P2-G196 試験の組み入れ基準を満たした者。
3) P2-G196 試験を完了（Day 42 の評価を含める）、又は投与 2 週以降に効果不十分のために中止した者。

【除外基準】

1) P2-G196 試験期間中に発現した有害事象のために、ルラシドンの継続投与をすべきで

ないと治験担当医師により臨床的に判断された者。

2) P2-G196 試験期間中に、治験担当医師が重大と判断する治験実施計画書からの逸脱を認めた者（重大な服薬遵守違反、併用禁止薬の使用、薬物乱用の疑い、他）。
3) ベースライン時（Day 0/ P2-G196 試験の最終来院時）の尿中薬物検査で、処方されていないコカイン、バルビツール酸塩、アンフェタミン、ベンゾジアゼピン、アヘンが陽性である者。アルコール、麻薬又は処方薬剤が陽性の場合は、医学モニターと協議して組み入れの可否を決定した。
4) ベースライン時の血中プロラクチンが 200 ng/mL 以上の者。
5) ベースライン時の尿妊娠検査が陽性である女性、妊娠の可能性があり、適切な避妊を行っていない女性。閉経後 1 年未満、又は避妊手術（子宮摘出、卵巣摘除、切除を伴う両側卵管結紮術）を受けていない場合、治験期間中の適切な避妊（以下のいずれかを継続して使用）を必須とした。
   - ノルプラント®
   - 酢酸メドロキシプロゲステロンの注射
   - 経口避妊薬
   - 二重バリア法（例：コンドームと殺精子薬の併用）
6) 自殺又は暴力行為のおそれがあると治験担当医師が判断した者。

目標被験者数

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

治験薬

ルラシドン 40 mg 錠：1 錠中にルラシドン 40 mg を含有する錠剤

用法・用量

ルラシドン 80 mg を 1 日 1 回朝食後に 12 ヵ月間経口投与

併用治療

(1) 併用禁止

治験期間を通して次の薬剤の併用を禁止した。

- 他の抗精神病薬
- ケトコナゾールなどの CYP3A4 阻害剤

(2) 併用制限

慢性疾患の治療の目的でベースラインまで投与した向精神薬（又は、向精神薬と同じ作用を有する非向精神薬）以外の薬剤は、スクリーニング検査前 30 日間の用法・用量が一定

であれば併用を可とし、可能な場合は治験期間中の用法・用量は変更しないこととした。

観察、検査項目及び実施時期

安全性評価

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

表 2.7.6. 52-1　調査、観察、検査項目及び時期

	ベースライン	非盲検期間													
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Day	0	14	28	56	84	112	140	168	196	224	252	280	308	336	364/中止時
同意取得	X														
選択基準/除外基準	X														
診察	X														X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査	X				X				X				X		X
尿妊娠検査	X				X			X			X				X
尿中薬物検査	X				X				X			X			
プロラクチン	X				X				X		X		X		X
HbA1c	X				X				X			X			X
骨代謝回転	X					X			X			X			X
LUR 血清濃度	X	X			X		X		X		X		X		X
12 誘導心電図	X	X		X		X			X		X		X		X
AIMS、BAS 及び SAS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CGI-S	X	X	X	X	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	X	X
服薬遵守状況		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の処方	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

本治験の投与開始日を Day 1 とした。

評価項目

- 有害事象
- 臨床検査値、体重及びバイタルサイン
- AIMS、BAS、SAS、CGI-S
- 12 誘導心電図

解析方法

(1) 安全性解析対象集団

治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者集団。

(2) 安全性評価項目

- 有害事象は、MedDRA Version 6.0 を用いて System Organ Class（SOC）別、Preferred Term（PT）別に解析・集計した。
- 臨床検査値、心電図及びバイタルサインを要約した。
- AIMS、BAS、SAS、CGI-S のベースラインからの変化量を要約した。
- 血清中ルラシドン濃度及び代謝物濃度を要約した。

(3) 有意水準

有意水準は設定しなかった。

実施国及び実施医療機関

米国の 20 医療機関

試験期間

2004 年 7 月～2005 年 10 月

52.2 治験対象被験者

52.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6. 52-2 に示した。本試験には 61 名が登録し、59 名（96.7%）が治験薬を投与された。完了したのは 7 名（11.5%）、中止したのは 54 名（88.5%）で、中止理由で最も多かったのは同意の撤回であった。

表 2.7.6. 52-2　被験者の内訳

	二重盲検試験（P2-G196）での投与群				計	
	Placebo		LUR 80 mg			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
非盲検試験に登録	31	(100.0)	30	(100.0)	61	(100.0)
治験薬投与	31	(100.0)	28	(93.3)	59	(96.7)
完了	2	(6.5)	5	(16.7)	7	(11.5)
中止	29	(93.5)	25	(83.3)	54	(88.5)
有害事象	6	(19.4)	5	(16.7)	11	(18.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
同意の撤回	10	(32.3)	11	(36.7)	21	(34.4)
治験実施計画書違反	2	(6.5)	3	(10.0)	5	(8.2)
効果不十分	3	(9.7)	1	(3.3)	4	(6.6)
追跡できず	3	(9.7)	5	(16.7)	8	(13.1)
その他 a)	5	(16.1)	0	(0.0)	5	(8.2)

a) 尿中薬物検査陽性又は薬物乱用 3 名、服薬遵守違反 2 名
添付資料 5.3.5.2.07 Table 10.1.1 引用

52.2.2 解析対象集団

本試験に登録した 61 名のうち 59 名（96.7%）が治験薬を投与され、安全性解析対象集団となった。

52.2.3 被験者背景

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6. 52-3 に示した。性別は男性の方が多かった。

表 2.7.6. 52-3　人口統計学及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

群		LUR 80 mg (N=59)
性別	男	44 (74.6)
	女	15 (25.4)
年齢（歳）	Mean	41.3
	SD	11.05
	Min	21.0
	Max	63.0
体重（kg）	Mean	97.2
	SD	27.97
	Min	55.8
	Max	181.4
人種	Caucasian	23 (39.0)
	Black	31 (52.5)
	Asian	1 (1.7)
	Hispanic	4 (6.8)
	Other	0 (0.0)

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.2.07 Table 10.5.1.1 引用

52.2.4 投与期間

本治験での投与期間の平均値は 112 日、中央値は 56 日であった。少なくとも 6 ヵ月以上投与された被験者は 17 名（28.8%）であった。

52.3 有効性

本試験では有効性は評価しなかった。

52.4 安全性

52.4.1 有害事象

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

(1) 概要

治験薬が投与された 59 名が安全性の解析対象となった。

有害事象の発現状況を表 2.7.6. 52-4 に示した。有害事象は 57.6%（34/59 名）に 99 件発現した。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 20.3%（12 名）に発現した。そのうち、3 名 4 件の事象は、治験薬との因果関係が否定できなかった。15.3%（9 名）が有害事象により投与を中止した。

表 2.7.6. 52-4　有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

		LUR 80 mg
安全性解析評価被験者数		59
有害事象	n（%）	34 (57.6)
	件数	99
死亡	n（%）	0 (0.0)
重篤な有害事象 a)	n（%）	12 (20.3)
	件数	17
中止に至った有害事象	n（%）	9 (15.3)
	件数	9
副作用	n（%）	19 (32.2)

a) 試験中止後 30 日以内に発現した事象も含めて集計
添付資料 5.3.5.2.07 Table 12.2.2.1、12.2.4.1.1、End-of-text Table 13.7 引用

(2) 有害事象

有害事象を表 2.7.6. 52-5 に、副作用を表 2.7.6. 52-6 に示した。発現割合が高かった有害事象は、精神分裂病 NOS（10.2%）、悪心、体重増加、鎮静、気管支炎 NOS（6.8%）であった。なお、錐体外路症状はアカシジア（3.4%）、ジストニー、錐体外路疾患（1.7%）が発現した。

表 2.7.6. 52-5　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

	LUR 80 mg N=59	
SOC/PT	n	%
合計	34	57.6
心臓障害	2	3.4
心嚢液貯留	1	1.7
洞性頻脈	1	1.7
耳および迷路障害	1	1.7
耳鳴	1	1.7
眼障害	3	5.1
結膜炎	1	1.7
眼脂	1	1.7
眼そう痒症	1	1.7
霧眼	1	1.7
胃腸障害	10	16.9
上腹部痛	1	1.7
下痢 NOS	1	1.7
悪心	4	6.8
直腸出血	1	1.7
歯痛	2	3.4
嘔吐 NOS	3	5.1
全身障害および投与局所様態	1	1.7
倦怠感	1	1.7
感染症および寄生虫症	9	15.3
せつ	1	1.7
胃腸炎 NOS	1	1.7
鼻咽頭炎	3	5.1
精巣炎 NOS	1	1.7
肺炎 NOS	1	1.7
皮膚および皮下組織膿瘍 NOS	1	1.7
上気道感染 NOS	3	5.1
傷害、中毒および処置合併症	1	1.7
節足動物咬傷	1	1.7
臨床検査	9	15.3
生検 NOS	1	1.7
血圧上昇	1	1.7
血中トリグリセリド増加	1	1.7
尿中血	1	1.7
グリコヘモグロビン増加	1	1.7
体重減少	3	5.1
体重増加	4	6.8
代謝および栄養障害	2	3.4
食欲減退 NOS	1	1.7

表 2.7.6. 52-5　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

	LUR 80 mg N=59	
SOC/PT	n	%
高コレステロール血症	1	1.7
筋骨格系および結合組織障害	3	5.1
胸壁痛	1	1.7
筋骨格硬直	1	1.7
筋痛	1	1.7
神経系障害	9	15.3
アカシジア	2	3.4
脳血管発作	1	1.7
浮動性めまい	1	1.7
ジスキネジー	1	1.7
ジストニー	1	1.7
錐体外路疾患	1	1.7
頭痛	1	1.7
鎮静	4	6.8
精神障害	13	22.0
異常な夢	1	1.7
激越	1	1.7
抑うつ気分	1	1.7
うつ病	1	1.7
幻覚 NOS	1	1.7
不眠症	1	1.7
精神病性障害 NOS	1	1.7
落ち着きのなさ	1	1.7
精神分裂病 NOS	6	10.2
自傷行動	1	1.7
生殖系および乳房障害	2	3.4
無月経 NOS	1	1.7
前立腺炎	1	1.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	10.2
気管支炎 NOS	4	6.8
呼吸困難	1	1.7
咽喉頭疼痛	1	1.7
肺腫瘤	1	1.7
喘鳴音	1	1.7
皮膚および皮下組織障害	2	3.4
挫傷	1	1.7
皮膚病変 NOS	1	1.7
血管障害	2	3.4
高血圧 NOS	1	1.7
低血圧 NOS	1	1.7

MedDRA/J Version 6.0
添付資料 5.3.5.2.07 End-of-text Table 13.1 引用

表 2.7.6. 52-6 個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

	LUR 80 mg N=59	
SOC/PT	n	%
合計	19	32.2
耳および迷路障害	1	1.7
耳鳴	1	1.7
眼障害	1	1.7
霧眼	1	1.7
胃腸障害	2	3.4
悪心	1	1.7
直腸出血	1	1.7
臨床検査	4	6.8
血圧上昇	1	1.7
体重減少	2	3.4
体重増加	2	3.4
代謝および栄養障害	1	1.7
食欲減退 NOS	1	1.7
筋骨格系および結合組織障害	2	3.4
筋骨格硬直	1	1.7
筋痛	1	1.7
神経系障害	9	15.3
アカシジア	2	3.4
脳血管発作	1	1.7
浮動性めまい	1	1.7
ジスキネジー	1	1.7
ジストニー	1	1.7
錐体外路疾患	1	1.7
鎮静	4	6.8
精神障害	5	8.5
異常な夢	1	1.7
うつ病	1	1.7
落ち着きのなさ	1	1.7
精神分裂病 NOS	2	3.4
生殖系および乳房障害	1	1.7
無月経 NOS	1	1.7
血管障害	1	1.7
低血圧 NOS	1	1.7

MedDRA/J Version 6.0
添付資料 5.3.5.2.07 End-of-text Table 13.3 引用

(3) 死亡

死亡した被験者はなかった。

(4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 20.3%（12/59 名）に 17 件発現した。なお、重篤な有害事象は試験中止後 30 日以内に発現した事象も含めて集計した。詳細を 2.7.6 別添に示した。

表 2.7.6. 52-7　重篤な有害事象

被験者番号	年齢/性別	事象名	発現日	因果関係
[redacted]	4[redacted]/M	自傷行動	138	多分関連なし
[redacted]	5[redacted]/M	脳血管発作	3	関連あるかもしれない
		脳血管発作	20	関連あるかもしれない
[redacted]	4[redacted]/M	精神分裂病 NOS	28	関連なし
[redacted]	4[redacted]/M	肺炎 NOS	197	関連なし
		肺腫瘤	197	関連なし
		精神病性障害 NOS	258	関連なし
[redacted]	4[redacted]/M	精神分裂病 NOS	13	関連あるかもしれない
[redacted]	2[redacted]/M	精神分裂病 NOS	23	多分関連なし
[redacted]	5[redacted]/M	前立腺炎	42	多分関連なし
		精巣炎 NOS	42	多分関連なし
		敗血症 NOS	55	関連なし
[redacted]	4[redacted]/M	精神分裂病 NOS	25	関連あるかもしれない
[redacted]	3[redacted]/M	精神分裂病 NOS	56	関連なし
[redacted]	3[redacted]/M	精神分裂病 NOS	38	関連なし
[redacted]	5[redacted]/M	分裂症、妄想型	375	関連なし
[redacted]	5[redacted]/M	心嚢液貯留	11	関連なし

添付資料 5.3.5.2.07 Data Listing 3、Data Listing 10.1 引用

52.4.2 安全性に関連する他の観察項目

プロラクチンの推移を表 2.7.6. 52-8 に示した。投与終了時のプロラクチンは、ベースラインに比べ 7.17 ng/mL 増加した。

表 2.7.6. 52-8 プロラクチン（ng/mL）の推移（安全性解析対象集団）

	LUR 80 mg N=59
ベースラインの平均値（SD）	12.33 (9.92)
Day 364 平均値（LOCF）（SD）	18.13 (28.10)
ベースラインからの変化量の平均値（SD）	7.17 (26.79)

添付資料 5.3.5.2.07 In-text Table 12.3.2.1 引用

プロラクチン以外の臨床検査項目については、耐糖能に関連する HbA1c 及び空腹時血糖値並びに脂質代謝に関連するトリグリセライド及び総コレステロールを含め、特に変動はみられなかった。骨代謝回転については、bAP が平均値で 2.2 U/L 増加したが、その他のすべてのパラメータは低下した。また、バイタルサイン及びその他の項目については、12 誘導心電図パラメータ、抗パーキンソン病薬併用割合を含め、特に変動はみられなかった。体重は、二重盲検試験（P2-G196）でルラシドン 80 mg を投与された被験者でやや増加（+1.43 kg）し、プラセボを投与された被験者でやや減少した（−0.85 kg）。錐体外路症状の指標である AIMS、BAS、SAS については、安全性解析対象集団でベースラインから臨床上重要な変動はほとんどなかった。

52.5 まとめ

P2-G196 試験を完了した統合失調症患者を対象として、ルラシドン 80 mg/日を 12 ヵ月間投与したときの安全性及び忍容性を評価した。59 名が治験薬を投与され、安全性解析対象集団となった。

- 有害事象は 34 名（57.6%）に 99 件発現した。死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 12 名（20.3%）に 17 件発現した。そのうち、3 名 4 件の事象は、治験薬との因果関係が否定できなかった。
- 9 名（15.3%）が有害事象により投与を中止した。
- 錐体外路症状の指標である AIMS、BAS、SAS については、安全性解析対象集団でベースラインから臨床上重要な変動はほとんどなかった。
- 投与終了時のプロラクチンは、ベースラインに比べ 7.17 ng/mL 増加した。
- 耐糖能及び脂質代謝に関連する臨床検査項目に特に変動はみられず、糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡など耐糖能異常に起因する有害事象は発現しなかった。
- 体重は二重盲検試験（P2-G196 試験）でルラシドン 80 mg/日を投与された被験者ではやや増加（+1.43 kg）したが、プラセボを投与された被験者ではやや減少した（−0.85 kg）。

53. 海外スイッチング継続長期試験（SWTE-G290）

参考資料 5.3.5.2.08-S

53.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。本試験は、先行する非盲検試験である SWT-G289 試験を完了した被験者を対象に行った。

試験の目的

主要目的：

- SWT-G289 試験を完了した統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象にルラシドンの長期安全性及び忍容性を評価する。

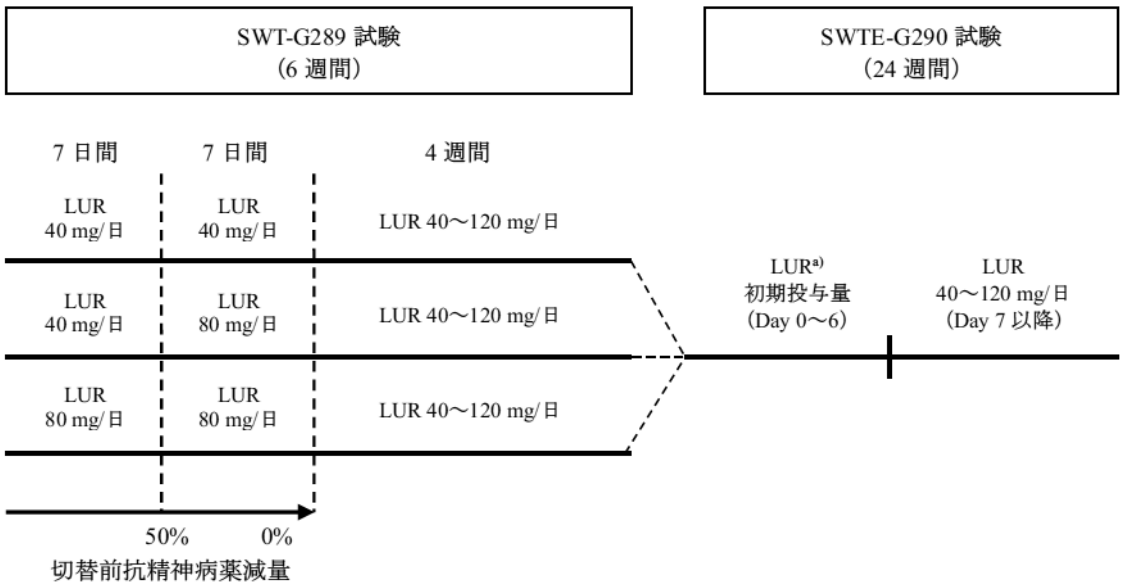
副次目的：

- SWT-G289 試験を完了した統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象にルラシドンの長期有効性を評価する。

試験デザイン

多施設共同、非盲検、無対照

図 2.7.6. 53-1　治験のフローチャート



a) SWT-G289 試験の Day 42 を本試験の Day 0（ベースライン）とし、Day 0 の夕方から投与を開始した。初期投与量は、SWT-G289 試験の最終投与時と同じ投与量とした。

非盲検治療期

非盲検下でDay 0～6にSWT-G289試験の最終投与時と同じ投与量のルラシドンを経口投与し、Day 7 以降は 40～120 mg/日を経口投与した。

対象

SWT-G289 試験を完了した統合失調症又は統合失調感情障害患者

【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、治験実施計画書の規定に従う意思があり、可能であると治験担当医師が判断する者
2) SWT-G289 試験の 6 週間の投与を完了し、最終 visit（Visit 8）にすべての必要な評価を完了した者
3) 継続長期試験への参加が適切であり、治験実施計画書の規定を遵守することが可能であると治験担当医師が判断する者
4) 気分安定薬（リチウム、ジバルプロエクス、ラモトリギンなど）又は抗うつ薬の併用を開始及び／又は継続する可能性がある者
5) SWT-G289 試験の Visit 8 の尿妊娠検査が陰性で、授乳中でない者。治験期間中に妊娠を計画していない者
6) 妊娠可能な者［手術による避妊措置又は卵管結紮を受けていない者、閉経していない者。閉経とは、12 ヵ月以上の自然発生的な無月経、又は 6～12 ヵ月間の自然発生的な無月経かつ卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度が閉経後の範囲内と定義した］は、治験期間中及びルラシドン最終投与後 30 日以上の期間、禁欲、又は適切な避妊（以下のいずれかを継続して使用）をすることに同意し、治験担当医師が本要件を守ると判断した者
   - 二重バリア法（コンドームと殺精子薬又はペッサリーと殺精子薬の併用など）
   - ホルモン避妊法
     a) ノルプラント®などの避妊インプラント（ベースラインの 90 日以上前に挿入）
     b) 酢酸メドロキシプロゲステロンなどの注射型避妊薬（ベースラインの 14 日以上前に注射）
     c) 経口避妊薬（ベースライン前 30 日以上の期間、指示どおりに服薬）

   妊娠不可能な者（手術による避妊措置を受けている者、卵管結紮を施行された者、閉経している者）は、禁欲又は適切な避妊をする必要はない。
7) SWT-G289 試験の Visit 8 に実施した診察により、良好な身体的健康状態と判断される者

【除外基準】

1) 自殺、自己又は他者を傷つける若しくは器物を破損する差し迫った危険性がある

と治験担当医師が判断した者

2) 治験期間中に強力な CYP3A4 阻害薬又は誘導薬の投与が必要な者。継続的に QTc 延長作用がある薬物の投与が必要な者
3) 重度の遅発性ジスキネジー、重度のジストニア又は他の重度の運動障害がある者。重症度は治験担当医師が判定する。
4) SWT-G289 試験の Visit 8 の薬物乱用検査が陽性の者。カンナビノイド（テトラヒドロカンナビノール）が陽性であった場合、治験担当医師は被験者が治験期間中にカンナビスを控えられるか評価し、その情報を基にメディカルモニターと登録の可否を協議した。
5) 治験担当医師が臨床的に重要と判断した心電図異常がある又は既往がある者（臨床的に重要の判断については、メディカルモニターの助言を得ることができる。）

目標被験者数

160 名

治験薬

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

用法・用量

非盲検下でルラシドンを 1 日 1 回、24 週間経口投与した。Day 0～6 に SWT-G289 試験の最終投与時と同じ投与量のルラシドンを経口投与し、Day 7 以降は 40～120 mg/日を経口投与した。

治験担当医師が臨床的に適切と判断した場合には、ルラシドン 80 mg 及び 120 mg を分割投与可能とした。投与量調整は週単位で 40 mg/日の増量／減量とした。

［投与量の設定根拠］

本治験での投与量の設定は、ルラシドンを 40～120 mg/日の漸増漸減法で投与した、SWT-G289 試験の最後の 4 週間の投与量に基づいている。この投与量範囲でのルラシドンの有効性は米国及び日本での初期試験で確認されており、統合失調症患者を対象に実施された試験で認められた最大耐量を大きく下回っている。

本治験の目標は、ルラシドンの投与量範囲（1 日 40～120 mg）の長期安全性、忍容性及び有効性データを提供することである。投与量範囲は受容体親和性、陽電子放出断層撮影 D_2 受容体占有データ及び臨床効果に対するデータなどに基づいて設定した。

併用治療

(1) 併用禁止

治験期間中、以下の薬剤の併用を禁止した。

- MAO 阻害薬及びその他の抗精神病薬
- ハーブ系サプリメント（イチョウ、カバカバ、セント・ジョーンズ・ワートなど）
- 強力な CYP3A4 阻害薬又は誘導薬
- 継続的に QTc 延長作用がある薬物

(2) **併用制限**

- ベンズトロピン：必要に応じ、運動障害に対して 6 mg/日まで使用可能とした。
- ビペリデン（16 mg/日まで）、トリヘキシフェニジル（15 mg/日まで）、ジフェンヒドラミン（100 mg/日まで）：ベンズトロピンが使用できない場合や、被験者がベンズトロピン治療に対して十分な効果を示さない、又は忍容性がない場合に、急性錐体外路症状に対して使用可能とした。
- プロプラノロール（120 mg/日まで）：アカシジアの治療に必要に応じて使用可能とした。
- 運動障害治療薬：予防投与しないこととした。
- ロラゼパム、ゾルピデム、テマゼパム、エスゾピクロン、ザレプロン：ロラゼパムは、臨床的に必要な場合に治験担当医師の判断に基づいて不安／激越の治療に 4 mg/日まで使用可能とした。ゾルピデムは 10 mg/日以下、ゾルピデム CR は 12.5 mg/日以下、テマゼパムは 30 mg/日以下、エスゾピクロンは 3 mg/日以下、ザレプロンは 10 mg/日以下を必要に応じて、不眠症に対して就寝時に使用可能とした。催眠薬は、1 回/晩を超える使用を禁止した。
- 抗コリン薬又は鎮静薬／催眠薬（又は他の鎮静作用を有する薬剤）：毎日同時刻に投与し、評価の 4 時間以内には使用しないこととした。
- 向精神薬以外の薬剤：治験期間中、軽度慢性疾患に対して使用可能とした。

観察、検査項目及び実施時期

(1) **有効性**

- PANSS：30 項目の精神症状の重症度を 1～7 の 7 段階で評価した。
- CGI-S：精神疾患の重症度を 1～7 の 7 段階で評価した。
- Calgary Depression Scale for Schizophrenia（CDSS）：9 項目のうつ症状の重症度を 0～3 の 4 段階で評価した。
- Personal Evaluation of Transitions in Treatment（PETiT）：30 項目の神経弛緩薬の自覚効果を被験者自身が評価した。
- Health Service Utilization Questionnaire（HSUQ）：医療サービスの利用を評価した。
- Short Form - 12 Health Survey（SF-12）：12 項目の健康状態を評価した。
- Medication Satisfaction Questionnaire（MSQ）：1 項目の治療薬満足度を 7 段階で評価した。

(2) 安全性

- 有害事象：発現した有害事象は、事象名、発現期間、重篤性、重症度、処置、経過及び転帰、治験薬との関連性を評価した。
- 臨床検査：異常値を判定し、異常変動の有無を評価した。
- バイタルサイン、診察、ウエスト周囲径、体重及び 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 項目を 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。
- Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)：自殺の危険性（自殺行為、自殺念慮）を評価した。

表 2.7.6. 53-1　調査、観察、検査項目及び時期

Visit 番号／Visit 月 [a)]	Visit 1E[a)] Day 0	Visit 2E Month 1	Visit 3E Month 2	Visit 4E Month 3	Visit 5E Month 4	Visit 6E Month 5	Visit 7E[b)] Month 6 又は早期中止	Visit 8E 事後観察 (+7 日)[c)]
同意取得	X							
選択基準／除外基準	X							
治験薬管理の記録		X	X	X	X	X	X	
前治療／併用治療		X	X	X	X	X	X	X
治験薬の処方	X	X	X	X	X	X		
臨床評価：								
診察							X	
喫煙質問表							X	
体重（BMI を含む）		X		X		X	X	X
ウエスト周囲径測定							X	
バイタルサイン[d)]		X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図				X			X	X
PANSS		X	X	X	X	X	X	
CDSS		X	X		X		X	
CGI-S		X	X	X	X	X	X	
SAS		X	X	X	X	X	X	X
BAS		X	X	X	X	X	X	X
AIMS		X	X	X	X	X	X	X
PETiT		X					X	

表 2.7.6. 53-1　調査、観察、検査項目及び時期（続き）

Visit 番号／Visit 月 [a]	Visit 1E[a] Day 0	Visit 2E Month 1	Visit 3E Month 2	Visit 4E Month 3	Visit 5E Month 4	Visit 6E Month 5	Visit 7E[b] Month 6 又は早期中止	Visit 8E 事後観察（+7 日）[c]
C-SSRS		X	X	X	X	X	X	
HSUQ		X	X	X	X	X	X	
SF-12		X					X	
MSQ		X					X	
有害事象モニタリング		X	X	X	X	X	X	X
被験者へ電話連絡[c]	←	—	—	—	—	—	—	→
臨床検査：								
血液学的、血液生化学及び尿検査				X			X	
血清中プロラクチン[f]				X			X	
血清中 TSH				X			X	
血清中インスリン及び C-反応性蛋白				X			X	
HbA1c				X			X	
空腹時血糖値及び空腹時脂質[g]				X			X	
尿中 β-hCG[h]（女性）		X					X	
尿中薬物検査				X			X	
血清中コチニン							X	

a) SWT-G289 試験の Day 42。Day 42 の夕方から投与を開始した。本試験のベースライン日特有の評価のみを表に示した。その他のすべてのベースライン時評価は SWT-G289 試験の Day 42 の評価と重複している。月 1 回の visit は、Visit 1E（Day 0）以降、各月の同日（±7 日）とした。
b) 治験を中止した場合は、治験薬の最終投与後 48 時間以内に、中止時 Visit で Visit 7E の手順のすべてを実施した。
c) 来院が不可能な場合は、電話連絡により治験薬投与中止後の有害作用を評価した。
d) バイタルサインは起立時の血圧及び心拍数の変化を含めた。
e) Visit 1E 以降の週から、（Visit 間に）週 1 回の被験者への電話連絡を行った。

f) プロラクチンが 200 ng/mL を超えた場合は、治験担当医師に知らせた。被験者は、健康状態を確認したうえで治験を継続可能とした。
g) Visit 4E 及び Visit 7E は、臨床検査のため絶食（午前 0 時以降水以外の飲食をしない）とした。Visit は朝とし、最初に採血を行った。空腹時採血後、被験者に朝食を提供した。
h) 尿 β-hCG 試験陽性であった場合、血清 β-hCG によって確認した。

表中略号
PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale、CDSS：Calgary Depression Scale for Schizophrenia、CGI-S：Clinical Global Impression-Severity、
SAS：Simpson-Angus Scale、BAS：Barnes Akathisia Rating Scale、AIMS：Abnormal Involuntary Movement Scale、PETiT : Personal Evaluation of Transitions in Treatment、
C-SSRS：Columbia-Suicide Severity Rating Scale、HSUQ：Health Services Utilization Questionnaire、SF-12：Short Form -12 Health Survey、
MSQ：Medication Satisfaction Questionnaire、TSH：thyroid-stim ulating hormone、β-hCG：beta-subunit of human chorionic gonadotropin

評価項目

(1) **有効性**

- PANSS 合計スコア及びサブスケール別スコアのベースライン（SWT-G289 試験及び本試験）からの変化量
- CGI-S スコアのベースライン（SWT-G289 試験及び本試験）からの変化量
- 治療不成功による中止に至るまでの期間
- CDSS スコア、PETiT スコア、SF-12 スコア、及び MSQ スコアのベースライン（SWT-G289 試験及び本試験）からの変化量
- HSUQ

(2) **安全性**

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

解析方法

(1) **解析対象集団**

1) 有効性解析対象集団

Intent-to-treat（ITT）：同意が取得され、SWT-G289 試験でランダム化され、治験薬を 1 回以上投与され、SWT-G289 試験ベースライン測定値があり、本試験で SWT-G289 試験ベースライン評価と同じ尺度の有効性評価時点が 1 時点以上ある被験者集団

2) 安全性解析対象集団

同意が取得され、本試験で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者集団

(2) **有効性評価項目**

- PANSS 合計スコア及び CGI-S スコア：PANSS 合計スコア及び CGI-S スコアの SWT-G289 試験ベースライン、本試験ベースライン及び各 visit の実測値、両ベースラインから各 visit までの変化量の記述統計量を算出した。
- 治療不成功による中止：治療不成功とは、有効性の欠如、基礎疾患（統合失調症又は統合失調感情障害）の増悪又は有害事象による中止と定義した。治療不成功により中止した被験者の割合を算出した。また、治療不成功による中止に至るまでの期

間の記述統計量を算出し、Kaplan-Meier 曲線を示した。

(3) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用： MedDRA Version 13.0 を用いて SOC 別、PT 別に解析・集計した。集計に用いた有害事象は、本試験の治験薬投与開始日から最終投与後 7 日目までに発現した有害事象とした。
- 臨床検査値：著しい異常値及びベースライン（SWT-G289 試験及び本試験）から最終投与時（LOCF）までの変化量を要約した。
- バイタルサイン：著しい異常値、ベースライン（SWT-G289 試験及び本試験）から最終投与時（LOCF）までの変化量を要約した。
- 12 誘導心電図：各パラメータ異常、ベースライン（SWT-G289 試験及び本試験）から最終投与時（LOCF）までの QTc 延長が発現した被験者数及び割合を集計した。
- BAS、AIMS、SAS、C-SSRS：ベースライン（SWT-G289 試験及び本試験）から最終投与時（LOCF）までの変動を要約した。

(4) 有意水準及び多重性の調整

有意水準は 5%とした。多重性の調整は行わなかった。

実施国及び実施医療機関

米国の合計 26 医療機関

試験期間

2010 年 8 月～2011 年 11 月

53.2 治験対象被験者

53.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6. 53-2 に示した。SWT-G289 試験を完了した被験者のうち、149 名が本試験へ移行した。本試験で 148 名（99.3%）に治験薬が投与され、1 名（0.7%）に治験薬が投与されなかった。98 名（65.8%）が本試験を完了し、治験薬が投与されなかった 1 名を含む 51 名（34.2%）が本試験を中止した。

表 2.7.6. 53-2　被験者の内訳

		LUR 合計
本試験へ移行		149
治験薬投与		148 (99.3)
完了		98 (65.8)
中止		51 (34.2)
中止理由	有効性の欠如	2 (1.3)
	有害事象	17 (11.4)
	基礎疾患の増悪	9 (6.0)
	追跡不能	9 (6.0)
	治験実施計画書からの逸脱	2 (1.3)
	同意撤回	18 (12.1)
	管理上の理由	1 (0.7)
	選択基準不適合	1 (0.7)
	服薬不遵守	1 (0.7)

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.2.08 Table 6 引用

53.2.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6. 53-3 に示した。ITT 解析対象集団は 144 名（96.6%）であり、安全性解析対象集団は 148 名（99.3%）であった。

表 2.7.6. 53-3　解析対象集団の内訳

	LUR 合計 N=149
ITT 解析対象集団	144 (96.6)
安全性解析対象集団	148 (99.3)

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.2.08 Table 8 引用

53.2.3 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. 53-4 に、他の基準値の特性を表 2.7.6. 53-5 に示した。安全性解析対象集団全体で男性の割合が高かった。

表 2.7.6. 53-4　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

		LUR 合計 N=148
性別	男	93 (62.8)
	女	55 (37.2)
年齢（歳）		
	Mean ± SD	42.8 ± 11.1
	Median	45.0
	25th, 75th percentile	35.5, 51.0
	Min, Max	18, 64
	≤20	4 (2.7)
	21-30	26 (17.6)
	31-40	27 (18.2)
	41-50	49 (33.1)
	51-60	38 (25.7)
	61-70	4 (2.7)
	70<	0
	55≤	16 (10.8)
	65≤	0
人種	White	47 (31.8)
	Black or African American	95 (64.2)
	Asian	0
	American Indian or Alaska Native	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
	Other	6 (4.1)

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.2.08 Table 9 引用

表 2.7.6. 53-5　他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

		LUR 合計 N=148
病型（DSM-IV）	解体型(295.10)	1 (0.7)
	妄想型(295.30)	71 (48.0)
	鑑別不能型(295.90)	18 (12.2)
	残遺型(295.60)	1 (0.7)
	統合失調感情障害(295.70)	58 (39.2)
統合失調症又は統合失調感情障害の初発年齢（歳）		
	Mean ± SD	24.3 ± 9.5
	Median	22.0
	25^{th}, 75^{th} percentile	17.0, 29.0
	Min, Max	3, 50
統合失調症又は統合失調感情障害による過去の入院回数	0 回	31 (20.9)
	1 回	20 (13.5)
	2 回	22 (14.9)
	3 回	20 (13.5)
	4 回以上	55 (37.2)

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.2.08 Table 10 引用

53.2.4 投与期間及び投与量

ルラシドンの投与期間を表 2.7.6. 53-6 に、投与量を表 2.7.6. 53-7 に示した。投与期間は 134.4 ± 61.8 日（平均値 ± 標準偏差、以下同様）であった。投与日数が 168 日以上の被験者の割合は 54.1%（80/148 名）であった。全般的 1 日投与量は 102.0 ± 77.1 mg であり、Month 6 での 1 日投与量は 98.8 ± 37.1 mg であった。最頻 1 日投与量が 40 mg の被験者の割合は 12.8%、80 mg は 43.9%、120 mg は 43.2%であった。

表 2.7.6. 53-6　投与期間（安全性解析対象集団）

		LUR 合計 N=148
投与期間（日）	Mean (SD)	134.4 (61.8)
	Median	170.0
	25th, 75th percentile	85.0, 179.0
	Min, Max	1, 188
投与期間別被験者数（%）	1 日間以上	148 (100.0)
	7 日間以上	142 (95.9)
	21 日間以上	137 (92.6)
	42 日間以上	124 (83.8)
	63 日間以上	120 (81.1)
	84 日間以上	112 (75.7)
	112 日間以上	103 (69.6)
	168 日間以上	80 (54.1)
	1～6 日間	6 (4.1)
	7～20 日間	5 (3.4)
	21～41 日間	13 (8.8)
	42～62 日間	4 (2.7)
	63～83 日間	8 (5.4)
	84～111 日間	9 (6.1)
	112～167 日間	23 (15.5)
	168～209 日間	80 (54.1)
	210 日間以上	0
曝露量合計（人–年）		54.5

添付資料 5.3.5.2.08 Table 22 引用

表 2.7.6. 53-7　投与量（安全性解析対象集団）

		LUR 合計 N=148
全般的 1 日投与量平均値（mg）	Mean (SD)	102.0 (77.1)
	Median	89.3
	25th, 75th percentile	80.0, 120.0
	Min, Max	40, 960
最頻 1 日投与量別被験者数（%）	LUR 40 mg	19 (12.8)
	LUR 80 mg	65 (43.9)
	LUR 120 mg	64 (43.2)

添付資料 5.3.5.2.08 Table 23 引用

53.3 有効性

53.3.1 PANSS

ITT 解析対象集団での PANSS 合計スコアの SWT-G289 試験及び本試験ベースライン実測値、両ベースラインからの変化量を表 2.7.6. 53-8 に示した。本試験期間中、PANSS 合計スコアは SWT-G289 試験ベースラインから一貫して低下し、全般的状態の改善を示した。PANSS 合計スコアの SWT-G289 試験ベースラインから本試験各 visit までの変化は統計学的に有意であり、最終投与時（LOCF）までの変化量は−8.2 ± 12.6 であった。

PANSS 合計スコアの本試験ベースラインからの変化量についても同様の結果が得られた。その変化量は同時点での SWT-G289 試験ベースラインからの変化量より少なかったが、Month 1 及び最終投与時（LOCF）以外の各 visit までの変化は統計学的に有意であった。

表 2.7.6. 53-8　PANSS 合計スコア（ITT 解析対象集団）

LUR 合計 N=144	パラメータ	ベースライン	ベースラインからの変化量 Month 1	Month 2	Month 3	Month 4	Month 5	Month 6	SWTE-G290 試験最終投与時（LOCF）
SWT-G289 試験	n	144	144	126	118	106	102	98	144
	Mean (SD)	67.9 (13.9)	-7.4 (9.9)	-8.9 (9.9)	-10.0 (12.5)	-10.6 (12.0)	-11.2 (11.7)	-11.7 (10.9)	-8.2 (12.6)
	Median	68.5	-7.5	-8.0	-9.0	-9.0	-9.5	-10.0	-8.0
	25th, 75th percentile	58.5, 77.5	-13.5, -1.0	-16.0, -2.0	-16.0, -3.0	-18.0, -3.0	-17.0, -4.0	-18.0, -4.0	-15.0, -1.0
	Min, Max	35, 105	-36, 16	-40, 11	-48, 46	-44, 28	-46, 10	-46, 6	-46, 46
	LS Mean (SE)	NA	-7.2 (0.8)	-9.3 (0.8)	-11.6 (1.2)	-11.7 (1.2)	-12.1 (1.1)	-12.3 (1.0)	-8.8 (1.1)
	群内 p 値	NA	<0.0001**	<0.0001**	<0.0001**	<0.0001**	<0.0001**	<0.0001**	<0.0001**
SWTE-G290 試験	n	144	144	126	118	106	102	98	144
	Mean (SD)	60.1 (13.6)	0.4 (6.1)	-1.0 (6.3)	-1.9 (8.7)	-2.3 (9.1)	-2.5 (8.6)	-3.0 (7.8)	-0.4 (9.4)
	Median	59.0	0.0	-1.0	-1.0	-1.0	-2.0	-2.0	-0.5
	25th, 75th percentile	50.0, 69.0	-3.0, 3.0	-4.0, 3.0	-7.0, 2.0	-6.0, 2.0	-7.0, 1.0	-7.0, 2.0	-5.0, 4.5
	Min, Max	31, 109	-16, 27	-19, 16	-36, 26	-41, 23	-49, 18	-33, 11	-33, 27
	LS Mean (SE)	NA	0.1 (0.6)	-1.6 (0.6)	-3.7 (0.9)	-3.3 (1.0)	-3.3 (1.0)	-3.6 (0.9)	-1.5 (0.9)
	群内 p 値	NA	0.8887	0.0091**	0.0002**	0.0019**	0.0010**	<0.0001**	0.0836

注：SWT-G289 試験ベースラインとは、SWT-G289 試験での治験薬投与前の欠測していない最後の測定値とした。Day 1 のベースライン値が欠測している場合は、利用可能であればスクリーニング検査の測定値をベースライン値とした。

注：SWTE-G290 試験ベースラインとは、SWT-G289 試験のベースライン後で治験薬最終投与前の欠測していない最後の測定値とした。

注：SWTE-G290 試験の投与終了時（LOCF）とは、ベースライン以降の予定された、又は予定されていなかった visit での欠測していない最後の測定値と定義した。

注：ベースライン時の n は、ベースライン visiti 時の欠測していない測定値がある被験者数とした。変化量の n は、ベースライン及び当該 visiti 時の双方で欠測していない測定値がある被験者数とした。

注：ベースラインからの変化量について、群内 p 値は、LS Mean の 1 標本 t 検定に基づいている。LS Mean 及び信頼区間は、SWT-G289 試験の投与群及び実施医療機関を固定因子とし、ベースライン値を共変量とする ANCOVA に基づいている。

*：$0.01 < p \leq 0.05$、**：　$p \leq 0.01$

添付資料 5.3.5.2.08 Table 14 引用

53.3.2 CGI-S

ITT 解析対象集団での CGI-S スコアの SWT-G289 試験及び本試験ベースライン実測値、両ベースラインからの変化量を表 2.7.6. 53-9 に示した。本試験期間中、CGI-S スコアは SWT-G289 試験ベースラインから緩やかだが一貫して低下し、改善を示した。CGI-S スコアの SWT-G289 試験ベースラインから本試験各 visit までの変化は統計学的に有意であり、最終投与時（LOCF）までの変化量は−0.39 ± 0.85 であった。

CGI-S スコアの本試験ベースラインからの変化量は、SWT-G289 試験ベースラインからの変化量より少なかったが、Month 4、5、6 までの変化は統計学的に有意であった。

表 2.7.6. 53-9　CGI-S スコア（ITT 解析対象集団）

		ベースラインからの変化量							
LUR 合計 N=144	パラメータ	ベースライン	Month 1	Month 2	Month 3	Month 4	Month 5	Month 6	SWTE-G290 試験 最終投与時（LOCF）
SWT-G289 試験	n	144	144	127	119	106	102	97	144
	Mean (SD)	3.62 (0.53)	-0.38 (0.73)	-0.40 (0.74)	-0.42 (0.86)	-0.54 (0.78)	-0.59 (0.75)	-0.63 (0.77)	-0.39 (0.85)
	Median	4.00	0.00	0.00	0.00	-0.50	-0.50	0.00	0.00
	25^{th}, 75^{th} percentile	3.0, 4.0	-1.0, 0.0	-1.0, 0.0	-1.0, 0.0	-1.0, 0.0	-1.0, 0.0	-1.0, 0.0	-1.0, 0.0
	Min, Max	2, 4	-3, 1	-3, 1	-3, 3	-3, 1	-3, 1	-3, 1	-3, 3
	LS Mean (SE)	NA	-0.4 (0.1)	-0.4 (0.1)	-0.5 (0.1)	-0.6 (0.1)	-0.6 (0.1)	-0.6 (0.1)	-0.4 (0.1)
	群内 p 値	NA	<0.0001**	<0.0001**	<0.0001**	<0.0001**	<0.0001**	<0.0001**	<0.0001**
SWTE-G290 試験	n	144	144	127	119	106	102	97	144
	Mean (SD)	3.21 (0.62)	0.03 (0.45)	0.02 (0.44)	0.00 (0.57)	-0.09 (0.59)	-0.13 (0.56)	-0.14 (0.50)	0.02 (0.63)
	Median	3.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	25^{th}, 75^{th} percentile	3.0, 4.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
	Min, Max	1, 4	-1, 2	-1, 1	-1, 2	-2, 1	-2, 1	-1, 1	-1, 2
	LS Mean (SE)	NA	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	-0.1 (0.1)	-0.1 (0.1)	-0.2 (0.1)	-0.2 (0.1)	0.0 (0.1)
	群内 p 値	NA	0.7253	0.8290	0.3607	0.0488*	0.0085**	0.0133*	0.6885

注：SWT-G289 試験ベースラインとは、SWT-G289 試験での治験薬投与前の欠測していない最後の測定値とした。Day 1 のベースライン値が欠測している場合は、利用可能であればスクリーニング検査の測定値をベースライン値とした。

注：SWTE-G290 試験ベースラインとは、SWT-G289 試験のベースライン後で治験薬最終投与前の欠測していない最後の測定値とした。

注：SWTE-G290 試験の投与終了時（LOCF）とは、ベースライン以降の予定された、又は予定されていなかった visit での欠測していない最後の測定値と定義した。

注：ベースライン時の n は、ベースライン visiti 時の欠測していない測定値がある被験者数とした。変化量の n は、ベースライン及び当該 visiti 時の双方で欠測していない測定値がある被験者数とした。

注：ベースラインからの変化量について、群内 p 値は、LS Mean の 1 標本 t 検定に基づいている。LS Mean 及び信頼区間は、SWT-G289 試験の投与群及び実施医療機関を固定因子とし、ベースライン値を共変量とする ANCOVA に基づいている。

*：$0.01 < p \leq 0.05$、**：　$p \leq 0.01$

添付資料 5.3.5.2.08 Table 15 引用

53.3.3 治療不成功による中止

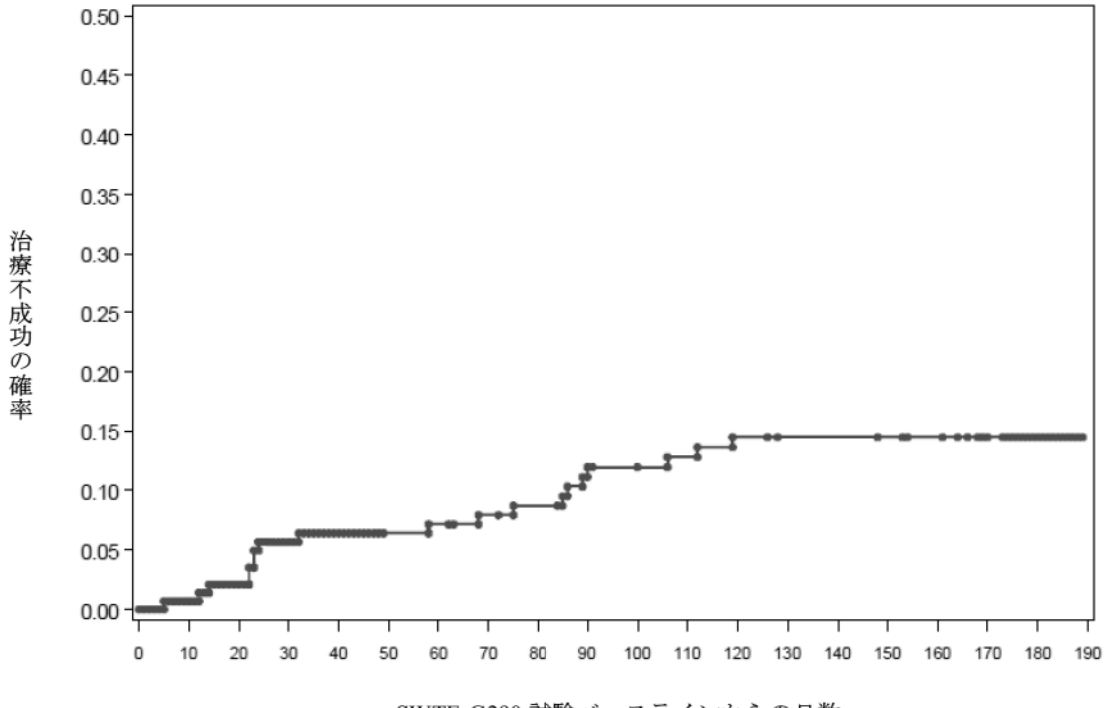
安全性解析対象集団で治療不成功により中止した被験者の割合及び治療不成功による中止に至るまでの期間を表 2.7.6. 53-10 に、治療不成功による中止に至るまでの期間の Kaplan-Meier 曲線を図2.7.6. 53-2 に示した。治療不成功による全般的な中止率は低く、12.8%（19/148 名）であった。治療不成功の内訳は、有効性の欠如 2 名（1.4%）及び有害事象 17 名（11.5%）であり、このうち基礎疾患の増悪は 9 名（6.1%）であった。治療不成功による中止に至るまでの期間（中央値）は 58.0 日（95%信頼区間：22.0～86.0）であった。

表 2.7.6. 53-10　治療不成功による中止（安全性解析対象集団）

	LUR 合計 N=148
治療不成功による中止被験者数（%）	19 (12.8)
有効性の欠如	2 (1.4)
有害事象 a)	17 (11.5)
基礎疾患の増悪	9 (6.1)
治療不成功による中止に至るまでの期間（日）b)	
n	19
Mean (SD)	56.1 (38.4)
Median	58.00
25^{th}, 75^{th} percentile	22.0, 89.0
Min, Max	5, 119
95%CI（下限、上限）c)	(22.00, 86.00)

a) 有害事象には基礎疾患の増悪が含まれている。
b) 治療不成功による中止に至るまでの期間は、SWTE-G290 試験ベースラインからの日数を算出した。
c) 中央値の 95%信頼区間
添付資料 5.3.5.2.08 Table 20 引用

図 2.7.6. 53-2　治療不成功による中止に至るまでの期間（安全性解析対象集団）



添付資料 5.3.5.2.08 Figure 3 引用

53.4 安全性

53.4.1 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

本試験で治験薬を 1 回以上投与された 148 名の被験者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. 53-11 に示した。有害事象は 66.2%（98/148 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 5.4%（8 名）に発現した。10.8%（16 名）が有害事象により投与を中止した。副作用は 39.9%（59 名）に発現した。

表 2.7.6. 53-11　有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	LUR 合計 N=148
有害事象	98 (66.2)
副作用	59 (39.9)
死亡	0
重篤な有害事象	8 (5.4)
中止に至った有害事象	16 (10.8)

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.2.08 Table 24 引用

(2) 有害事象

有害事象及び副作用を表 2.7.6. 53-12 及び表 2.7.6. 53-13 に示した。発現割合が高かった有害事象は、悪心及び不眠症（各 8.8%）、アカシジア（8.1%）、不安（6.1%）、口内乾燥及び嘔吐（各 4.7%）であった。

表 2.7.6. 53-12　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC		LUR 40/40 N=43		LUR 40/80 N=52		LUR 80/80 N=53	
	PT	n	%	n	%	n	%
合計		29	67.4	31	59.6	38	71.7
血液およびリンパ系障害		0		1	1.9	2	3.8
	リンパ節症	0		0		1	1.9
	好中球減少症	0		1	1.9	1	1.9
心臓障害		1	2.3	1	1.9	0	
	起立性頻脈症候群	1	2.3	0		0	
	頻脈	0		1	1.9	0	
耳および迷路障害		1	2.3	0		0	
	耳垢栓塞	1	2.3	0		0	
眼障害		0		2	3.8	0	
	白内障	0		1	1.9	0	
	流涙増加	0		1	1.9	0	
胃腸障害		8	18.6	11	21.2	15	28.3
	腹部不快感	1	2.3	0		0	
	上腹部痛	0		1	1.9	2	3.8
	便秘	0		0		4	7.5
	下痢	0		2	3.8	1	1.9
	口内乾燥	2	4.7	3	5.8	2	3.8
	血便排泄	0		0		1	1.9
	痔出血	0		1	1.9	0	
	胃酸過多	0		0		1	1.9
	悪心	6	14.0	3	5.8	4	7.5
	直腸出血	1	2.3	0		0	
	歯痛	0		2	3.8	1	1.9
	嘔吐	3	7.0	1	1.9	3	5.7
全身障害および投与局所様態		4	9.3	0		2	3.8
	疲労	2	4.7	0		1	1.9
	熱感	1	2.3	0		0	
	易刺激性	0		0		1	1.9
	疼痛	1	2.3	0		0	
	口渇	1	2.3	0		0	
免疫系障害		1	2.3	0		1	1.9
	サルコイドーシス	1	2.3	0		0	
	季節性アレルギー	0		0		1	1.9
感染症および寄生虫症		4	9.3	5	9.6	8	15.1
	気管支炎	0		0		1	1.9
	蜂巣炎	0		0		1	1.9
	せつ	1	2.3	0		0	
	胃腸炎	1	2.3	0		0	
	ヘルペスウイルス感染	0		0		1	1.9
	インフルエンザ	0		0		3	5.7
	鼻咽頭炎	1	2.3	0		1	1.9
	外耳炎	0		1	1.9	0	

表 2.7.6. 53-12　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC		LUR 40/40 N=43		LUR 40/80 N=52		LUR 80/80 N=53	
	PT	n	%	n	%	n	%
合計		29	67.4	31	59.6	38	71.7
感染症および寄生虫症（続き）							
	肺炎	0		0		1	1.9
	軟部組織感染	0		1	1.9	0	
	皮下組織膿瘍	0		0		1	1.9
	歯感染	0		1	1.9	0	
	上気道感染	1	2.3	2	3.8	1	1.9
傷害、中毒および処置合併症		3	7.0	3	5.8	5	9.4
	節足動物咬傷	1	2.3	0		0	
	耳介血腫	0		1	1.9	0	
	挫傷	2	4.7	0		2	3.8
	角膜擦過傷	0		1	1.9	0	
	眼外傷	1	2.3	0		0	
	転倒	0		1	1.9	1	1.9
	筋断裂	0		0		1	1.9
	筋挫傷	0		0		1	1.9
	過量投与	0		0		1	1.9
	眼窩周囲血腫	1	2.3	0		0	
	交通事故	0		0		1	1.9
臨床検査		5	11.6	3	5.8	4	7.5
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	2.3	1	1.9	2	3.8
	血圧上昇	0		0		1	1.9
	血中プロラクチン増加	0		1	1.9	1	1.9
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	0		1	1.9	0	
	肝酵素上昇	0		1	1.9	0	
	体重減少	2	4.7	0		0	
	体重増加	2	4.7	1	1.9	0	
代謝および栄養障害		4	9.3	3	5.8	1	1.9
	食欲減退	2	4.7	1	1.9	0	
	痛風	1	2.3	0		0	
	高コレステロール血症	0		0		1	1.9
	高脂血症	1	2.3	2	3.8	0	
筋骨格系および結合組織障害		7	16.3	3	5.8	7	13.2
	関節痛	1	2.3	1	1.9	0	
	関節炎	1	2.3	0		0	
	背部痛	1	2.3	1	1.9	0	
	筋緊張	0		0		1	1.9
	筋攣縮	0		0		1	1.9
	筋骨格系胸痛	0		1	1.9	1	1.9
	筋骨格痛	2	4.7	0		1	1.9
	筋骨格硬直	1	2.3	0		1	1.9

表 2.7.6. 53-12　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC		LUR 40/40 N=43		LUR 40/80 N=52		LUR 80/80 N=53	
	PT	n	%	n	%	n	%
合計		29	67.4	31	59.6	38	71.7
筋骨格系および結合組織障害（続き）							
	頚部痛	2	4.7	0		1	1.9
	四肢痛	0		1	1.9	1	1.9
	開口障害	1	2.3	0		0	
神経系障害		5	11.6	14	26.9	12	22.6
	アカシジア	2	4.7	5	9.6	5	9.4
	歯車様固縮	1	2.3	0		0	
	浮動性めまい	0		3	5.8	1	1.9
	よだれ	0		0		1	1.9
	ジスキネジー	0		2	3.8	1	1.9
	ジストニー	0		1	1.9	1	1.9
	錐体外路障害	0		1	1.9	0	
	頭痛	0		0		4	7.5
	錯感覚	0		0		1	1.9
	パーキンソニズム	1	2.3	0		1	1.9
	鎮静	0		3	5.8	1	1.9
	感覚消失	0		1	1.9	0	
	傾眠	0		0		1	1.9
	失神	0		0		1	1.9
	振戦	1	2.3	1	1.9	1	1.9
精神障害		13	30.2	12	23.1	17	32.1
	激越	1	2.3	0		2	3.8
	不安	3	7.0	3	5.8	3	5.7
	双極１型障害	0		1	1.9	0	
	抑うつ気分	0		0		2	3.8
	うつ病	2	4.7	1	1.9	0	
	抑うつ症状	0		2	3.8	1	1.9
	不快気分	0		1	1.9	1	1.9
	幻聴	1	2.3	0		2	3.8
	殺人念慮	1	2.3	0		0	
	不眠症	4	9.3	3	5.8	6	11.3
	気分動揺	0		0		1	1.9
	悪夢	0		1	1.9	0	
	パニック発作	0		0		1	1.9
	妄想症	1	2.3	0		3	5.7
	精神運動制止遅滞	0		1	1.9	0	
	精神病性障害	0		1	1.9	0	
	落ち着きのなさ	1	2.3	0		0	
	統合失調感情障害	1	2.3	3	5.8	1	1.9
	統合失調症	1	2.3	0		1	1.9

表 2.7.6. 53-12　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC		LUR 40/40 N=43		LUR 40/80 N=52		LUR 80/80 N=53	
	PT	n	%	n	%	n	%
合計		29	67.4	31	59.6	38	71.7
精神障害（続き）							
	睡眠障害	0		1	1.9	0	
	夢遊症	0		0		1	1.9
	ストレス	0		0		1	1.9
	自殺念慮	2	4.7	0		1	1.9
腎および尿路障害		1	2.3	0		1	1.9
	ケトン尿	0		0		1	1.9
	蛋白尿	0		0		1	1.9
	尿失禁	1	2.3	0		0	
生殖系および乳房障害		0		0		1	1.9
	機能性子宮出血	0		0		1	1.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害		6	14.0	1	1.9	0	
	喘息	1	2.3	0		0	
	咳嗽	1	2.3	0		0	
	呼吸困難	1	2.3	0		0	
	口腔咽頭痛	0		1	1.9	0	
	後鼻漏	1	2.3	0		0	
	副鼻腔うっ血	1	2.3	0		0	
	上気道閉塞	1	2.3	0		0	
皮膚および皮下組織障害		1	2.3	4	7.7	1	1.9
	皮膚炎	0		0		1	1.9
	多汗症	0		1	1.9	0	
	間擦疹	0		1	1.9	0	
	発疹	0		1	1.9	0	
	そう痒性皮疹	1	2.3	0		0	
	皮下結節	0		1	1.9	0	
社会環境		1	2.3	0		0	
	伝染病曝露	1	2.3	0		0	
	性的虐待	1	2.3	0		0	
血管障害		0		3	5.8	4	7.5
	ほてり	0		0		1	1.9
	高血圧	0		2	3.8	3	5.7
	低血圧	0		1	1.9	0	

MedDRA/J ver. 13.0
添付資料 5.3.5.2.08 Table 14.3.1.2.1 引用

表 2.7.6. 53-13　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

SOC		UR 40/40 N=43		LUR 40/80 N=52		LUR 80/80 N=53	
	PT	n	%	n	%	n	%
合計		17	39.5	22	42.3	20	37.7
血液およびリンパ系障害		0		1	1.9	0	
	好中球減少症	0		1	1.9	0	
心臓障害		1	2.3	0		0	
	起立性頻脈症候群	1	2.3	0		0	
胃腸障害		6	14.0	6	11.5	11	20.8
	腹部不快感	1	2.3	0		0	
	上腹部痛	0		0		2	3.8
	便秘	0		0		4	7.5
	下痢	0		1	1.9	0	
	口内乾燥	1	2.3	3	5.8	1	1.9
	胃酸過多	0		0		1	1.9
	悪心	5	11.6	2	3.8	3	5.7
	嘔吐	3	7.0	1	1.9	2	3.8
全身障害および投与局所様態		2	4.7	0		2	3.8
	疲労	1	2.3	0		1	1.9
	易刺激性	0		0		1	1.9
	口渇	1	2.3	0		0	
感染症および寄生虫症		1	2.3	0		0	
	胃腸炎	1	2.3	0		0	
臨床検査		4	9.3	2	3.8	1	1.9
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	2.3	0		1	1.9
	血中プロラクチン増加	0		1	1.9	0	
	肝酵素上昇	0		1	1.9	0	
	体重減少	1	2.3	0		0	
	体重増加	2	4.7	1	1.9	0	
代謝および栄養障害		2	4.7	1	1.9	0	
	食欲減退	1	2.3	1	1.9	0	
	高脂血症	1	2.3	0		0	
筋骨格系および結合組織障害		2	4.7	0		2	3.8
	筋緊張	0		0		1	1.9
	筋攣縮	0		0		1	1.9
	筋骨格硬直	1	2.3	0		0	
	開口障害	1	2.3	0		0	
神経系障害		4	9.3	11	21.2	10	18.9
	アカシジア	2	4.7	5	9.6	5	9.4
	浮動性めまい	0		2	3.8	1	1.9
	よだれ	0		0		1	1.9
	ジスキネジー	0		1	1.9	1	1.9
	ジストニー	0		1	1.9	1	1.9
	錐体外路障害	0		1	1.9	0	
	頭痛	0		0		1	1.9
	パーキンソニズム	1	2.3	0		1	1.9

表 2.7.6. 53-13　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

SOC		UR 40/40 N=43		LUR 40/80 N=52		LUR 80/80 N=53	
	PT	n	%	n	%	n	%
合計		17	39.5	22	42.3	20	37.7
神経系障害（続き）							
	鎮静	0		2	3.8	1	1.9
	失神	0		0		1	1.9
	振戦	1	2.3	1	1.9	1	1.9
精神障害		3	7.0	8	15.4	7	13.2
	激越	1	2.3	0		0	
	不安	0		2	3.8	1	1.9
	抑うつ気分	0		0		1	1.9
	うつ病	0		1	1.9	0	
	不快気分	0		1	1.9	1	1.9
	殺人念慮	1	2.3	0		0	
	不眠症	2	4.7	3	5.8	3	5.7
	悪夢	0		1	1.9	0	
	妄想症	0		0		1	1.9
	精神運動制止遅滞	0		1	1.9	0	
	精神病性障害	0		1	1.9	0	
	統合失調感情障害	0		1	1.9	0	
	統合失調症	1	2.3	0		1	1.9
	自殺念慮	1	2.3	0		0	
腎および尿路障害		0		0		1	1.9
	ケトン尿	0		0		1	1.9
	蛋白尿	0		0		1	1.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	2.3	0		0	
	呼吸困難	1	2.3	0		0	
皮膚および皮下組織障害		1	2.3	0		0	
	そう痒性皮疹	1	2.3	0		0	
血管障害		0		2	3.8	0	
	高血圧	0		1	1.9	0	
	低血圧	0		1	1.9	0	

MedDRA/J ver. 13.0
添付資料 5.3.5.2.08 Table 14.3.1.6.1 引用

錐体外路系有害事象を表 2.7.6. 53-14 に示した。錐体外路系有害事象全体の発現割合は、6.8%（10/148 名）であった。発現割合が高かった事象は、振戦（2.0%）、ジストニー及びパーキンソニズム（各 1.4%）であった。

表 2.7.6. 53-14　錐体外路系有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

PT	LUR 合計 N=148
合計	10 (6.8)
振戦	3 (2.0)
ジストニー	2 (1.4)
パーキンソニズム	2 (1.4)
よだれ	1 (0.7)
錐体外路障害	1 (0.7)
開口障害	1 (0.7)

MedDRA/J ver. 13.0
被験者数（%）
添付資料 5.3.5.2.08 Table 29 引用

(3) 死亡

本治験期間中に死亡した被験者はなかった。

(4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、8 名（5.4%）に発現した。詳細を 2.7.6 別添に示した。

表 2.7.6. 53-15　重篤な有害事象

被験者番号	年齢/性別	有害事象（PT）	発現日 a)（最終投与後の日数）	関連性
[redacted]	6[redacted]歳/男	妄想症	102 (1)	多分関連なし
[redacted]	3[redacted]歳/男	統合失調感情障害	22	関連なし
[redacted]	4[redacted]歳/男	統合失調症	86 (1)	関連あるかもしれない
		統合失調症	93 (8)	関連なし
[redacted]	4[redacted]歳/男	統合失調感情障害	6 (1)	関連あるかもしれない
[redacted]	2[redacted]歳/男	自殺念慮	89	関連なし
[redacted]	3[redacted]歳/女	双極 1 型障害	17 (3)	多分関連なし
[redacted]	1[redacted]歳/男	殺人念慮	69 (1)	関連あるかもしれない
		統合失調症	69 (1)	関連あるかもしれない
		自殺念慮	69 (1)	関連あるかもしれない
[redacted]	3[redacted]歳/女	統合失調感情障害	22	関連なし

a) 投与開始日を 1 日目とした。
添付資料 5.3.5.2.08 Table 31 引用

53.4.2 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. 53-16 に示した。本試験最終投与時（LOCF）のプロラクチンは、男性及び女性共に SWT-G289 試験ベースラインから低下し、低下の程度は男性より女性のほうが大きかった（それぞれ−1.2 ± 16.6 ng/mL、−3.6 ± 22.1 ng/mL）。本試験ベースラインからの変化量についても結果は同様であり、プロラクチンの本試験ベースラインから最終投与時（LOCF）までの変化量は、男性で−0.9 ± 11.8 ng/mL、女性で−8.5 ± 30.1 ng/mL であった。高プロラクチン血症に関する有害事象はみられなかった。

表 2.7.6. 53-16　プロラクチン（ng/mL）の推移（LOCF）（安全性解析対象集団）

プロラクチン（ng/mL）	統計量	男 N=93 ベースライン	男 Month 6 での変化量	男 SWTE-G290 試験 LOCF での変化量	女 N=55 ベースライン	女 Month 6 での変化量	女 SWTE-G290 試験 LOCF での変化量	LUR 合計 N=148 ベースライン	LUR 合計 Month 6 での変化量	LUR 合計 SWTE-G290 試験 LOCF での変化量
SWT-G289 試験	n	86	59	86	53	36	53	139	95	139
	Mean (SD)	10.5 (11.7)	-2.1 (13.8)	-1.2 (16.6)	17.9 (22.9)	-1.6 (16.2)	-3.6 (22.1)	13.4 (17.2)	-1.9 (14.7)	-2.1 (18.9)
	Median	6.6	-0.4	-0.7	7.8	-0.4	-0.3	6.8	-0.4	-0.5
SWTE-G290 試験	n	86	59	86	53	36	53	139	95	139
	Mean (SD)	10.2 (9.7)	-2.5 (10.0)	-0.9 (11.8)	22.9 (30.5)	-5.0 (25.7)	-8.5 (30.1)	15.0 (21.1)	-3.5 (17.5)	-3.8 (21.0)
	Median	7.1	-1.8	-0.5	10.0	1.0	0.0	8.3	-0.3	-0.4

注：SWT-G289 試験ベースラインとは、SWT-G289 試験での治験薬投与前の欠測していない最後の測定値とした。Day 1 のベースライン値が欠測している場合は、利用可能であればスクリーニング検査の測定値をベースライン値とした。

注：SWTE-G290 試験ベースラインとは、SWT-G289 試験のベースライン後で治験薬最終投与前の欠測していない最後の測定値とした。

注：SWTE-G290 試験の LOCF とは、ベースライン以降の予定された、又は予定されていなかった visit での欠測していない最後の測定値と定義した。

注：ベースライン時の n は、ベースライン visiti 時の欠測していない測定値がある被験者数とした。変化量の n は、ベースライン及び当該 visiti 時の双方で欠測していない測定値がある被験者数とした。

添付資料 5.3.5.2.08 Table 34 引用

プロラクチン以外の臨床検査項目については、総コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリドは、SWT-G289 試験ベースラインから本試験最終投与時（LOCF）までにわずかに低下し（中央値の変化量：それぞれ−1.0 mg/dL、−5.0 mg/dL、−2.0 mg/dL）、血糖値はわずかに上昇した（2.0 mg/dL）。HDL コレステロールには特に変動はみられなかった。本試験ベースラインからの変化も概して同様であったが、トリグリセリドは本試験ベースラインから最終投与時（LOCF）までに上昇した（6.0 mg/dL）。

その他の臨床検査値、バイタルサイン及び心電図については特に変動はみられなかったが、体重は、SWT-G289 試験及び本試験ベースラインから最終投与時（LOCF）までにわずかに減少した（平均値の変化量：それぞれ−0.6 kg、−0.4 kg）。

錐体外路症状の指標である BAS 合計スコアは、SWT-G289 試験ベースラインから本試験期間中わずかに低下し、Month 2 までの変化（平均値の変化量：−0.19 ± 0.99）は統計学的に有意であった。BAS 合計スコアの本試験ベースラインから各 visit までの変化にはわずかな上昇や低下がみられたが、Month 2 までの変化（−0.11 ± 0.86）は統計学的に有意であった。SAS スコアは、SWT-G289 試験ベースラインから本試験期間中わずかに低下し、Month 1、2、5 及び最終投与時（LOCF）までの変化（−0.02～−0.04）は統計学的に有意であった。SAS スコアの本試験ベースラインから各 visit までの変化にはわずかな上昇や低下がみられたが、Month 3 までの変化（0.00 ± 0.09）は統計学的に有意であった。AIMS には特に変動はみられなかった。

C-SSRS による評価では、SWT-G289 試験ベースライン以降、1 件以上の自殺傾向（自殺念慮又は自殺行為）が認められた被験者の割合は、15.5%（23/148 名）であった。

53.5 まとめ

SWT-G289 試験を完了した統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象にルラシドンを 24 週間投与した時の長期安全性、忍容性及び有効性を検討した。ITT 解析対象集団は 144 名、安全性解析対象集団は 148 名であった。

- 本試験期間中、PANSS 合計スコアは SWT-G289 試験ベースラインから一貫して低下し、改善を示した。PANSS 合計スコアの SWT-G289 試験ベースラインから本試験各 visit までの変化は統計学的に有意であり、最終投与時（LOCF）までの変化量は−8.2 ± 12.6 であった。PANSS 合計スコアの本試験ベースラインからの変化量についても同様の結果が得られた。その変化の程度は SWT-G289 試験ベースラインからの変化量より少なかったが、Month 1 及び最終投与時（LOCF）以外の各 visit までの変化は統計学的に有意であった。
- 本試験期間中、CGI-S スコアも SWT-G289 試験ベースラインから緩やかだが一貫して低下し、改善を示した。CGI-S スコアの SWT-G289 試験ベースラインから本試験各 visit までの変化は統計学的に有意であり、最終投与時（LOCF）までの変化量は −0.39 ± 0.85 であった。CGI-S スコアの本試験ベースラインからの変化の程度は、

SWT-G289 試験ベースラインからの変化量より少なかったが、Month 4、5、6 までの変化は統計学的に有意であった。

- 治療不成功による全般的な中止率は低く、12.8%（19/148 名）であった。治療不成功の内訳は、有効性の欠如 2 名（1.4%）及び有害事象 17 名（11.5%）であり、このうち基礎疾患の増悪は 9 名（6.1%）であった。治療不成功による中止に至るまでの期間（中央値）は 58.0 日（95%信頼区間：22.0～86.0）であった。
- 有害事象は 148 名中 98 名（66.2%）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 8 名（5.4%）に発現した。中止に至った有害事象は 16 名（10.8%）に発現した。副作用は 59 名（39.9%）に発現した。
- 錐体外路系有害事象の発現割合は 6.8%（10/148 名）であった。
- 本試験最終投与時（LOCF）のプロラクチンは、男性及び女性共に SWT-G289 試験ベースラインから低下し、低下の程度は男性より女性のほうが大きかった（それぞれ−1.2 ± 16.6 ng/mL、−3.6 ± 22.1 ng/mL）。本試験ベースラインからの変化量についても結果は同様であり、プロラクチンの本試験ベースラインから最終投与時（LOCF）までの変化量は、男性で−0.9 ± 11.8 ng/mL、女性で−8.5 ± 30.1 ng/mL であった。
- 総コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリドは、SWT-G289 試験ベースラインから本試験最終投与時（LOCF）までにわずかに低下し（中央値の変化量：それぞれ−1.0 mg/dL、−5.0 mg/dL、−2.0 mg/dL）、血糖値はわずかに上昇した（2.0 mg/dL）。HDL コレステロールには特に変動はみられなかった。本試験ベースラインからの変化も概して同様であったが、トリグリセリドは本試験ベースラインから最終投与時（LOCF）までに上昇した（6.0 mg/dL）。
- 体重は、SWT-G289 試験及び本試験ベースラインから最終投与時（LOCF）までにわずかに減少した（平均値の変化量：それぞれ−0.6 kg、−0.4 kg）。

54. 海外メンテナンス試験（MTN-G238）

評価資料 5.3.5.1.15-S

54.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。本試験を完了し同意を得られた被験者は、引き続いて治験薬を非盲検下で 12 週間投与する海外メンテナンス継続長期試験（MTNE-G307）に移行した。

試験の目的

主要目的：

- 統合失調症の患者を対象にルラシドンの維持療法での有効性を評価する。

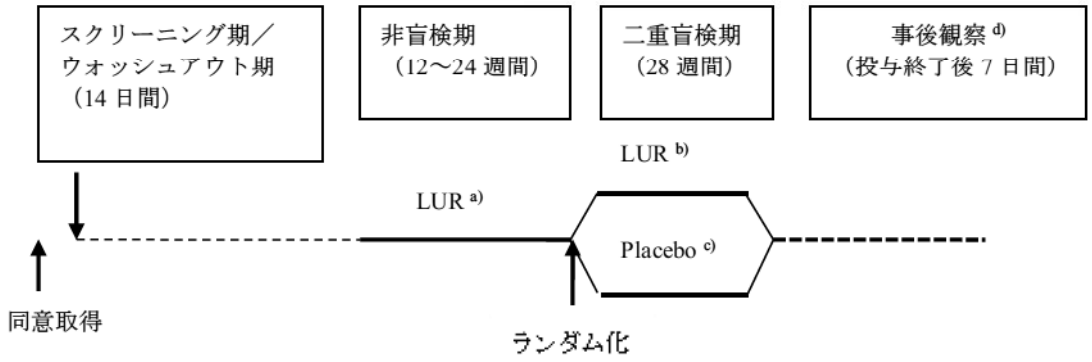
副次目的：

- 統合失調症の患者を対象にルラシドンの維持療法で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、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化

図 2.7.6. 54-1　治験のフローチャート



a) 非盲検期投与開始日を Day 1 とした。Day 1～3 はルラシドン 40 mg/日を投与し、Day 4 以降は 40 又は 80 mg/日で適宜増減し、非盲検期の最後の 4 週間はいずれかの投与量で固定した。
b) 40 又は 80 mg/日（漸増漸減）を投与した。
c) プラセボを投与した。
d) MTNE-G307 試験に移行しなかった被験者のみ

(1) スクリーニング期／ウォッシュアウト期（最大 14 日間）

最大 14 日間かけて、前治療向精神薬の投与を中止した。中止する際は添付文書で推奨され、医療現場で一般的に用いられる方法に従った。

(2) 非盲検期（12～24 週間）

Day 1～3 にルラシドン 40 mg/日を投与し、Day 4 以降は必要に応じて 80 mg/日に増量した。40 mg/日から 80 mg/日への増量は、visit ごとに治験担当医師の判断により 1 週間隔で

行い、忍容性に問題が生じた場合はどの時点でも 40 mg/日に減量できることとした。非盲検期は 12～24 週間で、最後の 4 週間は 40 mg/日又は 80 mg/日のいずれかの投与量で固定した。

(3) 二重盲検期（28 週間）

二重盲検下でルラシドン又はプラセボを 28 週間投与した。ルラシドンの投与量は非盲検期終了時点で投与されていた投与量（40 又は 80 mg/日）で開始し、その後、40 mg/日で投与を開始した場合は必要に応じて 80 mg/日に増量した。40 mg/日から 80 mg/日への増量は、治験担当医師の判断により 1 週間隔で行い、忍容性に問題が生じた場合はどの時点でも 40 mg/日に減量できることとした。投与期間は最長 28 週間で、再発基準に合致した時点で中止した。

(4) 事後観察

本治験を終了／中止した被験者では治験薬最終投与後 7 日目までに実施した。ただし、本治験を終了後海外メンテナンス継続長期試験（MTNE-G307）に移行した被験者では実施しなかった。

対象

統合失調症患者

(1) 非盲検期

【選択基準】

1) 本人から文書による同意を得られ、治験実施計画書の規定を遵守できると治験担当医師が判断した者
2) 18～75 歳（同意取得日の年齢）の者
3) DSM-IV-TR 診断基準で統合失調症［問診（DSM-IV-TR を参照として用い、SCID-CT で確認）による分類は解体型（295.10）、妄想型（295.30）又は鑑別不能型（295.90）］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) スクリーニング検査前 2 年間に精神症状の悪化のエピソードが 1 回以上であると治験担当医師が判断した者
5) スクリーニング検査及び非盲検期のベースライン（Visit 2）の PANSS 合計スコアが 80 以上で、PANSS 陽性症状項目スコアの 1 項目以上が 4 以上の者
6) スクリーニング検査及び非盲検期のベースライン（Visit 2）で CGI-S スコアが 4 以上の者
7) 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
8) 妊娠可能な女性は、治験期間中及びルラシドン最終投与後少なくとも 30 日間は禁欲

又は適切な避妊（以下のいずれかを継続して使用）をすることに同意し、治験担当医師が本要件を遵守できると判断した者

- 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) Norplant®などの避妊インプラント（スクリーニング検査の 90 日以上前に挿入）
b) 酢酸メドロキシプロゲステロンなどの注射型避妊薬（スクリーニング検査の 14 日以上前に注射）
c) 経口避妊薬（スクリーニング検査の 30 日以上前に指示通りに服薬）

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

9) 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
10) スクリーニング検査時に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。
11) スクリーニング検査時の既往歴、診察、臨床検査値から、良好な健康状態と判断された者
12) 治験期間中に抗うつ薬（フルボキサミンを除く）及び／又は気分安定薬（カルバマゼピン又はオキシカルバゼピンを除く）の投与が必要な者は、非盲検期のベースライン前 30 日間以上、投与量が一定であった者。血糖降下薬又は降圧薬の投与が必要な者は、スクリーニング検査前 30 日間以上、投与量が一定であった者。甲状腺ホルモン補充療法の投与が必要な者は、90 日間以上、投与量が一定であった者。CYP3A4 誘導剤及び阻害剤の使用は許可しないこととした。
13) 治験実施計画書の評価及び来院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

【除外基準】

1) スクリーニング検査前 3 ヵ月以内に、DSM-IV 診断基準で統合失調症以外の第 1 軸又は第 2 軸の精神疾患を有すると診断された者
2) スクリーニング検査時（過去 1 ヵ月以内）又はベースラインに C-SSRS 評価で自殺念慮の項目 4（実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない）、項目 5（明らかな計画又は意図を伴う）で“はい”と回答した者
3) スクリーニング前 3 ヵ月以内に自殺を企てた者
4) 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、うっ血性心不全（コントロール不良）、中枢神経系の感染など］を有する者。HIV 血清検査

陽性又は陽性の既往がある者

- 深刻でない又は適切に管理されている急性疾患は、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かった。患者又は治験の結果へのリスクに対する疾患の影響が不明確な場合は、メディカルモニターの助言を得ることとした。既知の心血管系疾患や病状のある者は、適切に管理されている場合も、スクリーニング検査前にメディカルモニターと協議することとした。

5) 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、痴呆、重症筋無力症、他の退行性疾患など）を有する者。重篤な頭部損傷による精神遅滞又は持続的な神経症状の既往がある者。
   - 熱性発作、薬物誘発発作、アルコール離脱症状の既往がある者は除外しない。
6) 急性肝炎、臨床的に重要な慢性肝炎又は臨床的に重要な肝機能障害が認められる者
   - 血清 ALT 又は AST が中央検査施設の基準値上限の 3 倍以上である者は、再検査を要請した。再検査の結果も、検査値が基準値上限の 3 倍以上の場合は、メディカルモニターと協議することとした。
7) 治験担当医師の判断により、薬物の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げるような胃腸の手術歴又はその他の疾患の既往がある者
8) 1 型糖尿病又はインスリン依存性の 2 型糖尿病の患者
9) スクリーニング検査で新たに 2 型糖尿病と診断された者。2 型糖尿病患者がスクリーニング検査で以下の条件に適合する場合は治験への組み入れ可とした。
   - スクリーニング検査前 4 週間以上にわたり維持用量の経口抗糖尿病薬を投与されていた者。これらの薬物は臨床的に必要であれば治験期間中に用量調整又は中止できることとした。
10) 治験担当医師の判断により臨床的に重要な疾患が示唆される臨床検査値異常が認められる者。スクリーニング検査時の空腹時血糖値が 126 mg/dL（7.0 mmol/L）以上である者又は HbA1c が 7.0%以上である者は除外した。
   - スクリーニング検査時の無作為（非空腹時）の血糖値が 200 mg/dL（11.1 mmol/L）以上である者は、空腹時に再検査した。
11) 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
12) 同意取得前 5 年以内に悪性疾患の既往がある者。ただし、適切に処置した基底細胞又は扁平上皮細胞皮膚癌、上皮内子宮頸癌は除く。下垂体腫瘍は時期によらず除外する。
13) 以下に定義したいずれかに合致し抗精神病治療に抵抗性であると判断された者
   - 過去 2 年以内で適切な投与量及び期間で 3 剤以上の市販されている抗精神病薬に反応しない
   - 治療抵抗性の精神障害に対するクロザピン投与歴がある者
14) 精神病の既往歴及び／又は現在の状態から総合的な判断に基づき、非盲検期にルラ

シドンを 12 週間以上投与しても症状の安定がみられないと考えられる者

15) スクリーニング検査時又は検査前に最高推奨用量（各国で決められた用量）を超える抗精神病薬を投与されており、治験担当医師によりルラシドンの標準的な用量に反応しないと判断された者
16) 抗精神病薬のデポ剤を投与した者。ただし、スクリーニング検査前に最終の投与から少なくとも 1 クール又は 30 日間のいずれか長い期間を経過した患者は除外しない。
17) スクリーニング検査前 14 日間以内に MAO 阻害剤が投与された者
18) 治験期間中に CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の投与が必要な者
19) スクリーニング検査前 3 ヵ月以内に電気痙攣療法を受けた者、又は治験期間中に電気痙攣療法を必要とする可能性がある者
20) 神経弛緩薬性悪性症候群の既往がある者
21) 重度の遅発性ジスキネジー、重度のジストニア又は他の重度の運動障害がある者。重症度は治験担当医師が判定する。
22) スクリーニング検査前 3 ヵ月以内にアルコール又は薬物乱用（DSM-IV-TR 基準）、あるいはスクリーニング検査前 12 ヵ月以内にアルコール又は薬物依存（DSM-IV-TR 基準）がある者。カフェイン又はニコチンの乱用／依存の者は除外しない。
23) スクリーニング検査時の薬物乱用検査が陽性である者。カンナビノイド（テトラヒドロカンナビノール）が陽性の場合、治験期間中の使用を控えることが可能であるか治験担当医師が評価し、その情報を基に本治験への組み入れ前にメディカルモニターと協議することとした。
24) 治験担当医師が臨床的に重要と判断した心電図異常がある又は既往がある者。臨床的重要性の判断についてメディカルモニターの助言を得ることができる。
25) 末梢静脈アクセスが不良で採血が妨げられると治験担当医師が判断した者
26) 3 種類以上の化学分類の薬物（サルファ剤及びペニシリンなど）に対する過敏症の既往がある者
27) 過去に 4 回以上、本治験のためのスクリーニング検査を受けるか、ウォッシュアウト期へ組み入れられたことがある者
28) 他の治験薬や治験機器の治験又は市販薬や市販機器の試験に現在参加している、又は同意書署名前 3 ヵ月以内に参加したことがある者。同意書署名前 12 ヵ月以内に 2 試験以上の治験に参加したことがある者
29) スクリーニング検査前 3 ヵ月間ホームレスである、又は一定の居住地がない者
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
31) 各国の法律により後見人が必要である者

(2) 二重盲検期

【選択基準】

ランダム化及び二重盲検期へ組み入れる前の非盲検期に 12 週間以上症状が安定し、維持されている者 a)

a) 以下のすべての項目に合致するものと定義した。

- PANSS 合計スコアが 70 以下、CGI-S スコアが 4 未満、かつ、すべての PANSS 陽性症状項目が 4 以下（非盲検期の最後の 4 週間を除き、2 回までの軽微な悪化は可）。
- PANSS 項目の「非協調性（G8）」が 4 以下
- 非盲検期の最後の 4 週間でルラシドンの投与量が一定

【除外基準】

非盲検期に治験薬及び／又は治験手順を遵守していないと治験担当医師が判断した者

目標被験者数

非盲検期：610 名

二重盲検期：244 名

［目標被験者数の設定根拠］

二重盲検期のルラシドン群及びプラセボ群の再発率をそれぞれ30%及び50%と仮定した。

2 投与群間差 20%を検出するために Haybittle-Peto の臨界値 Z=2.516 を用いて 逐次検定を 3 回（中間解析 2 回及び最終解析）実施することとし、Log-rank 検定で両側 α 値 0.05 を用いて、検出力 90%で再発事象 98 事象が必要となった（EAST Version 5.4）。

再発事象98事象を得るためには二重盲検期で244名の被験者をランダム化する必要があり、そのために非盲検期へ 610 名の被験者（ランダム化する被験者数の 2.5 倍）を組み入れる必要があると推定された。

治験薬

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

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

非盲検期：

Day 1～3 にルラシドン 40 mg を 1 日 1 回、3 日間経口投与

Day 4 以降は、ルラシドン 40 又は 80 mg を 1 日 1 回、12～24 週間経口投与（漸増漸減）。そのうち最後の 4 週間は 40 mg/日又は 80 mg/日のいずれかで固定した。

二重盲検期：

- ルラシドン群：非盲検期の最終投与量（40 mg/日又は 80 mg/日）を開始用量とし、1