日 1 回、28 週間経口投与（漸増漸減）
- プラセボ群 ：プラセボを 1 日 1 回、28 週間経口投与

［投与量の設定根拠］

ルラシドン 40～80 mg/日の有効性及び忍容性は過去の統合失調症を対象とした第 2 相及び第 3 相臨床試験で示されていることから、本治験はルラシドン 40～80 mg/日で評価した。

併用治療

(1) 併用禁止
- CYP3A4 の強力な誘導剤又は阻害剤：治験期間中は併用禁止とした。
- ハーブ系サプリメント（イチョウ、カバ、セントジョーンズワートなど）：スクリーニング期／ウォッシュアウト期間中に中止した。
- 向精神薬（「(2) 併用制限」で投与を認められた薬剤を除く）：スクリーニング期／ウォッシュアウト期間中に中止した。
- MAO 阻害薬：スクリーニング検査前 14 日までに中止した。
- 抗精神病薬：スクリーニング期／ウォッシュアウト期間中に中止した。
- 神経弛緩薬（デポ剤）：スクリーニング検査前の少なくとも治療サイクル 1 回又は 30 日前（いずれか長い方）までに中止した。

(2) 併用制限
- 運動障害治療薬：予防投与しない。非盲検期ベースライン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）：必要に応じ、運動障害に対して使用可能とした。
- 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（EPS）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。
- ロラゼパム、テマゼパム、エスゾピクロン、ザレプロン、ゾルピデム、ゾルピデム CR：ロラゼパム（又は等価用量の同効薬）は、非盲検期では、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。二重盲検期では、理由にかかわらずロラゼパム（又は等価用量の同効薬）の増量（2 mg/日以上、最低 3 日間）が必要な場合、再発基準に適合しているか判断し、治験を中止した。ロラゼパム（又は等価用量のベンゾジアゼピン）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、エスゾピクロンは 3 mg/日まで、ザレプロンは 20 mg/

日まで、テマゼパムは 30 mg/日までを必要に応じて、不眠症に対して就寝時に使用可能とした。催眠薬は、1 回/晩を超える使用及び併用使用を禁止した。ロラゼパム、エスゾピクロン、テマゼパム、ゾルピデム CR 及びゾルピデム（又は等価用量の同効薬）は有効性評価前 8 時間以内に投与しないこととした。

- 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（ロラゼパム及びゾルピデムなど）は、間隔をあけずに（2 時間以内）使用しないこととした。
- アヘン剤は、メディカルモニターの事前認可を得たうえで、期間を限定してまれに使用可能とした。
- 抗うつ薬（フルボキサミンを除く）及び気分安定薬（カルバマゼピン及びオキシカルバゼピンを除く）：スクリーニング検査時に患者に投与されていた場合は、治験担当医師が、臨床的に適切であると判断したときのみに投与を継続した。非盲検期ベースライン前 30 日以上、維持用量が患者に投与されていることとした。
- 向精神薬以外の薬剤：軽度の慢性疾患に対する薬剤で用法・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、使用可能とした。
- β-遮断薬は、症状の安定した高血圧の治療目的で使用する場合、治験期間中の使用を可とした。
- 向精神作用を示さず、治験薬の評価に影響を与えない限り、市販の鎮痛薬（アスピリンなど）は使用可とした。
- 短期間（14 日未満）の治療目的で使用する薬剤は、CYP3A4 阻害剤又は誘導剤でない限り、使用しても良いこととした。

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。
- Short Form-12v2 Health Survey（SF-12v2）：12 項目の健康状態を評価した。
- Modified Specific levels of functioning（SLOF）：24 項目の行動機能及び日常生活技能を 5 段階で評価した。
- Brief Adherence Rating Scale（BARS）：3 項目の質問及び視覚的評価尺度（0～100%）で服薬状況を評価した。
- 喫煙：喫煙状況の変更の有無及び 1 日あたりの平均喫煙本数を調査した。
- Intent to Attend Assessment（ITA）：次回の治験 Visit への参加意思を 0～9 の 10 段階で評価した。
- Euroqol 5 Dimensions（EQ-5D）：5 項目の健康関連 QOL を 5 段階で評価した。視覚的評価尺度でも評価した。
- Health Services Utilization Questionnaire（HSUQ）：公共医療サービスの利用を調査し

た。

- Health Economics Exit Questionnaire：3 項目の質問で以前に投与された抗精神病薬と比較して治験薬を選好するか、治験薬を統合失調症の維持療法として継続使用したいかについて調査した。

(2) **安全性**

- 有害事象：発現した有害事象は、事象名、発現時期、重篤性、重症度、処置、経過及び転帰、治験薬との関連性を評価した。
- 臨床検査、バイタルサイン（体重を含む）、診察、12 誘導心電図：異常変動・異常所見の有無を評価した。
- 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。
- 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。
- Columbia Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）：自殺の危険性（自殺念慮、自殺行為）を評価した。

表 2.7.6. 54-1　調査、観察、検査項目及び時期（非盲検期：Visit 1〜13）

	スクリーニング／ウォッシュアウト期 [a),b)]	非盲検期 [c),d),e)]											
Visit 番号	1	2 OL BL	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
治験タイムライン（Week）	−26〜−25	−24	Day 4	−23	−22	−21	−20	−19	−18	−17	−16	−15	−14
同意取得	X												
同意取得（遺伝子検査）[f)]	X												
選択基準／除外基準	X	X											
治験薬の処方（非盲検期）[g)]		X	X[h)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の管理			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
既往歴	X												
精神科既往歴 [i)]	X												
SCID-CT[j)]	X												
診察	X												
身長	X												
体重	X	X					X				X		
前治療薬／併用薬評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PANSS	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
MADRS	X	X			X				X				X
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

表 2.7.6. 54-1　調査、観察、検査項目及び時期（非盲検期：Visit 1〜13）（続き）

	スクリーニング／ウォッシュアウト期 [a), b)]	非盲検期 [c), d), e)]											
Visit 番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
		OL BL											
治験タイムライン（Week）	−26〜−25	−24	Day 4	−23	−22	−21	−20	−19	−18	−17	−16	−15	−14
有害事象評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
AIMS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BAS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SAS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SF-12v2		X									X		
EQ-5D		X									X		
HSUQ		X									X		
SLOF		X							X				
BARS							X				X		
喫煙調査		X											
ITA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン [k)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X												
血液学的、血液生化学及び尿検査	X	X				X						X	
脂質パネル [l)]	X	X											
血清中グルコース [1)]	X	X											

表 2.7.6. 54-1　調査、観察、検査項目及び時期（非盲検期：Visit 1～13）（続き）

	スクリーニング／ウォッシュアウト期 a), b)	非盲検期 c), d), e)											
Visit 番号	1	2 OL BL	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
治験タイムライン（Week）	−26～−25	−24	Day 4	−23	−22	−21	−20	−19	−18	−17	−16	−15	−14
HbA1c	X												
血清中プロラクチン m)	X	X											
FSH n)	X												
血清中 TSH	X												
血清中コチニン o)		X											
血清中 β-hCG (女性)	X												
尿中 β-hCG (女性) p)							X				X		
遺伝子分析用血液検体採取	X												
尿中薬物検査	X					X						X	

a) スクリーニング期／ウォッシュアウト期は最長 14 日間とした。
b) スクリーニング検査で不適格であった被験者は、治験担当医師が適切と判断した場合 2 回まで再検査できることとした。
c) Visit の間隔は 1 週±2 日とした。
d) 被験者は 12 週間以上連続して症状が安定し、維持されていることとした。
e) 非盲検期の最初の 12 週間までに症状が安定しない場合、最長 24 週間まで非盲検期の治療を継続することができた。臨床的安定基準に適合しない場合に限り Visit 15～26（Week−12～−1）を実施した。
f) 遺伝子検査用の血液検体を提供するか否か、被験者は遺伝子検査用 ICF に署名することとした。治験への参加は本血液検体の提供によって決定するものではない。
g) 治験薬の初回投与は Visit 2 の夜とした。すべての治験薬は 1 日 1 回、夕食（350 カロリー以上）とともに又は夕食後 30 分以内に経口投与することとした。夕食時以外の治験薬の服薬は個々の場合に応じてメディカルモニターと協議し、電子症例報告書（eCRF）に適切に記録することとした。
h) 治験薬は投与量の変更が必要な場合に限り処方した。
i) 精神科既往歴には、罹病期間、治療に対する効果（統合失調症を治療するために使用した前治療など）などが含まれた。

j) SCID-CT は、DSM-IV-TR 診断を裏付けるために使用し、2 年以上の研究経験があり資格を有する評価者（1572 に記載）によって実施された。
k) バイタルサインは坐位及び立位血圧、心拍、呼吸数及び体温を含む。
l) 血液検査時は絶食とした（夜間の水分を除き、飲食しない）。Visit は朝とし、最初に血液検査を実施した。空腹時の血液検体を採取後、被験者は軽食を摂取した。
m) プロラクチンはスクリーニング検査（Visit 1）の結果以外は盲検下とした。治験担当医師は 200 ng/mL を超えたプロラクチンについて被験者に通知した。被験者は健康診断を条件として治験を継続した。
n) FSH 検査は閉経が疑われる場合に実施した。
o) 血清中コチニンは指定された各 Visit の午前に採取した。
p) 尿β-hCG 検査陽性であった場合、血清β-hCG によって確認した。

表中略号
OL：非盲検期、BL：ベースライン、DSM-IV-TR：精神疾患の分類と診断の手引き第 4 版新訂版、ICF：同意説明文書
SCID-CT：構造化臨床面接（治験版）

表 2.7.6. 54-2　調査、観察、検査項目及び時期（非盲検期：Visit 14～26）

	非盲検期 [a]												
Visit 番号	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
治験タイムライン（Week）	−13	−12	−11	−10	−9	−8	−7	−6	−5	−4	−3	−2	−1
治験薬の処方（非盲検期）[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の管理	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
前治療薬／併用薬評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PANSS	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
MADRS				X				X					X
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SF-12v2													X
EQ-5D													X
HSUQ													X
AIMS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BAS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SAS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BARS		X				X				X			
ITA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン [c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

表 2.7.6. 54-2　調査、観察、検査項目及び時期（非盲検期：Visit 14～26）（続き）

	非盲検期 [a]												
Visit 番号	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
治験タイムライン（Week）	−13	−12	−11	−10	−9	−8	−7	−6	−5	−4	−3	−2	−1
血液学的、血液生化学及び尿検査					X						X		
体重		X				X				X			
尿中 β-hCG (女性)[d]		X				X				X			
尿中薬物検査					X						X		

a) Visit の間隔は 1 週±2 日とした。
b) すべての治験薬は 1 日 1 回、夕食（350 カロリー以上）とともに又は夕食後 30 分以内に経口投与することとした。夕食時以外の治験薬の服薬は個々の場合に応じてメディカルモニターと協議し、電子症例報告書（eCRF）に適切に記録することとした。
c) バイタルサインは坐位及び立位血圧、心拍、呼吸数及び体温を含む。
d) 尿β-hCG 検査陽性であった場合、血清β-hCG によって確認した。

表 2.7.6. 54-3　調査、観察、検査項目及び時期（二重盲検期）

	二重盲検期ベースライン [a]	二重盲検期 [b]															事後観察 [c]
Visit 番号	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42[d]	43
治験タイムライン（Week）	0	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28 又は中期早止	
選択基準／除外基準	X																
ランダム化	X																
治験薬の処方 [e]	X	X[f]	X[f]	X	X[f]	X	X[f]	X	X[f]	X	X[f]	X	X[f]	X	X[f]		
治験薬の管理	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
診察																X	
体重	X			X		X		X		X		X		X		X	X
ウエスト周囲径測定	X															X	
併用薬評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PANSS	X	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	X	
MADRS	X			X		X		X		X		X		X		X	
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
電話連絡 [g]	被験者への電話連絡は Week 1 及び 2 の間、Week 3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25 及び 27 に実施した。																
AIMS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BAS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

表 2.7.6. 54-3　調査、観察、検査項目及び時期（二重盲検期）（続き）

	二重盲検期ベースライン[a]	二重盲検期[b]															事後観察[c]
Visit 番号	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42[d]	43
治験タイムライン（Week）	0	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28 又は中期早止	
SAS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SF-12v2	X			X		X		X		X		X		X		X	
EQ-5D	X			X				X				X				X	
HSUQ	X			X				X				X				X	
Health Economics Exit Questionnaire																X	
SLOF[h]	X															X	
BARS	X			X		X		X		X		X		X		X	
ITA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
喫煙調査	X			X				X				X				X	
12 誘導心電図	X															X	
バイタルサイン[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学的、血液生化学及び尿検査	X					X				X						X	
脂質パネル[j]	X					X				X						X	
血清中グルコース[j]	X					X				X						X	
HbA1c	X					X				X						X	

表 2.7.6. 54-3　調査、観察、検査項目及び時期（二重盲検期）（続き）

	二重盲検期ベースライン a)	二重盲検期 b)															事後観察 c)
Visit 番号	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42 d)	43
治験タイムライン（Week）	0	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28 又は早期中止	
血清中プロラクチン k)	X					X				X						X	
血清中 TSH																X	
血清中コチニン l)	X			X				X				X				X	
血清中 β-hCG (女性)	X																
尿中 β-hCG (女性) m)				X		X		X		X		X		X		X	
尿中薬物検査	X					X				X				X		X	

a) Visit 27 は二重盲検期のベースラインとした（ランダム化）。被験者は、12 週間、治験実施計画書に基づき安定基準に適合した場合、非盲検期をすべて完了していない（最長 24 週間）。被験者は治験実施計画書に定義されているとおり、12 週間症状が安定した後、二重盲検期へ組み入れられた。

b) 二重盲検期の Visit Window は± 2 日とした。

c) 治験を完了した全被験者及び非盲検期又は二重盲検期のいずれかで中止した被験者は、継続長期試験（MTNE-G307 試験）へ移行している場合を除き、治験薬最終投与後 7±2 日に事後観察のため医療機関を受診することとした。

d) Visit 42 の手順は、治験の最終 Visit 又は再発事象のため中止あるいは他の理由により中止した時点で最終投与 72 時間以内に実施することとした。

e) すべての治験薬は 1 日 1 回、夕食（350 カロリー以上）とともに又は夕食後 30 分以内に経口投与することとした。夕食時以外の治験薬の服薬は個々の場合に応じてメディカルモニターと協議し、電子症例報告書（eCRF）に適切に記録することとした。

f) 治験薬は投与量変更が必要な場合に限り処方した。

g) 電話連絡は臨床症状及び有害事象をモニタリングするため、予定されている Visit 間に医療機関のスタッフから被験者へ実施した（Week 1 及び 2 の間、Week 3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25 及び 27）。被験者に兆候が認められた場合、できるだけ早期に規定外の来院を実施することとした。

h) SLOF は、医療機関のスタッフが情報提供者（家族又は友人）から得た情報を入力することとした。

i) バイタルサインは坐位及び立位血圧、心拍、呼吸数及び体温を含む。

j) 血液検査時は絶食とした（夜間の水分を除き、飲食しない）。Visit は朝とし、最初に血液検査を実施した。空腹時の血液検体を採取後、被験者は軽食を摂取した。

k) プロラクチンはスクリーニング検査（Visit 1）の結果以外は盲検下とした。治験担当医師は 200 ng/mL を超えたプロラクチンについて被験者に通知した。被験

者は健康診断を条件として治験を継続した。
l)　血清中コチニンは指定された各 Visit の午前に採取した。
m)　尿β-hCG 検査陽性であった場合、血清β-hCG によって確認した。

評価項目

(1) 有効性

1) 主要評価項目

再発までの期間（日）

2) 副次的評価項目

中止までの期間（日）

PANSS 合計スコア及びサブスケールスコアのベースラインからの変化量

CGI-S スコアのベースラインからの変化量

MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量

SF-12v2 スコアのベースラインからの変化量

Modified-SLOF 合計スコア及びサブスケールスコアのベースラインからの変化量

BARS スコアの推移

1 日あたりの平均喫煙本数の推移

ITA スコアの推移

3) 探索的評価項目

EQ5D スコアの推移

HSUQ

Health Economics Exit Questionnaire

(2) 安全性

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

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 有効性評価対象集団

Intent-to-treat（ITT）集団：二重盲検期にランダム化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者集団。主要な有効性解析対象集団とした。

Per Protocol（PP）集団：ITT 解析対象集団のうち二重盲検期の服薬率が 75～125%であり、治験実施計画書からの重大な逸脱の認められない被験者集団

2) 安全性評価対象集団

非盲検期安全性評価対象集団：非盲検期に治験薬を 1 回以上投与された被験者集団

二重盲検期安全性評価対象集団：二重盲検期にランダム化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者集団

(2) 有効性評価項目

1) 主要評価項目

再発とは、二重盲検期に以下の 1 項目以上に合致するものと定義した。

- 10 日未満の間隔の Visit で 2 回の連続して PANSS 合計スコアが二重盲検期ベースラインから 25%以上悪化し、かつ CGI-S スコアの悪化が 1 ポイント以上
- 1 回の Visit で PANSS 項目の「敵意」又は「非協調性」のスコアが 5 以上（やや重度）、あるいは、PANSS 項目の「不自然な思考内容」、「妄想」、「概念の統合障害」又は「幻覚による行動」の 2 項目以上のスコアが 5 以上
- 統合失調症の悪化、故意の自傷行為／攻撃的行動又は自殺念慮を含む何らかの理由により以下の治療のいずれかを開始した場合
  a) 抗精神病薬の開始（ルラシドン以外）
  b) 抗うつ薬又は気分安定薬の投与量を増量した場合又は増量が必要になった場合
  c) ロラゼパム（又は等価用量の同効薬）を最低 3 日間これまでの投与量から 2 mg/日以上増量した場合
  d) 介護水準又は介護度の高い精神科医療への変更
  e) 電気痙攣療法の開始
- 治験担当医師の判断により臨床効果不十分（又は基礎疾患の悪化）が有害事象として報告された場合
- 自傷行為を企図した場合、攻撃的行動、自殺行為又は殺人念慮あるいは殺人企図を繰り返した場合
- 統合失調症の悪化のため、精神科へ入院した場合（自主的又は強制的）

非層別化 Log-rank 検定を用いて、再発までの期間について投与群間の生存曲線の差を評価した。Cox 比例ハザードモデルを用いて再発までの期間のハザード比及びその 95%信頼区間（Wald 型）を推定した。Cox 比例ハザードモデルには治療効果のみを含めた。

2) 副次評価項目

二重盲検期の各 Visit の PANSS 合計スコア、PANSS サブスケール別スコア、CGI-S スコア及び MADRS 合計スコアの実測値について、mixed model for repeated measurement（MMRM）を用いて解析した。MMRM モデルには、固定効果として投与群、実施医療機関、評価時期（分類変数として）、二重盲検期ベースラインのスコア、投与群と評価時期の交互作用を含めた。

また、各 Visit 及び二重盲検期の Week 28 の投与終了時（LOCF）の有効性評価項目の二重盲検期ベースラインからの変化量は二重盲検期ベースラインのスコア、実施医療機関及

び投与群を固定効果とする ANCOVA を用いて評価した。

(3) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用：MedDRA Version 15.0 を用いて SOC 別及び PT 別に解析・集計した。集計に用いた非盲検期の有害事象は、非盲検期で中止した被験者又は非盲検期を完了したがランダム化されていない被験者では、非盲検期の治験薬投与開始日から非盲検期の治験薬最終投与 7 日後（非重篤な有害事象）又は 14 日後（重篤な有害事象）までに発現した有害事象とし、二重盲検期へ移行した被験者では、非盲検期の治験薬投与開始日から二重盲検期の治験薬投与開始日の前までに発現した有害事象とした。
  集計に用いた二重盲検期の有害事象は､継続長期試験へ移行しなかった被験者では、二重盲検期の治験薬投与開始日から治験薬最終投与 7 日後（非重篤な有害事象）又は 14 日後（重篤な有害事象）までに発現した有害事象とし、継続長期試験へ移行した被験者では、二重盲検期の治験薬投与開始日から治験薬最終投与日又は終了時 Visit のいずれか遅い時期までに発現した有害事象とした。
  集計に用いた全期間（非盲検期と二重盲検期）の有害事象は、継続長期試験へ移行しなかった被験者では､非盲検期の治験薬投与開始日から治験薬最終投与 7 日後(非重篤な有害事象）又は 14 日後（重篤な有害事象）までに発現した有害事象とし、継続長期試験へ移行した被験者では非盲検期の治験薬投与開始日から治験薬最終投与日又は終了時 Visit のいずれか遅い時期までに発現した有害事象とした。
- 臨床検査値：特定の臨床検査パラメータ（総コレステロール、血糖、HDL コレステロール、LDL コレステロール、プロラクチン、トリグリセリド、HbA1c､）は、二重盲検期の投与終了時（LOCF）の二重盲検期ベースラインからの変化量について、ベースラインで調整した nonparametric rank ANCOVA により解析した。
- 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及び割合を投与群ごとに集計した。
- AIMS、BAS、SAS：二重盲検期ベースラインからの変化量について MMRM を用いて解析した。また、二重盲検期の各 Visit のスコアは、二重盲検期ベースライン値を共変量、実施医療機関及び投与群を固定効果とする ANCOVA モデルを用いて解析した。

(4) 有意水準及び多重性の調整

主要評価項目（再発までの期間）の中間解析を 2 回予定していたため、主要評価項目の最終解析時点での有意水準が 0.05 となるように、名義的有意水準は中間解析 2 回では 0.0119、最終解析では 0.042 とした。

(5) 中間解析

二重盲検期でのプラセボへの曝露を制限するため、グループ逐次デザインを用いて、非盲検下で有効性の中間解析を 2 回実施することとした。

本治験の予定再発事象は 98 事象であり、2 回の中間解析は約 49 事象及び約 74 事象（予定再発事象のそれぞれ 50%及び 75%）の再発が観察された時点で実施することとした。中間解析に基づき最終決定がなされるまでランダム化が継続された。

1 回目の中間解析で主要評価項目解析（再発までの期間の非層別化 Log-rank 検定）に基づき有効性が示された場合は治験を中止し、有効性が示されなかった場合は約 74 事象（75%）の再発が観察されるまで治験を継続し 2 回目の中間解析を実施することとした。

2 回目の中間解析で主要評価項目解析に基づき有効性が示された場合は治験を中止し、有効性が示されなかった場合は約 98 事象の再発が観察されるまで治験を継続することとした。治験依頼者が治験を中止することを決定した時点で、非盲検期及び二重盲検期で進行中の被験者は本治験を中止し、継続長期試験へ移行できることとした。

中間解析の結果に基づき治験を中止した場合、最終解析は中間解析に含まれていない再発事象を含む全再発事象について実施することとした。

各中間解析で、両側 Log-rank 検定の Z 統計量を臨界値 2.516（p 値は名義的有意水準 0.0119）と比較した。一部の国でサンプルサイズが小さくそれらの層が無益となる可能性を考慮し、Log-rank 検定を層別化せず実施した。Z 統計量が 2.516（絶対値）を上回った場合（p 値は 0.0119 を下回った場合）、DSMB は統計学的に有意で臨床的に重要な有効性が認められたとして、治験の早期中止を推奨した。

98 事象の再発が観察されるまで本治験が継続した場合、最終解析の臨界値はタイプ I エラー率 5%となるように調整された。最終解析の調整臨界値及び名義的有意水準はそれぞれ 2.0335 及び 0.0420 とし、最終解析で主要評価項目が統計学的に有意であるためには Z 統計量が 2.0335 を上回ることとした（p 値は 0.0420 以下）。

中間解析は、DSMB により独立して 2 回実施された。1 回目の中間解析は 52 事象の再発が観察された時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、2 回目の中間解析は 74 事象の再発が確認された時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に実施された。各中間解析後、DSMB は治験の中止を勧告せず、治験は 101 事象の再発が観察されるまで継続した（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

実施国及び実施医療機関

米国、南アフリカ、ロシア、セルビア、スロバキア、フランス、イタリアの合計 71 医療機関

試験期間

2011 年 10 月～2013 年 8 月

54.2 治験対象被験者

54.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳（非盲検期）を表 2.7.6. 54-4、被験者の内訳（二重盲検期）を表 2.7.6. 54-5 に示した。合計 948 名から同意取得し、そのうち 272 名がスクリーニング検査で不適格となり 676 名が非盲検期に組み入れられ治験薬が投与された。非盲検期を完了した被験者は 285 名が二重盲検期へ移行し、ルラシドン群（144 名）、プラセボ群（141 名）のいずれかに割り付けられた。二重盲検期を完了した被験者はルラシドン群 28 名（19.4%）、プラセボ群 20 名（14.2%）であった。継続長期試験へ移行した被験者はルラシドン群 97 名（67.4%）、プラセボ群 88 名（62.4%）であった。

表 2.7.6. 54-4 被験者の内訳（非盲検期）

		ランダム化されなかった被験者	ランダム化された被験者	計
スクリーニング		663	285	948
スクリーニング不適格		NA	NA	272 (28.7)
非盲検期組み入れ		391	285	676
治験薬投与		391 (100.0)	285 (100.0)	676 (100.0)
非盲検期中止		389 (99.5)	NA	389 (57.5)
中止理由	臨床的安定基準不適合	44 (11.3)		44 (6.5)
	有効性の欠如	46 (11.8)		46 (6.8)
	有害事象	84 (21.5)		84 (12.4)
	追跡不能	60 (15.3)		60 (8.9)
	治験実施計画書違反	39 (10.0)		39 (5.8)
	同意撤回	96 (24.6)		96 (14.2)
	管理上の理由	14 (3.6)		14 (2.1)
	治験依頼者による中止	6 (1.5)		6 (0.9)
	治験依頼者による中止以外	383 (98.0)		383 (56.7)
	有効性の欠如又は症状悪化	85 (21.7)		85 (12.6)
継続長期試験へ移行		6 (1.5)	185 (64.9)	191 (28.3)

被験者数（%）
完了、中止、中止理由ごとの被験者数（%）の分母：スクリーニング検査を受けた被験者数
添付資料 5.3.5.1.15 Table 9 引用

表 2.7.6. 54-5　被験者の内訳（二重盲検期）

		LUR	Placebo
ランダム化		144	141
二重盲検期完了		28 (19.4)	20 (14.2)
二重盲検期中止		116 (80.6)	121 (85.8)
中止理由	再発基準適合	43 (29.9)	58 (41.1)
	有害事象	3 (2.1)	1 (0.7)
	追跡不能	2 (1.4)	5 (3.5)
	治験実施計画書違反	11 (7.6)	4 (2.8)
	同意撤回	5 (3.5)	12 (8.5)
	管理上の理由	5 (3.5)	2 (1.4)
	治験依頼者による中止	47 (32.6)	39 (27.7)
	治験依頼者による中止以外	69 (47.9)	82 (58.2)
継続長期試験へ移行		97 (67.4)	88 (62.4)

被験者数（%）
完了、中止、中止理由ごとの被験者数（%）の分母：ランダム化された被験者数
添付資料 5.3.5.1.15 Table 10 引用

54.2.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6. 54-6 に示した。非盲検期安全性解析対象集団は 676 名であった。二重盲検期でランダム化され 1 回以上治験薬を投与された 285 名（ルラシドン群 144 名、プラセボ群 141 名）が ITT 解析対象集団に含まれた。二重盲検期の服薬遵守率が 75～125%で治験実施計画書からの重大な逸脱のない 211 名（ルラシドン群 105 名、プラセボ群 106 名）が PP 集団に含まれた。二重盲検期安全性解析対象集団は 285 名（ルラシドン 144 名、プラセボ群 141 名）であった。

表 2.7.6. 54-6　解析対象集団の内訳

	ランダム化されなかった被験者	ランダム化された被験者	
		LUR	Placebo
非盲検期安全性解析対象集団 [a)]	391 (100.0)	144 (100.0)	141 (100.0)
ITT [b)]	NA	144 (100.0)	141 (100.0)
PP [c)]	NA	105 (72.9)	106 (75.2)
二重盲検期安全性解析対象集団 [d)]	NA	144 (100.0)	141 (100.0)

被験者数（%）
a)　非盲検期に、治験薬を 1 回以上投与された被験者集団
b)　二重盲検期にランダム化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者集団
c)　ITT 解析対象集団のうち二重盲検期の服薬率が 75～125%であり、治験実施計画書からの重大な逸脱の認められない被験者集団
d)　二重盲検期にランダム化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者集団
添付資料 5.3.5.1.15 Table 13 引用

54.2.3 被験者背景

非盲検期安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6. 54-7 に、他の基準値の特性を表 2.7.6. 54-8 に示した。人口統計学的特性で投与群間に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.6. 54-7 人口統計学的特性（非盲検期安全性解析対象集団）

		ランダム化されなかった被験者	ランダム化された被験者	
			LUR	Placebo
		N=391	N=144	N=141
性別	n	391	144	141
	男	287 (73.4)	90 (62.5)	88 (62.4)
	女	104 (26.6)	54 (37.5)	53 (37.6)
年齢（歳）	n	391	144	141
	< 55	353 (90.3)	120 (83.3)	119 (84.4)
	≥ 55	38 (9.7)	24 (16.7)	22 (15.6)
	Mean	39.0	43.0	42.4
	SD	11.66	11.38	12.25
	Median	38.0	43.0	45.0
	Min	18	18	18
	Max	71	71	64
体重（kg）	n	391	144	141
	Mean	89.69	89.59	89.26
	SD	22.782	23.094	22.224
	Median	85.90	88.85	85.30
	Min	42.0	41.1	50.1
	Max	182.5	159.5	183.9
BMI	n	391	144	141
	Mean	29.93	30.42	30.71
	SD	7.628	8.655	8.095
	Median	28.61	28.18	28.43
	Min	16.0	16.1	18.4
	Max	65.8	61.5	65.4
人種	n	391	144	141
	White	150 (38.4)	65 (45.1)	71 (50.4)
	Black or African American	219 (56.0)	72 (50.0)	62 (44.0)
	Asian	3 (0.8)	0	1 (0.7)
	American Indian or Alaska Native	4 (1.0)	2 (1.4)	1 (0.7)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.3)	0	1 (0.7)
	Other	14 (3.6)	5 (3.5)	5 (3.5)

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.15 Table 14、Table 60、Table 61 引用

表 2.7.6. 54-8 他の基準値の特性（非盲検期安全性解析対象集団）

		ランダム化されなかった被験者	ランダム化された被験者	
			LUR	Placebo
		N=391	N=144	N=141
病型（DSM-IV）	n	391	144	141
	解体型	20 (5.1)	6 (4.2)	7 (5.0)
	妄想型	340 (87.0)	127 (88.2)	122 (86.5)
	鑑別不能型	31 (7.9)	11 (7.6)	12 (8.5)
統合失調症による入院回数	n	391	144	141
	不明	2 (0.5)	0	0
	0	35 (9.0)	19 (13.2)	21 (14.9)
	1	39 (10.0)	19 (13.2)	24 (17.0)
	2	63 (16.1)	22 (15.3)	21 (14.9)
	3	39 (10.0)	18 (12.5)	14 (9.9)
	4 回以上	213 (54.5)	66 (45.8)	61 (43.3)
統合失調症の初発年齢（歳）	n	391	144	141
	Mean	22.3	25.3	26.0
	SD	8.50	10.04	9.40
	Median	20.0	23.0	24.0
	Min	0	7	7
	Max	58	70	56
統合失調症の初発からスクリーニング検査までの期間（年）	n	391	144	141
	Mean	16.81	17.75	16.45
	SD	11.484	10.834	11.056
	Median	14.4	16.3	16.1
	Min	0.9	1.0	1.8
	Max	57.4	42.5	47.0
統合失調症の最後のエピソードからスクリーニング検査までの期間（週）	n	391	144	141
	Mean	33.51	37.53	10.94
	SD	172.316	168.644	15.227
	Median	4.5	6.0	5.0
	Min	0.3	0.3	0.4
	Max	2109.3	1491.9	90.6

被験者数（%）
被験者数の割合の分母：各母集団の被験者数
添付資料 5.3.5.1.15 Table 15 引用

54.2.4 投与期間

非盲検期安全性解析対象集団の投与期間を表 2.7.6. 54-9 に、二重盲検期安全性解析対象集団の投与期間（非盲検期及び二重盲検期）を表 2.7.6. 54-10 に示した。投与期間は、非盲検期のランダム化されなかった被験者で 51.1±41.97 日（平均値±SD、以下同様）、ランダム化された被験者で 124.3±23.31 日であった。

表 2.7.6. 54-9　投与期間（非盲検期）（非盲検期安全性解析対象集団）

	ランダム化されなかった被験者 N=391	ランダム化された被験者 N=285
非盲検期の曝露期間（日）		
n	391	285
Mean	51.1	124.3
SD	41.97	23.31
Median	35.0	120.0
Min	1	90
Max	170	172

添付資料 5.3.5.1.15 Table 21 引用

二重盲検期安全性解析対象集団の非盲検期の投与期間はルラシドン群で 125.1±23.63 日、プラセボ群で 123.6±23.03 日であり、ルラシドン群がプラセボ群と比べてわずかに長かった。 二重盲検期の投与期間はルラシドン群で 99.6±66.31 日、プラセボ群で 89.7±64.11 日であり、ルラシドン群がプラセボ群と比べて長かった。

表 2.7.6. 54-10　投与期間（非盲検期及び二重盲検期）（二重盲検期安全性解析対象集団）

	LUR N=144	Placebo N=141
非盲検期の曝露期間（日）		
n	144	141
Mean	125.1	123.6
SD	23.63	23.03
Median	120.0	120.0
Min	90	90
Max	172	170
二重盲検期の曝露期間（日）		
n	144	141

Mean	99.6	89.7
SD	66.31	64.11
Median	93.5	78.0
Min	5	3
Max	199	203

添付資料 5.3.5.1.15 Table 22 引用
ランダム化された被験者は非盲検期の投与量を 12 週間以上（84 日以上）投与された。

54.2.5 投与量

非盲検期安全性解析対象集団のルラシドンの投与量は、全被験者では 64.89±15.667 mg、非盲検期を完了した被験者では 67.71±14.741 mg であった。また、全被験者の 73.2%、非盲検期を完了した被験者の 76.0%で最頻投与量が 80 mg であった。

二重盲検期安全性解析対象集団のルラシドンの投与量は、全被験者では 78.88±8.288 mg、二重盲検期を完了した被験者では 81.17±6.771 mg であった。全被験者の 21.5%、二重盲検期を完了した被験者の 39.3%で最頻投与量が 40 mg で、それぞれ 78.5%及び 60.7%で最頻投与量が 80 mg であった。

54.3 有効性

54.3.1 主要評価項目

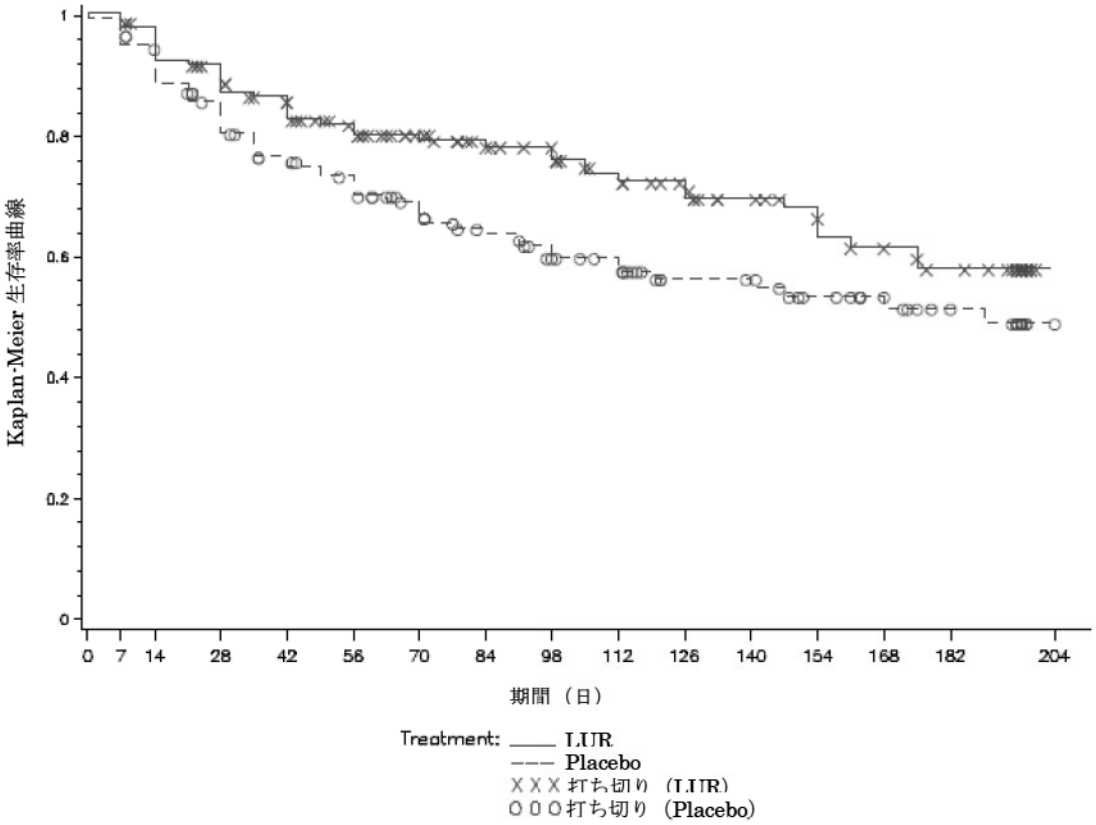
ITT 解析対象集団の Kaplan-Meier 生存曲線を図 2.7.6. 54-2 に、ITT 解析対象集団の再発までの期間の解析を表 2.7.6. 54-11 に示した。101 名に再発が認められ、ルラシドン群 43 名（29.9%）、プラセボ群 58 名（41.1%）であり、再発が認められた被験者はプラセボ群と比べてルラシドン群で少なかった。治験終了時までに再発せずに打ち切られた被験者は 184 名（64.6%）であり、ルラシドン群 101 名（70.1%）、プラセボ群 83 名（58.9%）であった。

再発率は二重盲検期のすべての評価時期でプラセボ群と比べてルラシドン群で低く、二重盲検期 Week 28 の再発率（Kaplan-Meier 推定値に基づく）はルラシドン群で 42.2%、プラセボ群で 51.2%であった。

再発までの期間は、ルラシドン群はプラセボ群と比べて有意に長かった（p=0.039、Log-rank 検定）。p 値は事前に規定した調整有意水準 0.042 未満であり、帰無仮説は棄却された。

Cox 比例ハザードモデルに基づき、ルラシドン群の再発のリスクはプラセボ群と比べて統計学的に有意に低かった（p=0.041）。ハザード比 0.66（Wald の 95%信頼区間：0.45～0.98）は、プラセボ群に対しルラシドン群で再発のリスクが 34%減少したことを示している。

図 2.7.6. 54-2　再発までの期間：Kaplan-Meier 生存率曲線（ITT）



添付資料 5.3.5.1.15 Figure 4 引用

表 2.7.6. 54-11　再発までの期間（ITT）

	LUR N=144	Placebo N=141	全体 N=285
再発までの期間（日）			
再発被験者数（%）[a]	43 (29.9)	58 (41.1)	101 (35.4)
打ち切り被験者数（%）[a]	101 (70.1)	83 (58.9)	184 (64.6)
Kaplan-Meier 25th percentile	105	45	66
95%CI	52, 151	30, 71	43, 95
Kaplan-Meier median	NE	192	NE
95%CI	174, NE	113, NE	158, NE
Kaplan-Meier 75th percentile	NE	NE	NE
95%CI	NE, NE	NE, NE	NE, NE
再発確率の Kaplan-Meier 推定値			
DB Week 1 （最長 DB Day 7 まで）	0.007	0.021	0.014
DB Week 2 （最長 DB Day 14 まで）	0.049	0.057	0.053
DB Week 4 （最長 DB Day 28 まで）	0.092	0.152	0.122
DB Week 6 （最長 DB Day 42 まで）	0.144	0.244	0.193
DB Week 8 （最長 DB Day 56 まで）	0.183	0.284	0.233
DB Week 10 （最長 DB Day 70 まで）	0.200	0.309	0.254
DB Week 12 （最長 DB Day 84 まで）	0.219	0.355	0.287
DB Week 14 （最長 DB Day 98 まで）	0.219	0.404	0.312
DB Week 16 （最長 DB Day 112 まで）	0.265	0.404	0.335
DB Week 18 （最長 DB Day 126 まで）	0.291	0.439	0.365
DB Week 20 （最長 DB Day 140 まで）	0.305	0.439	0.372
DB Week 22 （最長 DB Day 154 まで）	0.337	0.468	0.403
DB Week 24 （最長 DB Day 168 まで）	0.387	0.468	0.428
DB Week 26 （最長 DB Day 182 まで）	0.422	0.488	0.456
DB Week 28 （最長 DB Day 204 まで）	0.422	0.512	0.467
治療効果の Log-Rank 検定 [b]			
Z 統計量	2.067	-	-
p 値	0.039*	-	-
Cox 比例ハザードモデル [c]			
ハザード比 LUR 対 Placebo			
推定値	0.66	-	-
（Wald の 95%CI）	(0.45, 0.98)	-	-
p 値	0.041*	-	-

*：$p \leq 0.05$、NE：評価不能、DB：二重盲検期
a)　割合は各投与群の被験者数に基づいている。

b) Z 統計量及び p 値は投与群を固定効果とした Log-rank 検定に基づいている。
c) 推定値、p 値、ハザード比、95%CI は投与群を固定効果とした Cox 比例ハザードモデルに基づいている。
添付資料 5.3.5.1.15 Table 19 引用

54.3.2 副次的評価項目

54.3.2.1 中止までの期間

二重盲検期で治験依頼者による中止以外の理由で中止した被験者数はプラセボ群（82 名、58.2%）と比べてルラシドン群（69 名、47.9%）で少なかった。中止までの期間はルラシドン群とプラセボ群に統計学的な有意差は認められなかった（p=0.070、Log-rank 検定）。

二重盲検期の Week 28 での中止率（Kaplan-Meier 推定値に基づく）はルラシドン群で 58.2%、プラセボ群で 69.9%であった。

Cox 比例ハザードモデルに基づき、プラセボ群と比べたルラシドン群の中止のリスクはハザード比 0.75 であったが、統計学的な有意差はなかった（p=0.072）。

54.3.2.2 PANSS 合計スコア

非盲検期の PANSS 合計スコアのベースラインからの投与終了時（LOCF）までのスコア及び変化量を表 2.7.6. 54-12 に、二重盲検期の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の ANCOVA による解析の結果を図 2.7.6. 54-3 及び表 2.7.6. 54-13 に示した。

非盲検期のベースラインの PANSS 合計スコアの平均値はランダム化されなかった被験者で 92.4、ランダム化された被験者で 90.1 であった。投与終了時（LOCF）の PANSS 合計スコアの平均値はランダム化されなかった被験者で 77.0、ランダム化された被験者で 54.4 まで減少し、すべての被験者で著しい改善が認められた。

表 2.7.6. 54-12　PANSS 合計スコア（非盲検期）（非盲検期安全性解析対象集団）

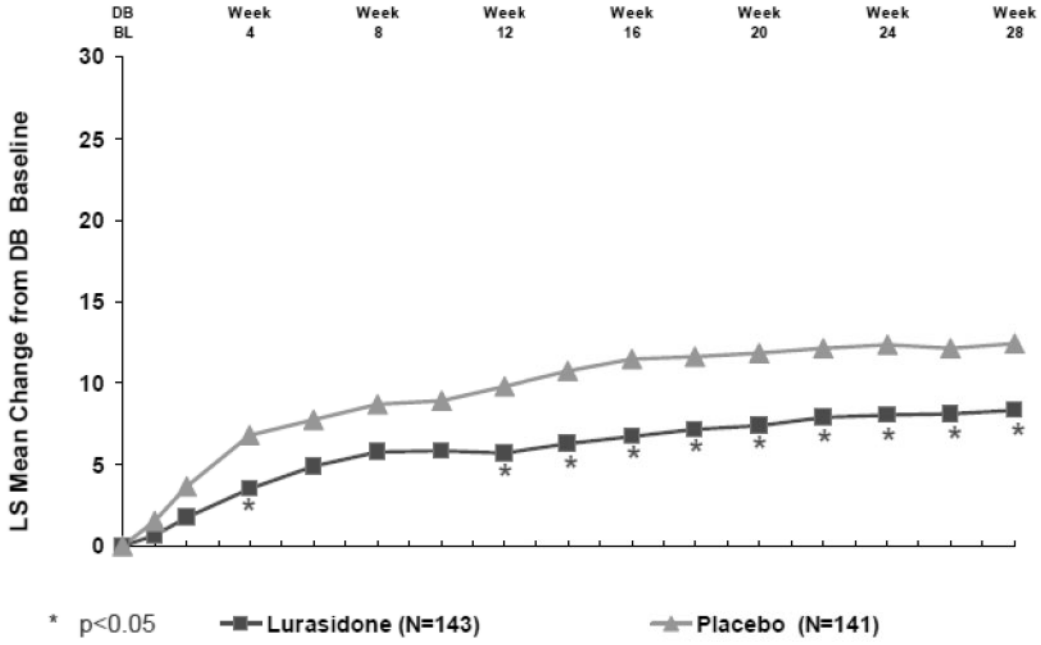
		ランダム化されなかった被験者 N=391		ランダム化された被験者 N=285	
Visit		Observed [a)]	Change	Observed [a)]	Change
OL ベースライン	n	391		285	
	Mean (SD)	92.4 (8.94)		90.1 (7.92)	
	Median	90.0		88.0	
	Min, Max	67, 127		80, 121	
OL 投与終了時（LOCF）	n	386		285	
	OL ベースライン Mean (SD) [a)]	92.5 (8.94)		90.1 (7.92)	
	Mean (SD)	77.0 (17.79)	−15.5 (17.12)	54.4 (9.39)	−35.8 (11.10)
	Median	75.5	−15.0	55.0	−35.0
	Min, Max	37, 131	−64, 34	30, 70	−70, −13
	95%CI [b)]		−17.2, −13.8		−37.1, −34.5

OL：非盲検期
a)　ベースライン以降の Visit で、実測値及び非盲検期ベースラインの要約統計量は、変化量の要約統計量が得られた被験者で算出している。
b)　平均値の 95%CI は Student の t 分布に基づく。
添付資料 5.3.5.1.15 Table 14.2.2.2.1 引用

二重盲検期の Week 1 から Week 28 までの各評価時点で、ルラシドン群と比べプラセボ群の二重盲検期ベースラインからの PANSS 合計スコアの変化量（増加）は大きかった。

ANCOVA 解析では、二重盲検期の投与終了時（LOCF）の PANSS 合計スコアはいずれの投与群でも二重盲検期ベースラインから増加したものの、ルラシドン群での変化量のプラセボ群との差は−4.1（95%信頼区間：−7.8～−0.4）であり、ルラシドン群で有意に小さかった（p=0.029）（図 2.7.6. 54-3）。

図 2.7.6. 54-3　PANSS 合計スコアの変化量（二重盲検期：ANCOVA）（ITT）



添付資料 5.3.5.1.15 Figure 6 引用

表 2.7.6. 54-13　PANSS 合計スコア（二重盲検期：ANCOVA）（ITT）

		LUR N=144		Placebo N=141	
		Observed	Change	Observed	Change
DB 投与終了時 (LOCF)	n	143		141	
	DB ベースライン(SD) [a]	53.8 (9.54)		54.9 (9.24)	
	Mean (SD)	62.0 (17.58)	8.2 (15.33)	66.9 (18.60)	12.1 (17.27)
	Median	60.0	3.0	63.0	6.0
	Min, Max	30, 123	−13, 84	35, 114	−18, 65
ANCOVA [b]	LS Mean (SE)		8.3 (1.33)		12.4 (1.33)
	95%CI (LS Mean)		5.7, 10.9		9.8, 15.0
	群内 Effect Size [c]		0.524		0.784
	群内 p 値		<0.001**		<0.001**
	投与群間差 (SE)		−4.1 (1.86)		
	95%CI (投与群間差)		−7.8, −0.4		
	群間 Effect Size [d]		−0.261		
	p 値		0.029*		

*：p<=0.05、**：p<=0.01、DB：二重盲検期
二重盲検期ベースラインは、ランダム化日又はランダム化前の最後の測定値と定義した。
投与終了時（LOCF）は継続長期試験に移行した場合は、二重盲検期 Week 28 の Visit までのベースライン後の最後の測定値、継続長期試験に移行していない場合は、投与中止後 7 日以内に測定されたベースライン後の最後の測定値と定義した。
ベースライン後の Visit 及び投与終了時（LOCF）では、測定値（Observed）はベースラインとベースライン後の両方の測定値を有する被験者に基づいている。
a) このベースラインの平均値は、各 Visit でベースラインからの変化量の要約統計量が得られた被験者で算出している。
b) ANCOVA モデルは投与群及び併合した実施医療機関を固定効果、ベースライン値を共変量とした。
c) 群内 effect size は、LS mean を SD のモデル推定値（LS mean の SE を投与群サンプルサイズの平方根をかける）で割ったものである。
d) 群間 effect size は、ルラシドン群とプラセボ群の LS mean の差をプール SD のモデル推定値（LS mean の差の SE を投与群サンプルサイズの逆数の合計の平方根で割る）で割ったものである。
添付資料 5.3.5.1.15 Table 14.2.2.2.2.3 引用

54.3.2.3 PANSS サブスケール別スコア

非盲検期の PANSS サブスケール別スコアのベースラインからの投与終了時（LOCF）までのスコア及び変化量を表 2.7.6. 54-14 に、二重盲検期の PANSS サブスケール別スコアのベースラインからの変化量の MMRM モデル解析の結果を表 2.7.6. 54-15 に、二重盲検期の PANSS サブスケール別スコアのベースラインからの変化量の ANCOVA による解析の結果を表 2.7.6. 54-16 に示した。

表 2.7.6. 54-14　PANSS サブスケール別スコア（非盲検期）（非盲検期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				興奮性			
		ランダム化されなかった被験者		ランダム化された被験者		ランダム化されなかった被験者		ランダム化された被験者		ランダム化されなかった被験者		ランダム化された被験者		ランダム化されなかった被験者		ランダム化された被験者	
		N=391		N=285		N=391		N=285		N=391		N=285		N=391		N=285	
		Observed [a]	Change	Observed [a]	Change	Observed [a]	Change	Observed [a]	Change	Observed [a]	Change	Observed [a]	Change	Observed [a]	Change	Observed [a]	Change
OL ベースライン	n	391		285		391		285		391		285		391		285	
	Mean (SD)	24.1 (3.70)		23.0 (3.36)		23.1 (4.06)		23.0 (3.94)		45.3 (5.40)		44.2 (4.83)		9.6 (2.72)		9.3 (2.64)	
	Median	24.0		23.0		23.0		23.0		45.0		44.0		10.0		9.0	
	Min, Max	14, 34		11, 35		10, 38		13, 42		35, 75		33, 62		4, 19		4, 19	
OL 投与終了時（LOCF）	n	386		285		386		285		386		285		386		285	
	OL ベースライン Mean (SD) [a]	24.1 (3.69)		23.0 (3.36)		23.1 (4.06)		23.0 (3.94)		45.3 (5.41)		44.2 (4.83)		9.6 (2.70)		9.3 (2.64)	
	Mean (SD)	19.6 (6.18)	−4.5 (5.85)	12.3 (3.19)	−10.6 (3.85)	19.6 (4.91)	−3.5 (4.58)	15.2 (3.81)	−7.8 (4.29)	37.8 (9.20)	−7.5 (8.99)	26.8 (5.29)	−17.4 (5.95)	8.7 (3.47)	−0.9 (3.38)	5.6 (1.77)	−3.7 (2.71)
	Median	19.0	−4.0	12.0	−11.0	19.0	−3.0	15.0	−8.0	37.0	−7.0	27.0	−17.0	8.0	−1.0	5.0	−4.0
	Min, Max	7, 39	−19, 13	7, 22	−25, −2	8, 38	−19, 13	7, 28	−29, 4	18, 66	−36, 22	16, 39	−34, −4	4, 19	−10, 10	4, 13	−14, 3
	95%CI [b]		−5.0, −3.9		−11.1, −10.2		−4.0, −3.1		−8.3, −7.3		−8.4, −6.6		−18.0, −16.7		−1.2, −0.5		−4.0, −3.4

OL：非盲検期

a)　ベースライン以降の Visit で、実測値及び非盲検期ベースラインの要約統計量は、変化量の要約統計量が得られた被験者で算出している。

b)　平均値の 95%CI は Student の t 分布に基づく。

添付資料 5.3.5.1.15 Table 14.2.2.2.3 引用

表 2.7.6. 54-15　PANSS サブスケール別スコア（二重盲検期：MMRM モデル解析）（ITT）

		陽性症状		陰性症状		総合精神病理		興奮性	
		LUR	Placebo	LUR	Placebo	LUR	Placebo	LUR	Placebo
		N=144	N=141	N=144	N=141	N=144	N=141	N=144	N=141
被験者数 [a]		143	141	143	141	143	141	143	141
変化量（DB Week 28）	LS Mean (SE)	1.5 (0.51)	1.9 (0.59)	0.2 (0.47)	0.6 (0.55)	1.6 (0.84)	3.7 (0.97)	0.4 (0.54)	1.8 (0.62)
	95%CI	0.5, 2.5	0.7, 3.1	−0.7, 1.2	−0.5, 1.7	−0.1, 3.2	1.7, 5.6	−0.7, 1.6	0.5, 3.1
変化量の差（DB Week 28）	LS Mean (SE)	−0.4 (0.78)		−0.4 (0.72)		−2.1 (1.28)		−1.4 (0.82)	
	95%CI	−2.0, 1.1		−1.8, 1.1		−4.7, 0.4		−3.1, 0.3	
	投与群間 effect size [b]	−0.065		−0.061		−0.197		−0.199	
	p 値	0.583		0.607		0.102		0.109	
p 値	投与群	0.042*		0.166		0.017*		0.025*	
	実施医療機関	0.730		0.453		0.814		0.927	
	DB ベースライン	0.074		<0.001**		0.087		0.018*	
	Visit	<0.001**		0.003**		<0.001**		<0.001**	
	投与群*Visit	0.253		0.938		0.827		0.703	
	投与群*実施医療機関 [c]	0.983		0.475		0.984		0.993	

* p<=0.05、 ** p<=0.01、DB：二重盲検期

推定値は、heterogeneous compound symmetry covariance matrix 及び REML 法を用いて、反応変数として二重盲検期ベースラインからの変化量、固定効果として投与群、併合した実施医療機関、評価時期（Week 1、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26 及び 28）、投与群と評価時期の交互作用、共変量として二重盲検期ベースラインスコア、ランダム効果として被験者を含む MMRM モデルに基づいている。

a)　二重盲検期ベースライン及びベースライン以降に 1 回以上評価のある被験者数

b)　群間 effect size は、ルラシドン群とプラセボ群の LS mean の差をプール SD のモデル推定値（LS mean の差の SE を投与群サンプルサイズの逆数の合計の平方根で割る。投与群サンプルサイズは二重盲検期ベースラインから 1 つ以上の変化量を測定した被験者数）で割ったものである。

c)　p 値は投与群*併合した実施医療機関の相互作用項を主モデルへ追加することによる separate mixed repeated measure モデルから得られている。

添付資料 5.3.5.1.15 Table 14.2.2.2.4.1、Table 14.2.2.2.5.1、Table 14.2.2.2.6.1、Table 14.2.2.2.7.1 引用

表 2.7.6. 54-16　PANSS サブスケール別スコア（二重盲検期：ANCOVA）（ITT）

サブスケール	陽性症状				陰性症状				総合精神病理				興奮性			
	LUR N=144		Placebo N=141		LUR N=144		Placebo N=141		LUR N=144		Placebo N=141		LUR N=144		Placebo N=141	
	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed[b]	Change
DB BL n	144		141		144		141		144		141		144		141	
Mean (SD)	12.2 (3.16)		12.4 (3.23)		15.0 (3.88)		15.4 (3.74)		26.7 (5.39)		27.0 (5.19)		5.5 (1.81)		5.7 (1.74)	
Median	12.0		12.0		15.0		15.0		26.5		27.0		5.0		5.0	
Min, Max	7, 21		7, 22		7, 28		7, 25		16, 38		16, 39		4, 11		4, 13	
ANOVA LS Mean[a] (SE)	12.1 (0.22)		12.4 (0.23)		15.0 (0.28)		15.4 (0.28)		26.5 (0.36)		26.8 (0.36)		5.4 (0.13)		5.5 (0.13)	
投与群間差 (SE)	−0.3 (0.31)				−0.5 (0.39)				−0.3 (0.51)				−0.1 (0.18)			
95%CI（投与群間差）	−0.9, 0.3				−1.2, 0.3				−1.3, 0.7				−0.5, 0.2			
p 値	0.347				0.244				0.553				0.418			

表 2.7.6. 54-16　PANSS サブスケール別スコア（二重盲検期：ANCOVA）（ITT）（続き）

サブスケール	陽性症状				陰性症状				総合精神病理				興奮性			
	LUR N=144		Placebo N=141		LUR N=144		Placebo N=141		LUR N=144		Placebo N=141		LUR N=144		Placebo N=141	
	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed[j]	Change
DB Week 28　n	30		21		30		21		30		21		30		21	
DB BL Mean (SD)[d]	12.2 (3.23)		13.3 (2.71)		15.3 (4.40)		14.9 (4.49)		26.2 (5.02)		26.1 (4.57)		5.5 (2.05)		5.7 (1.43)	
Mean (SD)	12.9 (4.01)	0.7 (2.31)	12.8 (3.87)	−0.5 (3.39)	15.5 (4.88)	0.3 (2.68)	14.0 (4.10)	−0.9 (3.09)	26.0 (6.84)	−0.2 (4.48)	26.5 (6.65)	0.4 (4.90)	5.4 (1.94)	0.0 (1.40)	6.1 (2.62)	0.4 (2.31)
Median	12.5	0.0	13.0	−1.0	15.0	0.0	13.0	0.0	25.0	0.0	26.0	0.0	4.0	0.0	5.0	0.0
Min, Max	7, 21	−3, 7	7, 22	−8, 11	7, 26	−4, 8	9, 26	−6, 6	16, 41	−8, 14	17, 37	−8, 9	4, 10	−3, 3	4, 15	−2, 9
ANCOVA LS Mean (SE)[e]		0.1 (0.63)		0.1 (0.78)		0.0 (0.59)		−0.2 (0.76)		−0.2 (1.01)		1.2 (1.31)		0.0 (0.43)		0.9 (0.54)
95%CI (LS Mean)		−1.1, 1.4		−1.5, 1.7		−1.2, 1.2		−1.8, 1.3		−2.3, 1.8		−1.4, 3.9		−0.9, 0.8		−0.2, 2.0
群内 Effect Size[b]		0.041		0.023		−0.014		−0.069		−0.039		0.206		−0.013		0.349
群内 p 値		0.823		0.918		0.941		0.754		0.833		0.353		0.946		0.120
投与群間差 (SE)		0.1 (1.03)				0.2 (0.96)				−1.4 (1.66)				−0.9 (0.70)		
95%CI(投与群間差)		−2.0, 2.2				−1.8, 2.2				−4.8, 2.0				−2.3, 0.5		
群間 Effect Size[c]		0.017				0.058				−0.247				−0.365		
p 値		0.953				0.840				0.392				0.210		

表 2.7.6. 54-16　PANSS サブスケール別スコア（二重盲検期：ANCOVA）（ITT）（続き）

サブスケール	陽性症状				陰性症状				総合精神病理				興奮性			
	LUR N=144		Placebo N=141		LUR N=144		Placebo N=141		LUR N=144		Placebo N=141		LUR N=144		Placebo N=141	
	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed[d]	Change
DB 投与終了時(LOCF) n	143		141		143		141		143		141		143		141	
DB BL Mean (SD)[d]	12.2 (3.17)		12.4 (3.23)		15.0 (3.90)		15.4 (3.74)		26.6 (5.37)		27.0 (5.19)		5.4 (1.79)		5.7 (1.74)	
Mean (SD)	15.1 (6.02)	2.9 (4.88)	16.6 (6.42)	4.1 (6.33)	16.4 (4.70)	1.4 (3.86)	17.4 (4.74)	2.0 (3.94)	30.5 (9.27)	3.9 (8.02)	33.0 (9.61)	6.0 (8.74)	6.9 (3.30)	1.4 (2.91)	7.8 (3.85)	2.2 (3.65)
Median	14.0	1.0	15.0	2.0	16.0	1.0	17.0	1.0	28.0	1.0	31.0	3.0	6.0	0.0	7.0	1.0
Min, Max	7, 35	−5, 25	7, 33	−8, 22	7, 27	−7, 14	9, 33	−6, 19	16, 66	−8, 45	17, 55	−8, 32	4, 18	−3, 13	4, 18	−6, 13
ANCOVA LS Mean (SE)[e]		3.0 (0.45)		4.2 (0.46)		1.4 (0.32)		2.1 (0.32)		3.9 (0.68)		6.2 (0.69)		1.4 (0.27)		2.3 (0.27)
95%CI (LS Mean)		2.1, 3.9		3.3, 5.1		0.7, 2.0		1.5, 2.7		2.5, 5.2		4.8, 7.5		0.9, 2.0		1.7, 2.8
群内 Effect Size[b]		0.546		0.775		0.355		0.549		0.474		0.759		0.451		0.709
群内 p 値		<0.001**		<0.001**		<0.001**		<0.001**		<0.001**		<0.001**		<0.001**		<0.001**
投与群間差 (SE)		−1.2 (0.64)				−0.7 (0.45)				−2.3 (0.96)				−0.8 (0.37)		
95%CI(投与群間差)		−2.5, 0.0				−1.6, 0.1				−4.2, −0.4				−1.6, −0.1		
群間 Effect Size[c]		−0.230				−0.196				−0.287				−0.259		
p 値		0.053				0.100				0.016*				0.030*		

*：p<=0.05、**：p<=0.01、DB：二重盲検期、BL：ベースライン

二重盲検期ベースラインは、ランダム化日又はランダム化前の最後の測定値と定義した。
投与終了時（LOCF）は継続長期試験に移行した場合は、二重盲検期 Week 28 の Visit までのベースライン後の最後の測定値、継続長期試験に移行していない場合は、投与中止後 7 日以内に測定されたベースライン後の最後の測定値と定義した。
ベースライン後の Visit 及び投与終了時（LOCF）では、測定値（Observed）はベースラインとベースライン後の両方の測定値を有する被験者に基づいている。
a) ANOVA モデルは固定因子として投与群及び併合した実施医療機関を含めた。
b) 群内 effect size は、LS mean を SD のモデル推定値（LS mean の SE を投与群サンプルサイズの平方根をかける）で割ったものである。
c) 群間 effect size は、ルラシドン群とプラセボ群の LS mean の差をプール SD のモデル推定値（LS mean の差の SE を投与群サンプルサイズの逆数の合計の平方根で割る）で割ったものである。
d) このベースラインの平均値は、各 Visit でベースラインからの変化量の要約統計量が得られた被験者で算出している。
e) ANCOVA モデルは投与群及び併合した実施医療機関を固定効果、ベースライン値を共変量とした。
添付資料 5.3.5.1.15 Table 14.2.2.2.4.2、Table 14.2.2.2.5.2、Table 14.2.2.2.6.2、Table 14.2.2.2.7.2 引用

54.3.2.4 CGI-S スコア

非盲検期の CGI-S スコアのベースラインからの投与終了時（LOCF）までのスコア及び変化量を表 2.7.6. 54-17 に、二重盲検期の CGI-S スコアのベースラインからの変化量の ANCOVA による解析の結果を図 2.7.6. 54-4 及び表 2.7.6. 54-18 に示した。

非盲検期のベースラインの CGI-S スコアの平均値はランダム化されなかった被験者で 4.73、ランダム化された被験者で 4.54 であり、非盲検期の投与終了時（LOCF）の CGI-S スコアの平均値はランダム化されなかった被験者で 3.97、ランダム化された被験者で 2.72 であり、すべての被験者で著しい改善が認められた。

表 2.7.6. 54-17　CGI-S スコア（非盲検期）（非盲検期安全性解析対象集団）

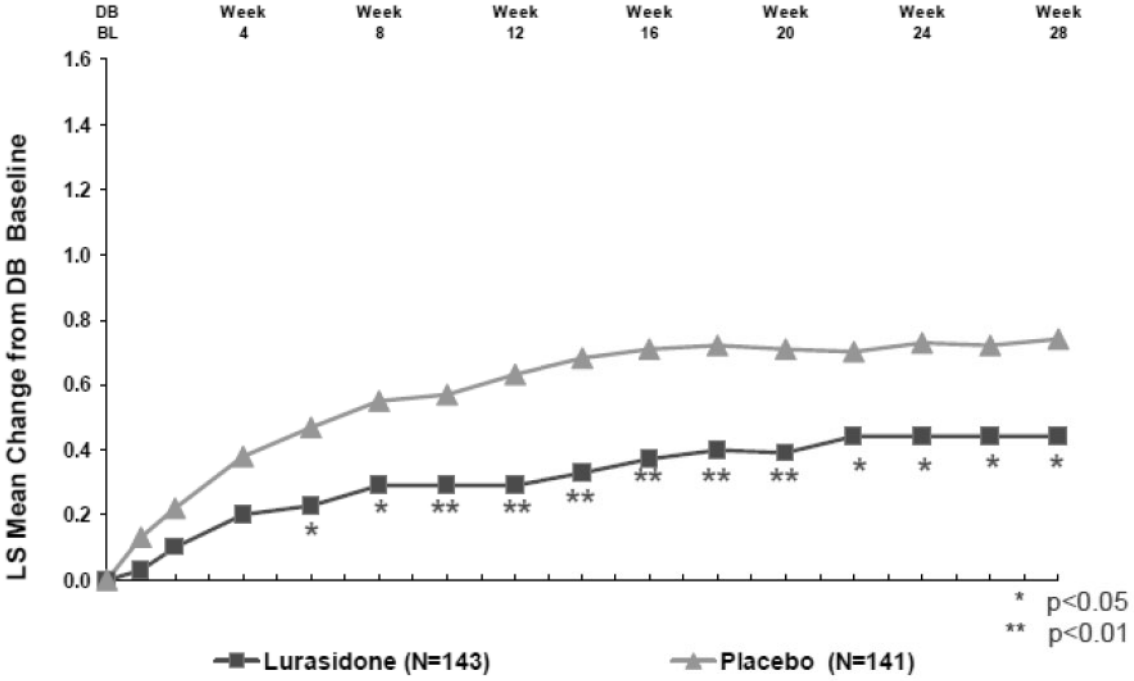
		ランダム化されなかった被験者 N=391		ランダム化された被験者 N=285	
Visit		Observed [a)]	Change	Observed [a)]	Change
OL ベースライン	n	391		285	
	Mean (SD)	4.73 (0.602)		4.54 (0.636)	
	Median	5.00		4.00	
	Min, Max	4.0, 6.0		4.0, 7.0	
OL 投与終了時（LOCF）	n	386		285	
	OL ベースライン Mean (SD) [a)]	4.73 (0.604)		4.54 (0.636)	
	Mean (SD)	3.97 (1.012)	−0.76 (1.047)	2.72 (0.549)	−1.82 (0.838)
	Median	4.00	−1.00	3.00	−2.00
	Min, Max	1.0, 7.0	−4.0, 2.0	1.0, 3.0	−5.0, −1.0
	95%CI [b)]		−0.87, −0.66		−1.92, −1.73

OL：非盲検期
a)　ベースライン以降の Visit で、実測値及び非盲検期ベースラインの要約統計量は、変化量の要約統計量が得られた被験者で算出している。
b)　平均値の 95%CI は Student の t 分布に基づく。
添付資料 5.3.5.1.15 Table 14.2.2.3.1 引用

二重盲検期の Week 1 から Week 28 までの各評価時点で、ルラシドン群と比べプラセボ群の CGI-S スコアの二重盲検期ベースラインからの変化量（増加）は大きかった。

ANCOVA 解析では、二重盲検期の投与終了時（LOCF）の CGI-S スコアはいずれの投与群でも二重盲検期ベースラインから増加したものの、ルラシドン群での変化量のプラセボ群との差は−0.30（95%信頼区間：−0.54～−0.06）であり、ルラシドン群で有意に小さかった（p=0.015）（図 2.7.6. 54-4）。

図 2.7.6. 54-4　CGI-S スコアの変化量（二重盲検期：ANCOVA）（ITT）



添付資料 5.3.5.1.15 Figure 7 引用

表 2.7.6. 54-18　CGI-S スコア（二重盲検期：ANCOVA）（ITT）

		LUR N=144		Placebo N=141	
		Observed	Change	Observed	Change
DB 投与終了時 (LOCF)	n	143		141	
	DB ベースライン Mean (SD) [a]	2.71 (0.552)		2.73 (0.546)	
	Mean (SD)	3.16 (1.018)	0.45 (0.991)	3.45 (1.118)	0.72 (1.153)
	Median	3.00	0.00	3.00	0.00
	Min, Max	1.0, 6.0	−1.0, 4.0	1.0, 6.0	−1.0, 4.0
ANCOVA [b]	LS Mean (SE)		0.44 (0.087)		0.74 (0.087)
	95%CI (LS Mean)		0.27, 0.61		0.57, 0.91
	群内 Effect Size [c]		0.423		0.711
	群内 p 値		<0.001**		<0.001**
	投与群間差 (SE)		−0.30 (0.122)		
	95%CI (投与群間差)		−0.54, −0.06		
	群間 Effect Size [d]		−0.291		
	p 値		0.015*		

*：p<=0.05、**：p<=0.01、DB：二重盲検期
二重盲検期ベースラインは、ランダム化日又はランダム化前の最後の測定値と定義した。
投与終了時（LOCF）は継続長期試験に移行した場合は、二重盲検期 Week 28 の Visit までのベースライン後の最後の測定値、継続長期試験に移行していない場合は、投与中止後 7 日以内に測定されたベースライン後の最後の測定値と定義した。
ベースライン後の Visit 及び投与終了時（LOCF）では、測定値（Observed）はベースラインとベースライン後の両方の測定値を有する被験者に基づいている。
a) このベースラインの平均値は、各 Visit でベースラインからの変化量の要約統計量が得られた被験者で算出している。
b) ANCOVA モデルは投与群及び併合した実施医療機関を固定効果、ベースライン値を共変量とした。
c) 群内 effect size は、LS mean を SD のモデル推定値（LS mean の SE を投与群サンプルサイズの平方根をかける）で割ったものである。
d) 群間 effect size は、ルラシドン群とプラセボ群の LS mean の差をプール SD のモデル推定値（LS mean の差の SE を投与群サンプルサイズの逆数の合計の平方根で割る）で割ったものである。
添付資料 5.3.5.1.15 Table 14.2.2.3.2.3 引用

54.4 安全性

54.4.1 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

非盲検期では、非盲検期に治験薬を 1 回以上投与された 676 名の被験者すべてを安全性の評価対象とした。二重盲検期では、ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与された 285 名の被験者を安全性の評価対象とした。

非盲検期の有害事象発現状況を表 2.7.6. 54-19 に、二重盲検期の有害事象発現状況を表 2.7.6. 54-20 に示した。

非盲検期では、有害事象はランダム化されなかった被験者では 73.1%（286/391 名）に、ランダム化された被験者では 73.3%（209/285 名）に発現した。副作用はランダム化されなかった被験者では 49.4%（193/391 名）に、ランダム化された被験者では 53.3%（152/285 名）に発現した。

ランダム化されなかった被験者で 1 名の死亡が報告され、心突然死（関連なし）であった。重篤な有害事象は、ランダム化されなかった被験者では 53 名（13.6%）、ランダム化された被験者では 6 名（2.1%）に発現した。ランダム化されなかった被験者の 84 名（21.5%）が有害事象により投与を中止した。

表 2.7.6. 54-19　有害事象発現状況（非盲検期：非盲検期安全性解析対象集団）

	ランダム化されなかった被験者	ランダム化された被験者
	N=391	N=285
有害事象	286 (73.1)	209 (73.3)
死亡	1 (0.3)	0
副作用	193 (49.4)	152 (53.3)
重篤な有害事象	53 (13.6)	6 (2.1)
中止に至った有害事象	84 (21.5)	0
錐体外路系有害事象	80 (20.5)	61 (21.4)

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.15 Table 23、Table 34 引用

二重盲検期では、有害事象はルラシドン群では 53.5%（77/144 名）、プラセボ群では 54.6%（77/141 名）と両群の発現率は同様であった。副作用はルラシドン群では 32.6%（47/144 名）に、プラセボ群では 25.5%（36/141 名）に発現した。

死亡例はなかった。重篤な有害事象は、ルラシドン群では 6 名（4.2%）、プラセボ群では 11 名（7.8%）に発現した。ルラシドン群の 20 名（13.9%）、プラセボ群の 22 名（15.6%）が有害事象により投与を中止した。

表 2.7.6. 54-20　有害事象発現状況（二重盲検期：二重盲検期安全性解析対象集団）

	LUR N=144	Placebo N=141
有害事象	77 (53.5)	77 (54.6)
死亡	0	0
副作用	47 (32.6)	36 (25.5)
重篤な有害事象	6 (4.2)	11 (7.8)
中止に至った有害事象	20 (13.9)	22 (15.6)
錐体外路系有害事象	6 (4.2)	6 (4.3)

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.15 Table 24、Table 35 引用

(2) 有害事象

非盲検期の有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6. 54-21 及び表 2.7.6. 54-23 に、二重盲検期の有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6. 54-22 及び表 2.7.6. 54-24 に示した。

非盲検期で発現割合が高かった有害事象は、ランダム化されなかった被験者では頭痛（12.5%）、アカシジア（12.0%）、悪心（9.5%）、不眠症（7.4%）、統合失調症（6.1%）及び嘔吐（5.4%）、ランダム化された被験者ではアカシジア（16.5%）、不眠症（11.6%）、悪心（11.2%）、頭痛（9.8%）、傾眠（7.0%）及び不安（6.7%）であった。

二重盲検期で発現割合が高かった有害事象は、ルラシドン群では統合失調症（7.6%）、不眠症（6.3%）、精神病性障害（4.2%）、不安（4.2%）、背部痛（4.2%）、体重増加（3.5%）及び頭痛（3.5%）、プラセボ群では統合失調症（9.2%）、不眠症（7.1%）、精神病性障害（5.7%）、頭痛（3.5%）、不安（2.8%）、体重増加（2.8%）、アカシジア（2.8%）及び激越（2.8%）であった。

表 2.7.6. 54-21　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合
（非盲検期：非盲検期安全性解析対象集団）

	ランダム化されなかった被験者		ランダム化された被験者	
SOC	N=391		N=285	
PT		%		%
合計	286	73.1	209	73.3
血液およびリンパ系障害	4	1.0	2	0.7
白血球増加症	1	0.3	2	0.7
貧血	1	0.3	0	
鉄欠乏性貧血	1	0.3	0	
白血球減少症	1	0.3	0	
好中球減少症	1	0.3	0	
好中球増加症	1	0.3	0	
心臓障害	9	2.3	3	1.1
頻脈	5	1.3	3	1.1
徐脈	2	0.5	0	
不整脈	1	0.3	0	
心筋症	1	0.3	0	
耳および迷路障害	2	0.5	4	1.4
耳痛	1	0.3	1	0.4
耳閉	1	0.3	0	
乗物酔い	0		1	0.4
耳鳴	0		1	0.4
回転性めまい	0		1	0.4
眼障害	9	2.3	7	2.5
霧視	3	0.8	3	1.1
眼瞼痙攣	2	0.5	0	
眼乾燥	1	0.3	1	0.4
結膜出血	1	0.3	0	
結膜炎	0		1	0.4
アレルギー性結膜炎	1	0.3	0	
眼刺激	1	0.3	0	
眼痛	1	0.3	0	
緑内障	0		1	0.4
流涙増加	0		1	0.4

表 2.7.6. 54-21　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合
（非盲検期：非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	ランダム化されなかった被験者		ランダム化された被験者	
SOC	N=391		N=285	
PT		%		%
合計	286	73.1	209	73.3
胃腸障害	95	24.3	86	30.2
悪心	37	9.5	32	11.2
嘔吐	21	5.4	15	5.3
歯痛	8	2.0	14	4.9
腹部不快感	14	3.6	7	2.5
下痢	10	2.6	9	3.2
便秘	10	2.6	8	2.8
口内乾燥	7	1.8	9	3.2
消化不良	9	2.3	7	2.5
腹痛	4	1.0	7	2.5
上腹部痛	4	1.0	5	1.8
流涎過多	3	0.8	6	2.1
歯肉痛	2	0.5	2	0.7
下腹部痛	3	0.8	0	
胃炎	1	0.3	1	0.4
胃食道逆流性疾患	1	0.3	1	0.4
歯状態不良	1	0.3	1	0.4
埋伏歯	0		2	0.7
歯不快感	0		1	0.4
小腸炎	0		1	0.4
歯肉出血	1	0.3	0	
口唇乾燥	0		1	0.4
口腔嚢胞	0		1	0.4
口腔内不快感	1	0.3	0	
口腔内痛	1	0.3	0	
舌乾燥	0		1	0.4
一般・全身障害および投与部位の状態	22	5.6	19	6.7
疲労	8	2.0	8	2.8
非心臓性胸痛	4	1.0	3	1.1
易刺激性	1	0.3	3	1.1

表 2.7.6. 54-21　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合
（非盲検期：非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	ランダム化されなかった被験者		ランダム化された被験者	
SOC	N=391		N=285	
PT		%		%
合計	286	73.1	209	73.3
疼痛	2	0.5	2	0.7
無力症	1	0.3	1	0.4
末梢性浮腫	1	0.3	1	0.4
悪寒	1	0.3	0	
薬効欠如	1	0.3	0	
びくびく感	0		1	0.4
宿酔	1	0.3	0	
インフルエンザ様疾患	0		1	0.4
倦怠感	0		1	0.4
発熱	1	0.3	0	
心突然死	1	0.3	0	
治療効果遅延	1	0.3	0	
肝胆道系障害	2	0.5	3	1.1
高ビリルビン血症	0		2	0.7
胆石症	0		1	0.4
脂肪肝	1	0.3	0	
肝腫大	1	0.3	0	
免疫系障害	5	1.3	1	0.4
過敏症	2	0.5	0	
季節性アレルギー	1	0.3	1	0.4
アレルギー性浮腫	1	0.3	0	
食物アレルギー	1	0.3	0	
感染症および寄生虫症	50	12.8	56	19.6
鼻咽頭炎	13	3.3	15	5.3
上気道感染	12	3.1	11	3.9
尿路感染	7	1.8	5	1.8
気管支炎	4	1.0	5	1.8
インフルエンザ	4	1.0	4	1.4
歯膿瘍	3	0.8	1	0.4
外陰腟真菌感染	1	0.3	3	1.1

表 2.7.6. 54-21　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合
（非盲検期：非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	ランダム化されなかった被験者		ランダム化された被験者	
SOC	N=391		N=285	
PT		%		%
合計	286	73.1	209	73.3
咽頭炎	2	0.5	1	0.4
胃腸炎	1	0.3	1	0.4
鼻炎	0		2	0.7
副鼻腔炎	0		2	0.7
外陰部腟カンジダ症	1	0.3	1	0.4
クラミジア感染	0		1	0.4
耳感染	0		1	0.4
毛包炎	0		1	0.4
せつ	1	0.3	0	
ウイルス性胃腸炎	1	0.3	0	
歯肉膿瘍	0		1	0.4
歯肉感染	1	0.3	0	
Ｃ型肝炎	1	0.3	0	
ヘルペス眼感染	1	0.3	0	
潜伏結核	1	0.3	0	
口腔カンジダ症	1	0.3	0	
口腔ヘルペス	0		1	0.4
外耳炎	0		1	0.4
毛巣嚢胞	1	0.3	0	
肺炎	1	0.3	0	
気道感染	0		1	0.4
ブドウ球菌感染	1	0.3	0	
歯感染	1	0.3	0	
トリコモナス症	0		1	0.4
細菌性尿路感染	0		1	0.4
細菌性腟炎	0		1	0.4
ウイルス感染	1	0.3	0	
ウイルス性上気道感染	0		1	0.4
外陰部膿瘍	0		1	0.4

表 2.7.6. 54-21　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合
（非盲検期：非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	ランダム化されなかった被験者		ランダム化された被験者	
SOC	N=391		N=285	
PT		%		%
合計	286	73.1	209	73.3
傷害、中毒および処置合併症	17	4.3	18	6.3
挫傷	4	1.0	1	0.4
節足動物咬傷	3	0.8	1	0.4
裂傷	3	0.8	1	0.4
靭帯捻挫	1	0.3	3	1.1
擦過傷	1	0.3	2	0.7
転倒	1	0.3	1	0.4
関節損傷	1	0.3	1	0.4
歯牙破折	0		2	0.7
動物咬傷	0		1	0.4
動物による引っかき傷	1	0.3	0	
眼外傷	0		1	0.4
顔面骨骨折	0		1	0.4
足骨折	1	0.3	0	
眼内異物	0		1	0.4
歯肉損傷	0		1	0.4
切開部位痛	0		1	0.4
企図的過量投与	1	0.3	0	
関節脱臼	1	0.3	0	
肉離れ	0		1	0.4
過量投与	1	0.3	0	
処置による疼痛	0		1	0.4
橈骨骨折	0		1	0.4
熱傷	0		1	0.4
創傷	0		1	0.4
臨床検査	33	8.4	30	10.5
体重増加	2	0.5	12	4.2
血圧上昇	8	2.0	4	1.4
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6	1.5	4	1.4
体重減少	2	0.5	7	2.5

表 2.7.6. 54-21　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合
（非盲検期：非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	ランダム化されなかった被験者		ランダム化された被験者	
SOC	N=391		N=285	
PT		%		%
合計	286	73.1	209	73.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	1.0	3	1.1
肝機能検査異常	6	1.5	0	
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0.5	2	0.7
心拍数増加	1	0.3	1	0.4
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.3	0	
血中クレアチニン増加	1	0.3	0	
血中ブドウ糖増加	1	0.3	0	
血中カリウム減少	0		1	0.4
血中ナトリウム減少	1	0.3	0	
血中トリグリセリド増加	1	0.3	0	
心電図Ｔ波逆転	1	0.3	0	
肝酵素上昇	1	0.3	0	
好中球数減少	1	0.3	0	
代謝および栄養障害	12	3.1	14	4.9
食欲減退	4	1.0	7	2.5
食欲亢進	3	0.8	4	1.4
高コレステロール血症	1	0.3	0	
高血糖	1	0.3	0	
高脂血症	0		1	0.4
低血糖症	1	0.3	0	
低カリウム血症	1	0.3	0	
低ナトリウム血症	1	0.3	0	
空腹時血中ブドウ糖不良	0		1	0.4
２型糖尿病	0		1	0.4
筋骨格系および結合組織障害	37	9.5	33	11.6
背部痛	11	2.8	6	2.1
関節痛	8	2.0	5	1.8
四肢痛	7	1.8	4	1.4
筋痙縮	1	0.3	7	2.5

表 2.7.6. 54-21　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合
（非盲検期：非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	ランダム化されなかった被験者		ランダム化された被験者	
SOC	N=391		N=285	
PT		%		%
合計	286	73.1	209	73.3
筋骨格痛	3	0.8	3	1.1
筋骨格硬直	5	1.3	1	0.4
筋肉痛	3	0.8	1	0.4
頚部痛	1	0.3	3	1.1
筋固縮	2	0.5	1	0.4
関節硬直	2	0.5	0	
筋骨格系胸痛	0		2	0.7
関節炎	0		1	0.4
椎間板突出	0		1	0.4
筋緊張	1	0.3	0	
変形性関節症	0		1	0.4
顎痛	0		1	0.4
関節リウマチ	0		1	0.4
神経系障害	150	38.4	118	41.4
アカシジア	47	12.0	47	16.5
頭痛	49	12.5	28	9.8
傾眠	14	3.6	20	7.0
鎮静	11	2.8	14	4.9
浮動性めまい	12	3.1	12	4.2
ジストニー	14	3.6	7	2.5
ジスキネジー	6	1.5	4	1.4
パーキンソニズム	9	2.3	1	0.4
振戦	5	1.3	4	1.4
片頭痛	3	0.8	5	1.8
緊張性頭痛	2	0.5	4	1.4
よだれ	2	0.5	2	0.7
嗜眠	1	0.3	2	0.7
口下顎ジストニー	3	0.8	0	
副鼻腔炎に伴う頭痛	2	0.5	1	0.4
体位性めまい	1	0.3	1	0.4

表 2.7.6. 54-21　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合
（非盲検期：非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	ランダム化されなかった被験者		ランダム化された被験者	
SOC	N=391		N=285	
PT		%		%
合計	286	73.1	209	73.3
味覚異常	2	0.5	0	
遅発性ジスキネジー	2	0.5	0	
無感覚	1	0.3	0	
頚腕症候群	0		1	0.4
注意力障害	1	0.3	0	
頭部動揺	0		1	0.4
ホルネル症候群	1	0.3	0	
感覚鈍麻	0		1	0.4
記憶障害	0		1	0.4
運動障害	1	0.3	0	
ミオクローヌス	0		1	0.4
精神運動亢進	1	0.3	0	
坐骨神経痛	1	0.3	0	
失神	0		1	0.4
精神障害	108	27.6	71	24.9
不眠症	29	7.4	33	11.6
不安	17	4.3	19	6.7
統合失調症	24	6.1	0	
激越	15	3.8	7	2.5
精神病性障害	14	3.6	1	0.4
落ち着きのなさ	6	1.5	3	1.1
うつ病	4	1.0	2	0.7
リビドー減退	2	0.5	3	1.1
悪夢	1	0.3	4	1.4
自殺念慮	4	1.0	0	
緊張	2	0.5	2	0.7
異常な夢	0		3	1.1
攻撃性	3	0.8	0	
不快気分	2	0.5	1	0.4
薬物乱用	2	0.5	0	

表 2.7.6. 54-21　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合
（非盲検期：非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	ランダム化されなかった被験者		ランダム化された被験者	
SOC	N=391		N=285	
PT		%		%
合計	286	73.1	209	73.3
リビドー亢進	2	0.5	0	
神経過敏	1	0.3	1	0.4
ニコチン依存	2	0.5	0	
急性精神病	1	0.3	0	
不安障害	1	0.3	0	
歯ぎしり	0		1	0.4
抑うつ気分	0		1	0.4
抑うつ症状	0		1	0.4
ディスフェミア	0		1	0.4
欲求不満	1	0.3	0	
幻聴	1	0.3	0	
触覚性幻覚	1	0.3	0	
殺人念慮	1	0.3	0	
敵意	1	0.3	0	
躁病	0		1	0.4
中期不眠症	0		1	0.4
オルガズム異常	1	0.3	0	
パニック発作	0		1	0.4
妄想症	1	0.3	0	
精神的機能代償不全	1	0.3	0	
睡眠障害	0		1	0.4
社会逃避行動	1	0.3	0	
体感幻覚	0		1	0.4
物質誘発性精神病性障害	1	0.3	0	
自殺行為	1	0.3	0	
自殺企図	1	0.3	0	
精神活動過多	1	0.3	0	
腎および尿路障害	9	2.3	6	2.1
蛋白尿	1	0.3	2	0.7
排尿困難	2	0.5	0	

表 2.7.6. 54-21　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合
（非盲検期：非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	ランダム化されなかった被験者		ランダム化された被験者	
SOC	N=391		N=285	
PT		%		%
合計	286	73.1	209	73.3
糖尿	1	0.3	1	0.4
血尿	1	0.3	1	0.4
頻尿	1	0.3	1	0.4
排尿躊躇	1	0.3	1	0.4
白血球尿	0		1	0.4
多尿	1	0.3	0	
膿尿	1	0.3	0	
尿失禁	1	0.3	0	
生殖系および乳房障害	4	1.0	8	2.8
勃起不全	2	0.5	2	0.7
無月経	0		2	0.7
月経困難症	0		1	0.4
乳汁漏出症	1	0.3	0	
多嚢胞性卵巣	1	0.3	0	
前立腺炎	0		1	0.4
性機能不全	0		1	0.4
自発陰茎勃起	0		1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16	4.1	19	6.7
咳嗽	2	0.5	5	1.8
口腔咽頭痛	3	0.8	3	1.1
鼻漏	2	0.5	3	1.1
喘息	3	0.8	1	0.4
鼻閉	2	0.5	2	0.7
副鼻腔うっ血	2	0.5	1	0.4
鼻出血	1	0.3	1	0.4
急性呼吸不全	1	0.3	0	
慢性閉塞性肺疾患	1	0.3	0	
呼吸困難	0		1	0.4
上気道分泌増加	0		1	0.4
呼吸不全	1	0.3	0	

表 2.7.6. 54-21　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合
（非盲検期：非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	ランダム化されなかった被験者		ランダム化された被験者	
SOC	N=391		N=285	
PT		%		%
合計	286	73.1	209	73.3
鼻痛	0		1	0.4
気管腫瘤	0		1	0.4
皮膚および皮下組織障害	19	4.9	19	6.7
発疹	8	2.0	5	1.8
そう痒症	7	1.8	2	0.7
寝汗	0		4	1.4
全身性そう痒症	1	0.3	3	1.1
皮膚炎	1	0.3	1	0.4
接触性皮膚炎	1	0.3	1	0.4
多汗症	0		2	0.7
蕁麻疹	1	0.3	1	0.4
脱毛症	1	0.3	0	
皮膚嚢腫	0		1	0.4
皮膚乾燥	0		1	0.4
社会環境	1	0.3	0	
個人衛生不良	1	0.3	0	
血管障害	8	2.0	6	2.1
高血圧	7	1.8	4	1.4
低血圧	1	0.3	1	0.4
ほてり	0		1	0.4

MedDRA/J ver. 15.0
添付資料 5.3.5.1.15 Table 14.3.1.2.1 引用

表 2.7.6. 54-22　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合
（二重盲検期：二重盲検期安全性解析対象集団）

	LUR		Placebo	
SOC	N=144		N=141	
PT	n	%	n	%
合計	77	53.5	77	54.6
血液およびリンパ系障害	1	0.7	0	
汎血球減少症	1	0.7	0	
心臓障害	2	1.4	5	3.5
頻脈	1	0.7	2	1.4
狭心症	1	0.7	1	0.7
心房細動	0		1	0.7
動悸	0		1	0.7
眼障害	1	0.7	0	
眼痛	1	0.7	0	
胃腸障害	16	11.1	11	7.8
歯痛	4	2.8	2	1.4
下痢	3	2.1	2	1.4
悪心	3	2.1	1	0.7
上腹部痛	1	0.7	2	1.4
腹痛	1	0.7	1	0.7
便秘	1	0.7	1	0.7
歯肉痛	1	0.7	0	
弛緩歯	1	0.7	0	
流涎過多	1	0.7	0	
嘔吐	1	0.7	0	
下腹部痛	0		1	0.7
歯不快感	0		1	0.7
口内乾燥	0		1	0.7
一般・全身障害および投与部位の状態	5	3.5	6	4.3
易刺激性	3	2.1	2	1.4
非心臓性胸痛	1	0.7	2	1.4
疲労	1	0.7	0	
胸部不快感	0		1	0.7
薬効低下	0		1	0.7

表 2.7.6. 54-22　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合
（二重盲検期：二重盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	LUR		Placebo	
SOC	N=144		N=141	
PT	n	%	n	%
合計	77	53.5	77	54.6
肝胆道系障害	0		1	0.7
胆石症	0		1	0.7
感染症および寄生虫症	16	11.1	12	8.5
鼻咽頭炎	2	1.4	2	1.4
ウイルス性胃腸炎	2	1.4	0	
外陰部腟カンジダ症	2	1.4	0	
歯膿瘍	1	0.7	2	1.4
インフルエンザ	1	0.7	1	0.7
皮下組織膿瘍	1	0.7	1	0.7
上気道感染	1	0.7	1	0.7
尿路感染	1	0.7	1	0.7
気管支炎	1	0.7	0	
子宮内膜炎	1	0.7	0	
膿痂疹	1	0.7	0	
骨盤内炎症性疾患	1	0.7	0	
咽頭炎	1	0.7	0	
歯感染	1	0.7	0	
細菌性腟炎	1	0.7	0	
創傷感染	1	0.7	0	
耳感染	0		2	1.4
胃腸炎	0		1	0.7
百日咳	0		1	0.7
ウイルス感染	0		1	0.7
ウイルス性上気道感染	0		1	0.7
傷害、中毒および処置合併症	11	7.6	6	4.3
挫傷	2	1.4	1	0.7
交通事故	2	1.4	1	0.7
擦過傷	2	1.4	0	
節足動物咬傷	1	0.7	1	0.7
裂傷	1	0.7	1	0.7

表 2.7.6. 54-22　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合
（二重盲検期：二重盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	LUR		Placebo	
SOC	N=144		N=141	
PT	n	%	n	%
合計	77	53.5	77	54.6
眼外傷	1	0.7	0	
関節脱臼	1	0.7	0	
肉離れ	1	0.7	0	
処置による疼痛	1	0.7	0	
各種物質毒性	1	0.7	0	
関節損傷	0		1	0.7
熱傷	0		1	0.7
臨床検査	15	10.4	11	7.8
体重増加	5	3.5	4	2.8
体重減少	4	2.8	3	2.1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	1.4	0	
血中ブドウ糖増加	1	0.7	1	0.7
血中ビリルビン増加	1	0.7	0	
血中クレアチニン増加	1	0.7	0	
尿中ブドウ糖	1	0.7	0	
心拍数増加	1	0.7	0	
肝酵素上昇	1	0.7	0	
子宮頚部スミア異常	1	0.7	0	
血圧上昇	0		2	1.4
血小板数減少	0		1	0.7
代謝および栄養障害	5	3.5	5	3.5
食欲減退	1	0.7	1	0.7
高血糖	1	0.7	1	0.7
脱水	1	0.7	0	
低カリウム血症	1	0.7	0	
過体重	1	0.7	0	
糖尿病	0		1	0.7
高コレステロール血症	0		1	0.7
高脂血症	0		1	0.7

表 2.7.6. 54-22　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合
（二重盲検期：二重盲検期安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	LUR N=144 n	 %	Placebo N=141 n	 %
合計	77	53.5	77	54.6
筋骨格系および結合組織障害	15	10.4	10	7.1
背部痛	6	4.2	3	2.1
四肢痛	4	2.8	1	0.7
関節痛	3	2.1	3	2.1
筋痙縮	2	1.4	1	0.7
関節腫脹	2	1.4	0	
若年性関節炎	1	0.7	0	
筋骨格不快感	1	0.7	0	
筋骨格硬直	1	0.7	0	
筋骨格痛	0		1	0.7
頚部痛	0		1	0.7
脊椎炎	0		1	0.7
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0		1	0.7
脂肪腫	0		1	0.7
神経系障害	17	11.8	13	9.2
頭痛	5	3.5	5	3.5
アカシジア	3	2.1	4	2.8
ジスキネジー	2	1.4	1	0.7
ジストニー	2	1.4	1	0.7
アテトーゼ	1	0.7	0	
浮動性めまい	1	0.7	0	
パーキンソニズム	1	0.7	0	
鎮静	1	0.7	0	
緊張性頭痛	1	0.7	0	
一過性脳虚血発作	1	0.7	0	
記憶障害	0		1	0.7
精神運動亢進	0		1	0.7
振戦	0		1	0.7
精神障害	35	24.3	36	25.5
統合失調症	11	7.6	13	9.2

表 2.7.6. 54-22　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合
（二重盲検期：二重盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	LUR		Placebo	
SOC	N=144		N=141	
PT	n	%	n	%
合計	77	53.5	77	54.6
不眠症	9	6.3	10	7.1
精神病性障害	6	4.2	8	5.7
不安	6	4.2	4	2.8
激越	3	2.1	4	2.8
妄想症	1	0.7	1	0.7
妄想	1	0.7	0	
薬物乱用	1	0.7	0	
混合性幻覚	1	0.7	0	
初期不眠症	1	0.7	0	
早漏	1	0.7	0	
自殺念慮	0		2	1.4
幻聴	0		1	0.7
自殺企図	0		1	0.7
緊張	0		1	0.7
腎および尿路障害	2	1.4	1	0.7
腎結石症	1	0.7	0	
尿失禁	1	0.7	0	
血尿	0		1	0.7
生殖系および乳房障害	0		1	0.7
腟出血	0		1	0.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	6.3	5	3.5
咳嗽	3	2.1	2	1.4
喘息	1	0.7	1	0.7
鼻閉	1	0.7	1	0.7
アレルギー性呼吸器疾患	1	0.7	0	
呼吸困難	1	0.7	0	
鼻出血	1	0.7	0	
口腔咽頭痛	1	0.7	0	
副鼻腔分泌過多	1	0.7	0	
副鼻腔うっ血	0		1	0.7

表 2.7.6. 54-22　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合
（二重盲検期：二重盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	LUR		Placebo	
SOC	N=144		N=141	
PT	n	%	n	%
合計	77	53.5	77	54.6
血管障害	2	1.4	3	2.1
高血圧	2	1.4	2	1.4
起立性低血圧	0		1	0.7

MedDRA/J ver. 15.0
添付資料 5.3.5.1.15 Table 14.3.1.2.2 引用

表 2.7.6. 54-23　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合

（非盲検期：非盲検期安全性解析対象集団）

	ランダム化されなかった被験者		ランダム化された被験者	
SOC	N=391		N=285	
PT	n	%	n	%
合計	193	49.4	152	53.3
血液およびリンパ系障害	1	0.3	0	
白血球減少症	1	0.3	0	
好中球減少症	1	0.3	0	
心臓障害	3	0.8	1	0.4
徐脈	1	0.3	0	
頻脈	2	0.5	1	0.4
耳および迷路障害	0		2	0.7
耳鳴	0		1	0.4
回転性めまい	0		1	0.4
眼障害	5	1.3	3	1.1
眼瞼痙攣	2	0.5	0	
眼痛	1	0.3	0	
緑内障	0		1	0.4
霧視	3	0.8	2	0.7
胃腸障害	60	15.3	51	17.9
腹部不快感	10	2.6	5	1.8
腹痛	2	0.5	3	1.1
下腹部痛	1	0.3	0	
上腹部痛	2	0.5	1	0.4
便秘	6	1.5	7	2.5
下痢	6	1.5	4	1.4
口内乾燥	7	1.8	8	2.8
消化不良	3	0.8	4	1.4
胃炎	1	0.3	0	
歯肉痛	1	0.3	0	
悪心	28	7.2	24	8.4
口腔内不快感	1	0.3	0	
流涎過多	3	0.8	6	2.1
歯痛	1	0.3	0	
嘔吐	12	3.1	8	2.8

表 2.7.6. 54-23　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合

（非盲検期：非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	ランダム化されなかった被験者		ランダム化された被験者	
SOC	N=391		N=285	
PT	n	%	n	%
合計	193	49.4	152	53.3
一般・全身障害および投与部位の状態	12	3.1	11	3.9
悪寒	1	0.3	0	
薬効欠如	1	0.3	0	
疲労	8	2.0	6	2.1
びくびく感	0		1	0.4
宿酔	1	0.3	0	
易刺激性	0		2	0.7
倦怠感	0		1	0.4
非心臓性胸痛	0		1	0.4
発熱	1	0.3	0	
治療効果遅延	1	0.3	0	
肝胆道系障害	1	0.3	1	0.4
肝腫大	1	0.3	0	
高ビリルビン血症	0		1	0.4
免疫系障害	1	0.3	0	
過敏症	1	0.3	0	
感染症および寄生虫症	2	0.5	2	0.7
気管支炎	1	0.3	0	
鼻咽頭炎	0		1	0.4
口腔カンジダ症	1	0.3	0	
外陰腟真菌感染	0		1	0.4
傷害、中毒および処置合併症	1	0.3	0	
過量投与	1	0.3	0	
臨床検査	17	4.3	18	6.3
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	0.8	1	0.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.5	0	
血中クレアチニン増加	1	0.3	0	
血中カリウム減少	0		1	0.4
血圧上昇	4	1.0	1	0.4

表 2.7.6. 54-23　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合
（非盲検期：非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	ランダム化されなかった被験者		ランダム化された被験者	
SOC	N=391		N=285	
PT	n	%	n	%
合計	193	49.4	152	53.3
心拍数増加	1	0.3	0	
肝酵素上昇	1	0.3	0	
肝機能検査異常	2	0.5	0	
好中球数減少	1	0.3	0	
体重減少	2	0.5	4	1.4
体重増加	2	0.5	11	3.9
代謝および栄養障害	8	2.0	10	3.5
食欲減退	4	1.0	6	2.1
高血糖	1	0.3	0	
低血糖症	1	0.3	0	
食欲亢進	2	0.5	4	1.4
筋骨格系および結合組織障害	13	3.3	10	3.5
関節痛	2	0.5	0	
背部痛	1	0.3	0	
関節硬直	2	0.5	0	
筋固縮	2	0.5	1	0.4
筋痙縮	1	0.3	7	2.5
筋緊張	1	0.3	0	
筋骨格硬直	5	1.3	1	0.4
四肢痛	1	0.3	1	0.4
神経系障害	120	30.7	99	34.7
アカシジア	46	11.8	47	16.5
注意力障害	1	0.3	0	
浮動性めまい	10	2.6	11	3.9
体位性めまい	1	0.3	1	0.4
よだれ	2	0.5	2	0.7
味覚異常	2	0.5	0	
ジスキネジー	6	1.5	3	1.1
ジストニー	12	3.1	7	2.5
頭部動揺	0		1	0.4

表 2.7.6. 54-23　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合
（非盲検期：非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	ランダム化されなかった被験者		ランダム化された被験者	
SOC	N=391		N=285	
PT	n	%	n	%
合計	193	49.4	152	53.3
頭痛	21	5.4	12	4.2
嗜眠	1	0.3	2	0.7
記憶障害	0		1	0.4
片頭痛	1	0.3	2	0.7
ミオクローヌス	0		1	0.4
口下顎ジストニー	2	0.5	0	
パーキンソニズム	9	2.3	1	0.4
精神運動亢進	1	0.3	0	
鎮静	10	2.6	13	4.6
傾眠	13	3.3	18	6.3
遅発性ジスキネジー	2	0.5	0	
緊張性頭痛	1	0.3	2	0.7
振戦	5	1.3	4	1.4
精神障害	39	10.0	41	14.4
異常な夢	0		3	1.1
激越	6	1.5	2	0.7
不安	4	1.0	5	1.8
不安障害	1	0.3	0	
歯ぎしり	0		1	0.4
うつ病	1	0.3	0	
抑うつ症状	0		1	0.4
ディスフェミア	0		1	0.4
不快気分	1	0.3	0	
欲求不満	1	0.3	0	
幻聴	1	0.3	0	
触覚性幻覚	1	0.3	0	
不眠症	10	2.6	19	6.7
リビドー減退	2	0.5	3	1.1
リビドー亢進	1	0.3	0	
躁病	0		1	0.4

表 2.7.6. 54-23　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合
（非盲検期：非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	ランダム化されなかった被験者		ランダム化された被験者	
SOC	N=391		N=285	
PT	n	%	n	%
合計	193	49.4	152	53.3
中期不眠症	0		1	0.4
悪夢	1	0.3	3	1.1
パニック発作	0		1	0.4
妄想症	1	0.3	0	
精神的機能代償不全	1	0.3	0	
精神病性障害	3	0.8	1	0.4
落ち着きのなさ	3	0.8	2	0.7
統合失調症	6	1.5	0	
睡眠障害	0		1	0.4
社会逃避行動	1	0.3	0	
自殺念慮	1	0.3	0	
自殺企図	1	0.3	0	
精神活動過多	1	0.3	0	
緊張	1	0.3	0	
腎および尿路障害	4	1.0	3	1.1
排尿困難	1	0.3	0	
糖尿	1	0.3	0	
血尿	0		1	0.4
頻尿	0		1	0.4
多尿	1	0.3	0	
蛋白尿	1	0.3	1	0.4
生殖系および乳房障害	3	0.8	5	1.8
無月経	0		2	0.7
勃起不全	2	0.5	2	0.7
乳汁漏出症	1	0.3	0	
自発陰茎勃起	0		1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	0.5	1	0.4
咳嗽	1	0.3	0	
口腔咽頭痛	1	0.3	1	0.4

表 2.7.6. 54-23　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合
（非盲検期：非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	ランダム化されなかった被験者		ランダム化された被験者	
SOC	N=391		N=285	
PT	n	%	n	%
合計	193	49.4	152	53.3
皮膚および皮下組織障害	8	2.0	10	3.5
多汗症	0		1	0.4
寝汗	0		3	1.1
そう痒症	5	1.3	2	0.7
全身性そう痒症	1	0.3	2	0.7
発疹	2	0.5	2	0.7
血管障害	2	0.5	1	0.4
高血圧	1	0.3	1	0.4
低血圧	1	0.3	0	

MedDRA/J ver. 15.0
添付資料 5.3.5.1.15 Table 14.3.1.6.1 引用

表 2.7.6. 54-24　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合
（二重盲検期：二重盲検期安全性解析対象集団）

	LUR		Placebo	
SOC	N=144		N=141	
PT	n	%	n	%
合計	47	32.6	36	25.5
血液およびリンパ系障害	1	0.7	0	
汎血球減少症	1	0.7	0	
心臓障害	1	0.7	1	0.7
狭心症	1	0.7	0	
頻脈	0		1	0.7
胃腸障害	6	4.2	2	1.4
便秘	0		1	0.7
下痢	1	0.7	0	
口内乾燥	0		1	0.7
悪心	3	2.1	0	
流涎過多	1	0.7	0	
嘔吐	1	0.7	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	3	2.1	1	0.7
薬効低下	0		1	0.7
易刺激性	3	2.1	0	
傷害、中毒および処置合併症	1	0.7	0	
各種物質毒性	1	0.7	0	
臨床検査	11	7.6	6	4.3
血中ビリルビン増加	1	0.7	0	
血中クレアチニン増加	1	0.7	0	
血中ブドウ糖増加	1	0.7	1	0.7
血圧上昇	0		1	0.7
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.7	0	
心拍数増加	1	0.7	0	
血小板数減少	0		1	0.7
体重減少	2	1.4	1	0.7
体重増加	5	3.5	2	1.4

表 2.7.6. 54-24　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合
（二重盲検期：二重盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	LUR		Placebo	
SOC	N=144		N=141	
PT	n	%	n	%
合計	47	32.6	36	25.5
代謝および栄養障害	3	2.1	2	1.4
食欲減退	1	0.7	0	
糖尿病	0		1	0.7
高コレステロール血症	0		1	0.7
高血糖	1	0.7	0	
過体重	1	0.7	0	
筋骨格系および結合組織障害	1	0.7	1	0.7
筋痙縮	1	0.7	1	0.7
神経系障害	10	6.9	10	7.1
アカシジア	3	2.1	4	2.8
アテトーゼ	1	0.7	0	
ジスキネジー	2	1.4	1	0.7
ジストニー	2	1.4	1	0.7
頭痛	0		2	1.4
記憶障害	0		1	0.7
パーキンソニズム	1	0.7	0	
鎮静	1	0.7	0	
振戦	0		1	0.7
精神障害	21	14.6	18	12.8
激越	2	1.4	3	2.1
不安	3	2.1	4	2.8
妄想	1	0.7	0	
不眠症	4	2.8	5	3.5
妄想症	1	0.7	0	
早漏	1	0.7	0	
精神病性障害	3	2.1	4	2.8
統合失調症	9	6.3	5	3.5
自殺企図	0		1	0.7
緊張	0		1	0.7

表 2.7.6. 54-24　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合
（二重盲検期：二重盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	LUR		Placebo	
SOC	N=144		N=141	
PT	n	%	n	%
合計	47	32.6	36	25.5
腎および尿路障害	1	0.7	0	
尿失禁	1	0.7	0	
生殖系および乳房障害	0		1	0.7
膣出血	0		1	0.7
血管障害	1	0.7	1	0.7
高血圧	1	0.7	0	
起立性低血圧	0		1	0.7

MedDRA/J ver. 15.0
添付資料 5.3.5.1.15 Table 14.3.1.6.2 引用

(3) 死亡

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、非盲検期ではランダム化されなかった被験者 53 名（13.6%）、ランダム化された被験者 6 名（2.1%）、二重盲検期ではルラシドン群 6 名（4.2%）、プラセボ群 11 名（7.8%）に発現した。詳細を 2.7.6 別添に示した。

表 2.7.6. 54-25　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	年齢/性別	有害事象(PT)	発現日 [a)]	関連性
ランダム化されなかった被験者					
[redacted]	LUR 80 mg	2[redacted]歳/男	殺人念慮	35 日(投与中止後 7 日目)	関連なし
	LUR 80 mg		統合失調症	35 日(投与中止後 7 日目)	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	4[redacted]歳/男	統合失調症	146 日	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	2[redacted]歳/女	自殺念慮	82 日(投与終了後 1 日目)	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	2[redacted]歳/男	統合失調症	17 日(投与終了後 2 日目)	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	3[redacted]歳/男	精神病性障害	121 日(投与終了後 1 日目)	多分関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	4[redacted]歳/男	精神病性障害	19 日(投与終了後 1 日目)	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	2[redacted]歳/男	企図的過量投与	111 日(投与終了後 4 日目)	多分関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	4[redacted]歳/男	うつ病	60 日(投与終了後 1 日目)	関連なし
	LUR 80 mg		薬物乱用	55 日	多分関連なし
[redacted]	未投与	2[redacted]歳/男	精神病性障害/非重篤	投与開始 3 日前	関連なし
	LUR 40 mg		攻撃性	8 日	関連なし
	LUR 40 mg		精神病性障害	8 日	関連なし
[redacted]	LUR 40 mg	4[redacted]歳/男	自殺念慮	8 日	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	5[redacted]歳/男	激越	37 日(投与終了後 2 日目)	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	3[redacted]歳/男	統合失調症	15 日(投与終了後 1 日目)	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	4[redacted]歳/男	統合失調症	15 日(投与終了後 1 日目)	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	3[redacted]歳/男	統合失調症	11 日(投与終了後 1 日目)	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	2[redacted]歳/男	統合失調症	16 日	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	3[redacted]歳/男	統合失調症	18 日(投与終了後 3 日目)	関連なし
[redacted]	LUR 40 mg	2[redacted]歳/女	統合失調症	3 日(投与終了後 1 日目)	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	6[redacted]歳/男	統合失調症	22 日	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	2[redacted]歳/男	統合失調症	8 日(投与終了後 1 日目)	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	4[redacted]歳/女	自殺企図	53 日	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR 40 mg	4[redacted]歳/男	幻聴	25 日	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR 80 mg	4[redacted]歳/男	統合失調症	8 日(投与終了後 1 日目)	関連なし
	LUR 80 mg		アカシジア	8 日(投与終了後 1 日目)	関連あり
[redacted]	LUR 80 mg	3[redacted]歳/男	薬効欠如	16 日	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR 80 mg	3[redacted]歳/男	統合失調症	60 日(投与終了後 2 日目)	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR 80 mg	4[redacted]歳/男	統合失調症	15 日(投与終了後 2 日目)	多分関連あり

表 2.7.6. 54-25　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

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
[redacted]	LUR 80 mg	4[redacted]歳/男	統合失調症	15 日	多分関連なし
[redacted]	LUR 40 mg	5[redacted]歳/男	胃食道逆流性疾患	68 日	多分関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	3[redacted]歳/男	敵意	6 日(投与終了後 1 日目)	多分関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	2[redacted]歳/女	精神的機能代償不全	131 日(投与終了後 5 日目)	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR 80 mg	4[redacted]歳/男	急性呼吸不全	144 日	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	4[redacted]歳/男	精神病性障害	18 日	多分関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	4[redacted]歳/女	心突然死	11 日(投与終了後 2 日目)	関連なし
[redacted]	LUR 40 mg	3[redacted]歳/男	精神病性障害	56 日(投与終了後 7 日目)	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR 80 mg	2[redacted]歳/男	精神病性障害	10 日	関連なし
[redacted]	LUR 40 mg	3[redacted]歳/男	急性精神病	22 日	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	[redacted]	うつ病	34 日	多分関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	3[redacted]歳/男	自殺念慮	51 日(投与終了後 4 日目)	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR 80 mg	4[redacted]歳/男	アカシジア	13 日(投与終了後 6 日目)	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR 40 mg	3[redacted]歳/男	統合失調症	42 日(投与終了後 1 日目)	多分関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	4[redacted]歳/女	統合失調症	17 日(投与終了後 2 日目)	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR 40 mg	3[redacted]歳/男	統合失調症	14 日(投与終了後 1 日目)	関連なし
[redacted]	該当せず [b]	4[redacted]歳/男	低ナトリウム血症	21 日(投与終了後 8 日目)	多分関連なし
[redacted]	LUR 40 mg	5[redacted]歳/女	呼吸不全	11 日(投与終了後 2 日目)	多分関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	5[redacted]歳/男	精神病性障害	21 日(投与終了後 1 日目)	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR 80 mg	5[redacted]歳/女	精神病性障害	17 日(投与終了後 2 日目)	多分関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	4[redacted]歳/男	物質誘発性精神病性障害	67 日	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	6[redacted]歳/男	精神病性障害	45 日(投与終了後 2 日目)	多分関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	2[redacted]歳/男	統合失調症	10 日(投与終了後 1 日目)	多分関連あり
[redacted]	LUR 80 mg	4[redacted]歳/男	過量投与	84 日(投与終了後 1 日目)	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR 80 mg	3[redacted]歳/男	精神病性障害	21 日(投与終了後 4 日目)	多分関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	4[redacted]歳/男	治療効果遅延	16 日	関連あり
[redacted]	LUR 80 mg	4[redacted]歳/男	精神病性障害	18 日(投与終了後 1 日目)	多分関連なし
[redacted]	LUR 40 mg	5[redacted]歳/男	低血糖症	17 日(投与終了後 1 日目)	関連あるかもしれない

表 2.7.6. 54-25　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

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
[redacted]	LUR 80 mg	2[redacted]歳/女	統合失調症	157 日	関連あり
ランダム化された被験者／非盲検期のみ					
[redacted]	LUR 80 mg	4[redacted]歳/男	顔面骨骨折	69 日	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	3[redacted]歳/男	不安	15 日	関連なし
[redacted]	LUR 40 mg	2[redacted]歳/男	胆石症	62 日	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	5[redacted]歳/女	喘息	87 日	多分関連なし
[redacted]	LUR 40 mg	2[redacted]歳/女	不安	104 日	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	4[redacted]歳/男	橈骨骨折	68 日	多分関連なし
ランダム化された被験者／二重盲検期／ルラシドン群					
[redacted]	LUR 80 mg	4[redacted]歳/女	頭痛	157 日(非盲検期)67 日(二重盲検期)	関連なし
	LUR 80 mg		四肢痛	160 日(非盲検期)70 日(二重盲検期)	関連なし
	LUR 80 mg		一過性脳虚血発作	160 日(非盲検期)70 日(二重盲検期)	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	6[redacted]歳/男	呼吸困難	247 日(非盲検期)100 日(二重盲検期)(投与終了後 1 日目)	関連なし
	LUR 80 mg		限局性感染	265 日(非盲検期)118 日(二重盲検期)(投与終了後 19 日目)	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	6[redacted]歳/男	統合失調症	240 日(非盲検期)128 日(二重盲検期)(投与終了後 1 日目)	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	5[redacted]歳/女	各種物質毒性	126 日(非盲検期)29 日(二重盲検期)(投与終了後 5 日目)	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR 80 mg	4[redacted]歳/女	精神病性障害	139 日(非盲検期)13 日(二重盲検期)(投与終了後 1 日目)	多分関連なし
ランダム化された被験者／二重盲検期／プラセボ群					
[redacted]	プラセボ	2[redacted]歳/男	精神病性障害	99 日(非盲検期)8 日(二重盲検期)(投与終了後 2 日目)	関連あるかもしれない
[redacted]	プラセボ	5[redacted]歳/女	精神病性障害	117 日(非盲検期)19 日(二重盲検期)(投与終了後 1 日目)	多分関連なし
[redacted]	プラセボ	3[redacted]歳/女	統合失調症	218 日(非盲検期)120 日(二重盲検期)(投与終了後 8 日目)	関連なし
[redacted]	プラセボ	4[redacted]歳/男	統合失調症	212 日(非盲検期)92 日(二重盲検期)(投与終了後 1 日目)	関連なし
[redacted]	プラセボ	5[redacted]歳/女	非心臓性胸痛	150 日(非盲検期)38 日(二重盲検期)(投与終了後 2 日目)	関連なし

表 2.7.6. 54-25　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

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
[redacted]	プラセボ	2[redacted]歳/男	心房細動	151 日(非盲検期)31 日(二重盲検期)	関連なし
[redacted]	プラセボ	2[redacted]歳/男	自殺企図	208 日(非盲検期)61 日(二重盲検期)(投与終了後 1 日目)	関連あり
[redacted]	プラセボ	2[redacted]歳/男	統合失調症	212 日(非盲検期)50 日(二重盲検期)(投与終了後 1 日目)	関連あり
[redacted]	プラセボ	3[redacted]歳/男	狭心症	148 日(非盲検期)27 日(二重盲検期)	関連なし
[redacted]	プラセボ	5[redacted]歳/男	交通事故	337 日(非盲検期)168 日(二重盲検期)	関連なし
[redacted]	プラセボ	3[redacted]歳/男	統合失調症	210 日(非盲検期)84 日(二重盲検期)(投与終了後 3 日目)	多分関連あり
ランダム化された被験者／治験期間外 c)					
[redacted]	プラセボ	2[redacted]歳/女	自然流産	267 日(非盲検期)156 日(二重盲検期)(投与終了後 15 日目)	多分関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	5[redacted]歳/女	精神病性障害	271 日(非盲検期)151 日(二重盲検期)(投与終了後 10 日目)	多分関連あり

a)　投与開始日を 1 日目とした。
b)　非盲検期の最終投与日の 8 日後に発現したため。
c)　二重盲検期の最終投与日からそれぞれ 15 日又は 10 日後に発現したため。
添付資料 5.3.5.1.15 Table 14.3.2.2 引用

54.4.2 安全性に関連する他の関連項目

非盲検期の投与終了時（LOCF）のプロラクチンはランダム化されなかった被験者及びランダム化された被験者のいずれでも、男性及び女性共に非盲検期ベースラインから著しい変化はなかった。

二重盲検期の投与終了時（LOCF）のプロラクチンは、ルラシドン群と比べてプラセボ群で二重盲検期ベースラインから統計学的に有意に低下した（p=0.005）。

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 及び空腹時血糖及び脂質代謝に関連するトリグリセリド及び総コレステロールを含め、特に変動はみられなかった。その他の臨床検査パラメータについても臨床的に意味のある変動はみられなかった。

心電図ではルラシドンと心電図異常の関連性は認められなかった。いずれの投与群でも QTc（QTcB 又は QTcF）が 500 msec を超えた被験者はいなかった。

ルラシドン群で心臓関連の重篤な有害事象は認められなかった。

また、バイタルサイン及びその他の項目については、特に変動はみられなかった。

錐体外路症状の指標である BAS、AIMS、SAS について、ルラシドン群で運動障害の兆候又は症状の変化はないか、軽度であった。いずれの投与群も二重盲検期の BAS、AIMS、SAS の二重盲検期ベースラインからの変化量は相対的に小さく、臨床的に意味のあるものではなかった。

C-SSRS による評価の結果、スクリーニング検査時（非盲検期のベースライン）に自殺傾向（自殺念慮又は自殺行為）が認められたのは、ランダム化されなかった被験者で 195 名（50.0%）、ランダム化された被験者で 117 名（41.1%）であった。非盲検期で自殺傾向が認められたのは、ランダム化されなかった被験者で 16 名（4.1%）、ランダム化された被験者で 5 名（1.8%）であり、非盲検期終了後の二重盲検期前のベースラインではそれぞれ 37 名（9.6%）及び 19 名（6.7%）に 1 回以上の自殺念慮が認められ、二重盲検期ベースライン以降ではルラシドン群 3 名（2.1%）及びプラセボ群 8 名（5.7%）に 1 回以上の自殺念慮が認められた。二重盲検期ベースライン以降に自殺行為が認められた被験者はいずれの群でもいなかった。治験期間中、自殺した被験者はなかった。

54.5 まとめ

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、安全性及び忍容性を評価した。ルラシドン 40 又は 80 mg/日はプラセボと比較して、再発を抑制し症状の安定を維持させるのに有効かつ優れていた。また、ルラシドン 40 又は 80 mg/日は安全性に大きな問題がなく忍容性が認められた。

55. 海外メンテナンス継続長期試験（MTNE-G307）

参考資料 5.3.5.2.09-S

55.1 試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

試験の目的

主要目的：

- 統合失調症の患者を対象にルラシドン 40 mg/日又は 80 mg/日（漸増漸減）を長期間（12 週間）投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

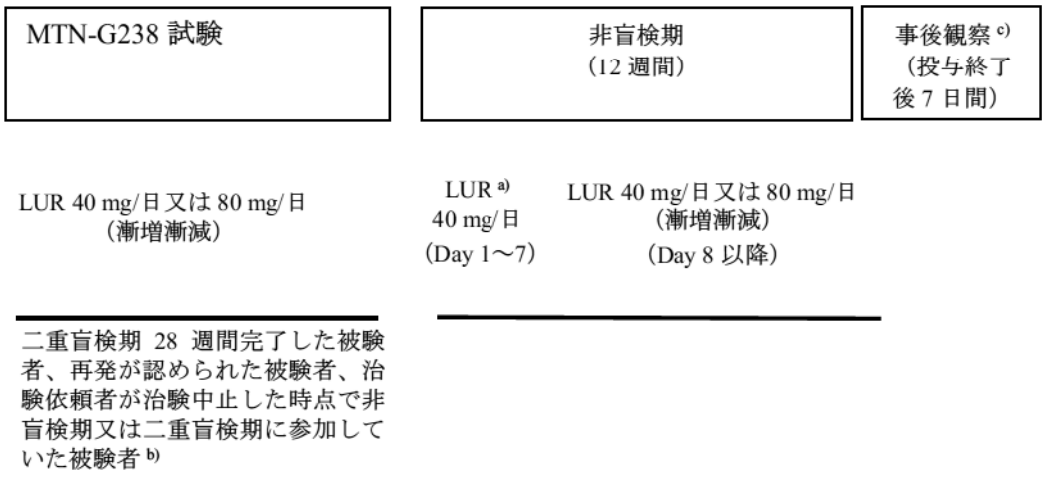
副次目的：

- 統合失調症の患者を対象にルラシドン 40 mg/日又は 80 mg/日（漸増漸減）を長期間（12 週間）投与したときの有効性を評価する。

試験デザイン

多施設共同、非盲検

図 2.7.6. 55-1　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。MTN-G238 試験の Visit 42（Day 1 と同日）の評価を本試験のベースラインとした。

b) 本試験参加に適格な再発が認められた被験者が予定数に達したため、フランスの実施医療機関では、MTN-G238 試験二重盲検期を完了した被験者、又は治験依頼者が治験中止した時点で非盲検期又は二重盲検期に参加していた被験者のみとした。MTN-G238 試験期間中に治験実施計画書の再発基準を満たす再発が認められた被験者は本試験から除外した。

c) D1050298 試験に移行しなかった被験者のみ

(1) 非盲検期（12 週間）

MTN-G238 試験二重盲検期を 28 週間完了した被験者、MTN-G238 試験の治験実施計画書の再発基準を満たす再発が認められた被験者、治験依頼者が MTN-G238 試験を中止した時点で非盲検期又は二重盲検期に参加していた被験者に、Day 1～7 はルラシドン 40 mg/

日を投与し、Day 8 以降は必要に応じて 80 mg/日まで漸増した。その後、40～80 mg/日を漸増漸減した。投与量は 1 週間隔で漸増し、忍容性に問題が生じた場合はどの時点でも漸減できることとした。

(2) 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。

対象

統合失調症

【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) 以下の基準のいずれか一つを満たす者
   - MTN-G238 試験二重盲検期を 28 週間完了した者
   - MTN-G238 試験の治験実施計画書の再発基準を満たす再発が認められた者（フランスの実施医療機関では該当しない）
   - 治験依頼者がMTN-G238試験を中止した時点でMTN-G238試験の非盲検期又は二重盲検期に参加していた者
3) MTN-G238 試験の最終来院時（Visit 42）のすべての評価を完了している者
4) ルラシドンを非盲検下で 12 週間投与する治験に適しており、治験実施計画書に従うことが可能であると治験担当医師が判断した者
5) 妊娠していない者［継続長期試験ベースライン時（MTN-G238 試験の Visit 42）に尿妊娠検査が陰性］、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
     b) 酢酸メドロキシプロゲステロンなどの注射型避妊薬
     c) 経口避妊薬

   手術による避妊措置を受けている者、卵管結紮を実施した者、閉経している者［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（MTN-G238 試験で測定した臨床検査値による）と定義した］は、禁欲又は適切な避妊をする必要はない。
7) MTN-G238 試験の Visit 42 の診察で健康状態が良好である者

【除外基準】

1) 自殺、又は自己、他者あるいは所有物に対する傷害の切迫した危険性のある者
2) 継続長期試験のベースライン時（MTN-G238 試験の Visit 42）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）に該当する者。この質問に「はい」と回答した被験者については、治験担当医師が適切な追跡評価及び治療を実施することとした。
3) 治験期間中に CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の投与が必要な者
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) 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。
6) 継続長期試験ベースライン時（MTN-G238 試験の Visit 42）の薬物乱用検査が陽性である者又はアルコール乱用の疑いがある者。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、その情報を基に本試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。
7) 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。

目標被験者数

250 名

［目標被験者数の設定根拠］

継続長期試験であるため目標被験者数は正式に算出しなかった。

治験薬

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

用法・用量

Day 1～7 はルラシドン 40 mg を 1 日 1 回、7 日間経口投与、Day 8 以降は、ルラシドン 40 又は 80 mg を 1 日 1 回、12 週間経口投与（漸増漸減）

［投与量の設定根拠］

ルラシドン 40～80 mg/日の有効性及び忍容性は過去の統合失調症を対象とした第 2 及び第 3 相臨床試験で示されていることから、本試験はルラシドン 40～80 mg/日で評価した。

併用治療

(1) 併用禁止

- CYP3A4 の強力な誘導剤又は阻害剤：治験期間中は併用禁止とした。
- ハーブ系サプリメント（イチョウ、カバ、セントジョーンズワートなど）：治験期間中は併用禁止とした。
- MAO 阻害薬：治験期間中は併用禁止とした。
- 抗精神病薬：治験期間中は併用禁止とした。

(2) 併用制限

- ベンズトロピン（6 mg/日まで）：必要に応じ、運動障害に対して使用可能とした。
- 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（EPS）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。
- ロラゼパム、テマゼパム、エスゾピクロン、ザレプロン、ゾルピデム、ゾルピデム CR：ロラゼパム（又は等価用量の同効薬）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（又は相当量）まで使用可能とした。ロラゼパム（又は等価用量のベンゾジアゼピン）は治験担当医師が臨床的に適切と判断した場合、即効性筋肉内投与製剤として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、エスゾピクロンは 3 mg/日まで、ザレプロンは 20 mg/日まで、テマゼパムは 30 mg/日までを必要に応じて、不眠症に対して就寝時に使用可能とした。催眠薬は、1 回/晩を超える使用及び併用使用を禁止した。ロラゼパム、ゾルピデム、エスゾピクロン、ザレプロン、テマゼパム（又は等価用量の同効薬）は有効性評価前 8 時間以内に投与しないこととした。
- 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（ロラゼパム及びゾルピデムなど）は、間隔をあけずに（2 時間内）使用しないこととした。
- アヘン剤は、メディカルモニターの事前認可を得たうえで、期間を限定してまれに

使用可能とした。
- 抗うつ薬（フルボキサミンを除く）及び気分安定薬（カルバマゼピン及びオキシカルバゼピンを除く）：治験担当医師が、臨床的に適切であると判断したときのみに投与を継続した。
- 向精神薬以外の薬剤：軽度の慢性疾患に対する薬剤は、使用可能とした。
- β-遮断薬は、症状の安定した高血圧の治療目的で使用する場合、治験期間中の使用可とした。
- 向精神作用を示さず、治験薬の評価に影響を与えない限り、市販の鎮痛薬（アスピリンなど）は使用可とした。
- 短期間（14 日未満）の治療目的で使用する薬剤は、CYP3A4 阻害剤又は誘導剤でない限り、使用しても良いこととした。

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。
- Short Form-12v2 Health Survey（SF-12v2）：12 項目の健康状態を評価した。
- Modified Specific levels of functioning（SLOF）：24 項目の行動機能及び日常生活技能を 5 段階で評価した。
- Brief Adherence Rating Scale（BARS）：3 項目及び視覚的評価尺度（0～100%）で服薬状況を評価した。
- 喫煙：喫煙状況の変更の有無及び 1 日あたりの平均喫煙本数を調査した。
- Intent to Attend Assessment（ITA）：次回の治験 Visit への参加意思を 0～9 の 10 段階で評価した。
- Euroqol 5 Dimensions（EQ-5D）：5 項目の健康関連 QOL を 5 段階で評価した。視覚的評価尺度でも評価した。
- Health Srvices Utilization Questionnaire（HSUQ）：公共医療サービスの利用を調査した。

(2) **安全性**
- 有害事象：発現した有害事象は、事象名、発現時期、重篤性、重症度、処置、経過及び転帰、治験薬との関連性を評価した。
- 臨床検査、バイタルサイン（体重を含む）、診察、12 誘導心電図：異常変動・異常所見の有無を評価した。
- 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。
- 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。
- Columbia Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）：自殺の危険性（自殺念慮、自殺行動）を評価した。

表 2.7.6. 55-1　調査、観察、検査項目及び時期

Visit 番号	Visit 1E[a)] (Day 1)	Visit 2E (Day 8) (± 2 日)	Visit 3E (Day 15) (± 2 日)	Visit 4E (Day 29) (± 2 日)	Visit 5E (Day 57) (± 2 日)	Visit 6E[b)] (Day 85) (± 2 日)	Visit 7E[c),d)] (Day 92) (± 2 日)
治験タイムライン（Week）		1	2	4	8	12	13 (事後観察)
同意取得	X						
選択基準／除外基準	X						
治験薬の処方	X[e)]	X	X	X	X		
治験薬の管理		X	X	X	X	X	
診察	これらの臨床評価は、MTN-G238 試験の Visit 42 に実施し、本試験のベースライン評価とした。					X	
体重				X	X	X	X
ウエスト周囲径						X	
併用薬評価		X	X	X	X	X	X
PANSS		X	X	X	X	X	
CGI-S		X	X	X	X	X	
MADRS				X	X	X	
C-SSRS		X	X	X	X	X	X
有害事象評価		X	X	X	X	X	X
AIMS		X	X	X	X	X	X
BAS		X	X	X	X	X	X
SAS		X	X	X	X	X	X
SF-12				X		X	

表 2.7.6. 55-1　調査、観察、検査項目及び時期（続き）

Visit 番号	Visit 1E[a)] (Day 1)	Visit 2E (Day 8) (± 2 日)	Visit 3E (Day 15) (± 2 日)	Visit 4E (Day 29) (± 2 日)	Visit 5E (Day 57) (± 2 日)	Visit 6E[b)] (Day 85) (± 2 日)	Visit 7E[c),d)] (Day 92) (± 2 日)
治験タイムライン（Week）		1	2	4	8	12	13 (事後観察)
EQ-5D	これらの臨床評価は、MTN-G238 試験の Visit 42 に実施し、本試験のベースライン評価とした。			X		X	
HSUQ				X		X	
SLOF						X	
BARS				X	X	X	
喫煙調査						X	
ITA	X	X	X	X	X		
電話連絡[f)]			被験者への電話連絡は、規定の Visit 間の Week 3、5、6、7、9、10、11 に実施した。				
12 誘導心電図	これらの臨床評価は、MTN-G238 試験の Visit 42 に実施し、本試験のベースライン評価とした。					X	
バイタルサイン[g)]		X	X	X	X	X	X
血液学的、血液生化学及び尿検査				X		X	
グルコース及び脂質パネル[h)]				X		X	
HbA1c						X	
血清中プロラクチン				X		X	
血清中コチニン						X	
尿中 β-hCG (女性)[i)]				X	X	X	
尿中薬物検査				X		X	

a) Visit 1E（Day 1）は MTN-G238 試験の Visit 42 と同日とした。ベースライン Visit 特有の評価のみ本欄に示した。他のすべての評価は MTN-G238 試験の Visit 42 に実施した。

b) 被験者が治験中止した場合、中止時の Visit で Visit 6E（Day 85）のすべての手順及び評価を実施した。
c) 事後観察 Visit に被験者が来院できない場合、治験後の安全性情報（有害事象、重篤な有害事象、併用薬）を収集するために実施医療機関のスタッフは電話連絡を実施することとした。
d) 本試験の Visit 6E 後 9 日以内に被験者が D1050298 試験へ組み入れられた場合、事後観察の Visit 7E を完了する必要はないこととした。
e) 非盲検下での治験薬の初回投与は Visit 1E（Day 1）とした。MTN-G238 試験の二重盲検下での最終投与は Visit 1E（Day 1）の前夜とした。
f) 有害事象及び併用薬を調査するために規定の Visit 間に毎週 1 回（±2 日）被験者に電話連絡することとした。
g) バイタルサインの測定方法は治験実施計画書 Appendix 1 を参照のこと。
h) 特定の臨床検査は Visit 4E 及び 6E に空腹時（夜中 12 時以降絶食）に実施することとした。これらの Visit では臨床検査後に被験者は軽食を摂取した。
i) 尿中 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。

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からの変化量
- CGI-S スコアのベースラインからの変化量
- MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量
- SF-12v2 スコアのベースラインからの変化量
- Modified-SLOF 合計スコア及びサブスケールスコアのベースラインからの変化量
- BARS スコアの推移
- 1 日あたりの平均喫煙本数の推移
- ITA スコアの推移
- EQ5D スコアの推移
- HSUQ

(2) **安全性**

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

解析方法

(1) **安全性解析対象集団**

本継続長期試験に組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与された被験者集団

(2) **有効性評価項目**

ベースラインから投与終了時（LOCF）までの PANSS 合計スコア、PANSS 陽性症状、陰性症状、総合精神病理、興奮性サブスケールスコア及び CGI-S スコアの実測値、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 15.0 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、本継続長期試験の治験薬投与開始日から、治験薬最終投与 7 日後（非重篤な有害事象）又は 14 日後（重篤な有害事象）までに発現した有害事象とした。
- 臨床検査値：著しい異常値及びベースラインから投与終了時（LOCF）までの変化量を要約した。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示した。特定の臨床検査パラメータ（総コレステロール、血糖、HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリド）の変化量は、空腹時でも要約した。プロラクチンの変化量は性別ごとに要約した。

- 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要約した。
- 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及び割合を集計した。
- AIMS、BAS、SAS、C-SSRS：ベースラインから投与終了時（LOCF）までの変化量を要約した。

(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

米国、南アフリカ、ロシア、セルビア、スロバキア、フランスの合計 56 医療機関

試験期間

2012 年 4 月～2013 年 11 月

55.2 治験対象被験者

55.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6. 55-2 に示した。合計 191 名が MTN-G238 試験から本試験へ移行した。そのうち、MTN-G238 試験の二重盲検期にルラシドンを投与された被験者が 97 名（LUR-LUR 群）、MTN-G238 試験の二重盲検期にプラセボを投与された被験者が 88 名（Placebo-LUR 群）、MTN-G238 試験が中止された時点で非盲検期にルラシドンを投与された被験者が 6 名（NR-LUR 群）であった。

本試験を完了した被験者は、LUR-LUR 群 83 名（85.6%）、Placebo-LUR 群 66 名（75.0%）、NR-LUR 群 6 名（100.0%）であった。本試験を中止した被験者は LUR-LUR 群 14 名（14.4%）、Placebo-LUR 群 22 名（25.0%）であり、NR-LUR 群にはいなかった。

表 2.7.6. 55-2　被験者の内訳

		LUR-LUR	Placebo-LUR	NR-LUR
本試験へ移行した被験者		97	88	6
安全性解析対象集団		97 (100.0)	88 (100.0)	6 (100.0)
試験完了		83 (85.6)	66 (75.0)	6 (100.0)
中止		14 (14.4)	22 (25.0)	0
中止理由	有効性の欠如	1 (1.0)	2 (2.3)	0
	有害事象	4 (4.1)	5 (5.7)	0
	追跡不能	3 (3.1)	4 (4.5)	0
	治験実施計画書からの逸脱	2 (2.1)	3 (3.4)	0
	同意撤回	4 (4.1)	6 (6.8)	0
	管理上の理由	0	2 (2.3)	0

被験者数（%）
完了、中止、中止理由ごとの被験者数（%）の分母：本試験に組み入れられた被験者数
LUR-LUR：MTN-G238 試験の二重盲検期にルラシドンを投与された被験者
Placebo-LUR：MTN-G238 試験の二重盲検期にプラセボを投与された被験者
NR-LUR：MTN-G238 試験が中止された時点で非盲検期にルラシドンを投与された被験者
添付資料 5.3.5.2.09 Table 6 引用

55.2.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6. 55-3 に示した。本治験に組み入れられた 191 名すべてが安全性解析対象集団となり、内訳は LUR-LUR 群 97 名、Placebo-LUR 群 88 名、NR-LUR 群 6 名であった。

表 2.7.6. 55-3　解析対象集団の内訳

	LUR-LUR	Placebo-LUR	NR-LUR
安全性解析対象集団 [a)]	97 (100.0)	88 (100.0)	6 (100.0)

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.2.09 Listing 16.2.2.3 引用

55.2.3 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. 55-4 に示した。

表 2.7.6. 55-4　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

		LUR-LUR N=97	Placebo-LUR N=88	NR-LUR N=6
性別	n	97	88	6
	男	57 (58.8)	54 (61.4)	4 (66.7)
	女	40 (41.2)	34 (38.6)	2 (33.3)
年齢（歳）	n	97	88	6
	< 55	80 (82.5)	75 (85.2)	5 (83.3)
	≥ 55	17 (17.5)	13 (14.8)	1 (16.7)
	Mean	43.4	42.0	40.2
	SD	11.69	12.68	17.34
	Median	44.0	44.0	43.0
	Min	19	20	20
	Max	71	64	62
体重（kg）	n	97	88	6
	Mean	87.90	88.88	81.24
	SD	22.271	21.156	19.793
	Median	85.81	88.15	73.25
	Min	44.1	47.4	61.2
	Max	162.8	148.2	109.9
BMI	n	97	88	6
	Mean	29.69	30.41	28.39
	SD	8.052	7.874	8.159
	Median	27.47	29.17	24.66
	Min	18.0	18.2	23.0
	Max	54.4	54.4	44.3
人種	n	97	88	6
	White	48 (49.5)	52 (59.1)	5 (83.3)
	Black or African American	42 (43.3)	31 (35.2)	1 (16.7)
	American Indian[a)]	2 (2.1)	1 (1.1)	0
	Asian	0	1 (1.1)	0
	Native Hawaiian[b)]	0	1 (1.1)	0
	Other	5 (5.2)	2 (2.3)	0

被験者数（%）

a)　American Indian or Alaska Native

b)　Native Hawaiian or Other Pacific Islander

添付資料 5.3.5.2.09 Table 8、Table 28 引用

55.2.4 投与期間

安全性解析対象集団の投与期間を表 2.7.6. 55-5 に示した。投与期間は、LUR-LUR 群で 78.3±18.28 日（平均値±SD、以下同様）、Placebo-LUR 群で 71.1±24.67 日、NR-LUR 群で 84.2±1.17 日であった。191 名のうち 121 名（63.4%）が 12 週間の投与期間を完了した。

表 2.7.6. 55-5　投与期間（安全性解析対象集団）

	LUR-LUR N=97	Placebo-LUR N=88	NR-LUR N=6
投与期間（日）			
n	97	88	6
Mean	78.3	71.1	84.2
SD	18.28	24.67	1.17
Median	84.0	84.0	84.0
Min	7	6	83
Max	99	91	86
投与期間別被験者数			
1 日間以上	97 (100.0)	88 (100.0)	6 (100.0)
7 日間以上	97 (100.0)	87 (98.9)	6 (100.0)
14 日間以上	96 (99.0)	83 (94.3)	6 (100.0)
28 日間以上	91 (93.8)	80 (90.9)	6 (100.0)
56 日間以上	87 (89.7)	70 (79.5)	6 (100.0)
84 日間以上	71 (73.2)	46 (52.3)	4 (66.7)
1～6 日間	0	1 (1.1)	0
7～13 日間	1 (1.0)	4 (4.5)	0
14～27 日間	5 (5.2)	3 (3.4)	0
28～55 日間	4 (4.1)	10 (11.4)	0
56～83 日間	16 (16.5)	24 (27.3)	2 (33.3)
84 日間以上	71 (73.2)	46 (52.3)	4 (66.7)

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.2.09 Table 13 引用

55.2.5 投与量

安全性解析対象集団のルラシドンの投与量を表 2.7.6. 55-6 に示した。

ルラシドンの投与量は、全被験者では 62.46±17.656 mg、試験を完了した被験者では 64.13±17.093 mg であった。また、全被験者の 63.9%、試験を完了した被験者の 65.8%で最頻投与量が 80 mg であった。

表 2.7.6. 55-6　投与期間及び投与量（安全性解析対象集団）

	全被験者 N=191	試験を完了した被験者 N=155
平均 1 日投与量（mg）		
n	191	155
Mean	62.46	64.13
SD	17.656	17.093
Median	73.02	75.66
Min	19.3	37.6
Max	91.9	91.9
最頻 1 日投与量		
n	191	155
LUR 40 mg	69 (36.1)	53 (34.2)
LUR 80 mg	122 (63.9)	102 (65.8)
Mean	65.5	66.3
SD	19.27	19.04

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.2.09 Table 14 引用

55.3 有効性

55.3.1 PANSS

55.3.1.1 PANSS 合計スコア

安全性解析対象集団の PANSS 合計スコアの実測値、ベースラインからの変化量を表 2.7.6. 55-7 に示した。

ベースラインの PANSS 合計スコア（平均値±SD）は、LUR-LUR 群 62.5±18.26、NR-LUR 群 55.5±9.16、Placebo-LUR 群 69.9±20.34 であり、MTN-G238 試験でルラシドンを投与されていた被験者はプラセボを投与されていた被験者に比べて低かった。

Week 12 の PANSS 合計スコアはベースラインから著しく低下した。

Week 12 のベースラインからの変化量は、LUR-LUR 群−6.3±12.47、NR-LUR 群 0.3±6.56、Placebo-LUR 群−11.1±16.47 であり、Placebo-LUR 群の PANSS 合計スコアがベースラインから最も低下した。

同様に、投与終了時（LOCF）のベースラインからの変化量は、それぞれ−6.2±12.91、0.3±6.56、−11.5±16.99 であり Placebo-LUR 群の PANSS 合計スコアがベースラインから最も低下した。

表 2.7.6. 55-7　PANSS 合計スコア（安全性解析対象集団）

Visit	LUR-LUR (N=97)		Placebo-LUR (N=88)		NR-LUR (N=6)	
	Observed[a)]	Change	Observed[a)]	Change	Observed[a)]	Change
ベースライン						
n	97		88		6	
Mean (SD)	62.5 (18.26)		69.9 (20.34)		55.5 (9.16)	
Median	60.0		65.5		59.5	
Min, Max	30, 123		37, 114		43, 65	
Week 12						
n	85		68		6	
ベースライン mean (SD)[a)]	62.3 (17.81)		69.0 (19.29)		55.5 (9.16)	
Mean (SD)	56.0 (12.32)	−6.3 (12.47)	57.9 (13.08)	−11.1 (16.47)	55.8 (14.15)	0.3 (6.56)
Median	57.0	−2.0	58.0	−8.0	61.0	−1.0
Min, Max	30, 96	−41, 13	31, 91	−56, 38	38, 72	−6, 12
95%CI [b)]		−9.0, −3.6		−15.1, −7.1		−6.6, 7.2
投与終了時（LOCF）						
n	97		88		6	
ベースライン mean (SD)[a)]	62.5 (18.26)		69.9 (20.34)		55.5 (9.16)	
Mean (SD)	56.3 (13.14)	−6.2 (12.91)	58.4 (13.89)	−11.5 (16.99)	55.8 (14.15)	0.3 (6.56)
Median	57.0	−1.0	57.5	−7.5	61.0	−1.0
Min, Max	30, 96	−41, 22	31, 105	−56, 38	38, 72	−6, 12
95%CI[b)]		−8.8, −3.6		−15.1, −7.9		−6.6, 7.2

a)　ベースライン以降の Visit では、実測値及びベースライン値の要約統計量は、変化量の要約統計量が得られた被験者について算出した。
b)　平均値の 95%CI は、Student's t 分布に基づいた。
ベースラインは本試験の治験薬初回投与日又は初回投与日前の最後の測定値と定義した。投与終了時（LOCF）とは本試験の事後観察 Visit を除くすべての Visit で最終投与後 7 日間以内に収集されたベースライン後の最後の測定値と定義した。
添付資料 5.3.5.2.09 Table 10 引用

55.3.1.2 PANSS サブスケール別スコア

安全性解析対象集団の PANSS サブスケール別スコアの実測値、ベースラインからの変化量を表 2.7.6. 55-8 に示した。

表 2.7.6. 55-8　PANSS サブスケール別スコア（安全性解析対象集団）

Visit	LUR-LUR N=97		Placebo-LUR N=88		NR-LUR N=6	
	Observed[a)]	Change	Observed[a)]	Change	Observed[a)]	Change
陽性症状スコア						
ベースライン						
n	97		88		6	
Mean (SD)	15.1 (6.32)		17.3 (6.80)		11.0 (1.90)	
Median	13.0		16.0		11.0	
Min, Max	7, 32		7, 33		8, 13	
Week 12						
n	85		68		6	
ベースライン mean (SD)[a)]	14.9 (6.14)		16.7 (6.53)		11.0 (1.90)	
Mean (SD)	12.8 (4.35)	−2.1 (4.00)	13.0 (4.01)	−3.6 (5.62)	11.0 (3.74)	0.0 (2.90)
Median	12.0	−1.0	13.0	−2.5	10.0	−1.5
Min, Max	7, 28	−13, 6	7, 25	−19, 15	7, 16	−2, 5
95%CI[b)]		−3.0, −1.2		−5.0, −2.3		−3.0, 3.0
投与終了時（LOCF）						
n	97		88		6	
ベースライン mean (SD)[a)]	15.1 (6.32)		17.3 (6.80)		11.0 (1.90)	
Mean (SD)	13.0 (4.58)	−2.1 (4.02)	13.5 (4.64)	−3.8 (6.11)	11.0 (3.74)	0.0 (2.90)
Median	12.0	−1.0	13.0	−3.0	10.0	−1.5
Min, Max	7, 28	−13, 6	7, 33	−19, 15	7, 16	−2, 5
95%CI[b)]		−2.9, −1.3		−5.1, −2.5		−3.0, 3.0

a)　ベースライン以降の Visit では、実測値及びベースライン値の要約統計量は、変化量の要約統計量が得られた被験者について算出した。

b)　平均値の 95% CI は、Student's t 分布に基づいた。

ベースラインは本試験の治験薬初回投与日又は初回投与日前の最後の測定値と定義した。投与終了時（LOCF）とは本試験の事後観察 Visit を除くすべての Visit で最終投与後 7 日間以内に収集されたベースライン後の最後の測定値と定義した。

添付資料 5.3.5.2.09 Table 14.2.1.2 引用

表 2.7.6. 55-8　PANSS サブスケール別スコア（安全性解析対象集団）（続き）

Visit	LUR-LUR N=97		Placebo-LUR N=88		NR-LUR N=6	
	Observed[a)]	Change	Observed[a)]	Change	Observed[a)]	Change
陰性症状スコア						
ベースライン						
n	97		88		6	
Mean (SD)	16.6 (4.75)		17.9 (5.10)		16.7 (3.14)	
Median	17.0		17.0		17.0	
Min, Max	7, 26		9, 33		12, 20	
Week 12						
n	85		68		6	
ベースライン mean (SD)[a)]	16.6 (4.70)		18.1 (5.16)		16.7 (3.14)	
Mean (SD)	15.4 (4.16)	−1.2 (3.06)	16.1 (4.57)	−2.0 (3.80)	15.7 (4.59)	−1.0 (1.90)
Median	15.0	0.0	16.0	−1.0	16.5	−1.0
Min, Max	7, 25	−10, 4	8, 27	−12, 6	10, 20	−4, 1
95%CI[b)]		−1.8, −0.5		−2.9, −1.0		−3.0, 1.0
投与終了時（LOCF）						
n	97		88		6	
ベースライン mean (SD)[a)]	16.6 (4.75)		17.9 (5.10)		16.7 (3.14)	
Mean (SD)	15.4 (4.27)	−1.2 (3.34)	15.9 (4.33)	−2.0 (3.87)	15.7 (4.59)	−1.0 (1.90)
Median	15.0	0.0	16.0	−1.0	16.5	−1.0
Min, Max	7, 25	−11, 8	8, 27	−14, 6	10, 20	−4, 1
95%CI[b)]		−1.9, −0.5		−2.9, −1.2		−3.0, 1.0

a)　ベースライン以降の Visit では、実測値及びベースライン値の要約統計量は、変化量の要約統計量が得られた被験者について算出した。
b)　平均値の 95% CI は、Student's t 分布に基づいた。
ベースラインは本試験の治験薬初回投与日又は初回投与日前の最後の測定値と定義した。投与終了時（LOCF）とは本試験の事後観察 Visit を除くすべての Visit で最終投与後 7 日間以内に収集されたベースライン後の最後の測定値と定義した。
添付資料 5.3.5.2.09 Table 14.2.1.2 引用

表 2.7.6. 55-8　PANSS サブスケール別スコア（安全性解析対象集団）（続き）

Visit	LUR-LUR N=97		Placebo-LUR N=88		NR-LUR N=6	
	Observed[a)]	Change	Observed[a)]	Change	Observed[a)]	Change
総合精神病理スコア						
ベースライン						
n	97		88		6	
Mean (SD)	30.8 (9.64)		34.6 (10.57)		27.8 (5.49)	
Median	29.0		33.5		29.0	
Min, Max	16, 66		17, 55		20, 35	
Week 12						
n	85		68		6	
ベースライン mean (SD)[a)]	30.8 (9.58)		34.3 (10.00)		27.8 (5.49)	
Mean (SD)	27.8 (6.42)	−3.0 (7.03)	28.8 (6.89)	−5.5 (9.00)	29.2 (7.14)	1.3 (3.72)
Median	27.0	0.0	29.5	−4.0	31.5	0.0
Min, Max	16, 48	−22, 11	16, 48	−31, 18	20, 36	−2, 6
95%CI[b)]		−4.6, −1.5		−7.7, −3.3		−2.6, 5.2
投与終了時（LOCF）						
n	97		88		6	
ベースライン mean (SD)[a)]	30.8 (9.64)		34.6 (10.57)		27.8 (5.49)	
Mean (SD)	27.9 (6.77)	−2.9 (7.06)	29.0 (7.44)	−5.6 (8.85)	29.2 (7.14)	1.3 (3.72)
Median	27.0	0.0	29.0	−4.0	31.5	0.0
Min, Max	16, 48	−22, 12	16, 52	−31, 18	20, 36	−2, 6
95%CI[b)]		−4.3, −1.5		−7.5, −3.7		−2.6, 5.2

a)　ベースライン以降の Visit では、実測値及びベースライン値の要約統計量は、変化量の要約統計量が得られた被験者について算出した。
b)　平均値の 95% CI は、Student's t 分布に基づいた。
ベースラインは本試験の治験薬初回投与日又は初回投与日前の最後の測定値と定義した。投与終了時（LOCF）とは本試験の事後観察 Visit を除くすべての Visit で最終投与後 7 日間以内に収集されたベースライン後の最後の測定値と定義した。

添付資料 5.3.5.2.09 Table 14.2.1.2 引用

表 2.7.6. 55-8　PANSS サブスケール別スコア（安全性解析対象集団）（続き）

Visit	LUR-LUR N=97		Placebo-LUR N=88		NR-LUR N=6	
	Observed[a)]	Change	Observed[a)]	Change	Observed[a)]	Change
興奮性スコア						
ベースライン						
n	97		88		6	
Mean (SD)	6.7 (3.24)		8.5 (4.06)		4.8 (0.98)	
Median	6.0		7.5		4.5	
Min, Max	4, 17		4, 18		4, 6	
Week 12						
n	85		68		6	
ベースライン mean (SD)[a)]	6.6 (3.20)		8.2 (3.74)		4.8 (0.98)	
Mean (SD)	5.9 (2.44)	−0.7 (2.11)	6.1 (2.40)	−2.1 (3.43)	4.7 (1.03)	−0.2 (0.41)
Median	5.0	0.0	6.0	−1.0	4.0	0.0
Min, Max	4, 15	−9, 5	4, 15	−12, 8	4, 6	−1, 0
95%CI[b)]		−1.1, −0.2		−2.9, −1.2		−0.6, 0.3
投与終了時（LOCF）						
n	97		88		6	
ベースライン mean (SD)[a)]	6.7 (3.24)		8.5 (4.06)		4.8 (0.98)	
Mean (SD)	6.0 (2.52)	−0.7 (2.21)	6.4 (2.85)	−2.1 (3.77)	4.7 (1.03)	−0.2 (0.41)
Median	5.0	0.0	6.0	−1.0	4.0	0.0
Min, Max	4, 15	−9, 5	4, 19	−13, 8	4, 6	−1, 0
95%CI[b)]		−1.2, −0.3		−2.9, −1.3		−0.6, 0.3

a)　ベースライン以降の Visit では、実測値及びベースライン値の要約統計量は、変化量の要約統計量が得られた被験者について算出した。
b)　平均値の 95% CI は、Student's t 分布に基づいた。
ベースラインは本試験の治験薬初回投与日又は初回投与日前の最後の測定値と定義した。投与終了時（LOCF）とは本試験の事後観察 Visit を除くすべての Visit で最終投与後 7 日間以内に収集されたベースライン後の最後の測定値と定義した。
添付資料 5.3.5.2.09 Table 14.2.1.2 引用

55.3.2 CGI-S スコア

安全性解析対象集団の CGI-S スコアの実測値、ベースラインからの変化量を表 2.7.6. 55-9 に示した。

ベースラインの CGI-S スコアは、LUR-LUR 群 3.22±1.073、NR-LUR 群 2.67±0.516、Placebo-LUR 群 3.63±1.158 であり、MTN-G238 試験でルラシドンを投与されていた被験者がプラセボを投与されていた被験者に比べて低かった。

Week 12 の CGI-S スコアはベースラインから著しく低下した。

Week 12 のベースラインからの変化量は、LUR-LUR 群−0.35±0.909、NR-LUR 群 0.00±0.000、Placebo-LUR 群−0.60±1.174 であり、Placebo-LUR 群の CGI-S スコアがベースラインから最も低下した。

同様に、投与終了時（LOCF）のベースラインからの変化量は、それぞれ−0.39±0.908、0.00±0.000、−0.61±1.208 であり Placebo-LUR 群の CGI-S スコアがベースラインから最も低下した。

表 2.7.6. 55-9　CGI-S スコア（安全性解析対象集団）

Visit	LUR-LUR N=97		Placebo-LUR N=88		NR-LUR N=6	
	Observed[a)]	Change	Observed[a)]	Change	Observed[a)]	Change
ベースライン						
n	97		88		6	
Mean (SD)	3.22 (1.073)		3.63 (1.158)		2.67 (0.516)	
Median	3.00		3.00		3.00	
Min, Max	1.0, 6.0		1.0, 6.0		2.0, 3.0	
Week 12						
n	85		68		6	
ベースライン mean (SD)[a)]	3.18 (1.049)		3.57 (1.124)		2.67 (0.516)	
Mean (SD)	2.82 (0.727)	−0.35 (0.909)	2.97 (0.846)	−0.60 (1.174)	2.67 (0.516)	0.00 (0.000)
Median	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00
Min, Max	1.0, 5.0	−3.0, 2.0	1.0, 6.0	−4.0, 3.0	2.0, 3.0	0.0, 0.0
95%CI[b)]		−0.55, −0.16		−0.89, −0.32		NE
投与終了時（LOCF）						
n	97		88		6	
ベースライン mean (SD)[a)]	3.22 (1.073)		3.63 (1.158)		2.67 (0.516)	
Mean (SD)	2.82 (0.777)	−0.39 (0.908)	3.01 (0.864)	−0.61 (1.208)	2.67 (0.516)	0.00 (0.000)
Median	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00
Min, Max	1.0, 5.0	−3.0, 2.0	1.0, 6.0	−4.0, 3.0	2.0, 3.0	0.0, 0.0
95%CI[b)]		−0.57, −0.21		−0.87, −0.36		NE

a)　ベースライン以降の Visit では、実測値及びベースライン値の要約統計量は、変化量の要約統計量が得られた被験者について算出した。

b)　平均値の 95% CI は、Student's t 分布に基づいた。

ベースラインは本試験の治験薬初回投与日又は初回投与日前の最後の測定値と定義した。投与終了時（LOCF）とは本試験の事後観察 Visit を除くすべての Visit で最終投与後 7 日間以内に収集されたベースライン後の最後の測定値と定義した。

NE=評価不能

添付資料 5.3.5.2.09 Table 11 引用

55.4 安全性

55.4.1 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

MTN-G238 試験から本試験に移行し、治験薬を 1 回以上投与された 191 名の被験者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. 55-10 に示した。

有害事象は LUR-LUR 群では 34.0%（33/97 名）に、Placebo-LUR 群では 43.2%（38/88 名）に、NR-LUR 群では 16.7%（1/6 名）に発現した。死亡は報告されなかった。副作用は LUR-LUR 群では 19.6%（19/97 名）、Placebo-LUR 群では 21.6%（19/88 名）に発現し、NR-LUR 群では報告されなかった。重篤な有害事象は LUR-LUR 群 2 名（2.1%）及び Placebo-LUR 群 11 名（12.5%）に発現した。中止に至った有害事象は LUR-LUR 群 3 名（3.1%）及び Placebo-LUR 群 4 名（4.5%）に発現した。

表 2.7.6. 55-10　有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	LUR-LUR N=97	Placebo-LUR N=88	NR-LUR N=6
有害事象	33 (34.0)	38 (43.2)	1 (16.7)
死亡	0	0	0
副作用	19 (19.6)	19 (21.6)	0
重篤な有害事象	2 (2.1)	11 (12.5)	0
中止に至った有害事象	3 (3.1)	4 (4.5)	0
錐体外路系有害事象	4 (4.1)	6 (6.8)	0

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.2.09 Table 15、Table 19 引用

(2) 有害事象

有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6. 55-11 及び表 2.7.6. 55-12 に示した。

発現割合が高かった有害事象は、LUR-LUR 群では統合失調症（7.2%）、鼻咽頭炎、アカシジア及び精神病性障害（各 4.1%）、歯痛、頭痛及び不安（各 3.1%）、Placebo-LUR 群では統合失調症（8.0%）、アカシジア（6.8%）、悪心、精神病性障害、不眠症及び口腔咽頭痛（3.4%）であった。NR-LUR 群では不眠症（16.7%）のみ発現した。

表 2.7.6. 55-11　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		Placebo-LUR		NR-LUR	
	N=97		N=88		N=6	
PT	n	%	n	%	n	%
合計	33	34.0	38	43.2	1	16.7
血液およびリンパ系障害	1	1.0	0		0	
汎血球減少症	1	1.0	0		0	
心臓障害	0		2	2.3	0	
心房粗動	0		1	1.1	0	
頻脈	0		1	1.1	0	
胃腸障害	7	7.2	12	13.6	0	
下痢	2	2.1	2	2.3	0	
悪心	1	1.0	3	3.4	0	
口内乾燥	2	2.1	1	1.1	0	
歯痛	3	3.1	0		0	
嘔吐	0		2	2.3	0	
腹部不快感	0		1	1.1	0	
上腹部痛	0		1	1.1	0	
便秘	0		1	1.1	0	
消化不良	0		1	1.1	0	
胃炎	1	1.0	0		0	
胃食道逆流性疾患	0		1	1.1	0	
歯肉痛	1	1.0	0		0	
歯肉炎	1	1.0	0		0	
直腸出血	0		1	1.1	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1.0	4	4.5	0	
胸痛	0		1	1.1	0	
薬効低下	0		1	1.1	0	
易刺激性	1	1.0	0		0	
発熱	0		1	1.1	0	
脊椎痛	0		1	1.1	0	
肝胆道系障害	0		1	1.1	0	
肝腫大	0		1	1.1	0	
免疫系障害	0		1	1.1	0	
サルコイドーシス	0		1	1.1	0	

表 2.7.6. 55-11　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		Placebo-LUR		NR-LUR	
	N=97		N=88		N=6	
PT	n	%	n	%	n	%
合計	33	34.0	38	43.2	1	16.7
感染症および寄生虫症	9	9.3	9	10.2	0	
鼻咽頭炎	4	4.1	1	1.1	0	
気管支炎	1	1.0	0		0	
耳感染	0		1	1.1	0	
毛包炎	0		1	1.1	0	
せつ	0		1	1.1	0	
泌尿生殖器感染	1	1.0	0		0	
歯肉感染	1	1.0	0		0	
Ｂ型肝炎	0		1	1.1	0	
喉頭炎	0		1	1.1	0	
骨盤内炎症性疾患	1	1.0	0		0	
百日咳	0		1	1.1	0	
肺炎	0		1	1.1	0	
副鼻腔炎	0		1	1.1	0	
歯感染	1	1.0	0		0	
尿路感染	0		1	1.1	0	
細菌性膣炎	1	1.0	0		0	
ウイルス性上気道感染	0		1	1.1	0	
傷害、中毒および処置合併症	1	1.0	3	3.4	0	
歯牙破折	1	1.0	1	1.1	0	
足関節部骨折	0		1	1.1	0	
擦過傷	0		1	1.1	0	
臨床検査	3	3.1	6	6.8	0	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0		2	2.3	0	
体重増加	0		2	2.3	0	
血中ビリルビン増加	1	1.0	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1.0	0		0	
血中ブドウ糖増加	1	1.0	0		0	
血圧上昇	0		1	1.1	0	

表 2.7.6. 55-11　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		Placebo-LUR		NR-LUR	
	N=97		N=88		N=6	
PT	n	%	n	%	n	%
合計	33	34.0	38	43.2	1	16.7
血中プロラクチン増加	0		1	1.1	0	
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0		1	1.1	0	
尿中ブドウ糖	1	1.0	0		0	
代謝および栄養障害	2	2.1	1	1.1	0	
2 型糖尿病	1	1.0	1	1.1	0	
低カリウム血症	1	1.0	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	2	2.1	1	1.1	0	
関節痛	1	1.0	1	1.1	0	
背部痛	1	1.0	0		0	
筋骨格痛	1	1.0	0		0	
神経系障害	9	9.3	10	11.4	0	
アカシジア	4	4.1	6	6.8	0	
頭痛	3	3.1	1	1.1	0	
振戦	1	1.0	1	1.1	0	
ジスキネジー	1	1.0	0		0	
副鼻腔炎に伴う頭痛	0		1	1.1	0	
傾眠	0		1	1.1	0	
遅発性ジスキネジー	0		1	1.1	0	
緊張性頭痛	1	1.0	0		0	
精神障害	13	13.4	16	18.2	1	16.7
統合失調症	7	7.2	7	8.0	0	
精神病性障害	4	4.1	3	3.4	0	
不安	3	3.1	1	1.1	0	
不眠症	0		3	3.4	1	16.7
激越	0		2	2.3	0	
うつ病	2	2.1	0		0	
異常な夢	1	1.0	0		0	
薬物乱用	0		1	1.1	0	
幻聴	1	1.0	0		0	

表 2.7.6. 55-11　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		Placebo-LUR		NR-LUR	
	N=97		N=88		N=6	
PT	n	%	n	%	n	%
合計	33	34.0	38	43.2	1	16.7
リビドー減退	0		1	1.1	0	
パニック発作	0		1	1.1	0	
妄想症	1	1.0	0		0	
緊張	0		1	1.1	0	
腎および尿路障害	0		1	1.1	0	
腎嚢胞	0		1	1.1	0	
生殖系および乳房障害	1	1.0	1	1.1	0	
月経困難症	1	1.0	0		0	
勃起不全	0		1	1.1	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		3	3.4	0	
口腔咽頭痛	0		3	3.4	0	
咳嗽	0		1	1.1	0	
皮膚および皮下組織障害	1	1.0	2	2.3	0	
皮膚嚢腫	0		1	1.1	0	
そう痒症	0		1	1.1	0	
発疹	1	1.0	0		0	
血管障害	1	1.0	2	2.3	0	
高血圧	1	1.0	2	2.3	0	
低血圧	0		1	1.1	0	

MedDRA/J ver. 15.0
添付資料 5.3.5.2.09 Table 14.3.1.2 引用

表 2.7.6. 55-12　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		Placebo-LUR		NR-LUR	
	N=97		N=88		N=6	
PT	n	%	n	%	n	%
合計	19	19.6	19	21.6	0	
血液およびリンパ系障害	1	1.0	0		0	
汎血球減少症	1	1.0	0		0	
心臓障害	0		1	1.1	0	
頻脈	0		1	1.1	0	
胃腸障害	3	3.1	5	5.7	0	
便秘	0		1	1.1	0	
下痢	1	1.0	1	1.1	0	
口内乾燥	1	1.0	1	1.1	0	
胃炎	1	1.0	0		0	
悪心	0		2	2.3	0	
嘔吐	0		2	2.3	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1.0	1	1.1	0	
薬効低下	0		1	1.1	0	
易刺激性	1	1.0	0		0	
肝胆道系障害	0		1	1.1	0	
肝腫大	0		1	1.1	0	
臨床検査	3	3.1	3	3.4	0	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0		1	1.1	0	
血中ビリルビン増加	1	1.0	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1.0	0		0	
血中ブドウ糖増加	1	1.0	0		0	
血中プロラクチン増加	0		1	1.1	0	
体重増加	0		1	1.1	0	
代謝および栄養障害	1	1.0	1	1.1	0	
２型糖尿病	1	1.0	1	1.1	0	
神経系障害	6	6.2	8	9.1	0	
アカシジア	4	4.1	6	6.8	0	
ジスキネジー	1	1.0	0		0	
傾眠	0		1	1.1	0	

表 2.7.6. 55-12　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		Placebo-LUR		NR-LUR	
	N=97		N=88		N=6	
PT	n	%	n	%	n	%
合計	19	19.6	19	21.6	0	
遅発性ジスキネジー	0		1	1.1	0	
緊張性頭痛	1	1.0	0		0	
振戦	1	1.0	1	1.1	0	
精神障害	9	9.3	5	5.7	0	
異常な夢	1	1.0	0		0	
激越	0		1	1.1	0	
不安	2	2.1	0		0	
幻聴	1	1.0	0		0	
不眠症	0		2	2.3	0	
リビドー減退	0		1	1.1	0	
妄想症	1	1.0	0		0	
精神病性障害	2	2.1	0		0	
統合失調症	4	4.1	2	2.3	0	
緊張	0		1	1.1	0	
腎および尿路障害	0		1	1.1	0	
腎嚢胞	0		1	1.1	0	
生殖系および乳房障害	0		1	1.1	0	
勃起不全	0		1	1.1	0	

MedDRA/J ver. 15.0
添付資料 5.3.5.2.09 Table 14.3.1.8 引用

(3) 死亡

死亡は報告されなかった。

(4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、LUR-LUR 群 2 名（2.1%）、Placebo-LUR 群 11 名（12.5%）に発現した。詳細を 2.7.6 別添に示した。

表 2.7.6. 55-13　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

被験者番号	発現時用量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日 a)	関連性
LUR-LUR 群					
[redacted]	LUR 80 mg	男/5[redacted]歳	統合失調症	66 日（投与終了後 1 日目）	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	女/5[redacted]歳	精神病性障害	93 日（投与終了後 9 日目）	関連なし
Placebo-LUR 群					
[redacted]	LUR 80 mg	女/3[redacted]歳	統合失調症	43 日（投与終了後 1 日目）	関連なし
[redacted]	LUR 40 mg	男/2[redacted]歳	精神病性障害	70 日	多分関連なし
[redacted]	LUR 40 mg	女/5[redacted]歳	精神病性障害	1 日	多分関連なし
	LUR 40 mg		精神病性障害	82 日（投与終了後 1 日目）	多分関連なし
[redacted]	LUR 40 mg	男/4[redacted]歳	統合失調症	1 日	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	女/6[redacted]歳	低血圧	79 日	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	男/4[redacted]歳	統合失調症	28 日（投与終了後 1 日目）	関連あるかもしれない
[redacted]	LUR 80 mg	女/4[redacted]歳	肺炎	10 日	関連なし
	LUR 80 mg		統合失調症	51 日（投与終了後 1 日目）	多分関連なし
[redacted]	LUR 40 mg	男/5[redacted]歳	胸痛	13 日	関連なし
[redacted]	LUR 80 mg	男/2[redacted]歳	心房粗動	36 日	関連なし
[redacted]	LUR 40 mg	男/2[redacted]歳	統合失調症	1 日	関連あり
[redacted]	LUR 80 mg	男/2[redacted]歳	精神病性障害	59 日	多分関連なし

a)　投与開始日を 1 日目とした。
添付資料 5.3.5.2.09 Table 14.3.2.2 引用

55.4.2 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. 55-14 に示した。

投与終了時（LOCF）のプロラクチンは、LUR-LUR 群の男性ではベースラインから著しい変化はなく、女性ではベースラインから低下した。Placebo-LUR 群では男性及び女性共にベースラインから増加した。

表 2.7.6. 55-14　プロラクチン（ng/mL）の推移（LOCF）（安全性解析対象集団）

	LUR-LUR N=97	Placebo-LUR N=88	NR-LUR N=6
男性			
投与終了時（LOCF）, n	56	47	4
ベースライン Mean (SD) [a)]	9.151 (7.2771)	8.980 (8.6179)	14.955 (8.6495)
ベースラインからの変化量 Mean (SD)	−0.021 (5.5364)	2.996 (10.8723)	6.660 (9.7320)
ベースラインからの変化量 Median	0.165	0.920	4.200
Min, Max	−20.21, 16.21	−13.14, 66.75	−1.02, 19.26
女性			
投与終了時（LOCF）, n	40	33	2
ベースライン Mean (SD) [a)]	19.227 (24.5786)	10.150 (6.2374)	30.885 (21.9415)
ベースラインからの変化量 Mean (SD)	−2.393 (11.4384)	4.015 (13.5970)	−12.325 (6.2013)
ベースラインからの変化量 Median	−0.150	0.720	−12.325
Min, Max	−58.38, 12.22	−16.21, 64.29	−16.71, −7.94
合計			
投与終了時（LOCF）, n	96	80	6
ベースライン Mean (SD) [a)]	13.349 (17.4240)	9.463 (7.7033)	20.265 (14.4515)
ベースラインからの変化量 Mean (SD)	−1.009 (8.5347)	3.417 (11.9988)	0.332 (12.6741)
ベースラインからの変化量 Median	0.165	0.895	−1.015
Min, Max	−58.38, 16.21	−16.21, 66.75	−16.71, 19.26

SD：標準偏差

a) 投与終了時（LOCF）では、実測値及びベースライン値の要約統計量は、変化量の要約統計量が得られた被験者から算出した。

ベースラインは、継続長期試験の初回投与日又は初回投与日前の最後の測定値と定義した。

投与終了時（LOCF）は継続長期試験の事後観察 Visit を除くすべての Visit の最終投与後 7 日以内に収集されたベースライン後の最後の測定値と定義した。

添付資料 5.3.5.2.09 Table 24 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 及び空腹時血糖及び脂質代謝に関連するトリグリセリド及び総コレステロールを含め、特に変動はみられなかった。その他の臨床検査パラメータについても臨床的に意味のある変動はみられなかった。

心電図ではルラシドンと心電図異常の関連性は認められなかった。いずれの投与群でも

QTc（QTcB 又は QTcF）が 500 msec を超えた被験者はいなかった。

また、バイタルサイン及びその他の項目については、特に変動はみられなかった。

錐体外路症状の指標である BAS、AIMS、SAS について、運動障害の兆候又は症状の変化はないか、軽度であった。

C-SSRS による評価の結果、ベースライン以降に自殺念慮が認められた被験者は LUR-LUR 群 1 名（1.0%）、Placebo-LUR 群 5 名（5.7%）であった。ベースライン以降に自殺行為が認められた被験者はいずれの群でもいなかった。治験期間中、自殺した被験者はなかった。

55.5 まとめ

MTN-G238 試験に参加した統合失調症の患者を対象として、ルラシドン 40 又は 80 mg/日（漸増漸減）を長期間（12 週間）投与した。ルラシドンは統合失調症に有効で、安全性には大きな問題がなく忍容性が認められた。