56. 海外 P3（Pearl safety）サブスタディ（LTS-G237 サブスタディ）

参考資料 5.3.5.1.08-C-S

本試験は LTS-G237 試験（コア試験）の被験者のうち、治験依頼者が指定した米国の実施医療機関で、認知機能の評価に同意が得られた被験者を対象に実施された認知機能評価サブスタディである。

56.1 試験方法

本試験の試験方法の概略を以下に示した（コア試験の試験方法は 2.7.6.39.1 項参照）。

試験の目的

主要目的：

- 臨床的に安定な統合失調症の患者にルラシドンを 6 ヵ月以上投与したときの認知機能障害の改善効果を評価するため、MCCB composite スコア及び UPSA-B total スコアの変化量を用いてリスペリドンと比較する。

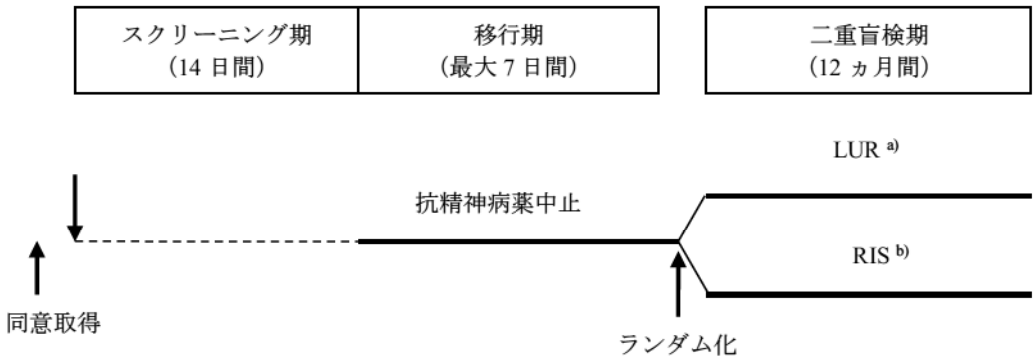
副次目的：

- ルラシドンを 6 ヵ月以上投与したときの認知能力の改善を評価するため、7 項目の MCCB domain スコアの変化量を用いてリスペリドンと比較する。
- ルラシドンを 6 ヵ月以上投与したときの認知機能の改善を評価するため、CAI composite スコアの変化量を用いてリスペリドンと比較する。

試験デザイン

多施設共同、二重盲検、ランダム化、並行群間比較

図 2.7.6 56-1　治験のフローチャート



a)　二重盲検期の投与開始日を Day 1 とした。ルラシドン群では、Day 1～7 に 80 mg/日を投与し、その後は 40～120 mg/日を投与した。
b)　リスペリドン群では、Day 1～2 に 2 mg/日を投与し、Day 3 に 4 mg/日に増量、Day 8 から 2～6 mg/日を投与した。

(1)　移行期（Day −6～0）

最大 7 日間かけて抗精神病薬を中止した。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)　二重盲検期

二重盲検下で、ルラシドン又はリスペリドンを 12 ヵ月間経口投与した。ルラシドン群では、Day 1～7 に 80 mg/日を投与し、その後は 40～120 mg/日を投与した。リスペリドン群では、Day 1～2 に 2 mg/日を投与し、Day 3 に 4 mg/日に増量、Day 8 から 2～6 mg/日を投与した。

対象

コア試験の被験者である臨床的に安定な統合失調症の外来患者のうち、治験依頼者が指定した米国の実施医療機関の被験者

【選択基準】

コア試験の選択基準参照（2.7.6.39.1 試験方法 対象【選択基準】）

本試験ではコア試験の選択基準 2)のうち、統合失調症と診断された者に限定した。

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

【除外基準】

コア試験の除外基準参照（2.7.6.39.1 試験方法 対象【除外基準】）

【認知機能評価サブスタディの除外基準】

1) スクリーニング検査の DXA スキャンで初めて骨粗鬆症と診断された者は、一次診療医又は専門医に骨粗鬆症の治療の選択肢及び抗精神薬使用に関する問題について助言を得るまで本試験に参加できないこととした。
2) 骨密度に影響を及ぼす可能性のある以下の薬剤を指定期間以内で使用している者
   - 経口避妊薬（3 ヵ月）
   - ホルモン補充療法（3 ヵ月）
   - 甲状腺補給剤（3 ヵ月）
   - カルシトニン（3 ヵ月）
   - フォサマック®又は他のビスホスフォネート（1 年）
   - ラロキシフェン（1 年）
3) スクリーニング検査前 30 日以内にハロペリドール 10 mg/日超又は他の定型抗精神病薬（相当量）を投与されていた者

目標被験者数

コア試験の目標被験者数である合計 600 名（ルラシドン群 400 名、リスペリドン群 200 名）のうち、治験依頼者が指定した米国の実施医療機関の被験者数

治験薬

コア試験の治験薬参照（2.7.6.39.1 試験方法 治験薬）

用法・用量

コア試験の用法・用量参照（2.7.6.39.1 試験方法 用法・用量）

併用治療

コア試験の併用治療参照（2.7.6.39.1 試験方法 併用治療）

観察、検査項目及び実施時期

(1) **有効性**

- MCCB：7 つの認知機能領域を 10 のテストで評価した。
- UPSA-B：2 項目の日常生活技能を 0～20 の 21 段階で評価した。
- CAI：10 項目の認知機能を 7 段階で評価した。
- PANSS：30 項目の精神症状の重症度を 1～7 の 7 段階で評価した。
- CGI-S：精神疾患の重症度を 1～7 の 7 段階で評価した。

- MADRS：10 項目のうつ症状の重症度を 0～6 の 7 段階で評価した。

(2) 安全性

コア試験の安全性評価参照（2.7.6.39.1 試験方法 観察、検査項目及び実施時期(2)安全性）

表 2.7.6 56-1　調査、観察、検査項目及び時期

	スクリーニング期	移行期	二重盲検投与期														
			BL[a]	維持期													
治験タイムライン[b]	−20〜−7d	−6〜−1d	0d	7d	21d	6w	9w	3m	4m	5m	6m	7m	8m	9m	10m	11m	12m[c]
Visit 番号[d]	1	2[e]	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
同意取得	X																
選択基準／除外基準	X	X	X														
同意取得（遺伝子検査）	X																
前治療抗精神病薬の漸減／中止[f]		X															
投与ランダム化			X														
治験薬の処方			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[c]
治験薬の管理				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
電話連絡（安全性）[g]					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
既往歴	X																
精神科既往歴	X																
DSM-IV 診断	X																
MINI-Plus[h]	X																
診察	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
前治療薬評価	X																
併用薬評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血清中 FSH[i]	X																
血清中 β-hCG[j]	X																
バイタルサイン（BMI を含む）[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重[l]	X		X			X		X			X			X			X
身長	X																X

表 2.7.6 56-1　調査、観察、検査項目及び時期（続き）

治験タイムライン [b]	スクリーニング検査	移行期	二重盲検投与期														
			BL[a]	維持期													
Visit 番号 [d]	−20〜−7d	−6〜−1d	0d	7d	21d	6w	9w	3m	4m	5m	6m	7m	8m	9m	10m	11m	12m[c]
	1	2[e]	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
ウエスト周囲径測定			X								X						X
血液学的、血液生化学及び尿検査	X		X			X		X			X			X			X
血清中 TSH	X																
血清中プロラクチン [m]	X		X			X		X			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血液及び尿検体採取 [m]	X		X								X			X			X
I 型コラーゲンの C-テロペプチド測定用採血			X														X
ビタミン D 測定用採血			X														X
テストステロン測定用採血（男性）[n]			X			X		X			X						X
脂質プロファイル、空腹時血糖及び HbA1c 測定用採血 [o]	X		X					X			X			X			X
遺伝子分析用血液検体採取	X																
LUR 薬物動態解析用採血 [p]				X		X					X						X
尿中 β-hCG[q]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿中薬物検査	X		X				X				X			X			X
月経周期日記収集（Visit 1 での月経歴）	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図 [r]	X		X[s]	X		X					X						X
サブグループ心電図 [r]	X		X[s,t]	X		X		X			X			X			X
評価参加予定			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

表 2.7.6 56-1　調査、観察、検査項目及び時期（続き）

	スクリーニング検査	移行期	二重盲検投与期														
			BL[a]	維持期													
治験タイムライン[b]	−20〜−7d	−6〜−1d	0d	7d	21d	6w	9w	3m	4m	5m	6m	7m	8m	9m	10m	11m	12m[c]
Visit 番号[d]	1	2[e]	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
AIMS	X		X	X	X	X		X			X			X			X
SAS	X		X	X	X	X		X			X			X			X
PANSS	X		X	X	X	X		X			X			X			X
CGI-S	X		X	X	X	X		X			X			X			X
MADRS	X		X			X		X			X			X			X
C-SSRS			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
認知機能評価サブスタディ（治験依頼者が指定した米国の実施医療機関）																	
同意取得[u]	X																
DXA[u),v)]	X										X						X
眼検査[u),v)]	X										X						X
UPSA-B[u),w)]			X			X		X			X						X
MCCB[u),w),x),y)]	X		X			X		X			X						
CAI[u),w),z)]			X			X		X			X						X

a) BL：ベースライン、この Visit は移行期の最終日とした。治験薬投与は Day 1 から開始した。

b) d：day、w：week、m：month、Visits 8~17 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。

c) 二重盲検期を完了するために、被験者は 365 日以上の治験薬投与（ランダム化後）を完了することとした［Visit 17 の日付は Visit 3 の日付の 1 年（365 日）以上後の日付となる］。被験者が確実に 365 日の治験薬投与を完了するように、Visit 16 以降、（必要ならば）規定外の来院を追加することとした。有害事象及び重篤な有害事象のモニタリングのため、治験薬最終投与の 12〜16 日後、継続投与試験へ移行しなかったすべての被験者に電話で連絡することとした（追跡調査期 Visit）。継続投与試験では、3 日間の以降期後、Month 12（Visit 17）終了時に開始することとした。継続投与試験へ移行した被験者には、Visit 17 に少なくとも次回 Visit 日（Visit 18、Month 13）までに必要な十分量の継続投与試験用治験薬（3 日間のプラセボパックを含む）を配付することとした。

d) 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 17 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。

e) Visit 2 は移行期開始時とし、治験担当医師の判断により電話連絡又は来院とした。電話連絡の場合は、尿検査、バイタルサイン及び体重測定は実施しなかった。治験担当医師の判断により、移行期中に最大 7 日間、被験者の入院を可能とした。

f) 移行期及び Day 0～7 の期間中、治験担当医師は、安全性の懸念に対処するため、予定日以外に来院するよう被験者に要請できることとした。これらの来院の頻度は、医学的必要性に基づいて治験担当医師が判断することとした。これらの期間中の体系的な監視（短期間の入院など）はメディカルモニターの承認を受けることとした。

g) 電話連絡は月 1 回の Visit 間に週に 1 回、実施した。

h) MINI-Plus は、適応集団を診察した経験が 2 年以上あり、精神保健分野での修士号以上を有する者によって行われた。

i) 適用される場合、選択基準に基づく閉経後状態を確認するために血清 FSH を実施した。

j) 血清 ß-hCG 検体は、妊娠可能な女性からのみ採取し、投与前に陰性を確認した。

k) 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。

l) Visit 3、6、8、11、14 及び 17 に、空腹時採血後、体重を測定した。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、規定外の来院を追加することとした。

m) スクリーニング検査時（Visit 1）を除いて、プロラクチンは盲検下で扱った（治験実施計画書に記述されている場合を除く）。

n) 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。

o) スクリーニング検査時（Visit 1）には採血のための絶食は行わなかったが、Visit 3（Day 0）、Visit 8（Week 12）、Visit 11（Month 6）、Visit 14（Month 9）及び Visit 17（Month 12）には、被験者は空腹状態で来院することとした。

p) これらの Visit は朝とし、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。以下の Visit 時及び測定時点で、ルラシドンの母集団薬物動態解析用の採血を行った。

Visit 4（Day 7）：治験薬投与後 1～3 時間以内に 1 回採血
Visit 6（Week 6）：治験薬投与後 4～6 時間以内に 1 回採血（絶食せずに来院）
Visit 11（Month 6）：治験薬投与後 1～3 時間以内に 1 回採血
Visit 17（Month 12）：治験薬投与後 4～6 時間以内に 1 回採血

これらはすべて摂食状態で採血した。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。

q) 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。

r) すべての被験者で標準 12 誘導心電図を Visits 1、3、4、6、11 及び 17 に実施した。心電図は、治験薬投与の約 4 時間後、安静時に実施した。ただし、ベースラインの心電図（Day 0、Visit 3）は治験薬投与前に実施した。心電図サブグループの被験者では、標準 12 誘導心電図を Visits 1、3、4、6、8、11、14 及び 17 に実施した。心臓事象が疑われた時点でも心電図を実施した。

s) ベースライン（Day 0）の心電図は、当該日の治験薬投与前に実施した。

t) 心電図サブグループのみ Visit 3 に心電図を 3 回実施した。3 回実施時の個々の心電図測定は、約 2～6 分間隔で実施した。

u) 治験依頼者により指定された実施医療機関で実施した。

v) Visit の 1 週間以内に実施可能とした。ランダム化前に実施することとした。DXA は治験依頼者により指定された実施医療機関で実施した。尿 ß-hCG 検査陰性は DXA 前に確認することとした。

w) Visit 11（6 ヵ月）の時点又はそれ以前に試験を中止した場合、直近の MCCB、UPSA-B 及び CAI の評価から 2 週間以上経過して試験中止となった場合に限り、

MCCB、UPSA-B 及び CAI の評価は早期中止 Visit で完了することとした。

x) MCCB：カテゴリー流暢性、統合失調症認知機能簡易評価尺度（BACS）－符号課題、トレイルメイキングテスト:パート（TMT）A、語音整列（LNS）、ウエクスラー記憶検査（WMS）第 3 版－視覚性記憶範囲、ホプキンス言語学習テスト改訂版（HVLT-R）、簡易視空間記憶テスト改訂版（BVMT-R）、神経心理学評価バッテリー（NAB）－迷路、マイヤー・サロヴェイ・カルーソー感情知能テスト（MSCEIT）－感情の管理、持続的注意集中検査（CPT）

y) スクリーニング検査（Visit 1）及びベースライン（Visit 3）の MCCB 評価の間隔は 4 日間以上 21 日未満とした。

z) CAI 評価は MCCB 及び UPSA-B 評価前に実施することとした。

表中略号

DSM-IV：Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- IV、MINI：Mini-international neuropsychiatric interview、FSH：Follicle-stimulating hormone、
β-hCG：Beta-subunit of human chorionic gonadotropin、TSH：Thyroid-stimulating hormone、HbA1c：Glycosylated hemoglobin、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

- MCCB composite スコアのベースラインからの変化量
- UPSA-B total スコアのベースラインからの変化量
- MCCB domain スコアのベースラインからの変化量
- CAI composite スコアのベースラインからの変化量
- 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

(2) 安全性

コア試験の安全性評価項目参照（2.7.6.39.1 試験方法 評価項目(2)安全性）

解析方法

(1) 解析対象集団

1) 有効性解析対象集団

認知機能評価サブスタディ Intent-to-treat（ITT）集団：認知機能評価サブスタディの被験者で、ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン評価とベースライン以降（Month 6 まで）の MCCB composite スコア及び UPSA-B total スコアがある被験者集団。主要な有効性解析対象集団とした。

Per Protocol（PP）集団：認知機能評価サブスタディ ITT 解析対象集団から治験実施計画書からの逸脱を認めた被験者を除いた被験者集団

2) 安全性解析対象集団

認知機能評価サブスタディでは安全性解析対象集団を設定せず、有害事象の頻度集計には認知機能評価サブスタディ ITT 解析対象集団を用いた。

(2) 有効性評価項目

主要な解析として、ベースライン、Week 6、Week 12 及び Month 6 の MCCB composite スコア及び UPSA-B total スコア（Month 12 も含む）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評価時期、実施医療機関、及び投与群と評価時期の交互作用を含めた。

感度分析として、各 Visit 及び Month 6 の投与終了時（LOCF）の MCCB composite スコア、UPSA-B total スコア［Month 12 の投与終了時（LOCF）も含む］、MCCB domain スコア、CAI composite スコア［Month 12 の投与終了時（LOCF）も含む］のベースラインからの変化量は、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。

各 Visit の PANSS 合計スコア、PANSS サブスケール別スコア及び CGI-S スコアの実測値

について、MMRM を用いて解析した。MMRM モデルには固定効果として評価時期、実施医療機関、及び投与群と評価時期の交互作用を含めた。

(3) 安全性評価項目

認知機能評価サブスタディ ITT 解析対象集団を対象に安全性評価項目の解析を行った。

コア試験の安全性評価項目の解析方法参照（2.7.6.39.1 試験方法 解析方法(3)安全性評価項目）

(4) 有意水準及び多重性の調整

有意水準は両側 5%とした。安全性及び有効性副次的評価項目の多重性の調整は行わなかった。

認知機能評価サブスタディの 2 つの主要評価項目（MCCB composite スコア及び UPSA-B total スコア）の仮説を以下の事前に規定した順に固定順検定手順を適用して検定した。

仮説 F1 の検定：6 ヵ月後の MCCB composite スコアの改善についてルラシドンは有意水準 5%でリスペリドンより優れている。

仮説 F1 が有意であった場合に限り、仮説 F2 を検定した。: 6 ヵ月後の UPSA-B total スコアの改善についてルラシドンは有意水準 5%でリスペリドンより優れている。

実施国及び実施医療機関

米国の 29 医療機関

試験期間

2008 年 3 月～2010 年 7 月

56.2 治験対象被験者

56.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6 56-2 に示した。認知機能評価サブスタディでは合計 323 名がルラシドン群（220 名）、リスペリドン群（103 名）のいずれかに割り付けられた。Month 6 及び Month 12（二重盲検期終了時）を完了した被験者はルラシドン群でそれぞれ 89 名（40%）及び 58 名（26%）、リスペリドン群でそれぞれ 54 名（52%）及び 39 名（38%）であった。ルラシドン群の 58 名（26%）及びリスペリドン群の 39 名（38%）が継続長期試験（LTSE-G237）への移行に適格であったが、そのうちルラシドン群 51 名（88%）及びリスペリドン群 32 名（82%）が LTSE-G237 試験へ移行した。

表 2.7.6 56-2　被験者の内訳

		LUR	RIS
ランダム化（認知機能評価サブスタディ）		220	103
Month 6			
Month 6 完了		89 (40)	54 (52)
中止		131 (60)	49 (48)
中止理由	有効性の欠如	13 (6)	6 (6)
	有害事象	37 (17)	6 (6)
	追跡不能	27 (12)	13 (13)
	治験実施計画書からの逸脱	16 (7)	8 (8)
	同意撤回	27 (12)	13 (13)
	管理上の理由	11 (5)	3 (3)
Month 12			
Month 12 完了		58 (26)	39 (38)
中止		162 (74)	64 (62)
中止理由	有効性の欠如	16 (7)	7 (7)
	有害事象	43 (20)	9 (9)
	追跡不能	36 (16)	16 (16)
	治験実施計画書からの逸脱	19 (9)	10 (10)
	同意撤回	36 (16)	18 (17)
	管理上の理由	12 (5)	4 (4)

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.08-c Table 9 引用

56.2.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6 56-3 に示した。認知機能評価サブスタディ ITT 解析対象集団は 242 名であり、その内訳はルラシドン群 164 名、リスペリドン群 78 名であった。治験実施計画書からの逸脱を認めた合計 66 名を除く 176 名（ルラシドン群 118 名、リスペリ

ドン群 58 名）が PP 集団に含まれた。

表 2.7.6 56-3　解析対象集団の内訳

	LUR N=220	RIS N=103
ITT	164 (75)	78 (76)
PP	118 (54)	58 (56)

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.08-c Section 11.1 引用

56.2.3 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 56-4 に、他の基準値の特性を表 2.7.6 56-5 に示した。男性 172 名（71%）、女性 70 名（29%）であった。

表 2.7.6 56-4　人口統計学的特性（認知機能評価サブスタディ ITT）

		LUR N=164	RIS N=78
	n	164	78
性別	男	117 (71)	55 (71)
	女	47 (29)	23 (29)
年齢（歳）	55≤	18 (11)	5 (6)
	65≤	0	0
	Mean	43.1	42.0
	SD	10.3	10.7
	Min	18	18
	Median	45.0	45.0
	Max	63	56
体重（kg）	n	164	78
	Mean	87.58	86.09
	SD	17.45	16.42
	Min	54.4	55.6
	Median	86.05	83.66
	Max	144.2	124.3
BMI	n	164	78
	Mean	29.17	28.66
	SD	5.32	5.46
	Min	18.8	18.6
	Median	28.90	28.35
	Max	42.9	39.9
人種	n	164	78
	American Indian or Native Alaskan	1 (< 1)	1 (1)
	Asian	1 (< 1)	0
	Black or African American	111 (68)	43 (55)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (< 1)	1 (1)
	White	42 (26)	29 (37)
	Other	8 (5)	4 (5)

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.08-c Table 11、Table 33、Table 14.2.3.4.1 引用

表 2.7.6 56-5　他の基準値の特性（認知機能評価サブスタディ ITT）

		LUR N=164	RIS N=78
病型（DSM-IV）	n	164	78
	解体型	2 (1)	2 (3)
	緊張型	0	0
	妄想型	146 (89)	73 (94)
	残遺型	5 (3)	1 (1)
	統合失調感情障害	0	0
	鑑別不能型	11 (7)	2 (3)
統合失調症又は統合失調感情障害の初発年齢（歳）	n	164	78
	Mean	24.8	22.6
	SD	10.0	9.4
	Min	5	7
	Median	23.0	21.0
	Max	57	49
統合失調症又は統合失調感情障害の初発からランダム化までの期間（年）	n	164	78
	Mean	17.8	18.9
	SD	11.2	11.2
	Min	1	1
	Median	16.0	19.0
	Max	41	41
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からランダム化までの期間（年）	n	164	78
	Mean	3.2	3.0
	SD	5.8	5.2
	Min	0	0
	Median	1.0	1.0
	Max	34	34

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.08-c Table 14.2.1.3.3 引用

56.2.4 投与期間及び投与量

投与期間及び投与量を表 2.7.6 56-6 に示した。Month 6 までの投与期間は、ルラシドン群で 129.6±55.8 日（平均値±SD、以下同様）、リスペリドン群で 139.6±54.1 日であった。Month 12 までの投与期間はそれぞれ 210.0±135.3 日、247.9±138.4 日であった。

Month 6 及び Month 12 までの 1 日投与量はルラシドン群でそれぞれ 80.2±23.9 mg 及び 80.5±26.0 mg、リスペリドン群でそれぞれ 4.3±1.1 mg 及び 4.4±1.1 mg であった。

表 2.7.6 56-6　投与期間及び投与量（認知機能評価サブスタディ ITT）

	LUR N=164	RIS N=78
Month 6 までの全般的曝露期間（日）		
n	164	78
Mean	129.6	139.6
SD	55.8	54.1
Median	167.0	169.5
Min, Max	4, 196	25, 189
Month 12 までの全般的曝露期間（日）		
n	164	78
Mean	210.0	247.9
SD	135.3	138.4
Median	198.0	343.5
Min, Max	4, 391	25, 391
Month 6 までの 1 日投与量平均値（mg）		
n	164	78
Mean	84.4	4.3
SD	22.5	1.1
Median	80.0	4.0
Min, Max	42, 119	2, 6
Month 6 完了被験者の 1 日投与量平均値（mg）		
n	89	54
Mean	80.2	4.3
SD	23.9	1.1
Median	80.0	4.0
Min, Max	42, 119	2, 6
Month 12 までの 1 日投与量平均値（mg）		
n	164	78
Mean	84.5	4.4
SD	23.5	1.2
Median	80.0	4.0
Min, Max	41, 119	2, 6
Month 12 完了被験者の 1 日投与量平均値（mg）		
n	58	39
Mean	80.5	4.4
SD	26.0	1.1
Median	80.0	4.0
Min, Max	41, 119	2, 6

表 2.7.6 56-6　投与期間及び投与量（認知機能評価サブスタディ ITT）（続き）

	LUR N=164	RIS N=78
Month 6 までの最頻 1 日投与量 a)（n）	164	78
Low	26 (16)	11 (14)
Medium	91 (55)	41 (53)
High	47 (29)	26 (33)
Month 12 までの最頻 1 日投与量 a)（n）	164	78
Low	26 (16)	12 (15)
Medium	90 (55)	39 (50)
High	48 (29)	27 (35)

被験者数（%）
a)　ルラシドン投与量：low=40 mg/日、medium=80 mg/日、high=120 mg/日
　　リスペリドン投与量：low=2 mg/日、medium=4 mg/日、high=6 mg/日
添付資料 5.3.5.1.08-c Table 25 引用

56.3 有効性

56.3.1 主要評価項目

56.3.1.1 MCCB composite スコア

認知機能評価サブスタディ ITT 解析対象集団での MCCB composite 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 56-7 に、ANCOVA 解析の結果を表 2.7.6 56-8 に示した。

MMRM 解析では Month 6 の MCCB composite スコアは、ルラシドン群［変化量（Estimate±SE、以下同様）：−0.4±0.7、95%信頼区間：−1.7～0.9］ではベースラインから低下し、リスペリドン群（変化量：0.9±0.9、95%信頼区間：−0.9～2.6）ではベースラインから増加した。ルラシドン群とリスペリドン群のベースラインからの変化量を比較した結果、Month 6 までのいずれの時点でも有意な差は認められなかった（Month 6：−1.3±1.1、p=0.237）。

ANCOVA 解析では、Month 6 の MCCB composite スコアはいずれの群でもベースラインからの有意な変化は認められなかった（ルラシドン群 p=0.680、リスペリドン群 p = 0.959）。Month 6 の MCCB composite スコアのベースラインからの変化量（LS mean±SE）は、ルラシドン群（−0.3±0.8）及びリスペリドン群（−0.1±1.0）で有意な差は認められなかった（p=0.824）。また Month 6 投与終了時（LOCF）でも有意な差は認められなかった（p=0.089）。

全体として、Month 6 の MCCB composite スコアの MMRM 解析及び ANCOVA 解析の結果から認知機能に有意な変化はなく、ルラシドン群とリスペリドン群間にも有意な差はなかった。

表 2.7.6 56-7　MCCB composite スコア（MMRM モデル解析）
（認知機能評価サブスタディ ITT）

パラメータ	Estimate [a)]	SE[a)]	95% CI[a)]	p 値 [a)]
被験者数 (n = 239)				
LUR (n = 163)				
ベースライン MCCB composite スコア [b)]	27.1	0.8	25.4, 28.7	
RIS (n = 76)				
ベースライン MCCB composite スコア [b)]	27.1	0.8	25.4, 28.7	
ベースラインからの変化量のモデル推定値				
LUR				
Week 6	−0.1	0.5	−1.0, 0.9	
Week 12	−0.4	0.6	−1.5, 0.7	
Month 6	−0.4	0.7	−1.7, 0.9	
RIS				
Week 6	−0.4	0.7	−1.8, 0.9	
Week 12	0.4	0.8	−1.1, 2.0	
Month 6	0.9	0.9	−0.9, 2.6	
LUR と RIS の比較：ベースラインからの変化量 [c)]				
Week 6	0.3	0.8	−1.3, 2.0	0.685
Week 12	−0.8	0.9	−2.7, 1.0	0.377
Month 6	−1.3	1.1	−3.4, 0.8	0.237

a) Estimate、SE、CI 及び p 値は、併合した実施医療機関、分類変数としての評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果とし、非構造化共分散マトリックスを想定した反復測定線形回帰モデルに基づいて解析した。このモデルには反応変数としてのベースラインデータが含まれ、両投与群ともに一つのベースライン推定値が得られる。
b) MCCB composite スコア及び domain スコアは、基準集団を平均値 50、標準偏差 10 として標準化した。より高いスコアは認知機能がより良好であることを示す。
c) 比較は、ベースラインと比較した各 Visit 時の差（ルラシドン対リスペリドン）に基づく。
SE：標準誤差
添付資料 5.3.5.1.08-c Table 14 引用

表2.7.6 56-8　MCCB composite スコア（ANCOVA 解析）（認知機能評価サブスタディ ITT）

	LUR N=164		RIS N=78	
Visit	Observed	Change	Observed	Change
ベースライン [a]				
N	164		78	
Mean (SD)	27.1 (12.5)		27.1 (12.7)	
LS mean (SE)	27.0 (1.0)		27.0 (1.4)	
投与群間差 (SE)	0.1 (1.7)			
95% CI (投与群間差)	−3.3, 3.5			
p 値 [b]	0.962			
Month 6				
N	83		50	
Baseline mean (SD)	28.4 (12.1)		26.8 (12.8)	
Mean (SD)	28.0 (11.5)	−0.4 (6.4)	27.2 (11.2)	0.4 (7.5)
群内 effect size [c]		0.07		0.06
LS mean (SE)		−0.3 (0.8)		−0.1 (1.0)
95% CI (LS mean)		−1.8, 1.2		−2.0, 1.9
p 値 [d]		0.680		0.959
投与群間差 (SE)		−0.3 (1.2)		
95% CI (投与群間差)		−2.6, 2.1		
群間 effect size [e]		0.04		
p 値 [f]		0.824		
投与終了時（LOCF）				
N	163		76	
Baseline mean (SD)	27.2 (12.5)		27.1 (12.8)	
Mean (SD)	26.7 (12.3)	−0.4 (6.8)	28.0 (11.2)	0.9 (6.7)
群内 effect size [c]		0.06		0.14
LS mean (SE)		−0.5 (0.5)		1.0 (0.7)
95% CI (LS mean)		−1.5, 0.5		−0.5, 2.5
p 値 [d]		0.304		0.188
投与群間差 (SE)		−1.5 (0.9)		
95% CI (投与群間差)		−3.3, 0.2		
群間 effect size [e]		0.24		
p 値 [f]		0.089		

a) 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。投与終了時（LOCF）とは、Month 6 の Visit 日までに（試験を継続した被験者）、又は中止後 7 日間以内（Month 6 の前に試験を中止した被験者）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。

b) ベースラインでのリスペリドン群に対する p 値、LS mean 及び CI は、投与群及び併合した実施医療機関を固定因子とした ANOVA モデルに基づいて解析した。

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

d) 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。

e) 群間 effect size は、リスペリドン群との LS mean の差をプール SD のモデル推定値（LS mean の差の SE を投与群サイズの逆数の合計の平方根で割る）で割った絶対値である。

f) リスペリドン群に対する p 値、LS mean 及び CI は、投与群及び併合した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 に基づいて解析した。

MCCB composite スコア及び domain スコアは、基準集団を平均値 50、標準偏差 10 として標準化した。

より高いスコアは認知機能がより良好であることを示す。
ANCOVA=共分散分析、ANOVA=分散分析、LS mean=最小二乗平均、N=被験者数、SD=標準偏差、SE=標準誤差
添付資料 5.3.5.1.08-c Table 15 引用

56.3.1.2 UPSA-B total スコア

認知機能評価サブスタディ ITT 解析対象集団での UPSA-B total 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 56-9 に、ANCOVA 解析の結果を表 2.7.6 56-10 に示した。

MMRM 解析では Month 6 の UPSA-B total スコアは、ルラシドン群［変化量（Estimate±SE、以下同様）：3.7±1.3、95%信頼区間：1.2～6.2］及びリスペリドン群（変化量：4.9±1.7、95%信頼区間：1.6～8.2）ともにベースラインから増加した。Month 12 でも、ルラシドン群（変化量：4.3±1.4、95%信頼区間：1.6～7.0）及びリスペリドン群（変化量：4.2±1.8、95%信頼区間：0.6～7.7）ともにベースラインから増加し、いずれの群も Month 12 まで比較的安定していた。ルラシドン群とリスペリドン群のベースラインからの変化量を比較した結果、Month 6（−1.2、p=0.549）及び Month 12（0.1、p=0.947）のいずれの時点でも有意な差は認められなかった。

ANCOVA 解析では、ルラシドン群のベースラインからの UPSA-B total スコア変化量（LS mean±SE、以下同様）は、Month 6（5.0±1.4、p<0.001）、Month 6 投与終了時（LOCF）（3.4±1.0、p<0.001）、Month 12（8.1±1.7、p<0.001）及び Month 12 投与終了時（LOCF）（4.0±0.9、p<0.001）のいずれの時点でも有意な増加が認められた。同様に、リスペリドン群のベースラインからの UPSA-B total スコア変化量は、Month 6（4.8±1.9、p=0.011）、Month 6 投与終了時（LOCF）（4.2±1.4、p=0.003）、Month 12（5.5±2.2、p=0.013）及び Month 12 投与終了時（LOCF）（4.4±1.3、p<0.001）のいずれの時点でも有意な増加が認められた。

ルラシドン群とリスペリドン群の比較では、UPSA-B total スコアのベースラインからの変化量は、いずれの時点でも有意な差は認められなかった。

全体として、UPSA-B total スコアの MMRM 解析及び ANCOVA 解析の結果から試験期間を通して認知機能は有意に改善し、ルラシドン群とリスペリドン群間に有意な差はなかった。

表 2.7.6 56-9　UPSA-B total スコア（MMRM モデル解析）（認知機能評価サブスタディ ITT）

パラメータ	Estimate [a)]	SE[a)]	95% CI[a)]	p 値 [a)]
被験者数 (n = 238)				
LUR (n = 161)				
ベースライン UPSA-B total スコア [b)]	70.6	1.1	68.5, 72.7	
RIS (n = 77)				
ベースライン UPSA-B total スコア [b)]	70.6	1.1	68.5, 72.7	
ベースラインからの変化量のモデル推定値				
LUR				
Week 6	1.7	0.9	−0.1, 2.4	
Week 12	5.0	1.1	2.9, 7.1	
Month 6	3.7	1.3	1.2, 6.2	
Month 12	4.3	1.4	1.6, 7.0	
RIS				
Week 6	2.8	1.2	0.4, 5.2	
Week 12	6.0	1.5	3.2, 8.9	
Month 6	4.9	1.7	1.6, 8.2	
Month 12	4.2	1.8	0.6, 7.7	
LUR と RIS の比較：ベースラインからの変化量 [c)]				
Week 6	1.2	1.4	−4.0, 1.7	0.422
Week 12	−1.0	1.7	−4.4, 2.3	0.542
Month 6	−1.2	2.0	−5.3, 2.8	0.549
Month 12	0.1	2.2	−4.2, 4.5	0.947

a) Estimate、SE、CI 及び p 値は、併合した実施医療機関、分類変数としての評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果とし、非構造化共分散マトリックスを想定した反復測定線形回帰モデルに基づいて解析した。このモデルには反応変数としてのベースラインデータが含まれ、両投与群ともに一つのベースライン推定値が得られる。

b) UPSA-B total スコアの範囲は、0〜100 とした。より高いスコアは認知機能がより良好であることを示す。

c) 比較は、ベースラインと比較した各 Visit 時の差（ルラシドン対リスペリドン）に基づく。

SE=標準誤差

添付資料 5.3.5.1.08-c Table 17 引用

表 2.7.6 56-10　UPSA-B total スコア（ANCOVA 解析）（認知機能評価サブスタディ ITT）

	LUR N=164		RIS N=78	
Visit	Observed	Change	Observed	Change
ベースライン [a)]				
N	162		77	
Mean (SD)	70.9 (14.9)		69.9 (18.1)	
LS mean (SE)	71.0 (1.3)		69.9 (1.9)	
投与群間差 (SE)	1.1 (2.2)			
95% CI (投与群間差)	-3.3, 5.5			
p 値 [b)]	0.622			
Month 6				
N	85		50	
Baseline mean (SD)	71.4 (15.1)		70.1 (17.6)	
Mean (SD)	75.5 (15.2)	4.2 (14.2)	74.9 (14.8)	4.8 (13.8)
群内 effect size[c)]		0.29		0.35
LS mean (SE)		5.0 (1.4)		4.8 (1.9)
95% CI (LS mean)		2.2, 7.8		1.1, 8.5
p 値 [d)]		< 0.001		0.011
投与群間差 (SE)		0.2 (2.2)		
95% CI (投与群間差)		-4.2, 4.6		
群間 effect size[e)]		0.02		
p 値 [f)]		0.920		
投与終了時（LOCF）				
N	161		77	
Baseline mean (SD)	70.8 (14.8)		69.9 (18.1)	
Mean (SD)	74.1 (15.7)	3.3 (12.8)	74.6 (15.6)	4.8 (13.5)
群内 effect size[c)]		0.26		0.35
LS mean (SE)		3.4 (1.0)		4.2 (1.4)
95% CI (LS mean)		1.5, 5.3		1.5, 6.9
p 値 [d)]		< 0.001		0.003
投与群間差 (SE)		-0.8 (1.7)		
95% CI (投与群間差)		-4.1, 2.4		
群間 effect size[e)]		0.07		
p 値 [f)]		0.611		

表 2.7.6 56-10　UPSA-B total スコア（ANCOVA 解析）（認知機能評価サブスタディ ITT）（続き）

	LUR N=164		RIS N=78	
Visit	Observed	Change	Observed	Change
Month 12				
N	60		35	
Baseline mean (SD)	70.4 (16.0)		68.8 (16.9)	
Mean (SD)	75.4 (13.6)	5.1 (13.2)	74.0 (16.4)	5.2 (14.4)
群内 effect size[c)]		0.38		0.36
LS mean (SE)		8.1 (1.7)		5.5 (2.2)
95% CI (LS mean)		4.8, 11.4		1.2, 9.8
p 値[d)]		< 0.001		0.013
投与群間差 (SE)		2.6 (2.6)		
95% CI (投与群間差)		-2.6, 7.7		
群間 effect size[e)]		0.21		
p 値[f)]		0.325		
投与終了時（LOCF）				
N	161		77	
Baseline mean (SD)	70.8 (14.8)		69.9 (18.1)	
Mean (SD)	74.4 (14.8)	3.6 (12.1)	74.7 (15.7)	4.8 (13.2)
群内 effect size[c)]		0.30		0.36
LS mean (SE)		4.0 (0.9)		4.4 (1.3)
95% CI (LS mean)		2.2, 5.8		1.8, 7.0
p 値[d)]		< 0.001		< 0.001
投与群間差 (SE)		-0.5 (1.6)		
95% CI (投与群間差)		-3.5, 2.6		
群間 effect size[e)]		0.04		
p 値[f)]		0.769		

a) 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。Month 6 の投与終了時（LOCF）とは、Month 6 の Visit 日までに（試験を継続した被験者）、又は中止後 7 日間以内（Month 6 の前に試験を中止した被験者）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。Month 12 の投与終了時（LOCF）とは、Month 12 の Visit 日までに（継続長期試験へ移行した被験者）、又は中止後 7 日間以内（継続長期試験へ移行しなかった被験者）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

b) ベースラインでのリスペリドン群に対する p 値、LS mean 及び CI は、投与群及び併合した実施医療機関を固定因子とした ANOVA モデルに基づいて解析した。

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

d) 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。

e) 群間 effect size は、リスペリドン群との LS mean の差をプール SD のモデル推定値（LS mean の差の SE を投与群サイズの逆数の合計の平方根で割る）で割った絶対値である。

f) リスペリドン群に対する p 値、LS mean 及び CI は、投与群及び併合した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 に基づいて解析した。

UPSA-B total スコアの範囲は、0～100 とした。より高いスコアは認知機能がより良好であることを示す。

ANCOVA=共分散分析、ANOVA=分散分析、LS mean=最小二乗平均、N=被験者数、SD=標準偏差、SE=標準誤差

添付資料 5.3.5.1.08-c Table 18 引用

56.3.2 副次的評価項目

56.3.2.1 CAI composite スコア

認知機能評価サブスタディ ITT 解析対象集団での CAI composite スコアのベースラインからの変化量の ANCOVA 解析の結果を表 2.7.6 56-11 に示した。

ANCOVA 解析では、ルラシドン群のベースラインからの CAI composite スコア変化量（LS mean±SE、以下同様）は、Month 6（0.1±0.2、p=0.723）、Month 6 投与終了時（LOCF）（0.0±0.1、p=0.986）、Month 12（−0.0±0.2、p=0.899）及び Month 12 投与終了時（LOCF）（−0.1±0.1、p=0.681）のいずれの時点でも有意な変化は認められなかった。リスペリドン群では Month 6（−0.3±0.3、p=0.299）及び Month 12（−0.6±0.3、p=0.072）では有意な変化は認められなかったが、Month 6 投与終了時（LOCF）（−0.4±0.2、p=0.030）及び Month 12 投与終了時（LOCF）（−0.5±0.2、p=0.003）では有意な減少が認められた。ルラシドン群とリスペリドン群の比較では、CAI composite スコアのベースラインからの変化量は、Month 12 投与終了時（LOCF）を除き、いずれの時点でも有意な差は認められなかった。

表 2.7.6 56-11　CAI composite スコア（スコア及びベースラインからの変化量 : ANCOVA）
（認知機能評価サブスタディ ITT）

	LUR N=48		RIS N=23	
Visit	Observed	Change	Observed	Change
ベースライン [a]				
N	48		23	
Mean (SD)	3.5 (1.0)		4.2 (1.0)	
LS mean (SE)	3.6 (0.1)		4.1 (0.2)	
投与群間差 (SE)	−0.4 (0.2)			
95% CI (投与群間差)	−0.9, 0.0			
p 値 [b]	0.072			
Month 6				
N	24		11	
Baseline mean (SD)	3.5 (1.1)		3.8 (0.8)	
Mean (SD)	3.5 (1.1)	−0.0 (1.0)	3.3 (1.2)	−0.5 (0.9)
群内 effect size[c]		0.04		0.58
LS mean (SE)		0.1 (0.2)		−0.3 (0.3)
95% CI (LS mean)		−0.4, 0.5		−0.9, 0.3
p 値 [d]		0.723		0.299
投与群間差 (SE)		0.4 (0.3)		
95% CI (投与群間差)		−0.3, 1.1		
群間 effect size[e]		0.43		
p 値 [f]		0.253		
投与終了時（LOCF）				
N	48		23	
Baseline mean (SD)	3.5 (1.0)		4.2 (1.0)	
Mean (SD)	3.4 (1.0)	−0.0 (0.8)	3.7 (1.3)	−0.5 (0.9)
群内 effect size[c]		0.05		0.50
LS mean (SE)		0.0 (0.1)		−0.4 (0.2)
95% CI (LS mean)		−0.3, 0.3		−0.8, −0.0
p 値 [d]		0.986		0.030
投与群間差 (SE)		0.4 (0.2)		
95% CI (投与群間差)		−0.0, 0.9		
群間 effect size[e]		0.47		
p 値 [f]		0.069		

表 2.7.6 56-11　CAI composite スコア（スコア及びベースラインからの変化量 : ANCOVA）（認知機能評価サブスタディ ITT）（続き）

	LUR N=48		RIS N=23	
Visit	Observed	Change	Observed	Change
Month 12				
N	17		7	
Baseline mean (SD)	3.4 (1.1)		3.9 (0.7)	
Mean (SD)	3.2 (1.1)	−0.2 (1.0)	3.0 (1.0)	−0.9 (0.7)
群内 effect size[c)]		0.19		1.24
LS mean (SE)		−0.0 (0.2)		−0.6 (0.3)
95% CI (LS mean)		−0.5, 0.4		−1.3, 0.1
p 値 [d)]		0.899		0.072
投与群間差 (SE)		0.6 (0.4)		
95% CI (投与群間差)		−0.2, 1.4		
群間 effect size[e)]		0.74		
p 値 [f)]		0.124		
投与終了時（LOCF）				
N	48		23	
Baseline mean (SD)	3.5 (1.0)		4.2 (1.0)	
Mean (SD)	3.4 (1.0)	−0.1 (0.8)	3.7 (1.2)	−0.6 (0.9)
群内 effect size[c)]		0.14		0.60
LS mean (SE)		−0.1 (0.1)		−0.5 (0.2)
95% CI (LS mean)		−0.3, 0.2		−0.9, −0.2
p 値 [d)]		0.681		0.003
投与群間差 (SE)		0.5 (0.2)		
95% CI (投与群間差)		0.1, 0.9		
群間 effect size[e)]		0.58		
p 値 [f)]		0.027		

a) 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。Month 6 の投与終了時（LOCF）とは、Month 6 の Visit 日までに（試験を継続した被験者）、又は中止後 7 日間以内（Month 6 の前に試験を中止した被験者）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。Month 12 の投与終了時（LOCF）とは、Month 12 の Visit 日までに（継続長期試験へ移行した被験者）、又は中止後 7 日間以内（継続長期試験へ移行しなかった被験者）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

b) ベースラインでのリスペリドン群に対する p 値、LS mean 及び CI は、投与群及び併合した実施医療機関を固定因子とした ANOVA モデルに基づいて解析した。

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

d) 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。

e) 群間 effect size は、リスペリドン群との LS mean の差をプール SD のモデル推定値（LS mean の差の SE を投与群サイズの逆数の合計の平方根で割る）で割った絶対値である。

f) リスペリドン群に対する p 値、LS mean 及び CI は、投与群及び併合した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 に基づいて解析した。

CAI composite スコアは、評価者により評価され、被験者及び情報提供者の回答を総合したものである。認知機能障害の CAI 全般重症度の composite スコアの範囲は 1～7 であり、より高いスコアは認知機能障害の重症度が高いことを示す。

ANCOVA=共分散分析、ANOVA=分散分析、LS mean=最小二乗平均、SD=標準偏差、SE=標準誤差

添付資料 5.3.5.1.08-c Table 19 引用

56.3.2.2 PANSS 合計スコア

認知機能評価サブスタディ ITT 解析対象集団での PANSS 合計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 56-12 に示した。

MMRM 解析では、Month 6 及び Month 12 の PANSS 合計スコアは、ルラシドン群［それぞれ変化量（Estimate、以下同様）：−3.0 及び−5.5、95%信頼区間：−5.4～−0.6 及び−7.8～−3.2］及びリスペリドン群（それぞれ変化量：−4.7 及び−7.9、95%信頼区間：−7.9～−1.6 及び−10.7～−5.1）ともにベースラインから低下した。ルラシドン群とリスペリドン群の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を比較すると、認知機能評価サブスタディの 12 ヵ月間の二重盲検投与期間中では、いずれの時点でも有意な差は認められなかった。

表 2.7.6 56-12　PANSS 合計スコア（MMRM モデル解析）（認知機能評価サブスタディ ITT）

パラメータ	Estimate [a)]	SE[a)]	95% CI[a)]	p 値 [a)]
被験者数 (n=242)				
LUR (n=164)				
ベースライン PANSS 合計スコア	67.6	0.7	66.3, 68.9	
RIS (n=78)				
ベースライン PANSS 合計スコア	67.6	0.7	66.3, 68.9	
ベースラインからの変化量のモデル推定値				
LUR				
Day 7	−2.1	0.5	−3.2, −1.1	
Day 21	−3.8	0.6	−5.1, −2.6	
Week 6	−4.4	0.7	−5.8, −2.9	
Week 12	−3.4	0.8	−5.0, −1.7	
Month 6	−3.0	1.2	−5.4, −0.6	
Month 9	−3.5	1.3	−6.1, −0.9	
Month 12	−5.5	1.1	−7.8, −3.2	
RIS				
Day 7	−1.9	0.8	−3.4, −0.4	
Day 21	−2.9	0.9	−4.7, −1.2	
Week 6	−2.6	1.0	−4.6, −0.5	
Week 12	−4.2	1.1	(−6.4, −1.9	
Month 6	−4.7	1.6	−7.9, −1.6	
Month 9	−6.6	1.7	−9.9, −3.2	
Month 12	−7.9	1.4	−10.7, −5.1	
LUR と RIS の比較：ベースラインからの変化量 [b)]				
Day 7	−0.3	0.9	−2.1, 1.5	0.751
Day 21	−0.9	1.0	−3.0, 1.1	0.381
Week 6	−1.8	1.2	−4.2, 0.6	0.148
Week 12	0.8	1.3	−1.8, 3.5	0.541
Month 6	1.7	2.0	−2.1, 5.6	0.377
Month 9	3.1	2.1	−1.0, 7.2	0.138
Month 12	2.4	1.7	−1.1, 5.9	0.176

a)　Estimate、SE、CI 及び p 値は、併合した実施医療機関、分類変数としての評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果とし、非構造化共分散マトリックスを想定した反復測定線形回帰モデルに基づいて解析した。このモデルには反応変数としてのベースラインデータが含まれ、両投与群ともに一つのベースライン推定値が得られる。

b)　比較は、ベースラインと比較した各 Visit 時の差（ルラシドン対リスペリドン）に基づく。

添付資料 5.3.5.1.08-c Table 22 引用

56.3.2.3 PANSS サブスケール別スコア

MMRM 解析の結果、Month 12 の PANSS 陽性症状スコアは、ルラシドン群［変化量（Estimate、以下同様）：−1.9、95%信頼区間：−2.7〜−1.2］、リスペリドン群（変化量：−2.1、95%信頼区間：−3.0〜−1.2）ともベースラインから低下した。ルラシドン群とリスペリドン群の PANSS 陽性症状スコアのベースラインからの変化量を比較すると、いずれの時点でも有意な差は認められなかった。

Month 12 の PANSS 陰性症状スコアは、ルラシドン群（変化量：−0.7、95%信頼区間：−1.6〜0.2）、リスペリドン群（変化量：−1.4、95%信頼区間：−2.5〜−0.2）ともベースラインから低下した。ルラシドン群とリスペリドン群の PANSS 陰性症状スコアのベースラインからの変化量を比較すると、いずれの時点でも有意な差は認められなかった。

Month 12 の PANSS 総合精神病理スコアは、ルラシドン群（変化量：−3.1、95%信頼区間：−4.4〜−1.9）、リスペリドン群（変化量：−4.2、95%信頼区間：−5.7〜−2.7）ともベースラインから低下した。ルラシドン群とリスペリドン群の PANSS 総合精神病理スコアのベースラインからの変化量を比較すると、いずれの時点でも有意な差は認められなかった。

Month 12 の PANSS 認知障害スコアはルラシドン群（変化量：−0.9、95%信頼区間：−1.3〜−0.4）、リスペリドン群（変化量：−0.8、95%信頼区間：−1.4〜−0.2）ともベースラインから低下した。ルラシドン群とリスペリドン群の PANSS 認知障害スコアのベースラインからの変化量を比較すると、いずれの時点でも有意な差は認められなかった。

56.3.2.4 CGI-S スコア

認知機能評価サブスタディ ITT 解析対象集団での CGI-S 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 56-13 に示した。

MMRM 解析では、Month 6 及び Month 12 の CGI-S スコアは、ルラシドン群［それぞれ変化量（Estimate、以下同様）：−0.1 及び−0.3、95%信頼区間：−0.3〜−0.0 及び−0.4〜−0.2］及びリスペリドン群（それぞれ変化量：−0.2 及び−0.3、95%信頼区間：−0.4〜−0.1 及び−0.5〜−0.2）ともにベースラインから低下した。ルラシドン群とリスペリドン群の CGI-S スコアのベースラインからの変化量を比較すると、認知機能評価サブスタディの 12 ヵ月間の二重盲検投与期間中のうち Week 6 を除きいずれの時点でも有意な差は認められなかった。

表 2.7.6 56-13　CGI-S スコア（MMRM モデル解析）（認知機能評価サブスタディ ITT）

パラメータ	Estimate[a)]	SE[a)]	95% CI[a)]	p 値 [a)]
被験者数 (n=242)				
LUR (n=164)				
ベースラインスコア	3.5	0.0	3.4, 3.5	
RIS (n=78)				
ベースラインスコア	3.5	0.0	3.4, 3.5	
ベースラインからの変化量のモデル推定値				
LUR				
Day 7	−0.1	0.0	−0.2, −0.0	
Day 21	−0.2	0.0	−0.3, −0.1	
Week 6	−0.3	0.0	−0.3, −0.2	
Week 12	−0.2	0.1	−0.3, −0.1	
Month 6	−0.1	0.1	−0.3, −0.0	
Month 9	−0.1	0.1	−0.3, 0.0	
Month 12	−0.3	0.1	−0.4, −0.2	
RIS				
Day 7	−0.1	0.0	−0.2, −0.0	
Day 21	−0.1	0.1	−0.2, 0.0	
Week 6	−0.1	0.1	−0.2, 0.0	
Week 12	−0.2	0.1	−0.3, −0.0	
Month 6	−0.2	0.1	−0.4, −0.1	
Month 9	−0.3	0.1	−0.5, −0.1	
Month 12	−0.3	0.1	−0.5, −0.2	
LUR と RIS の比較：ベースラインからの変化量 [b)]				
Day 7	0.0	0.1	−0.1, 0.1	0.788
Day 21	−0.1	0.1	−0.2, 0.0	0.112
Week 6	−0.2	0.1	−0.3, −0.0	0.014
Week 12	0.0	0.1	−0.2, 0.2	0.943
Month 6	0.1	0.1	−0.1, 0.3	0.302
Month 9	0.2	0.1	−0.1, 0.4	0.138
Month 12	0.0	0.1	−0.2, 0.3	0.678

a)　Estimate、SE、CI 及び p 値は、併合した実施医療機関、分類変数としての評価時期、及び投与群と評価時期の交互作用を固定効果とし、非構造化共分散マトリックスを想定した反復測定線形回帰モデルに基づいて解析した。このモデルには反応変数としてのベースラインデータが含まれ、両投与群ともに一つのベースライン推定値が得られる。

b)　比較は、ベースラインと比較した各 Visit 時の差（ルラシドン対リスペリドン）に基づく。

添付資料 5.3.5.1.08-c Table 23 引用

56.4 安全性

本試験は認知機能評価サブスタディのため、安全性パラメータの詳細な分析はコア試験の安全性参照（2.7.6.39.4 安全性）。

56.5 まとめ

臨床的に安定な統合失調症の患者を対象に、ルラシドンを 6 ヵ月以上投与したときの認知機能障害の改善効果を評価し、リスペリドンと比較した。ルラシドン 40〜120 mg/日投与により認知機能は悪化せず認知機能障害の改善が認められた。ルラシドン群とリスペリドン群の比較では有意な群間差は認められなかった。

57. Pan-asia 追加 P3 継続長期試験（P3E-J057）

評価資料 5.3.5.2.10-S

57.1 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 Pan-Asia 追加 P3 試験（P3-J056）を完了した被験者を対象に行った。

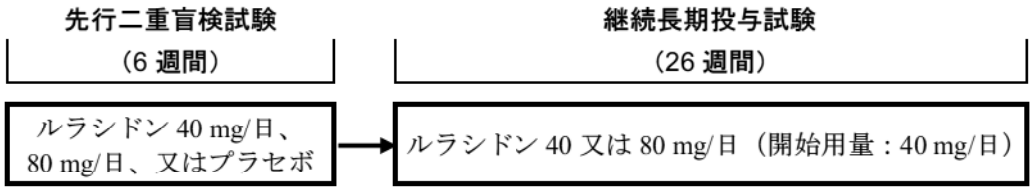
試験の目的

統合失調症患者にルラシドン 40 又は 80 mg/日を長期間投与したときの安全性及び有効性を評価する。

試験デザイン

多施設共同、非盲検、無対照

図 2.7.6 57-1　治験のフローチャート



P3-J056 試験を完了した被験者に、ルラシドン 40 又は 80 mg/日を 26 週間経口投与した。開始用量は 40 mg/日とした。

対象

P3-J056 試験を完了した統合失調症患者

【選択基準】

1) 先行試験（P3-J056）の治験薬の投与（6 週間）及び最終 Visit（Week 6）の評価を完了し、安全性に問題がなく治験責任医師＜日本：及び治験分担医師＞が継続長期投与試験に移行できると判断した患者。
2) 本治験の目的・内容、予測される利益及び危険について十分説明を受け、理解が得られた者で、本人から自由意思による同意を文書で得られた患者。
3) 同意取得時、未成年の場合＜日本：及び患者が医療保護入院の場合＞は、本人からの同意に加え代諾者（保護者）からも文書による同意が得られた患者。

【除外基準】

1) 予定される治験期間中に妊娠を計画している患者。

2) その他、治験責任医師＜日本：又は治験分担医師＞が本治験の対象として不適当と判断した患者。

目標被験者数

最大 435 名

［目標被験者数の設定根拠］

P3-J056 試験の目標被験者数に基づき設定した。

治験薬

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

用法・用量

ルラシドン 40 又 80 mg を 1 日 1 回食後 30 分以内に 26 週間経口投与した。初回投与量は 40 mg/日とし、以降の投与量は被験者ごとに精神症状や安全性を考慮して規定の評価日に適宜増減した。効果不十分又は問題となる有害事象の発現等により、増減が必要であると治験責任医師＜日本：又は治験分担医師＞が判断した場合は、評価日以外に増減してもよいこととした。

［投与量の設定根拠］

米国で承認された推奨用量は 40～80 mg/日であり、P3-J056 試験での初回投与量は 40 mg/日である。また、統合失調症の症状や状態像は多様であり、一部の患者では投与量の増加を必要とする場合がある。

併用治療

(1) 併用禁止

以下の薬剤及び療法の併用を試験開始から最終評価時まで禁止した。

- モノアミンオキシダーゼ阻害剤
- CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール、フルコナゾール、エリスロマイシン及びグレープフルーツを含有する飲料並びに食品など）及び誘導剤（リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウなど）
  ただし、皮膚疾患に使用する外用剤は併用可能とした。
- 他の治験薬及び製造販売後臨床試験薬
- 電気痙攣療法

(2) 併用制限

以下の薬剤及び療法の併用を試験開始から最終評価時まで制限した。

- 抗精神病薬（レボメプロマジン、チオリダジン、スルピリドを含む）：治験薬投与期

間中の使用を禁止した。ただし、急激な精神運動興奮などで緊急の処置を要する場合には、治験責任医師＜日本：又は治験分担医師＞の判断により、持続性製剤（デポ剤）を除く抗精神病薬 1 剤を頓用で、PANSS 及び CGI-S 評価の 48 時間以上前の使用に限り可能とした。なお、これらの薬剤の使用は治験期間を通じて 5 日以内とした。治験薬投与終了後又は中止後は、Week 26 又は中止時の PANSS、CGI-S、DIEPSS、臨床検査及び 12 誘導心電図検査が完了すれば抗精神病薬を投与可能とした。

- 抗パーキンソン薬:P3-J056 試験終了時に抗パーキンソン薬を使用していなかった患者で、錐体外路症状が新たに発現又は増悪した場合は、抗パーキンソン薬を使用可能とした。P3-J056 試験終了時に抗パーキンソン薬を使用していた患者は、用法・用量を変更しなければ使用可能とした。錐体外路症状が新たに発現又は増悪した場合は抗パーキンソン薬の種類及び用量を変更でき、錐体外路症状が改善した場合は抗パーキンソン薬を減量可能又は中止可能とした。
- 向精神薬（抗不安薬、抗うつ薬など）：不安、興奮又は焦燥が発現した場合は、ベンゾジアゼピン受容体作動薬（ロラゼパムなど）に限り使用可能としたが、PANSS 及び CGI-S 評価の前 12 時間以内は使用を禁止した。
- 睡眠薬 : P3-J056 試験終了時に睡眠薬を使用していた患者は、用法・用量を変更しなければ使用可能とした。不眠が新たに発現又は増悪した場合は、ブロチゾラム、トリアゾラム、ロルメタゼパム、ゾピクロン、リルマザホン、エスゾピクロン及びその他ベンゾジアゼピン受容体作動薬を使用可能としたが、PANSS 及び CGI-S 評価の前 12 時間以内は使用を禁止した。不眠が改善した場合は睡眠薬を減量可能又は中止可能とした。
- 気分安定薬及び抗てんかん薬：治験期間中は気分安定薬及び抗てんかん薬（カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、炭酸リチウムなど）を可能な限り使用しないこととした。
- 合併症に対する治療薬 : P3-J056 試験終了時に合併症（高血圧、脂質異常症、糖尿病など）に対して治療薬を使用していた場合、用法・用量を変更せずに継続して投与することとした。ただし、合併症が悪化又は改善した場合はこの限りではないこととした。

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。

(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、12 誘導心電図検査：異常変動・異常所見の有無を評価した。
- DIEPSS：薬原性錐体外路症状の評価で、8 つの個別症状の重症度と 1 項目の総括評価の重症度を 0～4 の 5 段階で評価した。
- 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 57-1　調査、観察、検査項目及び時期

		P3-J056 試験	継続長期投与試験（26 週間）								中止時
Study Visit No	-	1 (Week 0 [a]) 継続試験 ベースライン	2 (Week 1)	3 (Week 2)	4 (Week 6)	5 (Week 10)	6 (Week 14)	7 (Week 18)	8 (Week 22)	9 (Week 26)	-
検査・評価の許容範囲	-	-	Day 5～11	Day 12～22	Day 36～50	Day 64～78	Day 92～106	Day 120～134	Day 148～162	Day 176～190	中止日 +5
同意取得	X										
治験薬の処方		X	X	X	X	X	X	X	X		
服薬遵守状況			X	X	X	X	X	X	X	X	X
PANSS		X [a]	X	X	X	X	X	X	X	X [b]	X [b]
CGI-S		X [a]	X	X	X	X	X	X	X	X [b]	X [b]
DIEPSS		X [a]	X	X	X	X	X	X	X	X [b]	X [b]
C-SSRS		X [a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査		X [a]		X		X		X		X [b]	X [b]
妊娠検査（女性）		X [a]								X	X
12 誘導心電図		X [a]				X				X [b]	X [b]
体重		X [a]		X		X		X		X	X
体温・血圧・脈拍数		X [a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象		←									→

a) P3-J056 試験の Week 6 のデータを本継続長期投与試験の Visit 1 のデータとして使用した。
b) 抗精神病薬の投与開始前に実施した。

評価項目

(1) 有効性

1) 主要評価項目

- 最終評価時の P3-J056 試験（二重盲検試験）ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量

2) 副次的評価項目

- 最終評価時の継続試験ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量
- 最終評価時の、二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの CGI-S スコア変化量
- 各評価時期の、二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量
- 最終評価時の、二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの PANSS サブスケールスコア変化量
- 最終評価時の、二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの PANSS 5 因子モデルスコア変化量
- 最終評価時の、二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの PANSS 症状スコア変化量
- 各評価時期及び最終評価時の PANSS 合計スコアの反応率
  反応率 : PANSS 合計スコアが二重盲検試験ベースライン又は継続試験ベースラインから 20%以上又は 30%以上改善した被験者の割合
- 各評価時期及び最終評価時の PANSS 合計スコアの寛解率
  寛解率 : PANSS サブスケールの妄想（P1）、概念の統合障害（P2）、幻覚による行動（P3）、情動の平板化（N1）、受動性/意欲低下による社会的引きこもり（N4）、会話の自発性と流暢さの欠如（N6）、衒奇症と不自然な姿勢（G5）、不自然な思考内容（G9）の各項目のスコアがすべて 3（軽度）以下になった被験者の割合
- 二重盲検試験及び継続試験の治験薬投与開始日から中止に至るまでの期間

(2) 安全性

- 有害事象及び副作用の発現割合
- 錐体外路系有害事象及び副作用の発現割合
- 最終評価時の、二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの DIEPSS 合計（概括重症度を除く）スコア変化量
- 最終評価時の、二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの DIEPSS 症状別スコア変化量
- 抗パーキンソン薬を併用した被験者の割合
- 最終評価時の、二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの血清プロラクチン濃度変化量

- 最終評価時の、二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの HbA1c 値、グリコアルブミン値及び空腹時血糖値の変化量
- 最終評価時の、二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインからのトリグリセリド値、総コレステロール値及び LDL コレステロール値の変化量
- 最終評価時の、二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの心電図パラメータ変化量
- 最終評価時の、二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの体重の変化量
- 臨床検査値及びバイタルサイン
- C-SSRS による自殺行為及び自殺念慮を発現した被験者の割合

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）集団とした。ITT 集団は、以下のすべてを満たす被験者の集団とした。

- 本試験用の治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者。治験実施計画書からの逸脱は考慮しない。
- 二重盲検試験ベースライン、継続試験ベースライン及び本試験用の治験薬投与後に評価された少なくとも 1 つの PANSS 合計スコアがある被験者。

2) 安全性解析対象集団

本試験で治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者の集団とした。

(2) 有効性評価項目

各評価時期及び最終評価時（LOCF）の PANSS 合計スコア、PANSS サブスケールスコア（陽性症状、陰性症状及び総合精神病理）、PANSS 5 因子モデルスコア（陰性症状、興奮、認知障害、陽性症状及び不安/抑うつ）及び CGI-S スコアの実測値並びに二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。二重盲検試験及び継続試験それぞれの治験薬投与開始日から中止に至るまでの期間の中央値とその 95%信頼区間を積極限法により算出した。

(3) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用：MedDRA version 14.1 を用いて SOC 別及び PT 別に解析・集計した。
- DIEPSS、臨床検査値、バイタルサイン、体重及び心電図パラメータ：各評価時期及び最終評価時（LOCF）の実測値並びに二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

- C-SSRS：自殺行為又は自殺念慮を発現した被験者数とその割合を算出した。

(4) 有意水準及び多重性の調整

本試験で仮説はなかった。

実施国及び実施医療機関

日本、韓国、台湾及びマレーシアの合計 115 医療機関

57.2 治験対象被験者

57.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6 57-2 に示した。283 名（プラセボ群 95 名、ルラシドン 40 mg/日群 91 名、80 mg/日群 97 名）が P3-J056 試験（二重盲検試験）から本試験へ移行した。283 名全員が本試験で治験薬を投与され、このうち 159 名（56.2%）が本試験を完了した。中止被験者の主な中止理由は、被験者の申し出、有効性の欠如及び有害事象であった。二重盲検試験の投与群間で、中止割合は同程度であった。

治験薬が投与された 283 名の実施国別被験者数は、日本 126 名、韓国 76 名、マレーシア 42 名、台湾 39 名であった。各国の全体の中止割合は 23.8%～50.0%であった。

表 2.7.6 57-2　被験者の内訳

	Overall	In the prior study		
		Placebo	SM-13496 40 mg	SM-13496 80 mg
Provided informed consent	283	95	91	97
Treated	283 (100.0%)	95 (100.0%)	91 (100.0%)	97 (100.0%)
Completed	159 (56.2%)	51 (53.7%)	51 (56.0%)	57 (58.8%)
Discontinued	124 (43.8%)	44 (46.3%)	40 (44.0%)	40 (41.2%)
ADVERSE EVENT	23 (8.1%)	8 (8.4%)	7 (7.7%)	8 (8.2%)
LACK OF EFFICACY	37 (13.1%)	11 (11.6%)	14 (15.4%)	12 (12.4%)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	51 (18.0%)	20 (21.1%)	17 (18.7%)	14 (14.4%)
LOST TO FOLLOW-UP	6 (2.1%)	1 (1.1%)	0	5 (5.2%)
PHYSICIAN DECISION	7 (2.5%)	4 (4.2%)	2 (2.2%)	1 (1.0%)

被験者数（%）
被験者割合の分母は、本試験の同意被験者数
添付資料 5.3.5.2.10 Table 7 引用

57.2.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6 57-3 に示した。安全性解析対象集団は、本試験で治験薬が投与された 283 名のうち治験実施計画書からの重要な逸脱のあった 1 名を除き 282 名であった。ITT 集団は、本試験で治験薬が投与された 283 名のうち投与後に評価された継続試験ベースラインの PANSS 合計スコアがない 2 名を除き 281 名であった。

表 2.7.6 57-3　解析対象集団の内訳

	Overall	In the prior study		
		Placebo	SM-13496 40 mg	SM-13496 80 mg
	N=283	N=95	N=91	N=97
Safety population	282 (99.6%)	94 (98.9%)	91 (100.0%)	97 (100.0%)
Intent to treat population	281 (99.3%)	93 (97.9%)	91 (100.0%)	97 (100.0%)

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.2.10 Table 10 引用

57.2.3 被験者背景

ITT 集団での主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6 57-4 に示した。二重盲検試験の投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6 57-4　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT）

	Overall	In the prior study		
		Placebo	SM-13496 40 mg	SM-13496 80 mg
	N=281	N=93	N=91	N=97
Sex				
Male	152 (54.1%)	54 (58.1%)	51 (56.0%)	47 (48.5%)
Female	129 (45.9%)	39 (41.9%)	40 (44.0%)	50 (51.5%)
Age (years)				
n	281	93	91	97
Mean (SD)	43.2 (13.8)	44.0 (13.5)	41.3 (13.1)	44.4 (14.6)
Median	43.0	44.0	40.0	43.0
Min, Max	18, 74	19, 73	18, 71	18, 74
Age (years)				
>= 18 to < 30	50 (17.8%)	13 (14.0%)	19 (20.9%)	18 (18.6%)
>= 30 to < 40	71 (25.3%)	22 (23.7%)	25 (27.5%)	24 (24.7%)
>= 40 to < 50	65 (23.1%)	23 (24.7%)	24 (26.4%)	18 (18.6%)
>= 50 to < 60	52 (18.5%)	21 (22.6%)	13 (14.3%)	18 (18.6%)
>= 60 to < 70	36 (12.8%)	12 (12.9%)	9 (9.9%)	15 (15.5%)
>= 70	7 (2.5%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	4 (4.1%)
< 65	260 (92.5%)	88 (94.6%)	86 (94.5%)	86 (88.7%)
>= 65	21 (7.5%)	5 (5.4%)	5 (5.5%)	11 (11.3%)
Race				
Asian	281 (100.0%)	93 (100.0%)	91 (100.0%)	97 (100.0%)
Country				
Japan	126 (44.8%)	45 (48.4%)	41 (45.1%)	40 (41.2%)
Taiwan	39 (13.9%)	12 (12.9%)	13 (14.3%)	14 (14.4%)
Korea	76 (27.0%)	25 (26.9%)	23 (25.3%)	28 (28.9%)
Malaysia	40 (14.2%)	11 (11.8%)	14 (15.4%)	15 (15.5%)
Inpatient at informed consent				
No	59 (21.0%)	20 (21.5%)	23 (25.3%)	16 (16.5%)
Yes	222 (79.0%)	73 (78.5%)	68 (74.7%)	81 (83.5%)

	Overall	In the prior study		
		Placebo	SM-13496 40 mg	SM-13496 80 mg
	N=281	N=93	N=91	N=97
WITHIN 3 MONTHS	207 (73.7%)	68 (73.1%)	62 (68.1%)	77 (79.4%)
OVER 3 MONTHS - UNDER 6 MONTHS	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
OVER 6 MONTHS - UNDER 12 MONTHS	3 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	0
OVER 12 MONTHS	11 (3.9%)	4 (4.3%)	4 (4.4%)	3 (3.1%)
Prior antipsychotics status				
No	62 (22.1%)	26 (28.0%)	16 (17.6%)	20 (20.6%)
Yes	219 (77.9%)	67 (72.0%)	75 (82.4%)	77 (79.4%)
ATYPICAL	169 (60.1%)	55 (59.1%)	52 (57.1%)	62 (63.9%)
TYPICAL	34 (12.1%)	8 (8.6%)	14 (15.4%)	12 (12.4%)
TYPICAL+ATYPICAL	16 (5.7%)	4 (4.3%)	9 (9.9%)	3 (3.1%)
DB Baseline PANSS total score				
>= 80 and < 100	145 (51.6%)	51 (54.8%)	45 (49.5%)	49 (50.5%)
>= 100 and < 120	98 (34.9%)	25 (26.9%)	37 (40.7%)	36 (37.1%)
>= 120	38 (13.5%)	17 (18.3%)	9 (9.9%)	12 (12.4%)
EXT Baseline PANSS total score				
< 80	139 (49.5%)	41 (44.1%)	52 (57.1%)	46 (47.4%)
>= 80 and < 100	89 (31.7%)	31 (33.3%)	26 (28.6%)	32 (33.0%)
>= 100 and < 120	37 (13.2%)	15 (16.1%)	7 (7.7%)	15 (15.5%)
>= 120	16 (5.7%)	6 (6.5%)	6 (6.6%)	4 (4.1%)
PANSS composite subscale at DB Baseline				
Positive subscale score > Negative subscale score	126 (44.8%)	37 (39.8%)	42 (46.2%)	47 (48.5%)
Positive subscale score = Negative subscale score	15 (5.3%)	4 (4.3%)	5 (5.5%)	6 (6.2%)
Positive subscale score < Negative subscale score	140 (49.8%)	52 (55.9%)	44 (48.4%)	44 (45.4%)
PANSS composite subscale at EXT Baseline				
Positive subscale score > Negative subscale score	71 (25.3%)	24 (25.8%)	25 (27.5%)	22 (22.7%)
Positive subscale score = Negative subscale score	19 (6.8%)	6 (6.5%)	7 (7.7%)	6 (6.2%)
Positive subscale score < Negative subscale score	191 (68.0%)	63 (67.7%)	59 (64.8%)	69 (71.1%)
DSM-IV TR disease state				
Schizophrenia, disorganized type	27 (9.6%)	10 (10.8%)	13 (14.3%)	4 (4.1%)
Schizophrenia, paranoid type	209 (74.4%)	68 (73.1%)	67 (73.6%)	74 (76.3%)
Schizophrenia, undifferentiated type	45 (16.0%)	15 (16.1%)	11 (12.1%)	19 (19.6%)
Number of episodes of schizophrenia				
1	17 (6.0%)	5 (5.4%)	7 (7.7%)	5 (5.2%)
2	52 (18.5%)	20 (21.5%)	16 (17.6%)	16 (16.5%)
3	60 (21.4%)	18 (19.4%)	21 (23.1%)	21 (21.6%)
4	37 (13.2%)	16 (17.2%)	10 (11.0%)	11 (11.3%)
5 or more	78 (27.8%)	22 (23.7%)	24 (26.4%)	32 (33.0%)
Unknown	37 (13.2%)	12 (12.9%)	13 (14.3%)	12 (12.4%)
Age at initial onset of schizophrenia (years)				

	Overall	In the prior study		
		Placebo	SM-13496 40 mg	SM-13496 80 mg
	N=281	N=93	N=91	N=97
n	279	92	90	97
Mean (SD)	28.2 (10.6)	28.4 (11.4)	27.4 (9.2)	28.6 (11.2)
Median	25.0	26.0	25.0	26.0
Min, Max	9, 63	14, 62	9, 57	9, 63
Age at initial onset of schizophrenia (years)				
< 20	61 (21.7%)	24 (25.8%)	13 (14.3%)	24 (24.7%)
>= 20 to < 30	117 (41.6%)	35 (37.6%)	47 (51.6%)	35 (36.1%)
>= 30 to < 40	54 (19.2%)	17 (18.3%)	20 (22.0%)	17 (17.5%)
>= 40 to < 50	34 (12.1%)	11 (11.8%)	7 (7.7%)	16 (16.5%)
>= 50	13 (4.6%)	5 (5.4%)	3 (3.3%)	5 (5.2%)
Missing	2 (0.7%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0
Duration of illness (years)				
n	279	92	90	97
Mean (SD)	14.92 (12.37)	15.35 (12.69)	13.55 (11.65)	15.77 (12.74)
Median	11.39	12.20	9.37	12.79
Min, Max	0.1, 48.3	0.1, 47.5	0.1, 45.4	0.5, 48.3
Duration of illness (years)				
< 1	13 (4.6%)	6 (6.5%)	2 (2.2%)	5 (5.2%)
>= 1 to < 5	63 (22.4%)	21 (22.6%)	21 (23.1%)	21 (21.6%)
>= 5 to < 10	54 (19.2%)	14 (15.1%)	23 (25.3%)	17 (17.5%)
>= 10 to < 20	65 (23.1%)	22 (23.7%)	22 (24.2%)	21 (21.6%)
>= 20 to < 30	41 (14.6%)	14 (15.1%)	10 (11.0%)	17 (17.5%)
>= 30	43 (15.3%)	15 (16.1%)	12 (13.2%)	16 (16.5%)
Missing	2 (0.7%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0
< 5	76 (27.0%)	27 (29.0%)	23 (25.3%)	26 (26.8%)
>= 5 to < 10	54 (19.2%)	14 (15.1%)	23 (25.3%)	17 (17.5%)
>= 10 to < 20	65 (23.1%)	22 (23.7%)	22 (24.2%)	21 (21.6%)
>= 20	84 (29.9%)	29 (31.2%)	22 (24.2%)	33 (34.0%)
Missing	2 (0.7%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0

カテゴリー集計の数値は被験者数（%）
継続試験ベースラインの PANSS 合計スコアを除き、二重盲検試験ベースラインのデータを用いた。
前治療抗精神病薬は、二重盲検試験の治験薬投与開始前日に使用した抗精神病薬とした。
初発年齢は「（初発日－出生日）/365.25」により算出した。
罹病期間は「（二重盲検試験の同意取得日－初発日）/365.25」により算出した。
添付資料 5.3.5.2.10 Table 12 引用

57.2.4 投与期間及び投与量

投与期間及び投与量を表 2.7.6 57-5 に示した。本試験での治験薬投与期間は、全被験者の 56.4%で 168 日間超であった。ルラシドン 40 mg/日の投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 69.2 ± 75.7 日、80 mg/日の投与期間は 62.4 ± 70.9 日であった。全被験者の 1 日投与量は 59.2 ± 16.9 mg であり、最頻 1 日投与量は全被験者の 46.8%で 40 mg、53.2%で 80 mg であった。

表 2.7.6 57-5 投与期間及び投与量（安全性解析対象集団）

	Overall	In the prior study		
		Placebo	SM-13496 40 mg	SM-13496 80 mg
	N=282	N=94	N=91	N=97
Exposure Duration from Day 1 in the prior study (days)				
> 42 to <= 84	50 (17.7%)	25 (26.6%)	9 (9.9%)	16 (16.5%)
> 84 to <= 126	30 (10.6%)	9 (9.6%)	13 (14.3%)	8 (8.2%)
> 126 to <= 168	26 (9.2%)	6 (6.4%)	11 (12.1%)	9 (9.3%)
> 168	176 (62.4%)	54 (57.4%)	58 (63.7%)	64 (66.0%)
Exposure Duration from Day 1 in the present study (days)				
>= 1 to <= 42	50 (17.7%)	25 (26.6%)	9 (9.9%)	16 (16.5%)
> 42 to <= 84	30 (10.6%)	9 (9.6%)	13 (14.3%)	8 (8.2%)
> 84 to <= 126	25 (8.9%)	6 (6.4%)	10 (11.0%)	9 (9.3%)
> 126 to <= 168	18 (6.4%)	3 (3.2%)	9 (9.9%)	6 (6.2%)
> 168	159 (56.4%)	51 (54.3%)	50 (54.9%)	58 (59.8%)
Exposure to SM-13496 (days)				
n	282	94	91	97
Mean (SD)	159.2 (70.4)	120.5 (72.9)	179.2 (58.1)	178.1 (63.3)
Median	182.0	175.5	221.0	220.0
Min, Max	5, 231	5, 190	46, 231	49, 229
>= 1 to <= 42	25 (8.9%)	25 (26.6%)	0	0
> 42 to <= 84	34 (12.1%)	9 (9.6%)	9 (9.9%)	16 (16.5%)
> 84 to <= 126	27 (9.6%)	6 (6.4%)	13 (14.3%)	8 (8.2%)
> 126 to <= 168	22 (7.8%)	3 (3.2%)	10 (11.0%)	9 (9.3%)
> 168	174 (61.7%)	51 (54.3%)	59 (64.8%)	64 (66.0%)
Exposure to SM-13496 40 mg/day in the present study (days)				
n	282	94	91	97
Mean (SD)	69.2 (75.7)	60.8 (73.8)	73.0 (75.1)	73.9 (78.1)
Median	16.5	14.0	29.0	21.0
Min, Max	0, 189	4, 189	2, 188	0, 187
Exposure to SM-13496 80 mg/day in the present study (days)				
n	282	94	91	97
Mean (SD)	62.4 (70.9)	59.7 (71.3)	64.9 (70.3)	62.8 (71.8)
Median	26.5	17.0	35.0	22.0
Min, Max	0, 182	0, 182	0, 182	0, 182
Mean dose of SM-13496 (mg/day)				
Mean (SD)	59.2 (16.9)	58.8 (16.5)	59.3 (17.3)	59.4 (17.1)
Maximum dose of SM-13496				
40 mg/day	106 (37.6%)	35 (37.2%)	33 (36.3%)	38 (39.2%)
80 mg/day	176 (62.4%)	59 (62.8%)	58 (63.7%)	59 (60.8%)
Modal dose of SM-13496				
40 mg/day	132 (46.8%)	45 (47.9%)	44 (48.4%)	43 (44.3%)
80 mg/day	150 (53.2%)	49 (52.1%)	47 (51.6%)	54 (55.7%)

	Overall	In the prior study		
		Placebo	SM-13496 40 mg	SM-13496 80 mg
	N=282	N=94	N=91	N=97
Last dose of SM-13496				
40 mg/day	123 (43.6%)	39 (41.5%)	40 (44.0%)	44 (45.4%)
80 mg/day	159 (56.4%)	55 (58.5%)	51 (56.0%)	53 (54.6%)

カテゴリー集計の数値は被験者数（%）
投与期間は「治験薬最終投与日－初回投与日＋1」より算出した。全般的投与期間を算出する際の「初回投与日」は、二重盲検試験の 40 mg/日群及び 80 mg/日群では二重盲検試験の初回投与日、プラセボ群では本試験の初回投与日とした。
添付資料 5.3.5.2.10 Table 15 及び Table 16 引用

57.3 有効性

57.3.1 主要評価項目

ITT 集団での PANSS 合計スコアの実測値並びに二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの変化量を表 2.7.6 57-6 に示した。二重盲検試験ベースラインの PANSS 合計スコア（平均値 ± 標準偏差）は、二重盲検試験の投与群間で同程度であり、全体では 101.9 ± 15.5 であった。

全体で、PANSS 合計スコアは 6 週間の二重盲検試験中に低下し、継続試験ベースラインでは 81.1 ± 21.6 であった。最終評価時（LOCF）の PANSS 合計スコアはさらに低く、73.6 ± 23.0 であり、二重盲検試験ベースラインからの変化量は−28.4 ± 22.2（継続試験ベースラインからの変化量は−7.5 ± 16.5）であった。Week 26 の PANSS 合計スコアは 65.9 ± 20.4 であり、二重盲検試験ベースラインからの変化量は−36.2 ± 19.5（継続試験ベースラインからの変化量は−12.5 ± 13.8）であった。

二重盲検試験の投与群別では、最終評価時（LOCF）の PANSS 合計スコアの二重盲検試験ベースラインからの変化量は、ルラシドン 40 mg/日群、80 mg/日群、プラセボ群でそれぞれ−29.7 ± 22.9、−28.2 ± 23.0、−27.2 ± 20.9（継続試験ベースラインからの変化量はそれぞれ−7.4 ± 16.7、−6.4 ± 17.3、−8.7 ± 15.5）であった。Week 26 の PANSS 合計スコアの二重盲検試験ベースラインからの変化量は、40 mg/日群、80 mg/日群、プラセボ群でそれぞれ−39.4 ± 18.9、−35.9 ± 20.1、−33.5 ± 19.3（継続試験ベースラインからの変化量はそれぞれ−14.0 ± 14.7、−11.8 ± 12.6、−11.8 ± 14.4）であった。

表 2.7.6 57-6　PANSS 合計スコア（ITT）

Visit	Overall N=281			Placebo in the prior study N=93			SM-13496 40 mg in the prior study N=91			SM-13496 80 mg in the prior study N=97		
	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline
DB Baseline												
n	281			93			91			97		
Mean (SD)	101.9 (15.5)			101.9 (15.6)			102.3 (15.5)			101.7 (15.6)		
Median	98.0			98.0			100.0			98.0		
Min, Max	80, 167			80, 146			80, 167			80, 159		
EXT Baseline												
n	281			93			91			97		
Mean (SD)	81.1 (21.6)			83.4 (23.3)			80.0 (19.7)			79.9 (21.7)		
Median	80.0			83.0			77.0			81.0		
Min, Max	32, 163			34, 163			39, 137			32, 123		
Week 26												
n	162	162	162	53	53	53	50	50	50	59	59	59
Baseline mean (SD)		102.1 (15.8)	78.4 (20.6)		100.0 (13.5)	78.4 (20.1)		104.2 (17.2)	78.7 (20.0)		102.2 (16.5)	78.1 (21.8)
Mean (SD)	65.9 (20.4)	-36.2 (19.5)	-12.5 (13.8)	66.5 (18.0)	-33.5 (19.3)	-11.8 (14.4)	64.7 (18.9)	-39.4 (18.9)	-14.0 (14.7)	66.3 (23.7)	-35.9 (20.1)	-11.8 (12.6)
Median	64.5	-35.0	-11.0	68.0	-34.0	-11.0	63.0	-38.0	-11.0	64.0	-34.0	-12.0
Min, Max	30, 123	-84, 4	-68, 34	30, 107	-74, 4	-48, 13	30, 111	-84, -4	-68, 10	30, 123	-79, 2	-44, 34
Week 26 (LOCF)												
n	281	281	281	93	93	93	91	91	91	97	97	97
Baseline mean (SD)		101.9 (15.5)	81.1 (21.6)		101.9 (15.6)	83.4 (23.3)		102.3 (15.5)	80.0 (19.7)		101.7 (15.6)	79.9 (21.7)
Mean (SD)	73.6 (23.0)	-28.4 (22.2)	-7.5 (16.5)	74.7 (21.8)	-27.2 (20.9)	-8.7 (15.5)	72.6 (22.7)	-29.7 (22.9)	-7.4 (16.7)	73.4 (24.5)	-28.2 (23.0)	-6.4 (17.3)
Median	73.0	-28.0	-6.0	75.0	-26.0	-6.0	71.0	-31.0	-6.0	75.0	-26.0	-5.0
Min, Max	30, 153	-84, 35	-68, 49	30, 135	-74, 17	-59, 24	30, 153	-84, 35	-68, 40	30, 143	-79, 31	-62, 49

- For change from baseline at each post-baseline visit, only data from patients with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

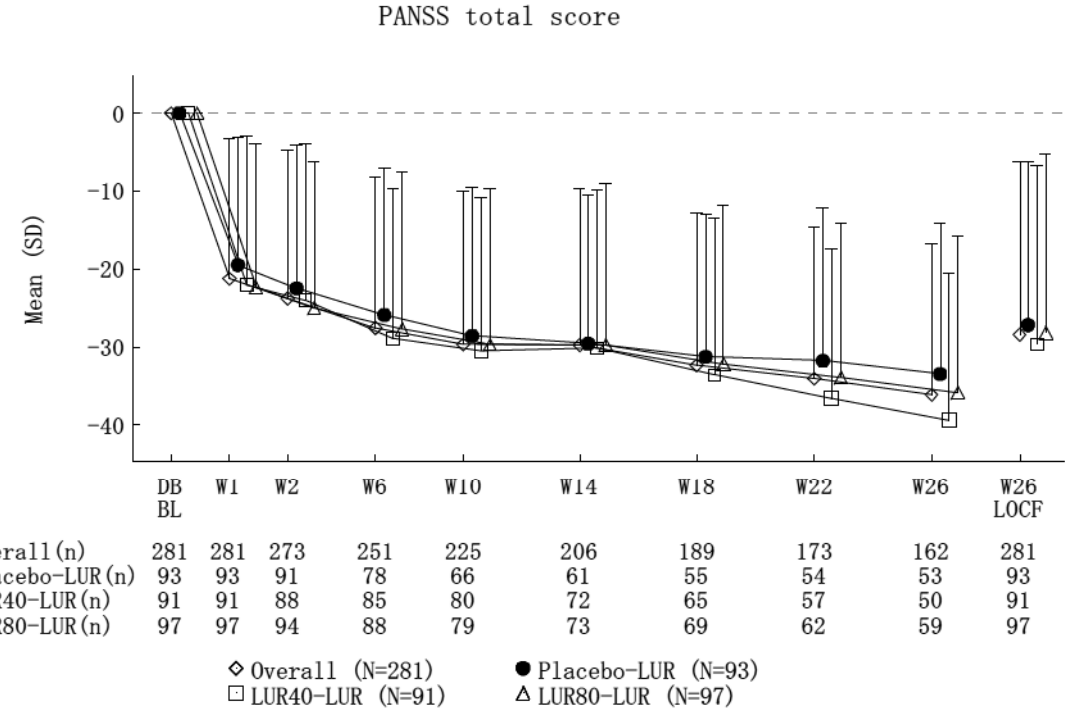
添付資料 5.3.5.2.10 Table 19 引用

57.3.2 副次的評価項目

57.3.2.1 PANSS 合計スコアの推移

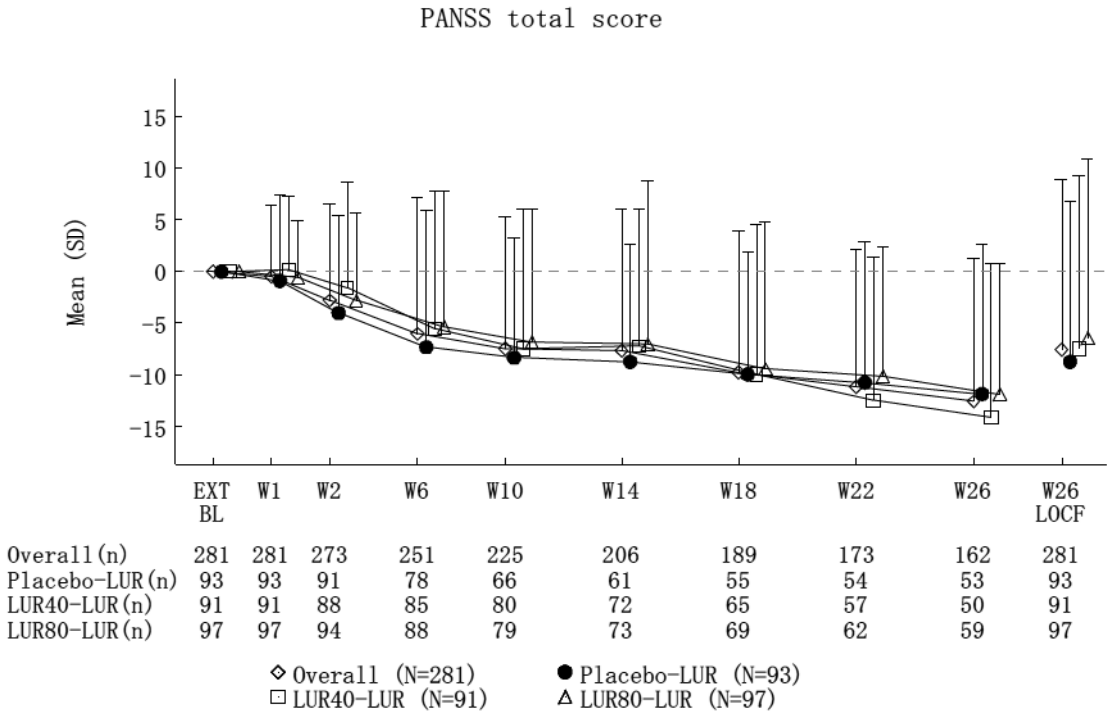
ITT 集団での PANSS 合計スコアの二重盲検試験ベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6 57-2、継続試験ベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6 57-3 に示した。いずれの推移でも、全体で PANSS 合計スコアは Week 1 には低下し、その後 Week 26 まで変化量（低下量）は経時的に大きくなった。

図 2.7.6 57-2　二重盲検試験ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量の推移（ITT）



添付資料 5.3.5.2.10 Figure 2 引用

図 2.7.6 57-3　継続試験ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量の推移（ITT）



	EXT BL	W1	W2	W6	W10	W14	W18	W22	W26	W26 LOCF
Overall(n)	281	281	273	251	225	206	189	173	162	281
Placebo-LUR(n)	93	93	91	78	66	61	55	54	53	93
LUR40-LUR(n)	91	91	88	85	80	72	65	57	50	91
LUR80-LUR(n)	97	97	94	88	79	73	69	62	59	97

添付資料 5.3.5.2.10 Figure 3 引用

57.3.2.2 PANSS サブスケールスコア

ITT 集団での PANSS サブスケールスコアの実測値並びに二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの変化量を表 2.7.6 57-7（陽性症状スコア）、表 2.7.6 57-8（陰性症状スコア）及び表 2.7.6 57-9（総合精神病理スコア）に示した。いずれのサブスケールも、全体のスコアの平均値は二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインよりも最終評価時（LOCF）の方が低かった。

表 2.7.6 57-7　PANSS サブスケールスコア：陽性症状（ITT）

Visit	Overall N=281 Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Placebo in the prior study N=93 Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	SM-13496 40 mg in the prior study N=91 Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	SM-13496 80 mg in the prior study N=97 Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline
DB Baseline												
n	281			93			91			97		
Mean (SD)	25.3 (4.7)			25.2 (4.5)			25.1 (4.1)			25.6 (5.3)		
Median	24.0			24.0			25.0			25.0		
Min, Max	11, 40			17, 37			16, 35			11, 40		
EXT Baseline												
n	281			93			91			97		
Mean (SD)	18.7 (6.2)			19.3 (5.9)			18.7 (5.9)			18.2 (6.7)		
Median	18.0			19.0			18.0			17.0		
Min, Max	7, 46			8, 42			8, 46			7, 37		
Week 26												
n	162	162	162	53	53	53	50	50	50	59	59	59
Baseline mean (SD)		25.2 (4.5)	18.0 (5.9)		24.9 (3.9)	18.2 (5.0)		25.2 (4.5)	18.4 (6.4)		25.4 (5.1)	17.4 (6.3)
Mean (SD)	14.5 (5.4)	-10.7 (5.6)	-3.5 (4.2)	14.6 (4.7)	-10.3 (5.4)	-3.5 (4.2)	14.8 (5.2)	-10.4 (5.9)	-3.6 (4.6)	14.2 (6.1)	-11.3 (5.5)	-3.3 (3.9)
Median	14.0	-10.0	-3.0	14.0	-10.0	-3.0	14.0	-10.0	-3.0	13.0	-11.0	-3.0
Min, Max	7, 30	-26, 0	-24, 9	7, 26	-22, 0	-15, 3	7, 29	-26, -1	-24, 4	7, 30	-22, 0	-11, 9
Week 26 (LOCF)												
n	281	281	281	93	93	93	91	91	91	97	97	97
Baseline mean (SD)		25.3 (4.7)	18.7 (6.2)		25.2 (4.5)	19.3 (5.9)		25.1 (4.1)	18.7 (5.9)		25.6 (5.3)	18.2 (6.7)
Mean (SD)	16.9 (6.6)	-8.4 (6.8)	-1.8 (5.4)	16.8 (5.9)	-8.3 (6.4)	-2.4 (4.6)	17.4 (6.7)	-7.7 (7.0)	-1.3 (5.8)	16.6 (7.2)	-9.1 (6.8)	-1.7 (5.6)
Median	16.0	-9.0	-2.0	16.0	-9.0	-1.0	16.0	-8.0	-2.0	15.0	-9.0	-2.0
Min, Max	7, 39	-26, 9	-24, 15	7, 37	-23, 7	-15, 9	7, 39	-26, 9	-24, 14	7, 36	-22, 9	-16, 15

- For change from baseline at each post-baseline visit, only data from patients with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

添付資料 5.3.5.2.10 Table 22 引用

表 2.7.6 57-8　PANSS サブスケールスコア：陰性症状（ITT）

	Overall N=281			Placebo in the prior study N=93			SM-13496 40 mg in the prior study N=91			SM-13496 80 mg in the prior study N=97		
Visit	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline
DB Baseline												
n	281			93			91			97		
Mean (SD)	25.8 (5.3)			25.6 (5.1)			26.1 (5.5)			25.6 (5.3)		
Median	25.0			25.0			26.0			24.0		
Min, Max	14, 45			14, 41			15, 42			16, 45		
EXT Baseline												
n	281			93			91			97		
Mean (SD)	21.3 (6.2)			21.7 (6.8)			21.0 (6.0)			21.1 (6.0)		
Median	21.0			21.0			20.0			21.0		
Min, Max	7, 41			7, 41			9, 40			7, 35		
Week 26												
n	162	162	162	53	53	53	50	50	50	59	59	59
Baseline mean (SD)		25.8 (5.1)	20.7 (6.1)		24.8 (4.5)	20.3 (6.2)		26.5 (5.5)	20.8 (5.7)		26.2 (5.3)	21.0 (6.4)
Mean (SD)	17.5 (6.4)	-8.3 (5.8)	-3.2 (4.0)	17.2 (5.8)	-7.5 (5.6)	-3.1 (4.1)	17.1 (5.4)	-9.3 (5.2)	-3.7 (4.7)	18.2 (7.6)	-8.0 (6.4)	-2.9 (3.3)
Median	16.0	-8.0	-3.0	16.0	-8.0	-2.0	16.0	-9.0	-2.5	17.0	-7.0	-3.0
Min, Max	7, 38	-25, 6	-14, 6	7, 32	-17, 5	-13, 4	7, 27	-25, -1	-14, 6	7, 38	-25, 6	-10, 5
Week 26 (LOCF)												
n	281	281	281	93	93	93	91	91	91	97	97	97
Baseline mean (SD)		25.8 (5.3)	21.3 (6.2)		25.6 (5.1)	21.7 (6.8)		26.1 (5.5)	21.0 (6.0)		25.6 (5.3)	21.1 (6.0)
Mean (SD)	18.9 (6.4)	-6.9 (5.9)	-2.4 (4.1)	19.1 (6.4)	-6.5 (5.5)	-2.6 (4.1)	18.4 (6.0)	-7.7 (5.6)	-2.7 (4.3)	19.2 (6.9)	-6.4 (6.3)	-1.9 (3.9)
Median	19.0	-6.0	-2.0	19.0	-6.0	-2.0	18.0	-7.0	-2.0	19.0	-6.0	-2.0
Min, Max	7, 41	-25, 9	-16, 12	7, 41	-19, 5	-16, 4	7, 35	-25, 9	-14, 7	7, 38	-25, 6	-14, 12

- For change from baseline at each post-baseline visit, only data from patients with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

添付資料 5.3.5.2.10 Table 23 引用

表 2.7.6 57-9　PANSS サブスケールスコア：総合精神病理（ITT）

Visit	Overall N=281			Placebo in the prior study N=93			SM-13496 40 mg in the prior study N=91			SM-13496 80 mg in the prior study N=97		
	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline
DB Baseline												
n	281			93			91			97		
Mean (SD)	50.9 (8.9)			51.1 (9.0)			51.0 (9.2)			50.5 (8.4)		
Median	49.0			49.0			49.0			49.0		
Min, Max	32, 93			32, 73			33, 93			34, 80		
EXT Baseline												
n	281			93			91			97		
Mean (SD)	41.0 (11.1)			42.4 (12.4)			40.2 (9.9)			40.5 (10.9)		
Median	41.0			42.0			40.0			41.0		
Min, Max	16, 80			17, 80			20, 71			16, 64		
Week 26												
n	162	162	162	53	53	53	50	50	50	59	59	59
Baseline mean (SD)		51.1 (9.2)	39.7 (10.6)		50.3 (8.0)	39.9 (10.9)		52.5 (10.7)	39.5 (10.2)		50.6 (8.8)	39.6 (10.9)
Mean (SD)	33.8 (10.5)	-17.3 (10.4)	-5.9 (7.3)	34.7 (9.6)	-15.7 (10.5)	-5.3 (7.8)	32.8 (10.1)	-19.7 (10.1)	-6.7 (7.3)	33.9 (11.5)	-16.6 (10.3)	-5.7 (7.0)
Median	33.0	-15.5	-5.0	36.0	-13.0	-4.0	32.0	-18.0	-6.0	33.0	-15.0	-5.0
Min, Max	16, 60	-43, 3	-30, 20	16, 55	-43, 3	-23, 10	16, 57	-43, -2	-30, 6	16, 60	-39, 1	-25, 20
Week 26 (LOCF)												
n	281	281	281	93	93	93	91	91	91	97	97	97
Baseline mean (SD)		50.9 (8.9)	41.0 (11.1)		51.1 (9.0)	42.4 (12.4)		51.0 (9.2)	40.2 (9.9)		50.5 (8.4)	40.5 (10.9)
Mean (SD)	37.7 (11.9)	-13.1 (11.7)	-3.3 (8.5)	38.7 (11.4)	-12.4 (11.1)	-3.7 (8.2)	36.8 (11.8)	-14.2 (12.1)	-3.4 (8.3)	37.7 (12.4)	-12.8 (11.9)	-2.8 (9.1)
Median	37.0	-13.0	-3.0	39.0	-12.0	-2.0	36.0	-14.0	-3.0	37.0	-12.0	-2.0
Min, Max	16, 80	-43, 18	-32, 26	16, 69	-43, 9	-28, 12	16, 80	-43, 17	-30, 22	16, 76	-39, 18	-32, 26

- For change from baseline at each post-baseline visit, only data from patients with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

添付資料 5.3.5.2.10 Table 24 引用

57.3.2.3 PANSS 5 因子モデルスコア

ITT 集団での PANSS 5 因子モデルスコアの実測値並びに二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの変化量を表 2.7.6 57-10（陰性症状）、表 2.7.6 57-11（興奮）、表 2.7.6 57-12（認知障害）、表 2.7.6 57-13（陽性症状）及び表 2.7.6 57-14（不安/抑うつ）に示した。いずれの因子も、全体のスコアの平均値は二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインよりも最終評価時（LOCF）の方が低かった。

表 2.7.6 57-10　PANSS 5 因子モデルスコア：陰性症状（ITT）

Visit	Overall N=281			Placebo in the prior study N=93			SM-13496 40 mg in the prior study N=91			SM-13496 80 mg in the prior study N=97		
	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline
DB Baseline												
n	281			93			91			97		
Mean (SD)	21.8 (4.7)			21.6 (4.8)			22.3 (4.8)			21.6 (4.7)		
Median	21.0			21.0			22.0			21.0		
Min, Max	12, 37			12, 35			12, 37			13, 37		
EXT Baseline												
n	281			93			91			97		
Mean (SD)	17.9 (5.4)			18.4 (6.0)			17.7 (5.1)			17.6 (5.2)		
Median	17.0			17.0			17.0			17.0		
Min, Max	6, 36			6, 36			6, 33			6, 32		
Week 26												
n	162	162	162	53	53	53	50	50	50	59	59	59
Baseline mean (SD)		21.8 (4.5)	17.4 (5.2)		20.6 (4.0)	17.0 (5.4)		23.0 (4.6)	17.6 (5.0)		22.0 (4.5)	17.5 (5.4)
Mean (SD)	14.6 (5.4)	-7.3 (5.0)	-2.8 (3.6)	14.2 (4.9)	-6.4 (4.6)	-2.7 (3.4)	14.5 (4.6)	-8.5 (4.4)	-3.1 (4.1)	15.0 (6.6)	-7.0 (5.5)	-2.6 (3.3)
Median	14.0	-7.0	-2.0	14.0	-7.0	-2.0	15.0	-7.5	-2.0	13.0	-7.0	-3.0
Min, Max	6, 31	-21, 5	-12, 6	6, 25	-15, 2	-12, 6	6, 23	-21, 0	-12, 4	6, 31	-21, 5	-8, 6
Week 26 (LOCF)												
n	281	281	281	93	93	93	91	91	91	97	97	97
Baseline mean (SD)		21.8 (4.7)	17.9 (5.4)		21.6 (4.8)	18.4 (6.0)		22.3 (4.8)	17.7 (5.1)		21.6 (4.7)	17.6 (5.2)
Mean (SD)	15.8 (5.6)	-6.0 (5.2)	-2.1 (3.7)	16.0 (5.7)	-5.5 (4.7)	-2.3 (3.4)	15.5 (5.1)	-6.9 (5.2)	-2.3 (3.9)	15.9 (6.1)	-5.7 (5.6)	-1.7 (3.8)
Median	15.0	-6.0	-1.0	16.0	-5.0	-2.0	15.0	-7.0	-1.0	15.0	-5.0	-1.0
Min, Max	6, 35	-21, 9	-15, 13	6, 35	-16, 5	-14, 6	6, 29	-21, 9	-15, 6	6, 31	-21, 6	-15, 13

- For change from baseline at each post-baseline visit, only data from patients with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

添付資料 5.3.5.2.10 Table 25 引用

表 2.7.6 57-11　PANSS 5 因子モデルスコア：興奮（ITT）

Visit	Overall N=281			Placebo in the prior study N=93			SM-13496 40 mg in the prior study N=91			SM-13496 80 mg in the prior study N=97		
	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline
DB Baseline												
n	281			93			91			97		
Mean (SD)	11.6 (3.3)			11.7 (3.3)			11.5 (3.1)			11.6 (3.5)		
Median	11.0			11.0			12.0			11.0		
Min, Max	4, 21			4, 20			5, 20			4, 21		
EXT Baseline												
n	281			93			91			97		
Mean (SD)	9.0 (3.5)			9.2 (3.5)			8.9 (3.5)			8.9 (3.4)		
Median	8.0			8.0			8.0			9.0		
Min, Max	4, 23			4, 23			4, 22			4, 20		
Week 26												
n	162	162	162	53	53	53	50	50	50	59	59	59
Baseline mean (SD)		11.7 (3.3)	8.6 (3.2)		11.6 (3.0)	8.5 (2.9)		11.9 (3.5)	8.7 (3.7)		11.5 (3.6)	8.5 (3.1)
Mean (SD)	7.3 (2.9)	-4.4 (3.2)	-1.3 (2.4)	7.5 (2.7)	-4.1 (3.1)	-1.1 (2.1)	7.3 (2.9)	-4.6 (3.3)	-1.4 (2.7)	7.2 (3.0)	-4.4 (3.3)	-1.3 (2.3)
Median	7.0	-4.0	-1.0	8.0	-4.0	-1.0	7.0	-3.0	-1.0	6.0	-4.0	-1.0
Min, Max	4, 17	-16, 4	-13, 5	4, 15	-11, 2	-7, 3	4, 17	-16, 0	-13, 2	4, 16	-11, 4	-8, 5
Week 26 (LOCF)												
n	281	281	281	93	93	93	91	91	91	97	97	97
Baseline mean (SD)		11.6 (3.3)	9.0 (3.5)		11.7 (3.3)	9.2 (3.5)		11.5 (3.1)	8.9 (3.5)		11.6 (3.5)	8.9 (3.4)
Mean (SD)	8.6 (3.7)	-3.0 (3.9)	-0.4 (3.1)	8.7 (3.4)	-3.0 (3.9)	-0.5 (2.7)	8.5 (3.8)	-3.0 (3.9)	-0.4 (3.1)	8.6 (4.0)	-3.0 (4.1)	-0.3 (3.6)
Median	8.0	-3.0	0.0	9.0	-3.0	0.0	8.0	-3.0	-1.0	8.0	-3.0	-1.0
Min, Max	4, 23	-16, 8	-13, 13	4, 21	-11, 8	-9, 8	4, 22	-16, 7	-13, 9	4, 23	-11, 8	-9, 13

- For change from baseline at each post-baseline visit, only data from patients with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

添付資料 5.3.5.2.10 Table 26 引用

表 2.7.6 57-12　PANSS 5 因子モデルスコア：認知障害（ITT）

Visit	Overall N=281			Placebo in the prior study N=93			SM-13496 40 mg in the prior study N=91			SM-13496 80 mg in the prior study N=97		
	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline
DB Baseline												
n	281			93			91			97		
Mean (SD)	16.5 (3.7)			16.5 (3.7)			16.3 (3.8)			16.7 (3.5)		
Median	16.0			16.0			16.0			16.0		
Min, Max	8, 29			8, 29			9, 26			9, 27		
EXT Baseline												
n	281			93			91			97		
Mean (SD)	13.5 (4.3)			13.7 (4.7)			13.2 (4.1)			13.5 (4.2)		
Median	13.0			13.0			12.0			14.0		
Min, Max	5, 28			5, 28			6, 23			5, 23		
Week 26												
n	162	162	162	53	53	53	50	50	50	59	59	59
Baseline mean (SD)		16.5 (3.4)	13.2 (4.1)		16.2 (3.0)	13.1 (4.1)		16.4 (3.7)	13.0 (3.8)		16.7 (3.4)	13.4 (4.3)
Mean (SD)	11.2 (4.1)	-5.3 (3.6)	-2.0 (2.6)	11.3 (3.8)	-5.0 (3.8)	-1.8 (2.7)	10.6 (3.5)	-5.8 (3.3)	-2.4 (2.4)	11.6 (4.8)	-5.2 (3.6)	-1.8 (2.8)
Median	10.0	-5.0	-2.0	11.0	-4.0	-1.0	10.0	-5.5	-2.0	11.0	-5.0	-1.0
Min, Max	5, 25	-14, 3	-11, 7	5, 20	-12, 2	-11, 3	5, 19	-14, 0	-9, 2	5, 25	-13, 3	-10, 7
Week 26 (LOCF)												
n	281	281	281	93	93	93	91	91	91	97	97	97
Baseline mean (SD)		16.5 (3.7)	13.5 (4.3)		16.5 (3.7)	13.7 (4.7)		16.3 (3.8)	13.2 (4.1)		16.7 (3.5)	13.5 (4.2)
Mean (SD)	12.2 (4.5)	-4.3 (3.9)	-1.3 (3.0)	12.2 (4.2)	-4.3 (3.8)	-1.5 (2.9)	11.9 (4.5)	-4.4 (3.9)	-1.3 (2.9)	12.5 (4.7)	-4.2 (4.1)	-1.0 (3.2)
Median	12.0	-4.0	-1.0	12.0	-4.0	-1.0	11.0	-4.0	-2.0	12.0	-4.0	-1.0
Min, Max	5, 26	-15, 7	-13, 9	5, 26	-14, 4	-13, 5	5, 25	-14, 7	-9, 8	5, 25	-15, 7	-12, 9

- For change from baseline at each post-baseline visit, only data from patients with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

添付資料 5.3.5.2.10 Table 27 引用

表 2.7.6 57-13　PANSS 5 因子モデルスコア：陽性症状（ITT）

Visit	Overall N=281			Placebo in the prior study N=93			SM-13496 40 mg in the prior study N=91			SM-13496 80 mg in the prior study N=97		
	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline
DB Baseline												
n	281			93			91			97		
Mean (SD)	15.4 (3.1)			15.2 (3.2)			15.4 (2.7)			15.6 (3.4)		
Median	15.0			15.0			15.0			15.0		
Min, Max	8, 25			10, 25			10, 21			8, 25		
EXT Baseline												
n	281			93			91			97		
Mean (SD)	11.6 (4.0)			11.8 (3.9)			11.6 (3.6)			11.3 (4.4)		
Median	11.0			11.0			11.0			11.0		
Min, Max	4, 25			4, 25			4, 24			4, 23		
Week 26												
n	162	162	162	53	53	53	50	50	50	59	59	59
Baseline mean (SD)		15.4 (3.1)	11.2 (3.8)		15.1 (3.0)	11.1 (3.5)		15.4 (2.7)	11.5 (3.8)		15.5 (3.4)	11.0 (4.2)
Mean (SD)	9.0 (3.6)	-6.4 (3.5)	-2.2 (2.6)	9.0 (3.0)	-6.1 (3.6)	-2.1 (2.9)	9.2 (3.7)	-6.3 (3.7)	-2.3 (2.8)	8.9 (4.0)	-6.7 (3.5)	-2.2 (2.3)
Median	8.0	-6.5	-2.0	9.0	-7.0	-2.0	8.0	-6.0	-1.5	8.0	-7.0	-2.0
Min, Max	4, 21	-15, 1	-12, 5	4, 18	-15, 1	-11, 3	4, 21	-13, 1	-12, 4	4, 20	-14, 1	-7, 5
Week 26 (LOCF)												
n	281	281	281	93	93	93	91	91	91	97	97	97
Baseline mean (SD)		15.4 (3.1)	11.6 (4.0)		15.2 (3.2)	11.8 (3.9)		15.4 (2.7)	11.6 (3.6)		15.6 (3.4)	11.3 (4.4)
Mean (SD)	10.3 (4.1)	-5.1 (4.1)	-1.3 (3.2)	10.2 (3.7)	-5.0 (3.9)	-1.5 (2.8)	10.6 (4.2)	-4.8 (4.2)	-1.0 (3.5)	10.1 (4.3)	-5.6 (4.2)	-1.3 (3.2)
Median	10.0	-5.0	-1.0	10.0	-5.0	-1.0	10.0	-5.0	-1.0	9.0	-6.0	-1.0
Min, Max	4, 23	-17, 8	-12, 9	4, 23	-17, 3	-11, 5	4, 21	-13, 6	-12, 9	4, 20	-14, 8	-9, 9

- For change from baseline at each post-baseline visit, only data from patients with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

添付資料 5.3.5.2.10 Table 28 引用

表 2.7.6 57-14　PANSS 5 因子モデルスコア：不安/抑うつ（ITT）

	Overall N=281			Placebo in the prior study N=93			SM-13496 40 mg in the prior study N=91			SM-13496 80 mg in the prior study N=97		
Visit	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline
DB Baseline												
n	281			93			91			97		
Mean (SD)	15.5 (3.8)			16.0 (4.0)			15.7 (4.1)			14.9 (3.3)		
Median	15.0			16.0			15.0			15.0		
Min, Max	6, 30			7, 28			6, 30			7, 24		
EXT Baseline												
n	281			93			91			97		
Mean (SD)	12.2 (3.8)			12.7 (4.4)			12.0 (3.3)			11.8 (3.6)		
Median	12.0			12.0			12.0			11.0		
Min, Max	5, 23			5, 23			5, 21			5, 19		
Week 26												
n	162	162	162	53	53	53	50	50	50	59	59	59
Baseline mean (SD)		15.4 (4.0)	11.6 (3.6)		15.6 (3.3)	12.1 (3.8)		15.8 (4.7)	11.5 (3.4)		14.8 (3.8)	11.3 (3.6)
Mean (SD)	10.0 (3.4)	-5.4 (3.7)	-1.7 (2.7)	10.6 (3.4)	-5.0 (3.5)	-1.5 (3.0)	9.7 (3.3)	-6.1 (4.2)	-1.8 (2.9)	9.6 (3.5)	-5.2 (3.3)	-1.7 (2.2)
Median	9.5	-5.0	-1.0	10.0	-4.0	-1.0	10.0	-5.5	-1.0	9.0	-5.0	-2.0
Min, Max	5, 18	-17, 2	-10, 6	5, 16	-12, 2	-7, 5	5, 16	-17, 1	-10, 4	5, 18	-12, 1	-8, 6
Week 26 (LOCF)												
n	281	281	281	93	93	93	91	91	91	97	97	97
Baseline mean (SD)		15.5 (3.8)	12.2 (3.8)		16.0 (4.0)	12.7 (4.4)		15.7 (4.1)	12.0 (3.3)		14.9 (3.3)	11.8 (3.6)
Mean (SD)	11.3 (4.0)	-4.2 (4.1)	-0.9 (3.1)	11.7 (4.1)	-4.3 (3.8)	-1.0 (3.0)	11.1 (3.9)	-4.6 (4.5)	-0.9 (3.1)	11.0 (4.1)	-3.8 (3.9)	-0.8 (3.2)
Median	11.0	-4.0	-1.0	12.0	-4.0	0.0	11.0	-4.0	0.0	10.0	-4.0	-1.0
Min, Max	5, 24	-17, 8	-10, 15	5, 20	-13, 4	-8, 6	5, 24	-17, 8	-10, 10	5, 23	-12, 6	-9, 15

- For change from baseline at each post-baseline visit, only data from patients with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

添付資料 5.3.5.2.10 Table 29 引用

57.3.2.4 CGI-S スコア

ITT 集団での CGI-S スコアの実測値並びに二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの変化量を表 2.7.6 57-15 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、二重盲検試験の投与群間で同程度であり、全体では 4.86 ± 0.87 であった。

全体で、CGI-S スコアは 6 週間の二重盲検試験中に低下し、継続試験ベースラインでは 3.77 ± 1.13 であった。最終評価時（LOCF）の CGI-S スコアはさらに低く、3.40 ± 1.22 であり、二重盲検試験ベースラインからの変化量は−1.46 ± 1.36（継続試験ベースラインからの変化量は−0.37 ± 1.19）であった。Week 26 の CGI-S スコアは 2.94 ± 0.98 であり、二重盲検試験ベースラインからの変化量は−1.93 ± 1.19（継続試験ベースラインからの変化量は−0.73 ± 1.01）であった。

表 2.7.6 57-15　CGI-S スコア（ITT）

Visit	Overall N=281			Placebo in the prior study N=93			SM-13496 40 mg in the prior study N=91			SM-13496 80 mg in the prior study N=97		
	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline
DB Baseline												
n	281			93			91			97		
Mean (SD)	4.86 (0.87)			4.78 (0.81)			4.88 (0.93)			4.92 (0.87)		
Median	5.00			5.00			5.00			5.00		
Min, Max	3.0, 7.0			3.0, 6.0			3.0, 6.0			3.0, 7.0		
EXT Baseline												
n	281			93			91			97		
Mean (SD)	3.77 (1.13)			3.76 (1.13)			3.80 (1.00)			3.74 (1.26)		
Median	4.00			4.00			4.00			4.00		
Min, Max	1.0, 7.0			1.0, 6.0			2.0, 6.0			1.0, 7.0		
Week 26												
n	162	162	162	53	53	53	50	50	50	59	59	59
Baseline mean (SD)		4.86 (0.85)	3.67 (1.12)		4.83 (0.85)	3.62 (1.10)		4.80 (0.93)	3.70 (1.02)		4.95 (0.80)	3.69 (1.24)
Mean (SD)	2.94 (0.98)	-1.93 (1.19)	-0.73 (1.01)	2.92 (0.76)	-1.91 (1.08)	-0.70 (1.05)	2.92 (1.03)	-1.88 (1.27)	-0.78 (1.06)	2.97 (1.11)	-1.98 (1.22)	-0.73 (0.94)
Median	3.00	-2.00	-1.00	3.00	-2.00	-1.00	3.00	-2.00	-1.00	3.00	-2.00	-1.00
Min, Max	1.0, 6.0	-5.0, 1.0	-4.0, 2.0	1.0, 5.0	-4.0, 1.0	-3.0, 2.0	1.0, 5.0	-5.0, 0.0	-4.0, 1.0	1.0, 6.0	-5.0, 0.0	-3.0, 2.0
Week 26 (LOCF)												
n	281	281	281	93	93	93	91	91	91	97	97	97
Baseline mean (SD)		4.86 (0.87)	3.77 (1.13)		4.78 (0.81)	3.76 (1.13)		4.88 (0.93)	3.80 (1.00)		4.92 (0.87)	3.74 (1.26)
Mean (SD)	3.40 (1.22)	-1.46 (1.36)	-0.37 (1.19)	3.39 (1.05)	-1.40 (1.27)	-0.38 (1.08)	3.46 (1.34)	-1.42 (1.48)	-0.34 (1.29)	3.36 (1.27)	-1.56 (1.34)	-0.38 (1.19)
Median	3.00	-1.00	0.00	3.00	-1.00	0.00	3.00	-1.00	0.00	3.00	-1.00	0.00
Min, Max	1.0, 6.0	-5.0, 2.0	-4.0, 3.0	1.0, 6.0	-4.0, 1.0	-3.0, 2.0	1.0, 6.0	-5.0, 2.0	-4.0, 3.0	1.0, 6.0	-5.0, 2.0	-4.0, 3.0

- For change from baseline at each post-baseline visit, only data from patients with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

添付資料 5.3.5.2.10 Table 30 引用

57.3.2.5 中止に至るまでの投与期間

ITT 集団全体で、二重盲検試験の治験薬投与開始日から中止に至るまでの期間の 25 パーセンタイル値（Estimate）は 112.0 日であった。二重盲検試験の投与群別では、ルラシドン 40 mg/日群（135.0 日）及び 80 mg/日群（127.0 日）よりもプラセボ群（75.0 日）の方が短かった。

本試験の治験薬投与開始日から中止に至るまでの期間の 25 パーセンタイル値（Estimate）は、全体で 70.0 日であった。二重盲検試験の投与群別では、ルラシドン 40 mg/日群（94.0 日）及び 80 mg/日群（86.0 日）よりもプラセボ群（36.0 日）の方が短かった。Kaplan-Meier 曲線から、本試験終了時の投与継続率に投与群間で大きな違いはないことが示された。

57.3.2.6 ルラシドン 40 mg/日から 80 mg/日への増量効果

ルラシドンの増量効果を解析するため、ITT 集団を対象にルラシドン 80 mg/日への増量前及び増量後の最終評価時点で PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を評価した。ルラシドンを 80 mg/日に増量した被験者では、増量前の PANSS 合計スコアの平均値の継続試験ベースラインからの低下はわずかであり、増量後に大きく低下した。増量までの期間の平均値は 16.9 日間であった。この結果は二重盲検試験の投与群によらず同様であった。増量後に継続試験ベースラインからの変化量が最も大きかったのは、二重盲検試験でプラセボ群の被験者であった。

57.4 安全性

57.4.1 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）」、「関連ないらしい（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

二重盲検試験から本試験に移行し、本試験で治験薬を投与された 283 名のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱のあった 1 名を除く 282 名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 57-16 に示した。

全体で、有害事象の発現割合は 76.2%（215/282 名）、副作用の発現割合は 42.6%（120/282 名）であった。二重盲検試験の投与群別では、有害事象の発現割合はプラセボ群 79.8%（75/94 名）、ルラシドン 40 mg/日群 75.8%（69/91 名）、80 mg/日群 73.2%（71/97 名）であった。

本試験での死亡は 1 名で報告された（プラセボ群、硬膜下出血、「関連ないらしい」）。重篤な有害事象は 31 名に発現した（プラセボ群 16 名、40 mg/日群 9 名、80 mg/日群 6 名）。39 名が有害事象により治験薬の投与を中止した（プラセボ群 13 名、40 mg/日群 14 名、80 mg/日群 12 名）。

表 2.7.6 57-16　有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	全体			二重盲検試験の投与群								
				Placebo			SM-13496 40 mg			SM-13496 80 mg		
	N=282			N=94			N=91			N=97		
	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数
有害事象	215	(76.2%)	647	75	(79.8%)	231	69	(75.8%)	211	71	(73.2%)	205
死亡	1	(0.4%)	1	1	(1.1%)	1	0		.	0		.
重篤な有害事象	31	(11.0%)	37	16	(17.0%)	17	9	(9.9%)	12	6	(6.2%)	8
投与中止に至った有害事象	39	(13.8%)	45	13	(13.8%)	14	14	(15.4%)	17	12	(12.4%)	14
副作用	120	(42.6%)	246	41	(43.6%)	89	36	(39.6%)	82	43	(44.3%)	75
死亡	0		.	0		.	0		.	0		.
重篤な有害事象	14	(5.0%)	18	6	(6.4%)	7	5	(5.5%)	8	3	(3.1%)	3
投与中止に至った有害事象	23	(8.2%)	28	7	(7.4%)	7	9	(9.9%)	12	7	(7.2%)	9

被験者数（%）
添付資料 5.3.5.2.10 Table 32 引用

(2) 有害事象

有害事象を表 2.7.6 57-17、副作用を表 2.7.6 57-18 に示した。全体で、発現割合が高かった有害事象は不眠症（11.3%）、アカシジア（11.0%）、鼻咽頭炎（10.6%）、統合失調症（9.6%）及び不安（8.2%）であった。アカシジアの発現割合は二重盲検試験のルラシドン 40 mg/日群及び 80 mg/日群よりもプラセボ群の方が高かった。

表 2.7.6 57-17　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）

Safety Population

	Overall	In the prior study		
		Placebo	SM-13496 40 mg	SM-13496 80 mg
System Organ Class Preferred Term	N=282	N=94	N=91	N=97
Patients with any TEAE	215 (76.2%)	75 (79.8%)	69 (75.8%)	71 (73.2%)
血液およびリンパ系障害	3 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)
貧血	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
メトヘモグロビン血症	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
心臓障害	5 (1.8%)	0	2 (2.2%)	3 (3.1%)
急性冠動脈症候群	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
徐脈	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
右脚ブロック	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
うっ血性心不全	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Overall N=282	In the prior study Placebo N=94	 SM-13496 40 mg N=91	 SM-13496 80 mg N=97
ＱＴ延長症候群	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
洞性徐脈	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
耳および迷路障害	2 (0.7%)	2 (2.1%)	0	0
耳垢栓塞	2 (0.7%)	2 (2.1%)	0	0
内分泌障害	2 (0.7%)	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)
尿崩症	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
高プロラクチン血症	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
眼障害	10 (3.5%)	3 (3.2%)	0	7 (7.2%)
霧視	3 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.1%)
結膜炎	2 (0.7%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)
霰粒腫	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
アレルギー性結膜炎	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
糖尿病網膜症	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
眼脂	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
眼痛	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
後嚢部混濁	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
胃腸障害	58 (20.6%)	18 (19.1%)	24 (26.4%)	16 (16.5%)
悪心	16 (5.7%)	4 (4.3%)	9 (9.9%)	3 (3.1%)
便秘	10 (3.5%)	3 (3.2%)	4 (4.4%)	3 (3.1%)
嘔吐	8 (2.8%)	3 (3.2%)	3 (3.3%)	2 (2.1%)
消化不良	6 (2.1%)	3 (3.2%)	1 (1.1%)	2 (2.1%)
下痢	5 (1.8%)	2 (2.1%)	1 (1.1%)	2 (2.1%)
流涎過多	5 (1.8%)	2 (2.1%)	2 (2.2%)	1 (1.0%)
口内炎	5 (1.8%)	2 (2.1%)	2 (2.2%)	1 (1.0%)
上腹部痛	4 (1.4%)	0	2 (2.2%)	2 (2.1%)
歯痛	4 (1.4%)	2 (2.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)
腹痛	3 (1.1%)	2 (2.1%)	0	1 (1.0%)
歯周炎	3 (1.1%)	0	2 (2.2%)	1 (1.0%)
腹部不快感	2 (0.7%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)
齲歯	2 (0.7%)	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)
口内乾燥	2 (0.7%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)
口腔内潰瘍形成	2 (0.7%)	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)
腹部膨満	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
びらん性胃炎	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
胃腸障害	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Overall N=282	In the prior study Placebo N=94	 SM-13496 40 mg N=91	 SM-13496 80 mg N=97
歯周病	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (5.3%)	4 (4.3%)	6 (6.6%)	5 (5.2%)
胸痛	3 (1.1%)	0	3 (3.3%)	0
末梢性浮腫	3 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)
胸部不快感	2 (0.7%)	0	2 (2.2%)	0
歩行障害	2 (0.7%)	0	0	2 (2.1%)
発熱	2 (0.7%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)
薬効欠如	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
疲労	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
易刺激性	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
倦怠感	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
肝胆道系障害	2 (0.7%)	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)
肝機能異常	2 (0.7%)	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)
免疫系障害	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
過敏症	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
感染症および寄生虫症	69 (24.5%)	20 (21.3%)	27 (29.7%)	22 (22.7%)
鼻咽頭炎	30 (10.6%)	8 (8.5%)	12 (13.2%)	10 (10.3%)
上気道感染	14 (5.0%)	4 (4.3%)	7 (7.7%)	3 (3.1%)
インフルエンザ	5 (1.8%)	2 (2.1%)	3 (3.3%)	0
麦粒腫	3 (1.1%)	2 (2.1%)	0	1 (1.0%)
足部白癬	3 (1.1%)	0	1 (1.1%)	2 (2.1%)
蜂巣炎	2 (0.7%)	0	2 (2.2%)	0
ダニ皮膚炎	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
気管支炎	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
気管支肺炎	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
癰	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
皮膚糸状菌症	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
毛包炎	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
せつ	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
胃腸炎	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
真菌性性器感染	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
膿痂疹	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
爪囲炎	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
咽頭炎	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
歯髄炎	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
膿皮症	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Overall N=282	In the prior study Placebo N=94	 SM-13496 40 mg N=91	 SM-13496 80 mg N=97
鼻炎	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
発汗熱	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
白癬感染	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
扁桃炎	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
尿路感染	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
腟感染	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
傷害、中毒および処置合併症	11 (3.9%)	7 (7.4%)	2 (2.2%)	2 (2.1%)
挫傷	4 (1.4%)	2 (2.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)
交通事故	2 (0.7%)	2 (2.1%)	0	0
足関節部骨折	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
足骨折	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
手骨折	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
裂傷	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
靭帯捻挫	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
肩甲骨骨折	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
硬膜下出血	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
熱傷	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
臨床検査	29 (10.3%)	11 (11.7%)	9 (9.9%)	9 (9.3%)
血中プロラクチン増加	9 (3.2%)	4 (4.3%)	3 (3.3%)	2 (2.1%)
体重増加	7 (2.5%)	3 (3.2%)	2 (2.2%)	2 (2.1%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.7%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)
血中尿酸増加	2 (0.7%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0
尿中蛋白陽性	2 (0.7%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
血中コレステロール増加	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
血中カリウム増加	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
血圧低下	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
心電図ＱＴ延長	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
肝酵素上昇	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
低比重リポ蛋白増加	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
体重減少	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
白血球数減少	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
代謝および栄養障害	21 (7.4%)	7 (7.4%)	5 (5.5%)	9 (9.3%)
低ナトリウム血症	4 (1.4%)	2 (2.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Overall N=282	In the prior study Placebo N=94	 SM-13496 40 mg N=91	 SM-13496 80 mg N=97
高コレステロール血症	3 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.1%)
高脂血症	3 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)
脂質異常症	2 (0.7%)	0	2 (2.2%)	0
異常体重増加	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
低浸透圧血症	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
悪液質	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
食欲減退	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
糖尿病	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
痛風	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
高カリウム血症	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
高トリグリセリド血症	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
低カルシウム血症	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
低カリウム血症	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
２型糖尿病	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
筋骨格系および結合組織障害	31 (11.0%)	13 (13.8%)	10 (11.0%)	8 (8.2%)
背部痛	9 (3.2%)	4 (4.3%)	3 (3.3%)	2 (2.1%)
関節痛	6 (2.1%)	2 (2.1%)	1 (1.1%)	3 (3.1%)
四肢痛	6 (2.1%)	2 (2.1%)	2 (2.2%)	2 (2.1%)
筋骨格硬直	4 (1.4%)	0	3 (3.3%)	1 (1.0%)
筋肉痛	4 (1.4%)	3 (3.2%)	1 (1.1%)	0
筋固縮	2 (0.7%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0
筋痙縮	2 (0.7%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)
関節炎	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
関節硬直	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
筋骨格痛	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
頚部腫瘤	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
骨粗鬆症	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
脊椎すべり症	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
皮膚乳頭腫	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
神経系障害	72 (25.5%)	25 (26.6%)	18 (19.8%)	29 (29.9%)
アカシジア	31 (11.0%)	15 (16.0%)	7 (7.7%)	9 (9.3%)
頭痛	15 (5.3%)	3 (3.2%)	4 (4.4%)	8 (8.2%)
振戦	10 (3.5%)	6 (6.4%)	1 (1.1%)	3 (3.1%)
ジスキネジー	9 (3.2%)	3 (3.2%)	2 (2.2%)	4 (4.1%)
傾眠	9 (3.2%)	3 (3.2%)	2 (2.2%)	4 (4.1%)

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Overall N=282	In the prior study Placebo N=94	 SM-13496 40 mg N=91	 SM-13496 80 mg N=97
浮動性めまい	6 (2.1%)	4 (4.3%)	0	2 (2.1%)
ジストニー	5 (1.8%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	2 (2.1%)
運動緩慢	3 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.1%)
頚腕症候群	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
痙攣	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
よだれ	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
構語障害	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
構音障害	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
錐体外路障害	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
知覚過敏	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
感覚鈍麻	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
片頭痛	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
口下顎ジストニー	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
パーキンソン歩行	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
パーキンソニズム	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
睡眠の質低下	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
遅発性ジスキネジー	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
精神障害	83 (29.4%)	30 (31.9%)	26 (28.6%)	27 (27.8%)
不眠症	32 (11.3%)	11 (11.7%)	8 (8.8%)	13 (13.4%)
統合失調症	27 (9.6%)	10 (10.6%)	10 (11.0%)	7 (7.2%)
不安	23 (8.2%)	7 (7.4%)	9 (9.9%)	7 (7.2%)
精神病性障害	6 (2.1%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	3 (3.1%)
激越	5 (1.8%)	2 (2.1%)	1 (1.1%)	2 (2.1%)
攻撃性	2 (0.7%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)
抑うつ気分	2 (0.7%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)
幻聴	2 (0.7%)	0	2 (2.2%)	0
無為	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
衝動行為	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
精神障害	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
神経過敏	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
被害妄想	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
落ち着きのなさ	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
自殺念慮	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
腎および尿路障害	7 (2.5%)	2 (2.1%)	2 (2.2%)	3 (3.1%)
頻尿	2 (0.7%)	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)
排尿困難	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
血尿	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
蛋白尿	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Overall N=282	In the prior study Placebo N=94	 SM-13496 40 mg N=91	 SM-13496 80 mg N=97
急性腎不全	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
尿失禁	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
生殖系および乳房障害	4 (1.4%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	1 (1.0%)
月経困難症	2 (0.7%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)
亀頭炎	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
子宮出血	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (6.0%)	4 (4.3%)	8 (8.8%)	5 (5.2%)
咳嗽	5 (1.8%)	2 (2.1%)	2 (2.2%)	1 (1.0%)
鼻漏	3 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	0
喘息	2 (0.7%)	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)
アレルギー性鼻炎	2 (0.7%)	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)
誤嚥	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
過換気	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
口腔咽頭痛	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
咽頭紅斑	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
上気道の炎症	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	36 (12.8%)	14 (14.9%)	10 (11.0%)	12 (12.4%)
湿疹	8 (2.8%)	5 (5.3%)	0	3 (3.1%)
接触性皮膚炎	7 (2.5%)	3 (3.2%)	3 (3.3%)	1 (1.0%)
そう痒症	6 (2.1%)	3 (3.2%)	0	3 (3.1%)
発疹	6 (2.1%)	2 (2.1%)	2 (2.2%)	2 (2.1%)
薬疹	2 (0.7%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)
紅色汗疹	2 (0.7%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0
ざ瘡	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
円形脱毛症	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
皮膚炎	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
アトピー性皮膚炎	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
多形紅斑	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
多汗症	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
過角化	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
嵌入爪	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
外科および内科処置	3 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.1%)
抜歯	2 (0.7%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)
デンタルケア	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Overall N=282	In the prior study Placebo N=94	 SM-13496 40 mg N=91	 SM-13496 80 mg N=97
血管障害	11 (3.9%)	3 (3.2%)	2 (2.2%)	6 (6.2%)
高血圧	9 (3.2%)	2 (2.1%)	2 (2.2%)	5 (5.2%)
低血圧	2 (0.7%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)
血腫	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0

MedDRA/J ver. 14.1
被験者数（%）
添付資料 5.3.5.2.10 Table 14.3.1.2.1 引用

表 2.7.6 57-18　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）

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Overall N=282	In the prior study Placebo N=94	 SM-13496 40 mg N=91	 SM-13496 80 mg N=97
Patients with any TEAE related to study treatment	120 (42.6%)	41 (43.6%)	36 (39.6%)	43 (44.3%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
メトヘモグロビン血症	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
心臓障害	4 (1.4%)	0	2 (2.2%)	2 (2.1%)
徐脈	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
右脚ブロック	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
ＱＴ延長症候群	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
洞性徐脈	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
内分泌障害	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
尿崩症	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
眼障害	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
霧視	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
胃腸障害	23 (8.2%)	6 (6.4%)	9 (9.9%)	8 (8.2%)
悪心	8 (2.8%)	0	5 (5.5%)	3 (3.1%)
便秘	5 (1.8%)	0	2 (2.2%)	3 (3.1%)
流涎過多	5 (1.8%)	2 (2.1%)	2 (2.2%)	1 (1.0%)
嘔吐	4 (1.4%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	1 (1.0%)
腹部不快感	2 (0.7%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)
腹部膨満	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
下痢	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
消化不良	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Overall N=282	In the prior study Placebo N=94	 SM-13496 40 mg N=91	 SM-13496 80 mg N=97
びらん性胃炎	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (2.8%)	3 (3.2%)	2 (2.2%)	3 (3.1%)
歩行障害	2 (0.7%)	0	0	2 (2.1%)
末梢性浮腫	2 (0.7%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0
胸部不快感	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
薬効欠如	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
疲労	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
倦怠感	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
肝胆道系障害	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
肝機能異常	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
免疫系障害	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
過敏症	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
感染症および寄生虫症	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
蜂巣炎	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
裂傷	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
臨床検査	25 (8.9%)	11 (11.7%)	7 (7.7%)	7 (7.2%)
血中プロラクチン増加	9 (3.2%)	4 (4.3%)	3 (3.3%)	2 (2.1%)
体重増加	6 (2.1%)	3 (3.2%)	1 (1.1%)	2 (2.1%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)
尿中蛋白陽性	2 (0.7%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
血中コレステロール増加	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
血中カリウム増加	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
血中尿酸増加	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
肝酵素上昇	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
低比重リポ蛋白増加	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
体重減少	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
白血球数減少	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Overall N=282	In the prior study Placebo N=94	 SM-13496 40 mg N=91	 SM-13496 80 mg N=97
代謝および栄養障害	10 (3.5%)	2 (2.1%)	3 (3.3%)	5 (5.2%)
高脂血症	3 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)
高コレステロール血症	2 (0.7%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)
異常体重増加	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
低浸透圧血症	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
食欲減退	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
脂質異常症	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
低ナトリウム血症	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
２型糖尿病	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
筋骨格系および結合組織障害	8 (2.8%)	3 (3.2%)	4 (4.4%)	1 (1.0%)
筋固縮	2 (0.7%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0
筋骨格硬直	2 (0.7%)	0	2 (2.2%)	0
筋肉痛	2 (0.7%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0
関節痛	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
関節硬直	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
四肢痛	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
神経系障害	54 (19.1%)	18 (19.1%)	16 (17.6%)	20 (20.6%)
アカシジア	30 (10.6%)	14 (14.9%)	7 (7.7%)	9 (9.3%)
ジスキネジー	9 (3.2%)	3 (3.2%)	2 (2.2%)	4 (4.1%)
傾眠	7 (2.5%)	2 (2.1%)	2 (2.2%)	3 (3.1%)
振戦	7 (2.5%)	4 (4.3%)	1 (1.1%)	2 (2.1%)
ジストニー	5 (1.8%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	2 (2.1%)
頭痛	4 (1.4%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	1 (1.0%)
運動緩慢	3 (1.1%)	1 (1.1%)	0	2 (2.1%)
浮動性めまい	3 (1.1%)	2 (2.1%)	0	1 (1.0%)
痙攣	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
よだれ	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
構語障害	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
構音障害	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
錐体外路障害	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
知覚過敏	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
口下顎ジストニー	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
パーキンソン歩行	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
睡眠の質低下	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
遅発性ジスキネジー	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
精神障害	37 (13.1%)	14 (14.9%)	12 (13.2%)	11 (11.3%)

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Overall N=282	In the prior study Placebo N=94	 SM-13496 40 mg N=91	 SM-13496 80 mg N=97
不眠症	14 (5.0%)	6 (6.4%)	4 (4.4%)	4 (4.1%)
統合失調症	13 (4.6%)	3 (3.2%)	5 (5.5%)	5 (5.2%)
不安	9 (3.2%)	5 (5.3%)	4 (4.4%)	0
精神病性障害	4 (1.4%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	1 (1.0%)
抑うつ気分	2 (0.7%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)
攻撃性	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
衝動行為	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
自殺念慮	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
腎および尿路障害	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
蛋白尿	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
誤嚥	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
皮膚および皮下組織障害	8 (2.8%)	3 (3.2%)	2 (2.2%)	3 (3.1%)
そう痒症	2 (0.7%)	2 (2.1%)	0	0
ざ瘡	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
円形脱毛症	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
接触性皮膚炎	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
薬疹	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
湿疹	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
発疹	1 (0.4%)	0	0	1 (1.0%)
血管障害	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0
高血圧	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0

MedDRA/J ver. 14.1
被験者数（%）
添付資料 5.3.5.2.10 Table 14.3.1.3.1 引用

錐体外路系有害事象の発現状況を表 2.7.6 57-19 に示した。全体で、錐体外路系有害事象の発現割合は 17.0%（48/282 名）、錐体外路系副作用の発現割合は 14.9%（42/282 名）であった。主な錐体外路系有害事象はアカシジア、振戦及びジストニーであった。

表 2.7.6 57-19　錐体外路系有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	全体			二重盲検試験の投与群							
				Placebo			SM-13496 40 mg			SM-13496 80 mg	
	N=282			N=94			N=91			N=97	
	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e
錐体外路系有害事象	48	(17.0%)	61	21	(22.3%)	26	11	(12.1%)	15	16	(16.5%)	20
錐体外路系副作用	42	(14.9%)	55	17	(18.1%)	22	10	(11.0%)	14	15	(15.5%)	19

被験者数（%）、e = 件数
添付資料 5.3.5.2.10 Table 38 引用

(3) 死亡

本試験での死亡（治験薬最終投与後 14 日までの死亡と定義）は 1 名で報告された。本被験者は二重盲検試験ではプラセボ群であった。死亡に至った有害事象は硬膜下出血で、治験薬との関連性は「関連ないらしい」であった。詳細を 2.7.6 別添に示した。また、治験薬最終投与後 14 日より後（治験薬最終投与後 57 日目）に、1 名で死亡が報告された。死亡に至った有害事象は肺炎及び敗血症性ショックで、治験薬との関連性はいずれも「関連ないらしい」であった。本被験者で認められた重篤な有害事象（低浸透圧血症、低ナトリウム血症、痙攣及び尿崩症）とともに、詳細を「(4) 重篤な有害事象」に示した。

(4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6 57-20 に示し、詳細を 2.7.6 別添に示した。重篤な有害事象は 31 名（11.0%）に 37 件発現した。

表 2.7.6 57-20　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

二重盲検試験の投与群	被験者番号/年齢/性別/実施国	有害事象名（PT）	転帰 [a]	処置	関連性
Placebo	[redacted]/5[redacted]歳/女/日本	落ち着きのなさ	回復	中止	関連なし
	[redacted]/3[redacted]歳/男/日本	肩甲骨骨折	未回復	中止	関連なし
	[redacted]/6[redacted]歳/男/日本	統合失調症	軽快	減量	関連ないらしい
	[redacted]/4[redacted]歳/男/日本	統合失調症	未回復	中止	関連あるかもしれない
	[redacted]/3[redacted]歳/男/韓国	統合失調症	回復	中止	関連なし
	[redacted]/3[redacted]歳/男/韓国	メトヘモグロビン血症	回復	中止	関連あるかもしれない
	[redacted]/6[redacted]歳/女/韓国	びらん性胃炎	回復	なし	関連あるかもしれない
		胃食道逆流性疾患	回復	なし	関連あるかもしれない
	[redacted]/6[redacted]歳/男/韓国	精神病性障害	未回復	中止	多分関連あり
	[redacted]/4[redacted]歳/男/韓国	薬疹	未回復	中止	多分関連あり
	[redacted]/3[redacted]歳/男/台湾	統合失調症	回復	なし	多分関連あり
	[redacted]/6[redacted]歳/女/台湾	手骨折	未回復	なし	関連なし
	[redacted]/4[redacted]歳/男/台湾	低ナトリウム血症	回復	なし	関連ないらしい
	[redacted]/5[redacted]歳/男/マレーシア	硬膜下出血	死亡	中止	関連ないらしい
	[redacted]/4[redacted]歳/男/マレーシア	統合失調症	回復	なし	関連なし
	[redacted]/3[redacted]歳/男/マレーシア	統合失調症	回復	なし	関連ないらしい
	[redacted]/2[redacted]歳/男/マレーシア	統合失調症	回復	なし	関連なし
SM-13496 40 mg	[redacted]/6[redacted]歳/女/日本	統合失調症	未回復	中止	関連あるかもしれない
	[redacted]/6[redacted]歳/男/日本	統合失調症	未回復	中止	関連あるかもしれない
	[redacted]/6[redacted]歳/女/日本	統合失調症	未回復	中止	関連なし
	[redacted]/3[redacted]歳/女/日本	統合失調症	軽快	中止	関連あるかもしれない
	[redacted]/4[redacted]歳/男/日本	足関節部骨折	軽快	中止	関連なし
	[redacted]/3[redacted]歳/女/韓国	低浸透圧血症	未回復	中止	関連あるかもしれない
		低ナトリウム血症	未回復	中止	関連あるかもしれない
		痙攣	未回復	中止	関連あるかもしれない
		尿崩症	未回復	中止	関連あるかもしれない
	[redacted]/6[redacted]歳/男/台湾	統合失調症	未回復	中止	関連ないらしい
	[redacted]/3[redacted]歳/男/マレーシア	統合失調症	軽快	中止	多分関連あり

二重盲検試験の投与群	被験者番号/年齢/性別/実施国	有害事象名（PT）	転帰 [a]	処置	関連性
	[redacted]/2[redacted]歳/男/マレーシア	統合失調症	回復	なし	関連なし
SM-13496 80 mg	[redacted]/3[redacted]歳/女/日本	統合失調症	軽快	中止	関連あるかもしれない
	[redacted]/5[redacted]歳/女/日本	統合失調症	回復	中止	関連あるかもしれない
	[redacted]/2[redacted]歳/女/日本	喘息	回復	中止	関連なし
	[redacted]/4[redacted]歳/女/韓国	精神病性障害	軽快	中止	関連なし
	[redacted]/4[redacted]歳/男/マレーシア	急性冠動脈症候群	回復したが後遺症あり	なし	関連ないらしい
		うっ血性心不全	回復したが後遺症あり	なし	関連ないらしい
		急性腎不全	回復したが後遺症あり	なし	関連ないらしい
	[redacted]/2[redacted]歳/女/マレーシア	統合失調症	未回復	なし	関連あり

MedDRA/J ver. 14.1
a) Week 26 又は中止時の転帰
添付資料 5.3.5.2.10 Table 42 引用

57.4.2 安全性に関連する他の関連項目

プロラクチンの実測値並びに二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインからの変化量を表 2.7.6 57-21 に示した。最終評価時（LOCF）のプロラクチンの平均値は二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインから大きく変わらなかった。投与後にプロラクチンの顕著な異常高値（基準値上限の 5 倍以上）を示した被験者の割合は 2.9%（8/276 名）であった。プロラクチン関連の有害事象の発現割合は 3.2%（9/282 名）であった。

表 2.7.6 57-21　プロラクチン（ng/mL）（安全性解析対象集団）

Visit	Overall N=282			Placebo in the prior study N=94			SM-13496 40 mg in the prior study N=91			SM-13496 80 mg in the prior study N=97		
	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline	Observed	Change from DB Baseline	Change from EXT Baseline
DB Baseline												
n	281			94			90			97		
Mean (SD)	17.91 (28.16)			18.75 (30.29)			15.29 (31.27)			19.52 (22.53)		
Median	9.52			8.79			8.99			12.38		
Min, Max	0.1, 288.2			0.1, 183.1			0.3, 288.2			0.8, 135.0		
EXT Baseline												
n	282			94			91			97		
Mean (SD)	18.23 (20.83)			12.52 (13.07)			18.84 (22.23)			23.19 (24.16)		
Median	11.14			8.71			12.54			14.87		
Min, Max	1.6, 146.6			2.4, 85.6			2.5, 146.6			1.6, 135.6		
Week 26												
n	171	170	171	54	54	54	56	55	56	61	61	61
Baseline mean (SD)		17.46 (23.27)	18.54 (18.92)		18.69 (28.37)	12.63 (12.19)		11.59 (11.96)	18.39 (18.88)		21.67 (25.21)	23.91 (22.26)
Mean (SD)	17.54 (30.97)	0.14 (35.92)	-1.00 (33.34)	20.06 (38.49)	1.37 (45.38)	7.43 (38.33)	18.24 (36.68)	6.86 (37.18)	-0.15 (38.41)	14.67 (12.72)	-7.00 (21.80)	-9.24 (19.10)
Median	9.56	0.14	-1.98	9.68	0.33	0.36	8.67	1.39	-1.89	10.05	-0.80	-5.23
Min, Max	1.1, 273.5	-131.7, 246.6	-117.4, 250.4	2.0, 259.6	-131.7, 231.5	-52.6, 243.6	1.1, 273.5	-57.3, 246.6	-79.1, 250.4	2.8, 75.0	-107.4, 21.2	-117.4, 15.1
Week 26 (LOCF)												
n	274	273	274	90	90	90	88	87	88	96	96	96
Baseline mean (SD)		18.04 (28.40)	18.53 (21.05)		18.69 (30.56)	12.79 (13.29)		15.56 (31.78)	19.17 (22.54)		19.66 (22.61)	23.33 (24.25)
Mean (SD)	19.11 (31.36)	1.12 (38.47)	0.58 (31.13)	22.46 (38.03)	3.77 (45.08)	9.67 (34.72)	18.59 (32.31)	3.17 (42.65)	-0.58 (32.47)	16.44 (22.29)	-3.23 (25.64)	-6.89 (23.56)
Median	9.82	0.91	-1.24	10.64	0.61	1.44	9.40	1.81	-0.56	9.61	-0.06	-4.12
Min, Max	1.1, 273.5	-250.2, 246.6	-117.4, 250.4	2.0, 259.6	-177.1, 231.5	-52.6, 243.6	1.1, 273.5	-250.2, 246.6	-79.1, 250.4	2.3, 152.2	-107.4, 142.9	-117.4, 133.8

- For change from baseline at each post-baseline visit, only data from patients with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

添付資料 5.3.5.2.10 Table 14.3.2.1.1 引用

プロラクチン以外の臨床検査項目は、耐糖能に関連する項目（HbA1c、グリコアルブミン及び空腹時血糖）及び脂質代謝に関連する項目（トリグリセリド、総コレステロール及びLDL コレステロール）を含め、二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインから最終評価時（LOCF）で特に変動はみられなかった。

バイタルサイン、体重及び心電図パラメータに特に変動はみられなかった。体重が二重盲検試験ベースラインから 7%以上増加した被験者の割合と、継続試験ベースラインから7%以上増加した被験者の割合は、同程度であった。

Week 26 及び最終評価時（LOCF）の DIEPSS 合計スコアは二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインから大きくは変わらなかった。抗パーキンソン病薬併用割合は22.3%であり、継続試験中と二重盲検試験前では大きな違いはなかった。

C-SSRS では、継続試験ベースライン以降に自殺傾向（自殺念慮又は自殺行為）が認められた被験者の割合は、6.4%（18/281 名：自殺念慮 18 名、自殺行為 2 名）であった。

57.5 まとめ

統合失調症患者を対象として、ルラシドン 40 mg/日又は 80 mg/日を非盲検下で 26 週間投与したときの安全性及び有効性を検討した。先行する二重盲検試験から本継続長期試験に 283 名が移行し、安全性解析対象集団は 282 名、ITT 集団は 281 名であった。

- 最終評価時（LOCF）の PANSS 合計スコアは、二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインよりも低く、二重盲検試験ベースラインからの変化量は−28.4 ± 22.2（継続試験ベースラインからの変化量は−7.5 ± 16.5）であった。
- 最終評価時（LOCF）の CGI-S スコアは、二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインよりも低く、二重盲検試験ベースラインからの変化量は−1.46 ± 1.36（継続試験ベースラインからの変化量は−0.37 ± 1.19）であった。
- 有害事象の発現割合は 76.2%、副作用の発現割合は 42.6%であった。
- 本試験での死亡は 1 名で報告された（二重盲検試験でプラセボ群、硬膜下出血）。
- 重篤な有害事象は 39 名に発現した。
- 錐体外路系有害事象の発現割合は 17.0%であった。
- 最終評価時（LOCF）のプロラクチンは、二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインから大きく変わらなかった。プロラクチン以外の臨床検査項目は、耐糖能に関連する項目（HbA1c、グリコアルブミン及び空腹時血糖）及び脂質代謝に関連する項目（トリグリセリド、総コレステロール及びLDL コレステロール）を含め、特に変動はみられなかった。
- バイタルサイン、体重及び心電図パラメータに特に変動はみられなかった。
- 最終評価時（LOCF）の DIEPSS 合計スコアは二重盲検試験ベースライン及び継続試験ベースラインから大きくは変わらなかった。

58. 海外 LDHD 試験（LDHD-G303）

評価資料 5.3.5.1.16-S

58.1 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：

- 急性増悪期の統合失調症患者にルラシドンを低用量（20 mg/日）で投与したときの有効性をプラセボと比較して評価する。

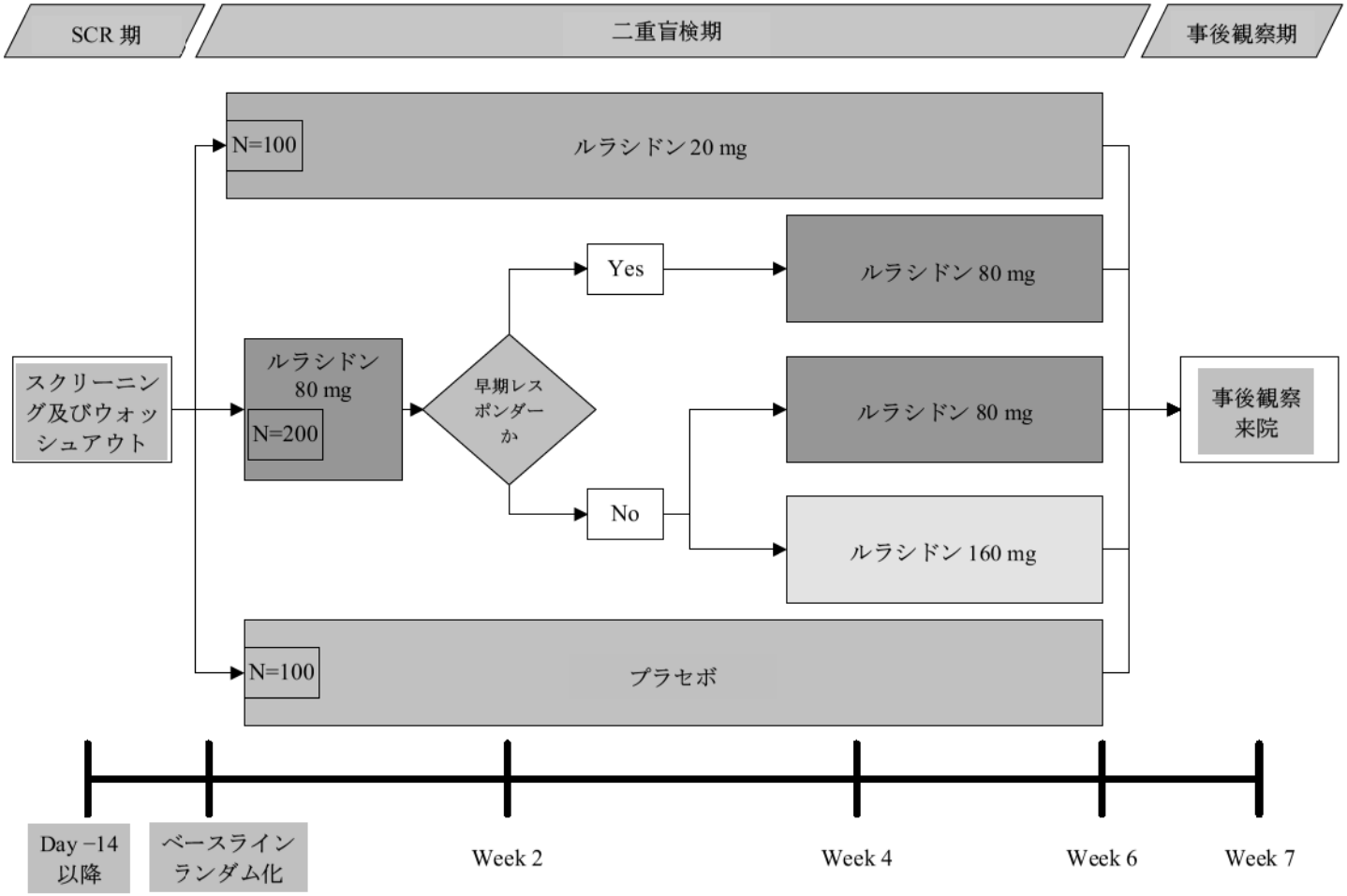
副次目的：

- ルラシドン 20 mg/日の忍容性及び安全性をプラセボと比較して評価する。
- 初めにルラシドン 80 mg/日に割り当てられた被験者での有効性、忍容性及び安全性をプラセボ群と比較して評価する（分析感度評価）。
- 早期ノンレスポンダー（ENR）でのルラシドン 80 mg/日及び 160 mg/日の有効性を比較して評価する。
- ENR でのルラシドン 80 mg/日及び 160 mg/日の有効性をプラセボと比較して評価する。

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、並行群間比較

図 2.7.6 58-1　治験のフローチャート



N：被験者
SCR：スクリーニング
早期レスポンダー：PANSS 合計スコアのベースラインからの増加が 20%以上の場合を Yes、20%未満の場合を No とした。

(1) スクリーニング期（最長 14 日間）

併用可能でない向精神薬（抗精神病薬を含む）をスクリーニング開始時に使用していた場合は、適宜漸減して治験薬投与開始日までに中止した。抗うつ薬及び気分安定薬は適宜漸減して治験薬投与開始日の 7 日前までに中止した。必要に応じて 7 日間まで入院してもよいこととした。

(2) 二重盲検期（6 週間）

ルラシドン 20 mg/日群、80-160 mg/日群又はプラセボ群に被験者を 1:2:1 の比率でランダム化し、二重盲検下で治験薬を 6 週間投与した。ルラシドン 20 mg/日群及びプラセボ群では、それぞれルラシドン 20 mg/日及びプラセボを 6 週間投与した。ルラシドン 80-160 mg/日群では、ルラシドン 80 mg/日を 2 週間投与した後、Week 2 に早期レスポンダー（ER）（Positive and Negative Syndrome Scale：PANSS 合計スコアのベースラインからの増加が 20%以上）と ENR（PANSS 合計スコアのベースラインからの増加が 20%未満）に分類した。ER には残りの 4 週間も 80 mg/日を投与した。ENR はルラシドン 80 mg/日又は 160 mg/日に 1:1 の比率で再ランダム化し、残りの 4 週間は再割当てされた治験薬を投与した。全被験者で Week 3 まで入院とし、二重盲検期の完了又は中止後に、必要に応じて 7 日間まで入院してもよいこととした。

(3) 事後観察期（7 日間）

治験薬最終投与の 7 日後（±2 日）に来院して事後観察を実施した。

対象

急性増悪期の統合失調症

【選択基準】

1) 文書による同意が得られ、治験実施計画書を遵守する意思及び能力があると治験責任医師が判断した患者。
2) 同意取得時の年齢が 18 歳以上 75 歳以下の患者。
3) 臨床試験用の構造化診断面接（SCID-CT）により精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 改訂版（DSM-IV-TR）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）など］と主診断として診断された患者。治療の有無にかかわらず、罹病期間が 6 ヵ月以上の患者。
4) スクリーニング検査及びベースライン時の双方で、PANSS 合計スコアが 80 以上かつ以下の PANSS サブスケールの 2 項目以上でスコアが 4（中等度）以上の患者。
   - 妄想
   - 概念の解体
   - 幻覚

- 思考内容の異常

5) スクリーニング検査及びベースライン時の双方で、Clinical Global Impressions-Severity Scale（CGI-S）スコアが 4 以上の患者。

6) 精神症状の急性増悪（2 ヵ月間以下）及び通常状態からの著しい機能低下（過去の経緯に基づく）がみられる患者、若しくはスクリーニング検査直前に連続 2 週間以下にわたり精神症状の急性増悪により入院していた患者。
急性増悪と関連のない理由により 2 週間を超えて入院中の患者は、入院理由が急性の再燃ではないことをメディカルモニターが確認すれば組入れ可とする。例えば、急性増悪により急性期病棟に転院した長期入院患者は組入れ可とする。

7) 妊婦や授乳婦ではなく（スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性かつ乳汁分泌がみられない）、治験期間中の妊娠を計画していない患者。

8) 妊娠可能な女性の場合は、治験中及び治験薬の最終投与後少なくとも 30 日間は禁欲又は適切で確実な避妊手段を講じることに同意した患者。本要件を遵守すると治験責任医師によって判断されていること。
適切な避妊手段とはダブルバリア法（例：コンドームと殺精子剤の併用、ペッサリーと殺精子剤の併用）又はホルモン剤による避妊のいずれかを継続することである。本治験で許容するホルモン剤による避妊とは、a) 避妊用インプラント（例：Norplant®）をスクリーニング検査の 90 日以上前に埋め込む、b) 注射用避妊薬（例：酢酸メドロキシプロゲステロン注射剤）をスクリーニング検査の 14 日以上前から投与する、c) 経口避妊薬をスクリーニング検査の 30 日以上前から指示どおりに服用する、などである。
生殖機能がない女性［不妊手術歴、卵管結紮の手術歴又は閉経後。閉経は、12 ヵ月以上無月経か、無月経の期間が 6～12 ヵ月の場合は卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度が閉経とみなせる程度に低い場合と定義する］は、禁欲や避妊の必要はない。

9) 前治療薬の抗精神病薬を治験期間中は使用しないことに同意し、遵守できる患者。

10) スクリーニング時の居住環境が安定しており、退院後も同様の居住環境に戻ることに同意した患者。ただし、安定した居住環境から一時的に（例：精神障害により）離れている患者は除外対象ではなく、本治験に組入れ可である。日常的にホームレスである患者は組入れ不可である。

11) 既往歴、診察結果及び臨床検査値から、身体的な健康状態が良好であると判断された患者。

12) 以下の薬剤の併用が必要な場合、規定の期間一定の用量（軽微な用量調節のみ）で投与されていた患者。
- 経口血糖降下剤：スクリーニング検査の 30 日以上前から一定
- 血圧降下剤：スクリーニング検査の 30 日以上前から一定
- 甲状腺ホルモン剤（補充療法）：スクリーニング検査の 90 日以上前から一定
注：強力な CYP3A4 阻害剤及び誘導剤は併用を禁止する。

13) 治験手順及び Visit 要件を遵守する意思及び能力があると治験協力者及び治験責任医師が判断した患者。

【除外基準】

1) スクリーニング検査前 3 ヵ月以内に主診断として DSM-IV の診断基準で統合失調症以外の I 軸又は II 軸疾患と診断された患者。
2) スクリーニング時（過去 1 ヵ月間）又はベースライン時（前回来院以降）に Columbia Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）の自殺念慮の項目 4（積極的な自殺念慮：実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない）又は項目 5（積極的な自殺念慮：具体的な計画及び実行する意思あり）に該当した患者。
3) 自殺、自傷・他傷行為又は器物破損のおそれがあると治験責任医師によって判断された患者。
4) スクリーニング検査前 3 ヵ月以内に自殺を企図した患者。
5) 重篤な神経系疾患、内分泌系疾患（1 型糖尿病を含む）、肝疾患、腎疾患、血液疾患、呼吸器系疾患、心血管系疾患、消化器系疾患及び泌尿器系疾患など、本治験参加により被験者を危険に晒すおそれ又は試験結果に影響を与えるおそれのある合併症（例：不安定狭心症、コントロール不良のうっ血性心不全、中枢神経系感染症）を有する患者。ヒト免疫不全ウイルス検査で陽性所見のある患者。
   注：合併症が軽度又はコントロール良好な場合は、その合併症が被験者への危険又は試験結果に影響を与えなければ、除外理由とならない。被験者への危険又は試験結果への影響が不明の場合は、メディカルモニターと協議すること。心血管系の疾患又は症状（コントロール下のものを含む）を有する患者の場合は、スクリーニング期間中にメディカルモニターと協議すること。
6) 中枢神経系の器質的慢性疾患（腫瘍、炎症、痙攣発作、血管障害、パーキンソン病、アルツハイマー病及びその他の認知症、重症筋無力症若しくはその他の変性疾患）を有する患者。精神遅滞、重大な頭部外傷に起因する持続的な神経学的所見を認める患者。
   注:熱性痙攣､薬剤性痙攣又はアルコール離脱痙攣の既往歴は除外理由とならない。
7) 診察及び臨床検査の結果、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を有すると判断された患者。
   注：血清中 ALT 又は AST が中央検査施設の基準値上限の 3 倍以上の場合は再検査すること。再検査値も基準値上限の 3 倍以上の場合は本患者を除外する。
8) 薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄に影響を与えうる、又は影響を与えたと治験責任医師が判断した消化管の手術歴又は合併症を有する患者。
9) 1 型糖尿病又はインスリン依存性の 2 型糖尿病を合併している患者。
10) スクリーニング期間中に 2 型糖尿病が判明した患者。2 型糖尿病を合併している場合は、スクリーニング時に以下の基準に該当する場合のみ組入れ可とする。

- 経口血糖降下剤を服用中の場合、スクリーニング検査の 4 週間以上前から用量が一定。なお、治験期間中に、適宜、当該薬剤を用量調節又は中止することがある。

11) スクリーニング時に臨床検査値異常があり、臨床的に問題となる疾患があると治験責任医師によって判断された患者。スクリーニング時の空腹時血糖値が 126 mg/dL（7.0 mmol/L）以上又は HbA1c 値が 6.5%以上の患者。
注:スクリーニング時のランダム血糖値（非空腹時血糖値）が 200 mg/dL（11.1 mmol/L）以上の患者では、空腹時に再検査すること。
12) スクリーニング時のプロラクチン濃度が 100 ng/mL を超える患者又は下垂体腺腫の既往歴のある患者。
13) 悪性腫瘍（適切に治療された皮膚の基底細胞癌、扁平上皮細胞癌及び子宮頸部上皮内癌は除く）の同意取得前 5 年未満の既往歴がある患者。下垂体腫瘍の既往歴がある患者は罹病期間を問わず除外する。
14) 抗精神病薬に対する治療抵抗性であると判断された患者。以下のいずれかに該当する場合を治療抵抗性と定義する。
    a) 適切な投与量で十分な期間投与された 2 種類を超える上市済みの抗精神病薬に対して反応不良（過去 2 年以内）
    b) 難治性精神障害に対するクロザピンの投与歴
15) スクリーニング時又はスクリーニング検査前に最高推奨用量（実施国による）を超える投与量で抗精神病薬を使用しており、標準的な投与量でのルラシドンに反応しないと治験責任医師が判断した患者。
16) 抗精神病薬のデポ剤を投与されたことのある患者。ただし、最終投与からスクリーニング検査までに 1 サイクル以上又は 30 日以上（いずれか長い方）経過している場合は除外対象とならない。
17) 二重盲検期ベースライン前 7 日以内に抗うつ薬（フルオキセチン塩酸塩は 28 日以内、モノアミンオキシダーゼ阻害薬は 14 日以内）又は 120 日以内にクロザピンを投与された患者。
18) 治験期間中に強力な CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の投与を要する患者。
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患者又は治験期間中に電気痙攣療法を要することが予測される患者。
20) 悪性症候群の既往歴がある患者。
21) 重度の遅発性ジスキネジア、ジストニア又はその他の重度の運動機能障害を有する患者。重症度は治験責任医師の判断による。
22) DSM-IV-TR 診断基準に基づきスクリーニング検査前 3 ヵ月以内のアルコール・薬物乱用歴、12 ヵ月以内のアルコール・薬物依存歴を有する患者。ただし、カフェインやニコチンの大量摂取や依存歴は除外理由とならない。
23) スクリーニング時の乱用薬物検査が陽性の患者。ただし、アンフェタミン系、バルビツール酸系、オピオイド系、ベンゾジアゼピン系の薬剤及びメサドンの陽性所見

は、処方箋薬の影響によるものと治験責任医師が判断した場合は除外理由とならない。大麻（テトラヒドロカンナビノール）が陽性の場合、治験責任医師は、本患者が治験期間中の大麻使用を中断可能か判断する。その際、メディカルモニターと協議のうえ当該患者の組入れを検討する。

24) 臨床的に問題があると治験責任医師によって判断された心電図異常の既往又は合併がある患者（臨床的重大性についてはメディカルモニターと適宜協議する）。
25) 末梢静脈アクセスが困難で採血に支障があると治験責任医師が判断した患者。
26) 3 種類以上の薬剤（例：サルファ薬及びペニシリン系薬）に対して過敏症の既往歴がある患者。
27) 本治験のスクリーニング検査又はウォッシュアウトを 3 回を超えて実施した患者。
28) 治験用又は上市済みの薬剤又は機器を使用する他の治験又は製造販売後臨床試験に参加中である患者、同意取得前 3 ヵ月以内に参加した患者、若しくは同意取得前 12 ヵ月以内に 2 試験以上に参加した患者。
29) スクリーニング検査前 3 ヵ月間にわたりホームレスであった患者又は安定した住居がない患者。
30) 治験手順に協力できないか、治験手順に従い予定を守ることができそうにないと治験責任医師が判断した患者。治験期間中に転居する予定がある患者。
31) ベースライン時の PANSS 合計スコアがスクリーニング時に比べて 20%以上低下（改善）した患者、又は 80 未満に低下した患者。

目標被験者数

ランダム化された被験者として合計 400 名
（ルラシドン 20 mg/日群 100 名、ルラシドン 80-160 mg/日群 200 名、プラセボ群 100 名）

［目標被験者数の設定根拠］

2 標本 t 検定により、nQuery advisor（Version 7.0）を用いて被験者数を設定した。ルラシドン 20 mg/日群及びプラセボ群の被験者数を、Week 6 のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量の群間比較に基づき算出した。ルラシドンの過去の複数の臨床試験から、20 mg/日群での変化量のプラセボ群との差の平均値を 8.8、標準偏差を 19 と推定し、検出力を 80%としたとき、各群 75 名が必要であった。ランダム化後の脱落率を約 25%と想定し、20 mg/日群とプラセボ群の目標被験者数をそれぞれ 100 名と設定した。

Week 2 では、ルラシドン 80-160 mg/日群の被験者の 60%が ENR、40%が ER であると想定した。ENR の再ランダム化後の 80 mg/日投与被験者数及び 160 mg/日投与被験者数を、Week 6 の Week 2 からの PANSS 合計スコア変化量の群間比較に基づき算出した。160 mg/日群での変化量の 80 mg/日群との差の平均値を 11.3、標準偏差を 19 と推定し、検出力を 80%としたとき、各群 46 名が必要であった。再ランダム化から Week 6 までの脱落率を約 15%と想定し、ENR 108 名（160 mg/日群及び 80 mg/日群でそれぞれ 54 名）、ER 72 名と見

積もった（Week 2 到達者として合計 180 名）。Week 2 までの脱落率を 10%と想定し、初めに 80-160 mg/日群に割り当てられる被験者として目標被験者数を 200 名と設定した。

治験薬

ルラシドン 20 mg 錠：1 錠中にルラシドン 20 mg を含有するフィルムコート錠
ルラシドン 40 mg 錠：1 錠中にルラシドン 40 mg を含有するフィルムコート錠
ルラシドン 20 mg プラセボ錠：ルラシドン 20 mg 錠と識別不能なフィルムコート錠
ルラシドン 40 mg プラセボ錠：ルラシドン 40 mg 錠と識別不能なフィルムコート錠

用法・用量

以下の治験薬を 1 日 1 回、食事中又は食後 30 分以内に、夕方に経口投与した。

- ルラシドン 20 mg/日群：ルラシドン 20 mg/日を 6 週間投与
- ルラシドン 80-160 mg/日群：ルラシドン 80 mg/日を 2 週間投与後、以下を 4 週間投与
  - ER：ルラシドン 80 mg/日
  - 80 mg/日に再ランダム化された ENR：ルラシドン 80 mg/日
  - 160 mg/日に再ランダム化された ENR：ルラシドン 160 mg/日
- プラセボ群：プラセボを 6 週間投与

［投与量の設定根拠］

本治験の主要目的を検討するために 20 mg/日を設定した。80 mg/日及び 160 mg/日での 6 週間投与の有効性及び安全性は、急性増悪期の統合失調症患者を対象とした第 3 相プラセボ対照ランダム化比較試験で確認されている。160 mg/日は米国で承認されたルラシドンの最大推奨用量である。

併用治療

(1) 併用禁止

以下の薬剤及び療法の併用を試験開始から最終評価時まで禁止した。

- 抗精神病薬
- 抗うつ薬、気分安定薬（炭酸リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピンなど）
- モノアミンオキシダーゼ阻害剤
- フルオキセチン塩酸塩
- 向精神薬（「(2) 併用制限」で投与を認められた薬剤を除く）
- 強力な CYP3A4 阻害剤又は誘導剤
- 漢方薬又はその代替薬

(2) 併用制限

- 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）、ジフェンヒドラミン（100 mg/日まで）、プロプラノロール（アカシジアに対して 120 mg/日まで）：予防投与を禁止した。必要に応じ、運動障害に対して使用可能とした。
- ロラゼパム（又は相当のベンゾジアゼピン受容体作動薬）は臨床的に重要な不安／激越の治療又は鎮静薬／睡眠薬として 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。ロラゼパムは治験責任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。テマゼパム（30 mg/日まで）、エスゾピクロン（3 mg/日まで）、ザレプロン（20 mg/日まで）、ゾルピデム（男性 10 mg/日まで、女性 5 mg/日まで）及びゾルピデム CR（男性 12.5 mg/日まで、女性 6.25 mg/日まで）は、必要に応じ、不眠症に対して使用可能とした。睡眠薬は、1 回／晩を超える使用及び併用使用を禁止した。有効性評価の前 8 時間以内は使用を禁止した。不安、激越又は不眠症に対する薬剤の使用間隔は 2 時間以上とした。
- オピオイド系薬剤は、事前にメディカルモニターの許可が得られれば期間を限定して限定的に使用可能とした。
- 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。
- Montgomery-Asberg Depression Rating Scale（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。
- Global Assessment of Functioning（GAF）：心理的、社会的及び職業的機能を 1～100 の 100 段階で評価した。
- Medication Satisfaction Questionnaire（MSQ）：統合失調症に対する治療の満足度を 1～7 の 7 段階で評価した。
- Intent to Attend（ITA）：治験参加継続の意志を 0～9 の 10 段階で評価した。
- Euroqol 5 Dimensions（EQ-5D）：健康状態を 0～2 の 3 段階で特定した後、0～100 の 101 段階により視覚的に評価した。

(2) 安全性

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

- 臨床検査、バイタルサイン、身長、体重、ウエスト周囲径、診察及び 12 誘導心電図検査：異常変動・異常所見の有無を評価した。
- Abnormal Involuntary Movement Scale（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。
- Barnes Akathisia Rating Scale （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。
- Simpson-Angus Scale（SAS）：10 項目の錐体外路症状の重症度を 0～4 の 5 段階で評価した。
- C-SSRS：自殺の危険性（自殺行為、自殺念慮）を評価した。

表 2.7.6 58-1　調査、観察、検査項目及び時期

Study Visit Number Study Visit Week	Visit 1 スクリーニング[a]	Visit 2 ベースライン	Visit 3 Day 4	Visit 4 Week 1	Visit 5 Week 2	Visit 6 Week 3	Visit 7 Week 4	Visit 8 Week 5	Visit 9 又は中止時 Week 6	Visit 10 Week 7
Study Visit Day	−14〜−1	1	4	8	15	22	29	36	43	50
外来／入院	外来 （任意）入院 最長 7 日間[b]	入院	入院	入院	入院	入院	任意入院	任意入院	任意入院[c]	外来 事後観察[d]
同意取得	X									
選択基準／除外基準	X	X								
前治療／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ランダム化（IXRS）		X			X[e]					
治験薬の処方[f]		X		X	X	X	X	X		
服薬遵守状況				X	X	X	X	X	X	
既往歴	X									
精神病歴／精神状態	X									
SCID-CT[g]	X									
診察	X								X	
身長	X									
バイタルサイン[h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重	X	X							X	X
ウエスト周囲径		X							X	
心電図	X								X	
血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査	X	X							X	
血清中プロラクチン[i]	X	X							X	
HbA1c	X								X	