表 2.7.6 58-1　調査、観察、検査項目及び時期（続き）

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]
血糖及び脂質パネル[j]	X	X							X	
アミノ酸パネル		X							X	
血清中 FSH[k]	X									
血清中 β-hCG	X									
ルラシドン濃度測定用採血[l]					X		X		X	
尿中薬物検査[m]	X	X							X	
尿中 β-hCG[n]		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	
GAF		X			X		X		X	
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
AIMS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BAS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SAS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EQ-5D		X							X	
MSQ[o]	X								X	
ITA		X	X	X	X	X	X	X		

脚注は次ページに記載した。

a) スクリーニング検査で不適格と判定された被験者は、治験責任医師の判断により、2 回まで再検査可能とした。
b) スクリーニング検査を完了するためのスクリーニング期の入院延長は、事前にメディカルモニターの許可が得られれば個別に許容した。
c) 中止被験者では、最終投与後 48 時間以内に中止時来院で Visit 9 の検査・観察を実施した。
d) 完了被験者、中止被験者ともに、最終投与後 7（± 2）日に事後観察来院を実施した。
e) Week 2 終了時にルラシドン 80-160 mg/日群の ENR を再ランダム化した。
f) 治験薬を 1 日 1 回、食事（350 カロリー以上）中又は食後 30 分以内に、夕方に経口投与した。夕方投与としない場合は個別にメディカルモニターと協議した。
g) SCID-CT は DSM-IV-TR に基づく診断に用い、臨床試験被験者での評価経験が 2 年以上ある Form 1572 に記載の有資格者が実施した。
h) 血圧（座位及び立位）、脈拍数、呼吸数及び体温とした。
i) スクリーニング検査及びベースライン来院を除き、プロラクチン濃度は盲検下で測定した。プロラクチン濃度が 200 ng/mL を超えた場合は治験責任医師に連絡した。
j) 空腹時とした（規定の採血前 8 時間の水以外の飲食を禁止）。朝に採血した後、軽食又は食事を摂った。
k) 閉経が確定されない場合は FSH 検査用に採血した。
l) 以下の各時期に 1 回採血した。投与前検体は可能な限り投与前 1 時間以内に採取した。
　夕方投与の場合：Visit 5（Week 2）投与前及び投与後 1～3 時間、Visit 7（Week 4）投与後 13～16 時間、Visit 9（Week 6）投与後 13～16 時間
　朝投与（投与前にメディカルモニターと協議）の場合：Visit 5（Week 2）投与前及び投与後 1～3 時間、Visit 7（Week 4）投与前、Visit 9（Week 6）投与前
m) その他、臨床的に適切と判断された時期に検査可能とした。結果をメディカルモニターと協議することとした。
n) 尿中 β-hCG が陽性の場合、血清中 β-hCG を検査した。
o) スクリーニング検査日に統合失調症治療薬を使用していない場合、Visit 1 では調査不要とした。
β-hCG：β-human chorionic gonadotropin

評価項目

(1) 有効性

1)、2)は 20 mg/日群とプラセボ群の比較である。

1) 主要評価項目
- Week 6 のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量

2) 主要な副次的評価項目
- Week 6 のベースラインからの CGI-S スコア変化量

3) その他の副次的評価項目
- Week 6 の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（LOCF）の PANSS 合計スコアの反応率
  反応率：PANSS 合計スコアがベースラインから 20%以上、30%以上、40%以上又は 50%以上改善した被験者の割合
- Week 6 のベースラインからの MADRS 合計スコア変化量
- Week 6 のベースラインからの GAF スコア変化量
- Week 6 のベースラインからの EQ-5D スコア変化量

(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の発現割合
- 最終評価時（LOCF）のベースラインからの血清中プロラクチン濃度変化量
- 最終評価時（LOCF）のベースラインからの空腹時血糖値の変化量
- 最終評価時（LOCF）の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、HDL 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（LOCF）のベースラインからの体重、BMI、ウエスト周囲径及び心電図パラメータの変化量
- 臨床検査値及びバイタルサイン
- 最終評価時（LOCF）のベースラインからの BAS、AIMS 及び SAS の変化量
- C-SSRS による自殺行動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) 有効性評価対象集団

有効性の主たる解析対象集団は Intent-to-treat（ITT）集団とした。

a) ITT 集団：以下のすべてを満たす被験者の集団とした。

i) ベースラインでランダム化され、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者

ii) ベースライン及び治験薬投与後に評価された少なくとも 1 つの PANSS 又は CGI-S スコアがある被験者

b) 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PP 集団）：ITT 集団のうち以下のすべてを満たす被験者の集団とした。

i) 割り付けられた治験薬を投与された被験者

ii) 連続 14 日間以上投与された被験者

iii) 治験薬服薬遵守率が 75%以上 125%以下の被験者

iv) 治験実施計画書からの重大な逸脱（固定前データの盲検下レビューで決定）がない被験者

2) 安全性解析対象集団

ランダム化され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

1) 主要な解析

投与群（ルラシドン 20 mg/日群、80-160 mg/日群、プラセボ群）、プールした施設、評価時期（カテゴリカル変数）、PANSS 合計スコアのベースライン及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とする反復測定型の線形混合モデル（MMRM）により、制限付き最尤法を用いて、Week 6 のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量を解析した。ルラシドン 20 mg/日群とプラセボ群の差を評価した。被験者内の相関には unstructured 共分散行列を用い、自由度は Kenward-Rogers の近似により算出した。

また、各評価時期及び最終評価時（LOCF）のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量につき、投与群、プールした施設及び PANSS 合計スコアのベースラインを固定効果とする共分散分析（ANCOVA）により、20 mg/日群とプラセボ群の差を評価した。

2) 主要な副次的解析

主要な解析と同様の MMRM 法により、ベースラインからの CGI-S スコア変化量を ITT 集団で解析した。20 mg/日群とプラセボ群の差を評価した。また、LOCF ANCOVA を用いて解析した。

(3) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用：MedDRA version 14.0 を用いて器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に解析・集計した。
- 臨床検査値、バイタルサイン、体重、BMI、ウエスト周囲径及び心電図パラメータ：評価時期別、投与群別に記述統計量を算出した。
- BAS、AIMS 及び SAS：ANCOVA を用いて解析した。
- C-SSRS：自殺念慮又は自殺行動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

主要な解析では、全体の第一種の過誤確率を 5%にするため、検定の順序を固定した閉検定手順を用いて多重性を調整した。初めにルラシドン 20 mg/日群とプラセボ群の比較をベースラインからの PANSS 合計スコア変化量について検定し、統計学的に有意であれば、ベースラインからの CGI-S スコア変化量について検定した。有意でなければ検定を終了することとした。その他の評価項目では多重性を調整しなかった。

実施国及び実施医療機関

コロンビア、ルーマニア、ロシア、スロバキア、ウクライナ、米国の合計 67 医療機関

58.2 治験対象被験者

58.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6 58-2 に示した。497 名をスクリーニングし、このうち 412 名（プラセボ群 112 名、ルラシドン 20 mg/日群 101 名、80-160 mg/日群 199 名）がランダム化され、このうち治験実施計画書からの重大な逸脱のあった 1 名を除き 411 名が治験薬を投与された。411 名のうち 289 名が 6 週間の治験薬投与を完了した。投与を完了した被験者の割合は 20 mg/日群と 80-160 mg/日群で同程度であり、プラセボ群ではこれより低かった。中止被験者での主な中止理由は、被験者の申し出、有効性の欠如及び有害事象であった。中止割合は、プラセボ群 38%、20 mg/日群 27%、80-160 mg/日群 27%であった。

表 2.7.6 58-2　被験者の内訳

	Treatment Group				
	Placebo	Lurasidone 20 mg	Lurasidone 80-160 mg	Combined Lurasidone	Total
Number of Screened Subjects, n	-	-	-	-	497
Number of Screening Failures, n	-	-	-	-	85 (17%)
Number of Subjects Randomized, n	112	101	199	300	412 (83%)
Completed the Double-Blind Phase, n (%)	70 (63%)	74 (73%)	145 (73%)	219 (73%)	289 (70%)
Discontinued from the Double-Blind Phase, n (%)	42 (38%)	27 (27%)	54 (27%)	81 (27%)	123 (30%)
Insufficient Clinical Response, n (%)	18 (16%)	8 (8%)	15 (8%)	23 (8%)	41 (10%)
Adverse Event, n (%)	8 (7%)	2 (2%)	8 (4%)	10 (3%)	18 (4%)
Discontinued for Worsening of Existing Condition on Adverse Event Page, n (%)	5 (4%)	0	2 (1%)	2 (<1%)	7 (2%)
Discontinued Due to an Event other than Worsening of Existing Condition on Adverse Event Page, n (%)	3 (3%)	2 (2%)	6 (3%)	8 (3%)	11 (3%)
Lost to Follow-up, n (%)	1 (<1%)	2 (2%)	4 (2%)	6 (2%)	7 (2%)

表 2.7.6 58-2 被験者の内訳（続き）

	Treatment Group				
	Placebo	Lurasidone 20 mg	Lurasidone 80-160 mg	Combined Lurasidone	Total
Protocol Violation, n (%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Withdrew Consent, n (%)	12 (11%)	15 (15%)	25 (13%)	40 (13%)	52 (13%)
Administrative, n (%)	2 (2%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
Subjects Discontinued Due to Insufficient Clinical Response or Worsening of Existing Condition, n (%)	23 (21%)	8 (8%)	17 (9%)	25 (8%)	48 (12%)

被験者数（%）
注：「スクリーニング不適格」及び「ランダム化」の被験者割合の分母：スクリーニングされた被験者数
その他の被験者割合の分母：ランダム化された被験者数
注：「スクリーニング」及び「スクリーニング不適格」では、スクリーニング検査を複数回受けた被験者であっても 1 回のみカウントした。
注：「原疾患の悪化以外」：治験薬の処置が「中止」であり、統合失調症の悪化に関連しない有害事象を発現した被験者
注：「有効性の欠如又は原疾患の悪化による投与中止」：中止理由が「有効性の欠如」の被験者、又は中止に至った有害事象を発現し、その PT が統合失調症の悪化に関連する被験者
注：IXRS システム上 413 名がランダム化されたが、このうち 1 名は割付ミス（スクリーニング不適格）であった。
添付資料 5.3.5.1.16 Table 9 引用

58.2.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6 58-3 に示した。治験薬が投与された 411 名全員が安全性解析対象集団及び ITT 集団となった。PP 集団は 371 名であった。

表 2.7.6 58-3 解析対象集団の内訳

	Treatment Group				
	Placebo (N=112)	Lurasidone 20 mg (N=101)	Lurasidone 80-160 mg (N=199)	Combined Lurasidone (N=300)	Total (N=412)
Number of Subjects in the Safety Population, n (%)	112 (100%)	101 (100%)	198 (99.5%)	299 (99.7%)	411 (99.8%)
Number of Subjects in the Intent-to-Treat (ITT) Population, n (%)	112 (100%)	101 (100%)	198 (99.5%)	299 (99.7%)	411 (99.8%)
Number of Subjects in the ENR Intent-to-Treat (ITT) Population, n (%)	-	-	95 (47.7%)	95 (31.7%)	95 (23.1%)
Number of Subjects in the Per Protocol Population, n (%)	98 (87.5%)	94 (93.1%)	179 (89.9%)	273 (91.0%)	371 (90.0%)

添付資料 5.3.5.1.16 Table 11 引用

58.2.3 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 58-4 に示した。投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6 58-4　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT）

	Statistic	Placebo (N=112)	Lurasidone 20 mg (N=101)	Lurasidone 80-160 mg (N=198)	Combined Lurasidone (N=299)	Total (N=411)
Gender	n	112	101	198	299	411
Male	n (%)	78 (69.6%)	65 (64.4%)	119 (60.1%)	184 (61.5%)	262 (63.7%)
Female	n (%)	34 (30.4%)	36 (35.6%)	79 (39.9%)	115 (38.5%)	149 (36.3%)
Age (years)	n	112	101	198	299	411
	Mean (SD)	40.7 (11.58)	41.5 (10.96)	40.5 (11.44)	40.8 (11.27)	40.8 (11.34)
	Median	41.0	42.0	40.0	41.0	41.0
	Min, Max	19, 64	21, 70	18, 68	18, 70	18, 70
20 and Under	n (%)	4 (3.6%)	0	5 (2.5%)	5 (1.7%)	9 (2.2%)
21 to 30	n (%)	19 (17.0%)	17 (16.8%)	40 (20.2%)	57 (19.1%)	76 (18.5%)
31 to 40	n (%)	31 (27.7%)	27 (26.7%)	57 (28.8%)	84 (28.1%)	115 (28.0%)
41 to 50	n (%)	37 (33.0%)	36 (35.6%)	48 (24.2%)	84 (28.1%)	121 (29.4%)
51 to 60	n (%)	17 (15.2%)	18 (17.8%)	41 (20.7%)	59 (19.7%)	76 (18.5%)
61 to 70	n (%)	4 (3.6%)	3 (3.0%)	7 (3.5%)	10 (3.3%)	14 (3.4%)
<55 years	n (%)	95 (84.8%)	92 (91.1%)	173 (87.4%)	265 (88.6%)	360 (87.6%)
≥55 years	n (%)	17 (15.2%)	9 (8.9%)	25 (12.6%)	34 (11.4%)	51 (12.4%)
<65 years	n (%)	112 (100%)	99 (98.0%)	196 (99.0%)	295 (98.7%)	407 (99.0%)
≥65 years	n (%)	0	2 (2.0%)	2 (1.0%)	4 (1.3%)	4 (<1%)
Race	n	112	101	198	299	411
White	n (%)	81 (72.3%)	73 (72.3%)	145 (73.2%)	218 (72.9%)	299 (72.7%)
Black or African American	n (%)	24 (21.4%)	21 (20.8%)	42 (21.2%)	63 (21.1%)	87 (21.2%)
Asian	n (%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1.0%)	3 (1.0%)	4 (<1%)
American Indian or Alaska Native	n (%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Other	n (%)	6 (5.4%)	4 (4.0%)	9 (4.5%)	13 (4.3%)	19 (4.6%)

表 2.7.6 58-4　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT）（続き）

	Statistic	Placebo (N=112)	Lurasidone 20 mg (N=101)	Lurasidone 80-160 mg (N=198)	Combined Lurasidone (N=299)	Total (N=411)
Ethnicity	n	112	101	198	299	411
Hispanic or Latino	n (%)	10 (8.9%)	8 (7.9%)	14 (7.1%)	22 (7.4%)	32 (7.8%)
Not Hispanic or Latino	n (%)	102 (91.1%)	93 (92.1%)	184 (92.9%)	277 (92.6%)	379 (92.2%)
Geographic Region	n	112	101	198	299	411
North America	n (%)	38 (33.9%)	31 (30.7%)	59 (29.8%)	90 (30.1%)	128 (31.1%)
Rest of World	n (%)	74 (66.1%)	70 (69.3%)	139 (70.2%)	209 (69.9%)	283 (68.9%)
Europe	n (%)	67 (90.5%)	67 (95.7%)	130 (93.5%)	197 (94.3%)	264 (93.3%)
South America	n (%)	7 (9.5%)	3 (4.3%)	9 (6.5%)	12 (5.7%)	19 (6.7%)
Country	n	112	101	198	299	411
Columbia	n (%)	7 (6.3%)	3 (3.0%)	9 (4.5%)	12 (4.0%)	19 (4.6%)
Romania	n (%)	18 (16.1%)	22 (21.8%)	38 (19.2%)	60 (20.1%)	78 (19.0%)
Russia	n (%)	27 (24.1%)	23 (22.8%)	49 (24.7%)	72 (24.1%)	99 (24.1%)
Slovakia	n (%)	9 (8.0%)	6 (5.9%)	12 (6.1%)	18 (6.0%)	27 (6.6%)
Ukraine	n (%)	13 (11.6%)	16 (15.8%)	31 (15.7%)	47 (15.7%)	60 (14.6%)
United States	n (%)	38 (33.9%)	31 (30.7%)	59 (29.8%)	90 (30.1%)	128 (31.1%)
Baseline PANSS Total Score	n	112	101	198	299	411
	Mean (SD)	97.8 (10.26)	96.7 (10.31)	96.7 (9.70)	96.7 (9.89)	97.0 (9.99)
	Median	96.0	94.0	95.0	94.0	95.0
	Min, Max	80, 132	81, 127	80, 138	80, 138	80, 138
Baseline CGI-S Score	n	112	101	198	299	411
	Mean (SD)	4.9 (0.56)	4.9 (0.55)	4.9 (0.57)	4.9 (0.56)	4.9 (0.56)
	Median	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	Min, Max	4, 6	4, 6	4, 7	4, 7	4, 7

添付資料 5.3.5.1.16 Table 13 引用

58.3 有効性

58.3.1 主要評価項目（20 mg/日群とプラセボ群の比較）

ITT 集団でのベースラインからの PANSS 合計スコア変化量を表 2.7.6 58-5 に示した。いずれの群でも PANSS 合計スコアはベースラインから低下し、Week 6 の PANSS 合計スコア変化量（Estimate）はルラシドン 20 mg/日群で−17.6、80-160 mg/日群で−24.9、プラセボ群で−14.5 であった。変化量のプラセボ群との差は、20 mg/日群が−3.1、80-160 mg/日群が−10.3 であり、20 mg/日群で統計学的に有意ではなく（p = 0.255）、80-160 mg/日群で有意であった（p < 0.001）。

表 2.7.6 58-5　PANSS 合計スコア変化量（ITT）

Parameter	Estimate	SE	95% CI	p-value
Number of Subjects:	411			
Lurasidone 20 mg	101			
Lurasidone 80-160 mg	198			
Placebo	112			
Repeated Measures Model:				
Pooled Center				0.002**
Visit				<0.001**
Baseline Score				<0.001**
Treatment				<0.001**
Treatment*Visit				0.003**
Model Estimates:				
Change from Baseline:				
Lurasidone 20 mg				
Day 4	-4.4	0.61	(-5.6, -3.2)	
Week 1	-7.2	0.93	(-9.0, -5.4)	
Week 2	-10.0	1.18	(-12.3, -7.6)	
Week 3	-13.2	1.33	(-15.8,-10.6)	
Week 4	-15.0	1.53	(-18.0,-11.9)	
Week 5	-16.6	1.76	(-20.0,-13.1)	
Week 6	-17.6	1.93	(-21.4,-13.8)	
Change from Baseline:				
Lurasidone 80-160 mg				
Day 4	-3.9	0.44	(-4.8, -3.0)	
Week 1	-8.0	0.66	(-9.3, -6.7)	
Week 2	-12.5	0.86	(-14.2,-10.8)	
Week 3	-16.6	0.96	(-18.5,-14.7)	
Week 4	-19.8	1.11	(-22.0,-17.6)	
Week 5	-22.5	1.28	(-25.0,-20.0)	
Week 6	-24.9	1.40	(-27.6,-22.1)	
Change from Baseline:				
Placebo				

表 2.7.6 58-5 PANSS 合計スコア変化量（ITT）（続き）

Parameter	Estimate	SE	95% CI	p-value
Day 4	-3.3	0.58	(-4.4, -2.2)	
Week 1	-6.4	0.87	(-8.1, -4.7)	
Week 2	-8.1	1.13	(-10.3, -5.9)	
Week 3	-10.8	1.28	(-13.3, -8.3)	
Week 4	-11.8	1.48	(-14.7, -8.9)	
Week 5	-13.5	1.71	(-16.9,-10.2)	
Week 6	-14.5	1.89	(-18.2,-10.8)	
Contrast: Lurasidone 20 mg vs. Placebo				
Change from Baseline:				
Day 4	-1.1	0.84	(-2.8, 0.6)	0.195
Week 1	-0.8	1.27	(-3.3, 1.7)	0.546
Week 2	-1.8	1.64	(-5.1, 1.4)	0.262
Week 3	-2.4	1.84	(-6.1, 1.2)	0.187
Week 4	-3.1	2.13	(-7.3, 1.1)	0.143
Week 5	-3.0	2.46	(-7.9, 1.8)	0.220
Week 6	-3.1	2.70	(-8.4, 2.2)	0.255
Contrast: Lurasidone 80-160 mg vs. Placebo				
Change from Baseline:				
Day 4	-0.6	0.72	(-2.0, 0.8)	0.406
Week 1	-1.6	1.09	(-3.7, 0.6)	0.153
Week 2	-4.4	1.42	(-7.2, -1.6)	0.002**
Week 3	-5.8	1.60	(-8.9, -2.6)	<0.001**
Week 4	-8.0	1.85	(-11.6, -4.3)	<0.001**
Week 5	-8.9	2.14	(-13.1, -4.7)	<0.001**
Week 6	-10.3	2.35	(-14.9, -5.7)	<0.001**
Effect Size at Week 6:				
Lurasidone 20 mg	0.186			
Lurasidone 80-160 mg	0.627			
Tests of Dose-Response at Week 6:				
Linear Trend Test of 0, 20, 80-160 mg				<0.001**
Lurasidone 80-160 mg vs. 20 mg	-7.2	2.38	(-11.9, -2.5)	0.003**
Treatment*Pooled Center Interaction				0.017*

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; SD = standard deviation; SE = standard error.

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$.

Note: Estimates, SE, CI and p values are based on a repeated measures linear regression model of the change from baseline score, with fixed effects for pooled center, visit as a categorical variable, baseline score, treatment, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix.

Note: Treatment*Pooled Center Interaction p-value is based on the same model with the addition of a fixed effect for pooled center by treatment interaction included.

Note: Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference (Lurasidone – placebo) divided by the model estimate of the pooled SD defined as the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sample sizes (number of subjects at Week 6).

Note: Higher observed PANSS total scores indicate greater severity of illness.

添付資料 5.3.5.1.16 Table 16 引用

58.3.2 副次的評価項目

58.3.2.1 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ベースラインからの変化量のプラセボ群との比較を表 2.7.6 58-6 に示した。Week 6 のベースラインからの PANSS サブスケールスコア変化量のプラセボ群との差（Estimate）は、ルラシドン 20 mg/日群ではいずれのサブスケールでも有意ではなく、80-160 mg/日群ではすべてのサブスケールで有意であった。

表 2.7.6 58-6　Week 6 の PANSS サブスケールスコア変化量のプラセボ群との比較(ITT)

Parameter	Estimate	SE	95% CI	p-value
Number of Subjects:	411			
Lurasidone 20 mg	101			
Lurasidone 80-160 mg	198			
Placebo	112			
Positive Subscale				
Contrast at Week 6				
Lurasidone 20 mg vs. Placebo	-1.0	0.91	(-2.8, 0.8)	0.279
Lurasidone 80-160 mg vs. Placebo	-3.8	0.79	(-5.4, -2.3)	<0.001**
Negative Subscale				
Contrast at Week 6				
Lurasidone 20 mg vs. Placebo	-0.2	0.70	(-1.5, 1.2)	0.822
Lurasidone 80-160 mg vs. Placebo	-1.7	0.61	(-2.9, -0.5)	0.007**
General Psychopathology Subscale				
Contrast at Week 6				
Lurasidone 20 mg vs. Placebo	-1.6	1.34	(-4.2, 1.0)	0.228
Lurasidone 80-160 mg vs. Placebo	-4.7	1.17	(-6.9, -2.4)	<0.001**
Excitability Subscale				
Contrast at Week 6				
Lurasidone 20 mg vs. Placebo	-0.5	0.65	(-1.8, 0.8)	0.452
Lurasidone 80-160 mg vs. Placebo	-1.9	0.57	(-3.1, -0.8)	<0.001**
Depression Subscale				
Contrast at Week 6				
Lurasidone 20 mg vs. Placebo	0.1	0.41	(-0.7, 0.9)	0.857
Lurasidone 80-160 mg vs. Placebo	-1.1	0.36	(-1.8, -0.4)	0.002**

Abbreviations: CI = confidence interval; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; SE = standard error.
* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$.
Note: Estimates, SE, CI and p values are based on a repeated measures linear regression model of the change from baseline score, with fixed effects for pooled center, visit as a categorical variable, baseline score, treatment, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix.
Note: Higher observed PANSS subscale scores indicate greater severity of illness
添付資料 5.3.5.1.16 Table 18 引用

58.3.2.2 CGI-S スコア

ITT 集団での CGI-S スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6 58-7 に示した。いずれの群でも CGI-S スコアはベースラインから低下し、Week 6 の CGI-S スコア変化量（Estimate）はルラシドン 20 mg/日群で−0.93、80-160 mg/日群で−1.30、プラセボ群で−0.73 であった。変化量のプラセボ群との差は、20 mg/日群では統計学的に有意ではなく、80-160 mg/日群で有意であった（群間差−0.57、$p < 0.001$）。

表 2.7.6 58-7 CGI-S スコア変化量（ITT）

Parameter	Estimate	SE	95% CI	p-value
Number of Subjects:	411			
Lurasidone 20 mg	101			
Lurasidone 80-160 mg	198			
Placebo	112			
Repeated Measures Model:				
Pooled Center				0.110
Visit				<0.001**
Baseline Score				<0.001**
Treatment				<0.001**
Treatment*Visit				0.002**
Model Estimates:				
Change from Baseline:				
Lurasidone 20 mg				
Day 4	-0.17	0.040	(-0.25, -0.09)	
Week 1	-0.28	0.059	(-0.39, -0.16)	
Week 2	-0.47	0.073	(-0.62, -0.33)	
Week 3	-0.67	0.081	(-0.83, -0.51)	
Week 4	-0.81	0.086	(-0.98, -0.64)	
Week 5	-0.85	0.098	(-1.05, -0.66)	
Week 6	-0.93	0.105	(-1.14, -0.73)	
Change from Baseline:				
Lurasidone 80-160 mg				
Day 4	-0.08	0.029	(-0.14, -0.03)	
Week 1	-0.31	0.042	(-0.39, -0.22)	
Week 2	-0.59	0.053	(-0.69, -0.48)	
Week 3	-0.86	0.059	(-0.98, -0.75)	
Week 4	-1.05	0.063	(-1.18, -0.93)	
Week 5	-1.25	0.071	(-1.39, -1.11)	
Week 6	-1.30	0.076	(-1.45, -1.15)	
Change from Baseline:				
Placebo				
Day 4	-0.07	0.038	(-0.15, 0.00)	
Week 1	-0.20	0.055	(-0.31, -0.09)	
Week 2	-0.40	0.070	(-0.54, -0.27)	

表 2.7.6 58-7 CGI-S スコア変化量（ITT）（続き）

Parameter	Estimate	SE	95% CI	p-value
Week 3	-0.52	0.078	(-0.68, -0.37)	
Week 4	-0.68	0.084	(-0.85, -0.52)	
Week 5	-0.71	0.096	(-0.90, -0.52)	
Week 6	-0.73	0.103	(-0.93, -0.53)	
Contrast: Lurasidone 20 mg vs. Placebo				
Change from Baseline:				
Day 4	-0.10	0.055	(-0.21, 0.01)	0.078
Week 1	-0.08	0.080	(-0.24, 0.08)	0.312
Week 2	-0.07	0.102	(-0.27, 0.13)	0.495
Week 3	-0.15	0.113	(-0.37, 0.07)	0.184
Week 4	-0.13	0.121	(-0.37, 0.11)	0.280
Week 5	-0.14	0.137	(-0.41, 0.13)	0.300
Week 6	-0.20	0.147	(-0.49, 0.09)	0.169
Contrast: Lurasidone 80-160 mg vs. Placebo				
Change from Baseline:				
Day 4	-0.01	0.048	(-0.11, 0.08)	0.811
Week 1	-0.11	0.069	(-0.24, 0.03)	0.117
Week 2	-0.19	0.088	(-0.36, -0.01)	0.036*
Week 3	-0.34	0.098	(-0.53, -0.15)	<0.001**
Week 4	-0.37	0.105	(-0.58, -0.17)	<0.001**
Week 5	-0.54	0.119	(-0.77, -0.30)	<0.001**
Week 6	-0.57	0.129	(-0.83, -0.32)	<0.001**
Effect Size at Week 6:				
Lurasidone 20 mg	0.225			
Lurasidone 80-160 mg	0.637			
Tests of Dose-Response at Week 6:				
Linear Trend Test of 0, 20, 80-160 mg				<0.001**
Lurasidone 80-160 mg vs. 20 mg	-0.37	0.130	(-0.63, -0.11)	0.005**
Treatment*Pooled Center Interaction				0.383

Abbreviations: CGI-S Clinical Global Impression– Severity; CI = confidence interval; SE = standard error.
* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$.
Note: Estimates, SE, CI and p values are based on a repeated measures linear regression model of the change from baseline score, with fixed effects for pooled center, visit as a categorical variable, baseline score, treatment, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix.
Note: Treatment*Pooled Center Interaction p-value is based on the same model with the addition of a fixed effect for pooled center by treatment interaction included.
Note: Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference (Lurasidone – placebo) divided by the model estimate of the pooled SD defined as the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sample sizes (number of subjects at Week 6).
Note: Higher observed CGI S scores indicate greater severity of illness.
添付資料 5.3.5.1.16 Table 28 引用

58.4 安全性

58.4.1 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

治験薬を投与された 411 名すべてを安全性の評価対象とした。有害事象の発現状況を表 2.7.6 58-8 に示した。

有害事象の発現割合は、プラセボ群 64.3%（72/112 名）、ルラシドン 20 mg/日群 54.5%（55/101 名）、80-160 mg/日群 61.1%（121/198 名）であった。死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 7.1%（8 名）、20 mg/日群 3.0%（3 名）、80-160 mg/日群 3.0%（6 名）に発現した。中止に至った有害事象は、プラセボ群 7.1%（8 名）、20 mg/日群 1%未満（1 名）、80-160 mg/日群 4.0%（8 名）に発現した。発現した有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。

表 2.7.6 58-8　有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=112)	Lurasidone 20 mg (N=101)	Lurasidone 80-160 mg (N=198)	ENR 80 (N=55)	ENR 160 (N=43)	ER L (N=100)	Combined Lurasidone (N=299)
有害事象	72 (64.3)	55 (54.5)	121 (61.1)	34 (61.8)	29 (67.4)	58 (58.0)	176 (58.9)
副作用	41 (36.6)	33 (32.7)	88 (44.4)	23 (41.8)	20 (46.5)	45 (45.0)	121 (40.5)
錐体外路系有害事象	7 (6.3)	8 (7.9)	31 (15.7)	6 (10.9)	5 (11.6)	20 (20.0)	39 (13.0)
代謝に関連する有害事象	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (2.3)	0	1 (<1)
重篤な有害事象	8 (7.1)	3 (3.0)	6 (3.0)	4 (7.3)	1 (2.3)	1 (1.0)	9 (3.0)
重篤な副作用	2 (1.8)	1 (<1)	1 (<1)	1 (1.8)	0	0	2 (<1)
中止に至った有害事象	8 (7.1)	1 (<1)	8 (4.0)	2 (3.6)	1 (2.3)	5 (5.0)	9 (3.0)
死亡	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: ENR = Early Non-Responder; ER L = early responder lurasidone.
被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.16 Table 41 改変

(2) **有害事象**

有害事象を表 2.7.6 58-9、副作用を表 2.7.6 58-10 に示した。ルラシドン群での発現割合が5%以上かつプラセボ群より高かった有害事象は、アカシジア（ルラシドン群：26 例、8.7%及びプラセボ群：2 例、1.8%）、悪心（ルラシドン群：19 例、6.4%及びプラセボ群：4 例、3.6%）及びパーキンソニズム（PT：パーキンソニズム及び振戦）（ルラシドン群：15 例、5.0%及びプラセボ群：3 例、2.7%）であった。20 mg/日群又は 80-160 mg/日群のいずれかでの発現割合が 5%以上かつプラセボ群の 2 倍以上であった事象は、アカシジア、悪心、嘔吐及びパーキンソニズムであり、これらの有害事象の発現割合はいずれも 20 mg/日群より 80-160 mg/日群の方が高かった。

表 2.7.6 58-9　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）

	Treatment Group						
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Placebo (N=112) n (%)	Lurasidone 20 mg (N=101) n (%)	Lurasidone 80-160 mg (N=198) n (%)	ENR 80 (N=55) n (%)	ENR 160 (N=43) n (%)	ER L (N=100) n (%)	Combined Lurasidone (N=299) n (%)
Number of Subjects							
with No TEAE	40 (35.7%)	46 (45.5%)	77 (38.9%)	21 (38.2%)	14 (32.6%)	42 (42.0%)	123 (41.1%)
with One or More TEAE	72 (64.3%)	55 (54.5%)	121 (61.1%)	34 (61.8%)	29 (67.4%)	58 (58.0%)	176 (58.9%)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (<1%)	1 (1.8%)	0	0	1 (<1%)
貧血	0	0	1 (<1%)	1 (1.8%)	0	0	1 (<1%)
心臓障害	2 (1.8%)	0	8 (4.0%)	2 (3.6%)	1 (2.3%)	5 (5.0%)	8 (2.7%)
頻脈	2 (1.8%)	0	3 (1.5%)	0	0	3 (3.0%)	3 (1.0%)
第一度房室ブロック	0	0	2 (1.0%)	1 (1.8%)	1 (2.3%)	0	2 (<1%)
心筋虚血	0	0	2 (1.0%)	1 (1.8%)	0	1 (1.0%)	2 (<1%)
洞性徐脈	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
耳および迷路障害	0	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (<1%)
耳不快感	0	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (<1%)
耳出血	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
耳鳴	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
内分泌障害	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
高プロラクチン血症	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	16 (14.3%)	15 (14.9%)	49 (24.7%)	12 (21.8%)	13 (30.2%)	24 (24.0%)	64 (21.4%)
悪心	4 (3.6%)	2 (2.0%)	17 (8.6%)	6 (10.9%)	2 (4.7%)	9 (9.0%)	19 (6.4%)
嘔吐	1 (<1%)	0	11 (5.6%)	3 (5.5%)	2 (4.7%)	6 (6.0%)	11 (3.7%)

表 2.7.6 58-9　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

	Treatment Group						
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Placebo (N=112) n (%)	Lurasidone 20 mg (N=101) n (%)	Lurasidone 80-160 mg (N=198) n (%)	ENR 80 (N=55) n (%)	ENR 160 (N=43) n (%)	ER L (N=100) n (%)	Combined Lurasidone (N=299) n (%)
Number of Subjects							
with No TEAE	40 (35.7%)	46 (45.5%)	77 (38.9%)	21 (38.2%)	14 (32.6%)	42 (42.0%)	123 (41.1%)
with One or More TEAE	72 (64.3%)	55 (54.5%)	121 (61.1%)	34 (61.8%)	29 (67.4%)	58 (58.0%)	176 (58.9%)
下痢	3 (2.7%)	2 (2.0%)	8 (4.0%)	2 (3.6%)	1 (2.3%)	5 (5.0%)	10 (3.3%)
便秘	2 (1.8%)	3 (3.0%)	6 (3.0%)	1 (1.8%)	1 (2.3%)	4 (4.0%)	9 (3.0%)
消化不良	4 (3.6%)	2 (2.0%)	5 (2.5%)	2 (3.6%)	1 (2.3%)	2 (2.0%)	7 (2.3%)
口内乾燥	0	1 (<1%)	5 (2.5%)	1 (1.8%)	1 (2.3%)	3 (3.0%)	6 (2.0%)
腹部不快感	1 (<1%)	1 (<1%)	4 (2.0%)	0	3 (7.0%)	1 (1.0%)	5 (1.7%)
流涎過多	0	1 (<1%)	2 (1.0%)	0	1 (2.3%)	1 (1.0%)	3 (1.0%)
歯痛	1 (<1%)	2 (2.0%)	1 (<1%)	0	1 (2.3%)	0	3 (1.0%)
腹痛	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (2.3%)	0	2 (<1%)
上腹部痛	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	2 (<1%)
齲歯	0	0	2 (1.0%)	1 (1.8%)	1 (2.3%)	0	2 (<1%)
口唇のひび割れ	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
心窩部不快感	0	0	1 (<1%)	0	1 (2.3%)	0	1 (<1%)
歯肉痛	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
歯肉炎	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
口の感覚鈍麻	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
口唇腫脹	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (2.3%)	0	1 (<1%)
胃炎	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
食道炎	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6 58-9　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

	Treatment Group						
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Placebo (N=112) n (%)	Lurasidone 20 mg (N=101) n (%)	Lurasidone 80-160 mg (N=198) n (%)	ENR 80 (N=55) n (%)	ENR 160 (N=43) n (%)	ER L (N=100) n (%)	Combined Lurasidone (N=299) n (%)
Number of Subjects							
with No TEAE	40 (35.7%)	46 (45.5%)	77 (38.9%)	21 (38.2%)	14 (32.6%)	42 (42.0%)	123 (41.1%)
with One or More TEAE	72 (64.3%)	55 (54.5%)	121 (61.1%)	34 (61.8%)	29 (67.4%)	58 (58.0%)	176 (58.9%)
口蓋垂炎	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.7%)	1 (<1%)	6 (3.0)	3 (5.5%)	1 (2.3%)	2 (2.0%)	7 (2.3%)
疲労	0	1 (<1%)	2 (1.0%)	1 (1.8%)	0	1 (1.0%)	3 (1.0%)
顔面痛	0	0	1 (<1%)	1 (1.8%)	0	0	1 (<1%)
歩行障害	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
非心臓性胸痛	0	0	1 (<1%)	1 (1.8%)	0	0	1 (<1%)
末梢性浮腫	0	0	1 (<1%)	0	1 (2.3%)	0	1 (<1%)
易刺激性	2 (1.8%)	0	0	0	0	0	0
治療効果遅延	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
過敏症	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
季節性アレルギー	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	4 (3.6%)	11 (10.9%)	14 (7.1%)	5 (9.1%)	2 (4.7%)	7 (7.0%)	25 (8.4%)
ウイルス性気道感染	0	3 (3.0%)	3 (1.5%)	2 (3.6%)	0	1 (1.0%)	6 (2.0%)
鼻咽頭炎	2 (1.8%)	1 (<1%)	4 (2.0%)	1 (1.8%)	0	3 (3.0%)	5 (1.7%)
足部白癬	0	0	3 (1.5%)	0	1 (2.3%)	2 (2.0%)	3 (1.0%)

表 2.7.6 58-9　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

	Treatment Group						
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Placebo (N=112) n (%)	Lurasidone 20 mg (N=101) n (%)	Lurasidone 80-160 mg (N=198) n (%)	ENR 80 (N=55) n (%)	ENR 160 (N=43) n (%)	ER L (N=100) n (%)	Combined Lurasidone (N=299) n (%)
Number of Subjects							
with No TEAE	40 (35.7%)	46 (45.5%)	77 (38.9%)	21 (38.2%)	14 (32.6%)	42 (42.0%)	123 (41.1%)
with One or More TEAE	72 (64.3%)	55 (54.5%)	121 (61.1%)	34 (61.8%)	29 (67.4%)	58 (58.0%)	176 (58.9%)
尿路感染	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	2 (<1%)
急性扁桃炎	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
気管支炎	0	0	1 (<1%)	0	1 (2.3%)	0	1 (<1%)
耳感染	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
せつ	0	0	1 (<1%)	1 (1.8%)	0	0	1 (<1%)
外耳炎	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
細菌性咽頭炎	0	0	1 (<1%)	1 (1.8%)	0	0	1 (<1%)
歯髄炎	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
鼻炎	0	0	1 (<1%)	1 (1.8%)	0	0	1 (<1%)
歯感染	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
上気道感染	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (<1%)	1 (<1%)	5 (2.5%)	2 (3.6%)	1 (2.3%)	2 (2.0%)	6 (2.0%)
転倒	0	0	2 (1.0%)	0	1 (2.3%)	1 (1.0%)	2 (<1%)
腓骨骨折	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
熱疲労	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)

表 2.7.6 58-9　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

	Treatment Group						
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Placebo (N=112) n (%)	Lurasidone 20 mg (N=101) n (%)	Lurasidone 80-160 mg (N=198) n (%)	ENR 80 (N=55) n (%)	ENR 160 (N=43) n (%)	ER L (N=100) n (%)	Combined Lurasidone (N=299) n (%)
Number of Subjects							
with No TEAE	40 (35.7%)	46 (45.5%)	77 (38.9%)	21 (38.2%)	14 (32.6%)	42 (42.0%)	123 (41.1%)
with One or More TEAE	72 (64.3%)	55 (54.5%)	121 (61.1%)	34 (61.8%)	29 (67.4%)	58 (58.0%)	176 (58.9%)
肉離れ	0	0	1 (<1%)	1 (1.8%)	0	0	1 (<1%)
引っかき傷	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
骨格損傷	0	0	1 (<1%)	1 (1.8%)	0	0	1 (<1%)
脛骨骨折	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
熱傷	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	6 (5.4%)	9 (8.9%)	11 (5.6%)	3 (5.5%)	2 (4.7%)	6 (6.0%)	20 (6.7%)
心電図ＱＴ延長	0	2 (2.0%)	3 (1.5%)	1 (1.8%)	1 (2.3%)	1 (1.0%)	5 (1.7%)
体重増加	3 (2.7%)	2 (2.0%)	3 (1.5%)	1 (1.8%)	0	2 (2.0%)	5 (1.7%)
血圧上昇	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	2 (<1%)
グリコヘモグロビン増加	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (2.3%)	0	2 (<1%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
血中ブドウ糖増加	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
血中カリウム増加	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)

表 2.7.6 58-9　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Treatment Group						
	Placebo (N=112) n (%)	Lurasidone 20 mg (N=101) n (%)	Lurasidone 80-160 mg (N=198) n (%)	ENR 80 (N=55) n (%)	ENR 160 (N=43) n (%)	ER L (N=100) n (%)	Combined Lurasidone (N=299) n (%)
Number of Subjects							
with No TEAE	40 (35.7%)	46 (45.5%)	77 (38.9%)	21 (38.2%)	14 (32.6%)	42 (42.0%)	123 (41.1%)
with One or More TEAE	72 (64.3%)	55 (54.5%)	121 (61.1%)	34 (61.8%)	29 (67.4%)	58 (58.0%)	176 (58.9%)
血圧低下	0	0	1 (<1%)	1 (1.8%)	0	0	1 (<1%)
血中プロラクチン増加	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
心電図異常Ｔ波	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
心拍数増加	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
肝機能検査異常	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
血中ビリルビン増加	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
尿検査異常	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	4 (3.6%)	0	3 (1.5%)	1 (1.8%)	1 (2.3%)	1 (1.0%)	3 (1.0%)
食欲減退	3 (2.7%)	0	1 (<1%)	1 (1.8%)	0	0	1 (<1%)
脂質異常症	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
高コレステロール血症	0	0	1 (<1%)	0	1 (2.3%)	0	1 (<1%)
２型糖尿病	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
高血糖	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	10 (8.9%)	6 (5.9%)	8 (4.0%)	3 (5.5%)	1 (2.3%)	4 (4.0%)	14 (4.7%)
背部痛	1 (<1%)	4 (4.0%)	3 (1.5%)	2 (3.6%)	0	1 (1.0%)	7 (2.3%)

表 2.7.6 58-9　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

	Treatment Group						
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Placebo (N=112) n (%)	Lurasidone 20 mg (N=101) n (%)	Lurasidone 80-160 mg (N=198) n (%)	ENR 80 (N=55) n (%)	ENR 160 (N=43) n (%)	ER L (N=100) n (%)	Combined Lurasidone (N=299) n (%)
Number of Subjects							
with No TEAE	40 (35.7%)	46 (45.5%)	77 (38.9%)	21 (38.2%)	14 (32.6%)	42 (42.0%)	123 (41.1%)
with One or More TEAE	72 (64.3%)	55 (54.5%)	121 (61.1%)	34 (61.8%)	29 (67.4%)	58 (58.0%)	176 (58.9%)
関節痛	0	2 (2.0%)	2 (1.0%)	0	0	2 (2.0%)	4 (1.3%)
筋骨格硬直	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1.0%)	1 (1.8%)	0	1 (1.0%)	3 (1.0%)
頚部痛	1 (<1%)	0	3 (1.5%)	3 (5.5%)	0	0	3 (1.0%)
四肢痛	0	1 (<1%)	2 (1.0%)	0	1 (2.3%)	1 (1.0%)	3 (1.0%)
筋骨格痛	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
筋肉痛	4 (3.6%)	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
開口障害	0	0	1 (<1%)	1 (1.8%)	0	0	1 (<1%)
関節硬直	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
筋骨格不快感	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
斜頚	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	23 (20.5%)	25 (24.8%)	58 (29.3%)	15 (27.3%)	11 (25.6%)	32 (32.0%)	83 (27.8%)
アカシジア	2 (1.8%)	5 (5.0%)	21 (10.6%)	2 (3.6%)	3 (7.0%)	16 (16.0%)	26 (8.7%)
頭痛	8 (7.1%)	10 (9.9%)	11 (5.6%)	4 (7.3%)	3 (7.0%)	4 (4.0%)	21 (7.0%)
傾眠	6 (5.4%)	5 (5.0%)	6 (3.0%)	2 (3.6%)	2 (4.7%)	2 (2.0%)	11 (3.7%)
鎮静	2 (1.8%)	3 (3.0%)	6 (3.0%)	3 (5.5%)	1 (2.3%)	2 (2.0%)	9 (3.0%)
振戦	2 (1.8%)	2 (2.0%)	6 (3.0%)	3 (5.5%)	1 (2.3%)	2 (2.0%)	8 (2.7%)

表 2.7.6 58-9　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

	Treatment Group						
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Placebo (N=112) n (%)	Lurasidone 20 mg (N=101) n (%)	Lurasidone 80-160 mg (N=198) n (%)	ENR 80 (N=55) n (%)	ENR 160 (N=43) n (%)	ER L (N=100) n (%)	Combined Lurasidone (N=299) n (%)
Number of Subjects							
with No TEAE	40 (35.7%)	46 (45.5%)	77 (38.9%)	21 (38.2%)	14 (32.6%)	42 (42.0%)	123 (41.1%)
with One or More TEAE	72 (64.3%)	55 (54.5%)	121 (61.1%)	34 (61.8%)	29 (67.4%)	58 (58.0%)	176 (58.9%)
浮動性めまい	1 (<1%)	1 (<1%)	6 (3.0%)	2 (3.6%)	1 (2.3%)	3 (3.0%)	7 (2.3%)
パーキンソニズム	1 (<1%)	1 (<1%)	6 (3.0%)	0	1 (2.3%)	5 (5.0%)	7 (2.3%)
ジスキネジー	0	2 (2.0%)	3 (1.5%)	2 (3.6%)	1 (2.3%)	0	5 (1.7%)
ジストニー	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (1.5%)	2 (3.6%)	0	1 (1.0%)	4 (1.3%)
精神運動亢進	2 (1.8%)	0	3 (1.5%)	1 (1.8%)	0	2 (2.0%)	3 (1.0%)
神経痛	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
下肢静止不能症候群	0	0	1 (<1%)	1 (1.8%)	0	0	1 (<1%)
遅発性ジスキネジー	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
緊張性頭痛	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
痙攣	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
過眠症	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
精神障害	42 (37.5%)	22 (21.8%)	46 (23.2%)	15 (27.3%)	12 (27.9%)	19 (19.0%)	68 (22.7%)
不眠症	24 (21.4%)	16 (15.8%)	21 (10.6%)	5 (9.1%)	5 (11.6%)	11 (11.0%)	37 (12.4%)
不安	7 (6.3%)	8 (7.9%)	8 (4.0%)	0	4 (9.3%)	4 (4.0%)	16 (5.4%)
激越	11 (9.8%)	5 (5.0%)	9 (4.5%)	4 (7.3%)	2 (4.7%)	3 (3.0%)	14 (4.7%)
統合失調症	7 (6.3%)	3 (3.0%)	5 (2.5%)	2 (3.6%)	2 (4.7%)	1 (1.0%)	8 (2.7%)
落ち着きのなさ	4 (3.6%)	0	6 (3.0%)	3 (5.5%)	1 (2.3%)	2 (2.0%)	6 (2.0%)

表 2.7.6 58-9　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Treatment Group						
	Placebo (N=112) n (%)	Lurasidone 20 mg (N=101) n (%)	Lurasidone 80-160 mg (N=198) n (%)	ENR 80 (N=55) n (%)	ENR 160 (N=43) n (%)	ER L (N=100) n (%)	Combined Lurasidone (N=299) n (%)
Number of Subjects							
with No TEAE	40 (35.7%)	46 (45.5%)	77 (38.9%)	21 (38.2%)	14 (32.6%)	42 (42.0%)	123 (41.1%)
with One or More TEAE	72 (64.3%)	55 (54.5%)	121 (61.1%)	34 (61.8%)	29 (67.4%)	58 (58.0%)	176 (58.9%)
精神病性障害	3 (2.7%)	0	3 (1.5%)	2 (3.6%)	0	1 (1.0%)	3 (1.0%)
自殺念慮	0	0	3 (1.5%)	2 (3.6%)	0	1 (1.0%)	3 (1.0%)
異常な夢	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	2 (<1%)
無オルガズム症	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
抑うつ気分	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
うつ病	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
身体表現性障害	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
攻撃性	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
妄想症	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	2 (<1%)
遺尿	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
頻尿	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
生殖系および乳房障害	0	1 (<1%)	2 (1.0%)	0	1 (2.3%)	1 (1.0%)	3 (1.0%)
子宮内膜肥厚	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
月経障害	0	0	1 (<1%)	0	1 (2.3%)	0	1 (<1%)
性機能不全	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
腟出血	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)

表 2.7.6 58-9　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

	Treatment Group						
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Placebo (N=112) n (%)	Lurasidone 20 mg (N=101) n (%)	Lurasidone 80-160 mg (N=198) n (%)	ENR 80 (N=55) n (%)	ENR 160 (N=43) n (%)	ER L (N=100) n (%)	Combined Lurasidone (N=299) n (%)
Number of Subjects							
with No TEAE	40 (35.7%)	46 (45.5%)	77 (38.9%)	21 (38.2%)	14 (32.6%)	42 (42.0%)	123 (41.1%)
with One or More TEAE	72 (64.3%)	55 (54.5%)	121 (61.1%)	34 (61.8%)	29 (67.4%)	58 (58.0%)	176 (58.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.8%)	1 (<1%)	6 (3.0%)	1 (1.8%)	1 (2.3%)	4 (4.0%)	7 (2.3%)
鼻閉	0	1 (<1%)	3 (1.5%)	1 (1.8%)	1 (2.3%)	1 (1.0%)	4 (1.3%)
咳嗽	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	2 (<1%)
呼吸困難	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
口腔咽頭痛	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
しゃっくり	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (<1%)	5 (5.0%)	5 (2.5%)	4 (7.3%)	0	1 (1.0%)	10 (3.3%)
多汗症	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (1.8%)	0	0	2 (<1%)
そう痒症	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (1.8%)	0	0	2 (<1%)
皮膚刺激	0	0	2 (1.0%)	2 (3.6%)	0	0	2 (<1%)
皮膚炎	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
接触性皮膚炎	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
全身性そう痒症	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
顔面腫脹	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
社会環境	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
元タバコ使用者	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
血管障害	3 (2.7%)	1 (<1%)	3 (1.5%)	1 (1.8%)	0	2 (2.0%)	4 (1.3%)

表 2.7.6 58-9　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Treatment Group						
	Placebo (N=112) n (%)	Lurasidone 20 mg (N=101) n (%)	Lurasidone 80-160 mg (N=198) n (%)	ENR 80 (N=55) n (%)	ENR 160 (N=43) n (%)	ER L (N=100) n (%)	Combined Lurasidone (N=299) n (%)
Number of Subjects							
with No TEAE	40 (35.7%)	46 (45.5%)	77 (38.9%)	21 (38.2%)	14 (32.6%)	42 (42.0%)	123 (41.1%)
with One or More TEAE	72 (64.3%)	55 (54.5%)	121 (61.1%)	34 (61.8%)	29 (67.4%)	58 (58.0%)	176 (58.9%)
低血圧	1 (<1%)	0	2 (1.0%)	0	0	2 (2.0%)	2 (<1%)
ほてり	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
高血圧	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (1.8%)	0	0	1 (<1%)
起立性低血圧	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: ENR = Early Non-Responder; ER L = early responder lurasidone.
MedDRA/J ver. 14.0
被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.16 Table 14.3.1.2.1 引用

表 2.7.6 58-10　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）

	Treatment Group						
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Placebo (N=112) n (%)	Lurasidone 20 mg (N=101) n (%)	Lurasidone 80-160 mg (N=198) n (%)	ENR 80 (N=55) n (%)	ENR 160 (N=43) n (%)	ER L (N=100) n (%)	Combined Lurasidone (N=299) n (%)
Number of Subjects with at least one Related TEAE	41 (36.6%)	33 (32.7%)	88 (44.4%)	23 (41.8%)	20 (46.5%)	45 (45.0%)	121 (40.5%)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0
貧血	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (<1%)	0	6 (3.0%)	1 (1.8%)	1 (2.3%)	4 (4.0%)	6 (2.0%)
第一度房室ブロック	0	0	2 (1.0%)	1 (1.8%)	1 (2.3%)	0	2 (<1%)
心筋虚血	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
洞性徐脈	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
頻脈	1 (<1%)	0	2 (1.0%)	0	0	2 (2.0%)	2 (<1%)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0
耳不快感	0	0	0	0	0	0	0
耳出血	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	0
高プロラクチン血症	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	8 (7.1%)	8 (7.9%)	37 (18.7%)	10 (18.2%)	9 (20.9%)	18 (18.0%)	45 (15.1%)
腹部不快感	1 (<1%)	0	2 (1.0%)	0	1 (2.3%)	1 (1.0%)	2 (<1%)
腹痛	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6 58-10　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

	Treatment Group						
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Placebo (N=112) n (%)	Lurasidone 20 mg (N=101) n (%)	Lurasidone 80-160 mg (N=198) n (%)	ENR 80 (N=55) n (%)	ENR 160 (N=43) n (%)	ER L (N=100) n (%)	Combined Lurasidone (N=299) n (%)
Number of Subjects with at least one Related TEAE	41 (36.6%)	33 (32.7%)	88 (44.4%)	23 (41.8%)	20 (46.5%)	45 (45.0%)	121 (40.5%)
口唇のひび割れ	0	0	0	0	0	0	0
便秘	1 (<1%)	3 (3.0%)	2 (1.0%)	0	1 (2.3%)	1 (1.0%)	5 (1.7%)
齲歯	0	0	0	0	0	0	0
下痢	2 (1.8%)	0	5 (2.5%)	2 (3.6%)	0	3 (3.0%)	5 (1.7%)
口内乾燥	0	1 (<1%)	5 (2.5%)	1 (1.8%)	1 (2.3%)	3 (3.0%)	6 (2.0%)
消化不良	3 (2.7%)	0	4 (2.0%)	1 (1.8%)	1 (2.3%)	2 (2.0%)	4 (1.3%)
心窩部不快感	0	0	1 (<1%)	0	1 (2.3%)	0	1 (<1%)
胃炎	0	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
口唇腫脹	0	0	1 (<1%)	0	1 (2.3%)	0	1 (<1%)
悪心	3 (2.7%)	2 (2.0%)	15 (7.6%)	6 (10.9%)	1 (2.3%)	8 (8.0%)	17 (5.7%)
食道炎	0	0	0	0	0	0	0
流涎過多	0	1 (<1%)	2 (1.0%)	0	1 (2.3%)	1 (1.0%)	3 (1.0%)
歯痛	0	0	0	0	0	0	0
口蓋垂炎	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (<1%)	0	9 (4.5%)	3 (5.5%)	1 (2.3%)	5 (5.0%)	9 (3.0%)

表 2.7.6 58-10　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

	Treatment Group						
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Placebo (N=112) n (%)	Lurasidone 20 mg (N=101) n (%)	Lurasidone 80-160 mg (N=198) n (%)	ENR 80 (N=55) n (%)	ENR 160 (N=43) n (%)	ER L (N=100) n (%)	Combined Lurasidone (N=299) n (%)
Number of Subjects with at least one Related TEAE	41 (36.6%)	33 (32.7%)	88 (44.4%)	23 (41.8%)	20 (46.5%)	45 (45.0%)	121 (40.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (1.5%)	1 (1.8%)	0	2 (2.0%)	4 (1.3%)
顔面痛	0	0	0	0	0	0	0
疲労	0	1 (<1%)	2 (1.0%)	1 (1.8%)	0	1 (1.0%)	3 (1.0%)
歩行障害	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
易刺激性	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0
治療効果遅延	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	0
過敏症	0	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0	0
急性扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0
耳感染	0	0	0	0	0	0	0
せつ	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6 58-10　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Treatment Group						
	Placebo (N=112) n (%)	Lurasidone 20 mg (N=101) n (%)	Lurasidone 80-160 mg (N=198) n (%)	ENR 80 (N=55) n (%)	ENR 160 (N=43) n (%)	ER L (N=100) n (%)	Combined Lurasidone (N=299) n (%)
Number of Subjects with at least one Related TEAE	41 (36.6%)	33 (32.7%)	88 (44.4%)	23 (41.8%)	20 (46.5%)	45 (45.0%)	121 (40.5%)
細菌性咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0
歯髄炎	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0
足部白癬	0	0	0	0	0	0	0
歯感染	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	0
転倒	0	0	0	0	0	0	0
腓骨骨折	0	0	0	0	0	0	0
熱疲労	0	0	0	0	0	0	0
肉離れ	0	0	0	0	0	0	0
引っかき傷	0	0	0	0	0	0	0
骨格損傷	0	0	0	0	0	0	0
熱傷	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6 58-10　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

	Treatment Group						
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Placebo (N=112) n (%)	Lurasidone 20 mg (N=101) n (%)	Lurasidone 80-160 mg (N=198) n (%)	ENR 80 (N=55) n (%)	ENR 160 (N=43) n (%)	ER L (N=100) n (%)	Combined Lurasidone (N=299) n (%)
Number of Subjects with at least one Related TEAE	41 (36.6%)	33 (32.7%)	88 (44.4%)	23 (41.8%)	20 (46.5%)	45 (45.0%)	121 (40.5%)
脛骨骨折	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (<1%)	4 (4.0%)	10 (5.1%)	3 (5.5%)	2 (4.7%)	5 (5.0%)	14 (4.7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
血中ビリルビン増加	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0	0
血圧低下	0	0	1 (<1%)	1 (1.8%)	0	0	1 (<1%)
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	0
血中プロラクチン増加	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
心電図ＱＴ延長	0	1 (<1%)	3 (1.5%)	1 (1.8%)	1 (2.3%)	1 (1.0%)	4 (1.3%)
心電図異常Ｔ波	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
グリコヘモグロビン増加	0	0	1 (<1%)	0	1 (2.3%)	0	1 (<1%)
心拍数増加	0	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6 58-10　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Treatment Group Placebo (N=112) n (%)	Lurasidone 20 mg (N=101) n (%)	Lurasidone 80-160 mg (N=198) n (%)	ENR 80 (N=55) n (%)	ENR 160 (N=43) n (%)	ER L (N=100) n (%)	Combined Lurasidone (N=299) n (%)
Number of Subjects with at least one Related TEAE	41 (36.6%)	33 (32.7%)	88 (44.4%)	23 (41.8%)	20 (46.5%)	45 (45.0%)	121 (40.5%)
尿検査異常	0	0	0	0	0	0	0
体重増加	0	1 (<1%)	3 (1.5%)	1 (1.8%)	0	2 (2.0%)	4 (1.3%)
白血球数増加	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (1.8%)	0	2 (1.0%)	1 (1.8%)	0	1 (1.0%)	2 (<1%)
食欲減退	2 (1.8%)	0	1 (<1%)	1 (1.8%)	0	0	1 (<1%)
脂質異常症	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	0
高血糖	0	0	0	0	0	0	0
２型糖尿病	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.7%)	2 (2.0%)	3 (1.5%)	2 (3.6%)	0	1 (1.0%)	5 (1.7%)
関節痛	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
背部痛	0	0	0	0	0	0	0
関節硬直	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格不快感	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	1 (<1%)	2 (1.0%)	1 (1.8%)	0	1 (1.0%)	3 (1.0%)
筋肉痛	2 (1.8%)	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)

表 2.7.6 58-10　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

	Treatment Group						
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Placebo (N=112) n (%)	Lurasidone 20 mg (N=101) n (%)	Lurasidone 80-160 mg (N=198) n (%)	ENR 80 (N=55) n (%)	ENR 160 (N=43) n (%)	ER L (N=100) n (%)	Combined Lurasidone (N=299) n (%)
Number of Subjects with at least one Related TEAE	41 (36.6%)	33 (32.7%)	88 (44.4%)	23 (41.8%)	20 (46.5%)	45 (45.0%)	121 (40.5%)
頚部痛	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0
斜頚	0	0	0	0	0	0	0
開口障害	0	0	1 (<1%)	1 (1.8%)	0	0	1 (<1%)
神経系障害	15 (13.4%)	17 (16.8%)	47 (23.7%)	11 (20.0%)	9 (20.9%)	27 (27.0%)	64 (21.4%)
アカシジア	2 (1.8%)	4 (4.0%)	19 (9.6%)	2 (3.6%)	3 (7.0%)	14 (14.0%)	23 (7.7%)
痙攣	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	1 (<1%)	5 (2.5%)	1 (1.8%)	1 (2.3%)	3 (3.0%)	6 (2.0%)
ジスキネジー	0	2 (2.0%)	2 (1.0%)	1 (1.8%)	1 (2.3%)	0	4 (1.3%)
ジストニー	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (1.5%)	2 (3.6%)	0	1 (1.0%)	4 (1.3%)
頭痛	4 (3.6%)	4 (4.0%)	6 (3.0%)	3 (5.5%)	0	3 (3.0%)	10 (3.3%)
過眠症	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
神経痛	0	0	0	0	0	0	0
パーキンソニズム	1 (<1%)	0	6 (3.0%)	0	1 (2.3%)	5 (5.0%)	6 (2.0%)
精神運動亢進	0	0	2 (1.0%)	0	0	2 (2.0%)	2 (<1%)
下肢静止不能症候群	0	0	1 (<1%)	1 (1.8%)	0	0	1 (<1%)
鎮静	2 (1.8%)	3 (3.0%)	6 (3.0%)	3 (5.5%)	1 (2.3%)	2 (2.0%)	9 (3.0%)
傾眠	4 (3.6%)	3 (3.0%)	3 (1.5%)	1 (1.8%)	1 (2.3%)	1 (1.0%)	6 (2.0%)

表 2.7.6 58-10　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Treatment Group						
	Placebo (N=112) n (%)	Lurasidone 20 mg (N=101) n (%)	Lurasidone 80-160 mg (N=198) n (%)	ENR 80 (N=55) n (%)	ENR 160 (N=43) n (%)	ER L (N=100) n (%)	Combined Lurasidone (N=299) n (%)
Number of Subjects							
with at least one Related TEAE	41 (36.6%)	33 (32.7%)	88 (44.4%)	23 (41.8%)	20 (46.5%)	45 (45.0%)	121 (40.5%)
遅発性ジスキネジー	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
緊張性頭痛	0	0	0	0	0	0	0
振戦	1 (<1%)	2 (2.0%)	6 (3.0%)	3 (5.5%)	1 (2.3%)	2 (2.0%)	8 (2.7%)
精神障害	18 (16.1%)	11 (10.9%)	23 (11.6%)	5 (9.1%)	5 (11.6%)	13 (13.0%)	34 (11.4%)
異常な夢	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	2 (<1%)
攻撃性	0	0	0	0	0	0	0
激越	4 (3.6%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	2 (<1%)
無オルガズム症	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
不安	5 (4.5%)	3 (3.0%)	4 (2.0%)	0	2 (4.7%)	2 (2.0%)	7 (2.3%)
抑うつ気分	0	0	0	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	14 (12.5%)	9 (8.9%)	11 (5.6%)	2 (3.6%)	3 (7.0%)	6 (6.0%)	20 (6.7%)
妄想症	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
精神病性障害	0	0	2 (1.0%)	1 (1.8%)	0	1 (1.0%)	2 (<1%)
落ち着きのなさ	2 (1.8%)	0	4 (2.0%)	3 (5.5%)	0	1 (1.0%)	4 (1.3%)
統合失調症	3 (2.7%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	2 (<1%)
身体表現性障害	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
自殺念慮	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)

表 2.7.6 58-10　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Treatment Group						
	Placebo (N=112) n (%)	Lurasidone 20 mg (N=101) n (%)	Lurasidone 80-160 mg (N=198) n (%)	ENR 80 (N=55) n (%)	ENR 160 (N=43) n (%)	ER L (N=100) n (%)	Combined Lurasidone (N=299) n (%)
Number of Subjects with at least one Related TEAE	41 (36.6%)	33 (32.7%)	88 (44.4%)	23 (41.8%)	20 (46.5%)	45 (45.0%)	121 (40.5%)
腎および尿路障害	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	2 (<1%)
遺尿	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
頻尿	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
生殖系および乳房障害	0	1 (<1%)	2 (1.0%)	0	1 (2.3%)	1 (1.0%)	3 (1.0%)
子宮内膜肥厚	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
月経障害	0	0	1 (<1%)	0	1 (2.3%)	0	1 (<1%)
性機能不全	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
腟出血	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (1.0%)	0	1 (2.3%)	1 (1.0%)	2 (<1%)
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
しゃっくり	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	1 (<1%)	0	1 (2.3%)	0	1 (<1%)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (1.5%)	2 (3.6%)	0	1 (1.0%)	4 (1.3%)
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (1.8%)	0	0	2 (<1%)

表 2.7.6 58-10　個々の副作用の発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

	Treatment Group						
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Placebo (N=112) n (%)	Lurasidone 20 mg (N=101) n (%)	Lurasidone 80-160 mg (N=198) n (%)	ENR 80 (N=55) n (%)	ENR 160 (N=43) n (%)	ER L (N=100) n (%)	Combined Lurasidone (N=299) n (%)
Number of Subjects with at least one Related TEAE	41 (36.6%)	33 (32.7%)	88 (44.4%)	23 (41.8%)	20 (46.5%)	45 (45.0%)	121 (40.5%)
そう痒症	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (1.8%)	0	0	1 (<1%)
全身性そう痒症	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹	0	0	0	0	0	0	0
社会環境	0	0	0	0	0	0	0
元タバコ使用者	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	2 (1.8%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	2 (<1%)
ほてり	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
高血圧	0	0	0	0	0	0	0
低血圧	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (<1%)
起立性低血圧	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: ENR = Early Non-Responder; ER L = early responder lurasidone.
MedDRA/J ver. 14.0
被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.16 Table 14.3.1.6 引用

錐体外路系有害事象の発現状況を表 2.7.6 58-11 に示した。錐体外路系有害事象の発現割合は、ルラシドン 20 mg/日群（7.9%）、80-160 mg/日群（15.7%）ともにプラセボ群（6.3%）より高かった。ルラシドンの用量と錐体外路系有害事象の発現割合に相関がみられ、特にアカシジア及び振戦で顕著であった。20 mg/日群又は 80-160 mg/日群のいずれかでの発現割合が 3%以上かつプラセボ群より発現割合が高かった事象は、アカシジア、振戦及びパーキンソニズムであった。

表 2.7.6 58-11　錐体外路系有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	Treatment Group			
PT	Placebo (N=112) n (%)	Lurasidone 20 mg (N=101) n (%)	Lurasidone 80-160 mg (N=198) n (%)	Combined Lurasidone (N=299) n (%)
錐体外路系有害事象　合計	7 (6.3)	8 (7.9)	31 (15.7)	39 (13.0)
アカシジア	2 (1.8)	5 (5.0)	21 (10.6)	26 (8.7)
振戦	2 (1.8)	2 (2.0)	6 (3.0)	8 (2.7)
パーキンソニズム	1 (<1)	1 (<1)	6 (3.0)	7 (2.3)
ジストニー	1 (<1)	1 (<1)	3 (1.5)	4 (1.3)
開口障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
斜頸	1 (<1)	0	0	0

MedDRA/J ver. 14.0
被験者数（%）
添付資料 5.3.5.1.16 Table 46 引用

(3) 死亡

死亡した被験者はなかった。

(4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6 58-12 に示し、詳細を 2.7.6 別添に示した。重篤な有害事象は 17 名（プラセボ群 8 名、ルラシドン 20 mg/日群 3 名、80-160 mg/日群 6 名）に 19 件発現した。ルラシドン投与被験者で発現した重篤な有害事象の内訳は、20 mg/日群で統合失調症が 3 件、80-160 mg/日群で統合失調症が 3 件、精神病性障害が 2 件、並びに同一被験者での転倒、腓骨骨折及び脛骨骨折が各 1 件であった。20 mg/日群の統合失調症 2 件及び 80-160 mg/日群の統合失調症 2 件を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。20 mg/日群の統合失調症 2 件は未回復で、その他の重篤な有害事象は回復又は軽快した。

表 2.7.6 58-12　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

投与内容	被験者番号/年齢/人種/性別	有害事象名（PT）	転帰	処置	関連性
Placebo	[redacted]/3[redacted]歳/B/男	統合失調症	回復	該当なし	関連なし
	[redacted]/2[redacted]歳/B/男	精神病性障害	回復	中止	関連ないらしい
	[redacted]/2[redacted]歳/B/女	治療効果遅延	回復	該当なし	関連ないらしい
	[redacted]/2[redacted]歳/B/男	精神病性障害	回復	該当なし	関連なし
	[redacted]/2[redacted]歳/W/男	統合失調症	未回復	該当なし	関連あるかもしれない
	[redacted]/2[redacted]歳/O/男	精神病性障害	回復	中止	関連なし
	[redacted]/2[redacted]歳/O/男	統合失調症	軽快	該当なし	関連あるかもしれない
	[redacted]/2[redacted]歳/O/男	統合失調症	軽快	中止	関連なし
Lurasidone 20 mg/day	[redacted]/5[redacted]歳/I/男	統合失調症	軽快	該当なし	関連あるかもしれない
	[redacted]/3[redacted]歳/W/男	統合失調症	未回復	該当なし	関連なし
	[redacted]/3[redacted]歳/W/男	統合失調症	未回復	該当なし	関連なし
Lurasidone 80 mg/day - 80 mg/day	[redacted]/5[redacted]歳/B/男	転倒	回復	該当なし	関連ないらしい
		腓骨骨折	回復	該当なし	関連ないらしい
		脛骨骨折	回復	該当なし	関連ないらしい
	[redacted]/2[redacted]歳/B/男	統合失調症	回復	該当なし	関連ないらしい
	[redacted]/4[redacted]歳/A/男	精神病性障害	回復	該当なし	関連ないらしい
	[redacted]/4[redacted]歳/O/男	統合失調症	回復	中止	関連なし
	[redacted]/4[redacted]歳/W/女	精神病性障害	回復	該当なし	関連あるかもしれない
Lurasidone 80 mg/day - 160 mg/day	[redacted]/4[redacted]歳/W/女	統合失調症	回復	該当なし	関連なし

MedDRA/J ver. 14.0
W：白人、B：黒人又はアフリカ系アメリカ人、A：アジア人、I：アメリカンインディアン又はアラスカ先住民、N：ハワイ先住民又は他の太平洋諸島住民、O：その他
添付資料 5.3.5.1.16 Table 48 改変

58.4.2 安全性に関連する他の関連項目

最終評価時（LOCF）のプロラクチンのベースラインからの変化量を表 2.7.6 58-13 に示した。プロラクチンの平均値はいずれの群でも男性、女性ともにベースラインより最終評価時（LOCF）で低かった。投与後のプロラクチンの顕著な異常高値（基準値上限の 5 倍以上）はルラシドン 80-160 mg/日群及びプラセボ群でみられ、その被験者割合はいずれの群でも 1%以下（それぞれ 1/117 名、1/100 名）であった。プロラクチン増加に関連する有害事象は、20 mg/日群で血中プロラクチン増加、プラセボ群で高プロラクチン血症が各 1

名（<1%）で発現した。

表 2.7.6 58-13　最終評価時（LOCF）のプロラクチン変化量（安全性解析対象集団）

Measurement (unit)/ Visit	Statistic	Treatment Group			
		Placebo (N=112)	Lurasidone 20 mg (N=101)	Lurasidone 80-160 mg (N=198)	Combined Lurasidone (N=299)
PROLACTIN, OVERALL (ng/mL)					
LOCF Endpoint	n	100	90	177	267
	Baseline Mean (SD)	20.52 (28.807)	20.06 (25.419)	23.79 (28.216)	22.53 (27.314)
	Mean (SD)	-4.38 (34.898)	-8.24 (25.476)	-4.73 (28.179)	-5.91 (27.301)
	95% CI	(-11.30, 2.55)	(-13.57, -2.90)	(-8.91, -0.55)	(-9.20, -2.62)
	Median	-1.35	-1.05	-0.80	-0.90
	Min, Max	-223.4, 202.9	-109.6, 33.3	-111.0, 153.3	-111.0, 153.3
Rank ANCOVA Mean Score Test versus Placebo	p-value		0.149	0.285	0.836
PROLACTIN, MALE (ng/mL)					
LOCF Endpoint	n	66	58	102	160
	Baseline Mean (SD)	17.30 (16.415)	14.07 (15.796)	15.83 (14.393)	15.19 (14.892)
	Mean (SD)	-5.57 (14.229)	-5.49 (15.464)	-4.40 (13.279)	-4.79 (14.072)
	95% CI	(-9.07, -2.07)	(-9.55, -1.42)	(-7.01, -1.79)	(-6.99, -2.60)
	Median	-1.25	-1.05	-0.90	-0.95
	Min, Max	-68.6, 16.9	-67.2, 32.0	-49.3, 30.1	-67.2, 32.0
Rank ANCOVA Mean Score Test versus Placebo	p-value		0.140	0.957	0.493
PROLACTIN, FEMALE (ng/mL)					
LOCF Endpoint	n	34	32	75	107
	Baseline Mean (SD)	26.79 (43.561)	30.90 (34.753)	34.62 (37.477)	33.51 (36.561)
	Mean (SD)	-2.06 (56.978)	-13.22 (37.201)	-5.17 (40.591)	-7.58 (39.606)
	95% CI	(-21.94, 17.82)	(-26.63, 0.19)	(-14.51, 4.16)	(-15.17, 0.01)
	Median	-1.70	-1.90	-0.50	-0.50
	Min, Max	-223.4, 202.9	-109.6, 33.3	-111.0, 153.3	-111.0, 153.3
Rank ANCOVA Mean Score Test versus Placebo	p-value		0.664	0.214	0.412

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; LOCF = last observation carried forward; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of first dose of study medication. LOCF endpoint is the last post-baseline measurement through the Week 6 visit day if completing the double blind phase or within 7 days after treatment discontinuation if not completing the double blind phase.

Note: p values for lurasidone versus placebo at LOCF endpoint are based on a stratified Mantel-Haenszel row mean score test on the residuals from an ANCOVA using the ranked change from baseline value with ranked baseline value as a covariate.

添付資料 5.3.5.1.16 Table 50 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（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、HDL 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。また、バイタルサイン、体重、BMI、ウエスト周囲径及び心電図パラメータに特に変動はみられなかった。

BAS、AIMS 及び SAS は、いずれの群でも、運動障害の徴候又は症状の変化がないか、軽度であった。

C-SSRS では、ベースライン以降、自殺念慮がルラシドン 20 mg/日群で 2 名（2.0%）、80-160 mg/日群で 3 名（1.5%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。自殺行為はいずれの群でも認められなかった。

58.5 まとめ

急性増悪期の統合失調症患者を対象として、ルラシドン 20 mg/日を 6 週間投与したとき及び 80 mg/日を 6 週間投与（ただし ENR では 80 mg/日を 2 週間投与後に 80 又は 160 mg/日を 4 週間投与）したときの有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価した。412 名がランダム化され、411 名が ITT 集団であった。

- いずれの群でも PANSS 合計スコアはベースラインから低下し、Week 6 の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差は、ルラシドン 20 mg/日群で統計学的に有意ではなく、80-160 mg/日群で有意であった。
- Week 6 のベースラインからの PANSS サブスケールスコア変化量のプラセボ群との差は、20 mg/日群ではいずれのサブスケールでも有意ではなく、80-160 mg/日群ではすべてのサブスケールで有意であった。
- いずれの群でも CGI-S スコアはベースラインから低下し、Week 6 の CGI-S スコア変化量のプラセボ群との差は、20 mg/日群では有意ではなく、80-160 mg/日群で有意であった。
- 有害事象の発現割合は、プラセボ群 64.3%、ルラシドン 20 mg/日群 54.5%、80-160 mg/日群 61.1%であった。発現割合が高かった有害事象は、20 mg/日群では不眠症、頭痛、傾眠及び不安、80-160 mg/日群ではアカシジア、不眠症、悪心、傾眠及びパーキンソニズム、プラセボ群では不眠症、激越、頭痛及び傾眠であった。
- 錐体外路系有害事象の発現割合は、ルラシドン 20 mg/日群（7.9%）、80-160 mg/日群（15.7%）ともにプラセボ群（6.3%）より高かった。
- 死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 8 名、ルラシドン 20 mg/日群 3 名、80-160 mg/日群 6 名に発現した。重篤な有害事象で最も多かったのは統合失調症であった。
- 最終評価時（LOCF）のプロラクチンはいずれの群でも男性、女性ともにベースラインより低かった。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（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、HDL 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、BMI、ウエスト周囲径及び心電図パラメータに特に変動はみられなかった。
- BAS、AIMS 及び SAS は、いずれの群でも、運動障害の徴候又は症状の変化がないか、軽度であった。
- C-SSRS では、ベースライン以降、自殺念慮がルラシドン 20 mg/日群で 2 名（2.0%）、80-160 mg/日群で 3 名（1.5%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。自殺行為はいずれの群でも認められなかった。

59. 国内 P3（JEWEL）試験（P3-J066）

評価資料 5.3.5.1.17-S

59.1 概要

治験の標題：

SM-13496（lurasidone HCl）の急性増悪期の統合失調症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較による検証的試験

実施医療機関：

本治験は 5 ヵ国 73 施設で実施され、このうち 5 ヵ国 70 施設で被験者がランダム化された。国別では日本 35 施設、ポーランド 2 施設、ルーマニア 7 施設、ロシア 13 施設、ウクライナ 13 施設であった。

開発の相：

第 3 相

治験の目的：

主要目的：

急性増悪期の統合失調症患者に SM-13496（lurasidone HCl）40 mg/日を投与したときの有効性を、Week 6 の Positive and Negative Syndrome Scale（PANSS）合計スコアのベースラインからの変化量を指標として、プラセボと比較し評価する。

副次目的：

1) SM-13496 40 mg/日を投与したときの有効性を、以下を指標としてプラセボと比較し評価する。
   - 各 visit の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量
   - 各 visit の Clinical Global Impression of Severity（CGI-S）スコアのベースラインからの変化量
   - 各 visit の PANSS サブスケール別スコアのベースラインからの変化量
   - 各 visit の PANSS 5 因子モデル別スコアのベースラインからの変化量
   - Week 6 での PANSS responder［PANSS 合計スコアがベースラインより 20%以上改善（追加で PANSS 合計スコアがベースラインから 30%、40%、50%以上改善）した被験者)］の割合
   - Week 3 及び 6 の Calgary Depression Scale for Schizophrenia（CDSS）合計スコアのベースラインからの変化量
   - ベースラインから投与中止までの期間
2) SM-13496 40 mg/日を 6 週間投与したときの安全性をプラセボと比較し評価する。

その他の目的：

SM-13496 40 mg/日を投与したときの Quality of Life（QOL）を、Euroqol-5 Dimensions-3 Levels（EQ-5D-3L）を指標としてプラセボと比較し評価する。

治験方法：

本治験は、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、問診［Mini-International Neuropsychiatric Interview（精神疾患簡易構造化面接法：MINI）version 6.0.0 及び Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision（精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 改訂版：DSM-IV-TR）を使用］により急性増悪期の統合失調症の診断が確定した被験者を対象として、SM-13496 40 mg/日を 6 週間投与したときの有効性及び安全性を評価することを目的とした。

本治験は、スクリーニング/Washout 期（最長 21 日間とし、3～7 日間の単盲検 Washout 期を含む）とその後の二重盲検期（6 週間）及び事後観察 visit（治験薬最終投与の 7 日後）で構成された。

前治療及び併用薬

本項には日本の規定を記載した。許容される投与量は各国の承認用量に基づき規定した。治験期間中に併用を制限又は禁止した薬剤及び療法を表 2.7.6 59-1 に示した。

表 2.7.6 59-1　治験期間中の併用薬及び併用療法

薬剤の種類	スクリーニング～Washout 期	Washout 期	二重盲検治療期
治験薬以外の抗精神病薬	漸減	併用禁止	併用禁止
気分安定薬、抗うつ薬又は抗てんかん薬	漸減	併用禁止	併用禁止
フルオキセチン又は MAO 阻害剤	併用禁止	併用禁止	併用禁止
クロザピン	併用禁止	併用禁止	併用禁止
強力な CYP3A4 阻害剤及び誘導剤（局所用の外用剤を除く）	併用禁止	併用禁止	併用禁止
他の治験薬及び製造販売後臨床試験薬	併用禁止	併用禁止	併用禁止
電気痙攣療法	併用禁止	併用禁止	併用禁止
抗パーキンソン薬	制限あり[a]	制限あり[a]	制限あり[a]
抗不安及び鎮静睡眠薬	制限あり[a]	制限あり[a]	制限あり[a]
バルビツール酸誘導体（及びバルビツール酸誘導体を含有する配合剤）	併用禁止	併用禁止	併用禁止
軽度の慢性疾患の治療薬	制限あり[a]	制限あり[a]	制限あり[a]
医療用医薬品以外の鎮痛薬	併用可	併用可	併用可
植物由来サプリメント（向精神作用を有するもの）	漸減	併用禁止	併用禁止
クラス 1A 又はクラス 3 の抗不整脈薬	併用禁止	併用禁止	併用禁止

略号：MAO = モノアミンオキシダーゼ、CYP3A4 = チトクローム P450 酵素 3A4
a 許容される投与量は非向精神薬及び向精神薬の項に示した。

併用禁止薬

本治験中（visit 2～visit 9）は、すべての抗精神病薬（治験薬を除く）、抗うつ薬、気分安定薬（リチウム、ジバルプロエックス/バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギンなど）

及びバルビツール酸誘導体の使用を禁止した。併用禁止薬［抗精神病薬（治験薬を除く）、抗不安薬（治験実施計画書で規定した上限を超えるロラゼパム又は等価の薬剤）など］の投与が必要となった患者は、（必要に応じて）治験を中止した。治験中止の直前にこれらの薬剤を限定的に使用することは可能とし、この場合は治験実施計画書からの逸脱とはしなかった。

前治療薬

被験者は、抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬及びその他の向精神薬を含め、併用禁止薬の使用を中止した。すべての併用禁止薬を、添付文書で推奨された方法及び通常の医療実態に従ってスクリーニング期に漸減した。

スクリーニング開始時から二重盲検治療期終了時まで、強力な CYP3A4 阻害剤及び誘導剤の使用を禁止した（注：皮膚疾患に使用する外用剤を除く）。植物由来サプリメント（イチョウ、Kava Kava、セイヨウオトギリソウなどの向精神作用を有するもの）やその他の補完代替医薬品の使用は、スクリーニング期に中止した。

非向精神薬

非向精神薬は軽度の慢性症状に対して使用可能であるが、同意取得日前少なくとも 30 日間一定（±25%）の用量及び用法が維持されていたと治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合のみとした。定期的なワクチン接種（季節性インフルエンザ、肺炎など）は、治験責任医師又は治験分担医師の判断により可能とした。安定した高血圧に対するβ-アドレナリン拮抗薬の使用は治験期間を通して継続することができることとした。この他に、医療用医薬品以外（OTC）の鎮痛薬（アセトアミノフェン、イブプロフェンなど）については、向精神作用がなく、治験薬の評価の妨げにならないものであれば、治験期間を通して使用可能とした。これには医療用医薬品のうち、薬局医薬品（OTC 薬）としても販売されている鎮痛薬も含めた。強力な CYP3A4 阻害剤及び誘導剤及び持続的な QTc 延長をもたらす薬剤以外であれば、短期間（14 日間以内）の投与を可能とした。

向精神薬

治験中に発現した急性のジストニア、パーキンソン症状、その他の錐体外路症状（EPS）などの運動障害に対して治療が必要な場合はベンズトロピン（6 mg/日以下）を使用してもよいこととした。ベンズトロピンが使用できない場合や、ベンズトロピンの効果が不十分な場合又は、忍容性の問題でベンズトロピンを使用できない場合は、EPS の治療薬としてビペリデン（6 mg/日以下）、トリヘキシフェニジル（10 mg/日以下）、ジフェンヒドラミン（100 mg/日以下）又はプロメタジン（200 mg/日以下）を使用してもよいこととした。アカシジアの治療として、必要に応じてプロプラノロール（120 mg/日以下）を使用してもよいこととした。運動障害の治療に用いる薬剤を予防的に投与してはならないこととした。

ロラゼパム、ゾルピデム、ブロチゾラム、トリアゾラム、ロルメタゼパム、ゾピクロン及びエスゾピクロンは併用してもよいが、以下のように制限することとした。ロラゼパムは、耐えられない不安/激越の治療薬又は鎮静剤/睡眠薬として、最大 1 日用量 3 mg まで使用してよいこととした。ロラゼパムの筋肉内投与は、急性の不安/激越の治療のために臨床

的に必要であれば、最大 4 mg/日まで使用してもよいこととした。ロラゼパムは臨床上必要な場合に治験責任医師又は治験分担医師の判断に従って慎重に使用することができることとした。ゾルピデム（男性は 10 mg/日以下、女性は 5 mg/日以下）、ブロチゾラム（0.25 mg/日以下）、トリアゾラム（0.25 mg/日以下）、ロルメタゼパム（2 mg/日以下）、ゾピクロン（10 mg/日以下）、エスゾピクロン（65 歳未満は 3 mg/日以下、65 歳以上は 2 mg/日以下）は鎮静剤/睡眠薬として必要に応じて投与してもよいこととした。睡眠薬は毎晩 1 回までの投与とし、他の薬剤と併用で使用してはならないこととした。これらの薬剤の投与は各国の治療ガイドラインに従うこととした。

不安/激越及び不眠症に対して必要に応じて治療に用いる薬剤（ロラゼパム、ゾルピデムなど）は間隔を空けて投与することとした。抗不安薬、鎮静剤又は睡眠薬を PANSS 及びその他の評価前 8 時間以内に使用してはならないこととした。ロラゼパム、ゾルピデム又はその他の指定の薬剤が入手不可能な国では、メディカルモニターが認めた等価の類似薬を使用してもよいこととした。まれな事例として、メディカルモニターの事前の承認を得たうえで短期間のアヘン剤の使用を可とする場合が想定された。

被験者数（計画時及び解析時）

被験者 472 名を 1:1 の割合で SM-13496 40 mg/日群（LUR 40 mg 群）又はプラセボ群にランダム化する計画とした（各群 236 名）。合計 593 名から同意を取得し、スクリーニングを実施した。このうち 110 名はランダム化されなかった。483 名がランダム化され（LUR 40 mg 群 247 名、プラセボ群 236 名）、375 名が治験を完了した。ランダム化された 483 名のうち 478 名が intent-to-treat（ITT）集団、482 名が安全性解析対象集団となった。

対象疾患及び組入れ基準

本項には日本の基準を記載した。

選択基準：

スクリーニング時に以下のすべての基準を満たす患者を対象とした。

1) 本治験の目的・内容、予測される薬効・薬理作用及び危険性などについて十分に説明を受け、理解が得られた者で、治験の諸手順・検査等を実施する前に本人から同意を文書で得られた患者。同意取得時に未成年（各国の規制による）の場合、本人からの文書による同意取得に加えて、代諾者（保護者）からも文書による同意を取得する。医療保護入院の場合、本人からの文書による同意取得に加えて、代諾者（保護者）からも文書による同意を取得する。
2) 同意取得時の年齢が 18 歳以上 74 歳以下の患者。
3) 問診（MINI 6.0.0 及び DSM-IV-TR を使用）に基づき、DSM-IV-TR の診断基準により統合失調症［解体型（295.10）、妄想型（295.30）、又は鑑別不能型（295.90）］と診断された患者。注 : 統合失調症の診断並びに精神症状に関する本治験への組み入れの適格性を、メディカルモニターにより別途確認する。
4) スクリーニング及びベースライン時の PANSS 合計スコアが 80 以上、並びに PANSS 評価で妄想（P1）、概念の統合障害（P2）、幻覚による行動（P3）、猜疑心（P6）、不

自然な思考内容（G9）の 5 項目のうち 2 項目以上が 4（中等度）以上の患者。

5) スクリーニング及びベースライン時の CGI-S スコアが 4 以上（中等度）の患者。
6) 精神症状の急性増悪［スクリーニング前 2 ヵ月（60 日）以内］が認められ、ベースライン（悪化前の状態）と比較して著しい機能低下（病歴に基づく）が認められる患者。主として陽性症状（妄想又は幻覚、思考障害など）の悪化が認められる患者。
7) Visit 2（Washout 開始時）から Visit 5（Week 2）の評価時まで入院可能な患者。
8) 女性の場合、妊娠していない（スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性）患者、又は授乳中でない患者、及び予定される治験期間中に妊娠の計画がない患者。
9) 本人又は女性パートナーが妊娠可能な場合、治験期間中及び治験薬最終投与の 7 日後まで禁欲を継続するか、又は有効な避妊法を使用することに同意を得られた患者。

除外基準：

以下の基準のいずれかに該当する場合、本治験から除外した。

1) 2 ヵ月（60 日）を超えて精神症状の急性増悪のある患者は本治験に組み入れることができない。
2) スクリーニング直前 3 ヵ月（90 日）を超えて連続で入院していた患者は本治験に組み入れることができない。
3) スクリーニング直前の精神症状の急性増悪のための継続的な入院が 14 日を超え、かつ、適切な用量の 1 剤以上の抗精神病薬でスクリーニング直前に継続的に治療を受けた期間が 4 週間（28 日間）以上の患者は、本治験に組み入れることができない。（注：スクリーニング直前の精神症状の急性増悪のための継続的な入院が 14 日を超えていても、適切な用量の 1 剤以上の抗精神病薬でスクリーニング直前に治療を受けた期間が 4 週間以上でない患者では、本治験に組み入れてもよいかをメディカルモニターと協議すべきである。）
4) 統合失調症以外に DSM-IV-TR で第 1 軸又は第 2 軸と診断された疾患があり、スクリーニング開始前の 1 年（365 日）以内にその治療を最優先にしていた患者。
5) 自殺、自傷他害行為の差し迫った危険性があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者。又は、スクリーニング時［過去 1 ヵ月（30 日）以内］若しくはベースラインの C-SSRS 評価で、「自殺念慮」の第 4 項目（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）又は第 5 項目（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「はい」と回答した患者。
6) 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、又は下垂体腺腫の既往歴がある患者。注：スクリーニング時のプロラクチン濃度が 100 ng/mL 超 200 ng/mL 以下の場合、プロラクチン濃度の高値が向精神薬以外の原因によるものでないことを確認し、メディカルモニターと協議したうえで組み入れてもよい。
7) 重篤な心血管、腎臓、脳（器質性）、血液、内分泌、痙攣性の疾患やその他の重篤な疾患の既往又は合併症がある患者、又は本治験に不適格であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者。注：合併している慢性疾患の症状が本治験から除外され

るほど重篤かどうか判断する前に、メディカルモニターに相談することが推奨される。

8) クロザピンによる治療歴がある患者。
9) スクリーニング時点で、1 日総投与量としてハロペリドール 12.0 mg/日と等価又はそれ以上の抗精神病薬の投与を受けている患者。
10) ベースライン前 14 日間から治験終了時までに、チトクローム P450（CYP）3A4 に対する強い阻害作用又は誘導作用を有する薬剤による治療を必要とする患者。
11) スクリーニング visit からベースライン visit までに PANSS 合計スコアが 20%以上低下（改善）した患者、又はベースラインの PANSS 合計スコアが 80 未満に低下した患者。
12) 抗精神病薬抵抗性［スクリーニング開始日前 1 年（365 日）以内に適切な用量で 4 週間（連続した 28 日間）以上使用しても精神症状が改善しなかった抗精神病薬が 2 剤以上ある場合］であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者（例えば、効果が認められず症状悪化により入院した、他の抗精神病薬を頻回に臨時使用する必要があったなど）。
13) スクリーニング前の最小限必要な washout 期間内に抗精神病薬のデポ剤（持続性製剤）の投与を受けた患者。
14) スクリーニング前 1 ヵ月（30 日）以内にフルオキセチン、又は 21 日以内にモノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤の投与を受けた患者。
15) スクリーニング前 6 ヵ月（180 日）以内に電気痙攣療法を受けた患者。
16) 悪性症候群、水中毒、麻痺性イレウスの既往歴がある患者。
17) スクリーニング時の臨床検査で異常所見を認め、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題ありと判断した患者。
18) 1 型糖尿病又はインスリン依存性糖尿病の患者。2 型糖尿病の患者は以下の条件を満たせば組み入れることができる。
    a) スクリーニング時の血糖値が 200 mg/dL（11.1 mmol/L）未満であること。注：スクリーニング時の随時（非空腹時）血糖値が 200 mg/dL（11.1 mmol/L）以上の場合は、空腹時に再検査を行う。
    b) ヘモグロビン A1c（HbA1c）が 7.0%以下の者。
    c) 経口糖尿病薬の投与を受けている者は、スクリーニング開始日前の少なくとも 4 週間（28 日間）は用量が一定でなければならない。この場合、臨床上の必要性に応じて治験期間中用量を調節又は投与を中止することは可能である。
    d) スクリーニング前の 12 ヵ月間（365 日間）に、糖尿病又は関連合併症による入院を必要としていないこと。

    注：スクリーニング期間中に新たに 2 型糖尿病と診断された患者は本治験から除外する。
19) 急性肝炎、臨床的に問題のある慢性肝炎又は臨床的に問題のある肝機能障害の所見が臨床検査で認められた患者。

注：アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が中央検査機関の基準値上限の 3 倍以上の場合は、再検査を実施する。再検査でも基準値上限の 3 倍以上であった患者は本治験から除外する。

20) スクリーニング前 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴がある患者。ただし、適切に治療された皮膚扁平上皮がん又は子宮頸部上皮内がんを除く。下垂体腫瘍は罹患期間を問わず除外対象とする。

21) 中枢神経系の慢性の器質的な疾患（腫瘍、炎症、活動性の痙攣発作障害、血管障害、パーキンソン病、アルツハイマー病又はその他の認知症、重症筋無力症、その他の神経学的又は重篤な神経筋疾患など）を有する患者。この他に、重篤な頭部損傷に起因する持続性の神経学的症状の既往がある患者も除外対象とする。熱性発作、薬剤誘発性発作及びアルコール離脱痙攣発作の既往歴は除外対象としない。

22) 治験薬の正常な吸収に影響を及ぼすような消化管の障害又は状態を呈する患者。

23) QT 延長症候群の患者、又はクラス 1A 若しくはクラス 3 の抗不整脈薬の投与を受けている患者。

24) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の既往又は合併症のある患者。

25) 2 種類以上のクラスの薬剤（サルファ剤、ペニシリンなど）に対して過敏症（薬剤誘発性アナフィラキシー、発疹及び蕁麻疹など）の既往がある患者。

26) スクリーニング開始日前 3 ヵ月（90 日）以内にアルコール乱用又は物質乱用（DSM-IV-TR の基準に基づく）の既往のある患者、及びスクリーニング開始日前 12 ヵ月（365 日）以内にアルコール依存又は物質依存（DSM-IV-TR の基準に基づく）の既往のある患者。カフェイン又はニコチンの乱用/依存のみ例外とする。

27) スクリーニング時に薬物乱用陽性の患者。

- 大麻（テトラヒドロカンナビノール）陽性の場合、治験期間中はその使用を断つことが可能かどうかを評価する。その結果をメディカルモニターと協議したうえで、当該被験者の組み入れを判断する。
- アヘン剤又はベンゾジアゼピン系薬剤に対して陽性であり、基礎疾患又は過去の精神科医療に基づく治療としてこれらの薬剤が正当に処方されている場合、治験への組み入れの妥当性についてメディカルモニターと協議する。被験者には本治験でのベンゾジアゼピンの使用及び 1 日最大投与量が治験実施計画書に記載のとおり制限されていることを伝える。
- バルビツール酸誘導体に対して陽性であり、基礎疾患又は過去の精神科医療に基づく治療としてこの成分を含有する薬剤が正当に処方されている場合、治験への組み入れの妥当性についてメディカルモニターと協議する。被験者には本治験でのバルビツール酸誘導体の使用は治験期間中を通して禁止されていることを伝える。

28) バルビツール酸誘導体及び抱水クロラール等の中枢神経抑制剤の強い影響下にあると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者。

29) 同意取得日前 3 ヵ月（90 日）以内に製造販売後臨床試験を含む他の治験に参加した

患者、又はスクリーニング時点で他の治験に参加している患者。

30) SM-13496 の治験に参加したことのある患者、又は Latuda®の投与を受けたことのある患者。

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

被験薬、対照薬、投与量及び投与方法：

被験者は、以下の被験薬又は対照薬 1 錠を 1 日 1 回夕方に、食事と共に又は食後 30 分以内に服用した。

被験薬：SM-13496 を 40 mg 含む錠剤

対照薬：外観が被験薬と同一の錠剤

評価項目：

有効性の主要評価項目：

有効性の主要評価項目は、Week 6 の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量とした。

副次評価項目：

有効性の副次的評価項目は以下のとおりであった。

1) Week 1、2、3、4 及び 5 の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量
2) 各 visit の CGI-S スコアのベースラインからの変化量
3) 各 visit の PANSS サブスケール別スコアのベースラインからの変化量
4) 各 visit の PANSS 5 因子モデル別スコアのベースラインからの変化量

   PANSS 5 因子モデルの定義は以下のとおりとした。

- 陰性症状：情動の平板化、情動的引きこもり、疎通性の障害、受動性/意欲低下による社会的引きこもり、会話の自発性と流暢さの欠如、自主的な社会回避
- 興奮：興奮、敵意、緊張、衝動の調節障害
- 認知障害：概念の統合障害、抽象的思考の困難、衒奇症と不自然な姿勢、失見当識、注意の障害
- 陽性症状：妄想、誇大性、猜疑心、不自然な思考内容
- 不安/抑うつ：心気症、不安、罪責感、抑うつ、没入性

5) Week 6（LOCF：last observation carried forward）で PANSS 合計スコアがベースラインより 20%以上改善(追加で Week 6 の PANSS 合計スコアがベースラインから 30%、40%、50%以上改善）した被験者の割合
6) Week 3 及び 6 の CDSS 合計スコアのベースラインからの変化量
7) ベースラインから投与中止までの期間

安全性評価項目：

安全性評価項目は以下のとおりであった。

1) 有害事象（AE）又は治験薬投与に関連した有害事象、錐体外路系有害事象、重篤な有害事象（SAE）及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度
2) 以下の項目の絶対値及びベースラインからの変化量：

- 血糖コントロール、脂質関連の項目を含む臨床検査値
- バイタルサイン
- 体重、ウエスト周囲径及び BMI
- QT 間隔を含む心電図（ECG）パラメータ

3) 抗パーキンソン病薬を併用した被験者の割合
4) 各 visit の Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale（DIEPSS）合計（概括重症度を除く）スコアのベースラインからの変化量
5) コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）に基づく自殺行動及び自殺念慮の発現頻度

その他の評価項目：

Week 6 の EQ-5D-3L 効用値のベースラインからの変化量

解析方法：

有効性解析の主たる解析対象集団は intent-to-treat（ITT）集団であり、ITT 集団は、ランダム化された被験者のうち、二重盲検治療期に少なくとも 1 回治験薬を投与され、かつベースライン及び少なくとも 1 つのベースライン後の PANSS 合計スコアがある被験者で構成された。

有効性の主要解析：

有効性の主要評価項目である Week 6 の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は、反復測定のための混合モデル（MMRM）を用い、併合した実施医療機関、visit（Week 1、2、3、4 及び 6 をカテゴリー変数として含めた）、治療群、治療群と visit の交互作用を固定因子、ベースラインの PANSS 合計スコアを共変量として解析された。被験者内の相関には unstructured 共分散行列を用い、分母の自由度は Kenward-Roger 近似により算出した。このモデルで反復計算が収束しない場合、共変量の固定効果の標準誤差の推定にサンドウィッチ推定量を用い、共分散行列として heterogeneous Toeplitz、heterogeneous first-order autoregressive、Toeplitz を順に用い、最初に収束した MMRM モデルを採用した。有効性の副次的評価項目は、主要評価項目と同様の手法で解析した。

安全性の解析：

すべての安全性の解析を安全性解析対象集団で実施した。安全性解析対象集団はランダム化され二重盲検治療期に少なくとも 1 回治験薬を投与された被験者から構成された。記載がない限り、安全性データの治療群間の統計的比較は行わなかった。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 19.1 を用いてコード化された。

結論：

有効性の結果：

本治験は、国内外の急性増悪期の統合失調症患者を対象として、ルラシドン（40 mg/日）投与の有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する目的でデザインされた 6 週間の第 3 相試験である。この二重盲検ランダム化プラセボ対照並行群間試験の結果から、急性増悪期の統合失調症患者を対象にルラシドン 40 mg を 1 日 1 回 6 週間投与した場合、統合失調症の症状改善効果がプラセボと比較して優れていることが示された。これは、PANSS 合計

スコア、CGI-S スコア、PANSS サブスケール別スコア、PANSS 5 因子モデル別スコアで認められた。

有効性の主要評価項目では、Week 6 の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量［最小二乗（LS）平均値］は LUR 40 mg 群で−19.3、プラセボ群で−12.7 と、LUR 40 mg 群で統計的に有意に大きかった［Effect size = 0.410、群間差（標準誤差）= −6.6（1.58）、p <0.001］。PANSS 合計スコアの群間差は経時的に大きくなり、Week 6 で LUR 40 mg 群とプラセボ群の差が最大となった。また、ITT 集団の有効性の主要な解析の頑健性は、per-protocol 集団での MMRM 解析（Effect size = 0.384、群間差 = −6.0、p <0.001）及び ITT 集団での共分散分析（ANCOVA）を用いた解析（Effect size = 0.40、群間差 = −6.6、p <0.001）によって支持された。更に、対照ベースの多重補完を用いた Pattern mixture model 及び MMRM に基づく Tipping point analysis による感度解析は全て、有効性の主要な解析の頑健性を支持した。これらの結果は、有効性の主要な解析の結果が頑健であることを示唆している。

ルラシドン 40 mg による治療は、プラセボと比較して、以下の有効性の副次的評価項目で統計的に有意な改善をもたらした。

- PANSS 合計スコアに対する意味のある治療効果の発現が Week 1 で認められ、Week 2 及びその後の visit で有意な群間差を示した。
- CGI-S スコアに対する意味のある治療効果の発現が Week 1 で認められ、Week 2 及びその後の visit で有意な群間差を示した。
- 各 PANSS サブスケール別スコアに対する意味のある治療効果の発現が Week 1 で認められ、陽性及び総合精神病理サブスケールでは Week 2 及びその後の visit で有意な群間差を示した。PANSS 陰性サブスケールスコアでも同様の傾向が認められた。
- 各 PANSS 5 因子モデル別スコアに対する意味のある治療効果の発現が、いくつかのモデルで Week 1 で認められた。ルラシドン 40 mg 投与により PANSS 5 因子モデル別スコアの平均値はベースライン値から低下し、Week 6 に最大の低下が認められた。
- ルラシドン投与を受けた被験者は、より臨床的なベネフィットを得られる傾向にあった。ルラシドン 40 mg 投与により PANSS 合計スコアが 20%以上、最大 50%以上低下した被験者の割合は、プラセボと比較して高かった。また、ルラシドン投与を受け、PANSS 合計スコアが 20%以上又は 30%以上改善した被験者の割合は、それぞれプラセボの 2.36 倍又は 2.10 倍であった。ルラシドン 40 mg 投与はプラセボと比較して良好な結果を示し、PANSS 合計スコアを 20%以上低下させるためにルラシドン 40 mg で治療が必要な人数（NNT）は 6（95%信頼区間：3〜12）、30%以上低下させるための NNT は 8（4〜20）と比較的少なかった。更に、PANSS 合計スコアが 40%以上低下した被験者の割合は LUR 40 mg 群、プラセボ群の順に 23.7%、17.6%、50%以上低下した被験者の割合はそれぞれ 12.2%、7.3%で、LUR 40 mg 群の方がプラセボ群よりも多かった。
- Week 3 及び Week 6 の CDSS 合計スコアのベースラインからの平均変化量は、LUR 40 mg 群の方がプラセボ群よりも大きかった。

- 被験者が治験薬を 21 日間（すなわち、3 週間）投与された後に、治験薬の投与を早期に中止する可能性は、LUR 40 mg 群の方がプラセボ群よりも低い傾向があった。

被験者は全体的に安定した EQ-5D-3L 効用値を有していたが、Week 6 で EQ VAS スコアのベースラインからの平均変化量［群間差（標準誤差）= 3.85（1.770）、p = 0.030］及び被験者の不安及び抑うつに対する自己認識［群間差（標準誤差）= −0.13（0.055）、p = 0.017］に有意な群間差が認められた。EQ-5D-3L の各項目の評価では、治験薬の投与 6 週間後にレベル 1 のスコアを示した被験者はプラセボ群と比較して、ルラシドン投与を受けた被験者の方がおおむね多く、不安及び抑うつの差は最も大きかった。EQ VAS の Week 6 のベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、LUR 40 mg 群で 10.4（22.00）、プラセボ群で 5.3（22.75）と、LUR 40 mg 群の方が大きかった。

全集団と一致して、日本人被験者でも PANSS 合計スコアに群間差が認められた［群間差（標準誤差）= −6.8（3.52）、95%信頼区間 = −13.7〜0.1、p = 0.054）。プラセボ群と比較して、LUR 40 mg 群の Week 6 の PANSS 合計スコアのベースラインからの平均変化量は大きく、Week 6 の effect size は 0.416 であった。全集団と同様に、PANSS 合計スコアの群間の effect size は日本人被験者で経時的に大きくなり、プラセボと比較してルラシドン 40 mg で良好であり、Week 6 で最も大きくなった。治療効果の持続は、全集団と日本人被験者間で同様であった。日本人被験者で、PANSS 合計スコア及び CGI-S スコアの意味のある治療効果が Week 2 から認められた。日本人被験者にルラシドン 40 mg を投与したところ、PANSS サブスケール別スコア及び PANSS 5 因子モデル別スコアの平均値はベースライン値から持続的に低下し、Week 6 で最も低くなった。地域、国、年齢、人種、民族がルラシドンの治療効果に影響を及ぼすことを示唆する結果は得られなかった。PANSS 合計スコア、CDSS 合計スコア、及び CGI-S スコアでは、女性の方が男性よりも有効性が高いという差が認められた。全体として、治療効果と国の交互作用は、いずれの有効性評価項目でも統計学的に有意ではなかった。

安全性の結果：

ルラシドン 40 mg の投与は、統合失調症の急性エピソードを有する日本人及び日本人以外の被験者で、おおむね安全で良好な忍容性を示した。安全性プロファイルは、統合失調症の成人被験者を対象とした過去のルラシドン試験の結果と一致していた。

安全性解析対象集団は、LUR 40 mg 群 247 名、プラセボ群 235 名であった。平均曝露期間（標準偏差）は、LUR 40 mg 群［37.2（11.00）日］とプラセボ群［36.0（11.76）日］で同程度であった。安全性解析対象集団の 482 名のうち、389 名（80.7%）が 29 日間以上（すなわち、約 4 週間）の累積曝露を受け、91 名（18.9%）が 43 日間以上（すなわち、約 6 週間）の累積曝露を受けた。

治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）の発現件数は、LUR 40 mg 群で 116 名（47.0%）に 262 件、プラセボ群で 120 名（51.1%）に 240 件で、群間でほぼ同程度であった。LUR 40 mg 群での発現割合がプラセボ群の少なくとも 2 倍であった TEAE（LUR 40 mg 群の発現割合、プラセボ群の発現割合）は、アカシジア（4.0%、1.7%）、傾眠（2.8%、0%）、腹部不快感（2.0%、

0%）であった。同様に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数（割合）は、LUR 40 mg 群で 69 名（27.9%）、プラセボ群で 57 名（24.3%）と群間でおおむね一致していた。治験薬との因果関係が否定できない主な TEAE（いずれかの群で 2%以上の発現割合）は、いずれも神経系障害及び精神障害の器官別大分類であった。LUR 40 mg 群で最も多くみられた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、発現割合の高い順に頭痛、アカシジア、統合失調症（各 10 件、4.0%）、不眠症（9 件、3.6%）、傾眠（7 件、2.8%）であった。両群で報告された TEAE の大部分は軽度又は中等度であった。重度の TEAE は LUR 40 mg 群［4 名（1.6%）に 5 件］に比べてプラセボ群［10 名（4.3%）に 12 件］でより多く報告された。

治験期間中に死亡は報告されなかった。LUR 40 mg 群の 2 名（0.8%）で重篤な TEAE が 2 件認められたのに対し、プラセボ群の 4 名（1.7%）で重篤な TEAE が 4 件認められた。重篤な TEAE は、統合失調症を除いて各 1 名に認められ、統合失調症は両群各 2 名に認められた。重篤な TEAE 6 件中 3 件（LUR 40 mg 群の統合失調症 1 件、プラセボ群の統合失調症 1 件、プラセボ群の自殺企図 1 件）が治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判定された。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、LUR 40 mg 群で 14 名（5.7%）、プラセボ群で 15 名（6.4%）に発現し、ほぼ同じ割合で報告された。LUR 40 mg 群の 14 名中 11 名は、統合失調症（7 名、2.8%）及び不安、カタトニー、妄想、精神病性障害（それぞれ 1 名、0.4%）を含む器官別大分類が精神障害である治験薬の投与中止に至った 11 件の TEAE を発現した。LUR 40 mg 群で治験薬の投与中止に至ったほかの TEAE は、房室ブロック、肺結核、体重増加（各 1 名、0.4%）であった。

ルラシドン及び類似の作用機序を有する他の薬剤の既知の安全性プロファイルに基づき、錐体外路、高血糖及び新規発症糖尿病、脂質異常症、体重増加、過敏性に関連した TEAE などの注目すべき事象を検討した。

- 錐体外路系 TEAE を発現した被験者のうち、LUR 40 mg 群の 20 名中 17 名に治験薬との因果関係が否定できない TEAE が 24 件認められた。プラセボ群の 12 名中 10 名に治験薬との因果関係が否定できない錐体外路系 TEAE が 11 件認められた。LUR 40 mg 群のアカシジアの発現被験者数（割合）は 10 名（4.0%）で、プラセボ群の 4 名（1.7%）の 2 倍以上であった。
- LUR 40 mg 群で高血糖/新規発症糖尿病関連 TEAE を発現した 11 名のうち 8 名で 8 件の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた。プラセボ群で治験薬との因果関係が否定できない高血糖/新規発症糖尿病関連 TEAE は 7 名中 3 名で 3 件であった。高血糖/新規発症糖尿病関連 TEAE に含まれる個々の事象の発現割合に群間で顕著な差は認められなかった。
- 脂質異常症関連 TEAE が認められた被験者はいなかった。
- 体重増加関連 TEAE が LUR 40 mg 群で 4 名（1.6%）に 4 件、プラセボ群で 1 名（0.4%）に 1 件認められた。これらの事象は全て治験責任医師により治験薬との因果関係あり

と判定された。体重増加の TEAE の発現割合を群間（LUR 40 mg 群とプラセボ群）で比較したところ、有意な群間差は認められなかった。

- 過敏性 TEAE が認められた LUR 40 mg 群の 11 名のうち、4 名に治験薬との因果関係が否定できない TEAE が 4 件認められた。プラセボ群の 8 名に過敏症が 8 件認められ、8 名中 4 名に治験薬との因果関係ありと判定された TEAE が 4 件認められた。個々の過敏症（基本語）の発現割合に群間で顕著な差は認められなかった。

いずれの群でも、血液生化学検査（血清プロラクチンを含む）、血液学的検査、尿検査でベースラインから Week 6 までの平均変化量に臨床的に有意な変化は認められなかった。LUR 40 mg 群とプラセボ群との間で、QTcB 及び QTcF 間隔（msec）のベースラインからの平均変化量の意味のある差はなかった。ベースライン後に心拍数、QRS、QT、及び QTcF の結果に異常が認められた被験者の割合は、群間でほぼ同じであった。QTcB 又は QTcF 間隔が 500 msec 超、又はベースラインからの増加が 60 msec 以上であった被験者はいなかった。Week 6 で体重及び BMI のベースラインからの変化量の平均値及び中央値に群間で差が認められたが、ルラシドン 40 mg 投与による体重（rank ANCOVA p-value = 0.079）又は BMI（rank ANCOVA p-value = 0.097）への有意な影響は認められなかった。

全体として、DIEPSS 合計スコアはいずれの群でも治験期間を通じて安定しており、群間で有意差は認められなかった（p = 0.817）。DIEPSS 概括重症度スコアは両群ともおおむね「なし」から「ごく軽度、又は疑わしい」であった。自殺念慮が 1 回以上認められた被験者は、LUR 40 mg 群で 17 名（6.9%）、プラセボ群で 16 名（6.8%）と同程度であった。自殺企図が 1 回以上認められた被験者は LUR 40 mg 群で 1 名（0.4%）であったのに対し、プラセボ群で 2 名（0.9%）であった。

結論：

日本を含む国際共同第 3 相試験で、ルラシドン 40 mg、1 日 1 回投与による急性増悪期の成人統合失調症に対する効果のプラセボに対する優越性が示された。ルラシドン 40 mg/日の投与を受けた被験者では、統合失調症の陽性及び陰性症状、全般的症状及び QOL 評価、treatment responders の割合などを含む有効性の主要及び副次的評価項目で臨床的に意味のある、統計学的に有意な改善がみられた。意味のある治療効果の発現は Week 1 で認められ、Week 2 で有意な差を示し、治験期間を通じて持続した。

日本人被験者の有効性の結果は、全集団の結果と一致した。治療効果の時間経過は、全集団と日本人被験者間で同様であった。統合失調症の症状の改善は日本人被験者で経時的に大きくなり、Week 6 に最も改善した。全集団及び日本人でルラシドン 40 mg の 1 日 1 回投与はおおむね安全で忍容性は良好で、錐体外路、高血糖及び新規発症糖尿病、体重増加に対する影響は許容可能で管理可能であった。この第 3 相試験の安全性所見は、成人統合失調症患者を対象として実施されたほかの臨床試験の安全性プロファイルと一致していた。

59.2 被験者背景

表 2.7.6 59-2　人口統計学的データ及び他のベースライン特性（ITT 集団）

	Lurasidone 40 mg N = 245	Placebo N = 233	Total N = 478
Age (years)[a]			
Mean	41.0	39.3	40.2
SD	11.00	11.44	11.23
Median	41.0	38.0	40.0
Min	18	18	18
Max	70	70	70
Age Group (years), n (%)			
< 55	212 (86.5)	208 (89.3)	420 (87.9)
≥ 55 to < 65	27 (11.0)	21 (9.0)	48 (10.0)
≥ 65	6 (2.4)	4 (1.7)	10 (2.1)
Sex, n (%)			
Male	119 (48.6)	120 (51.5)	239 (50.0)
Female	126 (51.4)	113 (48.5)	239 (50.0)
Race, n (%)			
White	183 (74.7)	183 (78.5)	366 (76.6)
Asian	59 (24.1)	50 (21.5)	109 (22.8)
American Indian or Alaska Native	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Other	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Black or African American	0	0	0
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	2 (0.8)	0	2 (0.4)
Not Hispanic or Latino	243 (99.2)	233 (100.0)	476 (99.6)
Country, n (%)			
Japan	58 (23.7)	49 (21.0)	107 (22.4)
Poland	5 (2.0)	4 (1.7)	9 (1.9)
Romania	12 (4.9)	11 (4.7)	23 (4.8)
Russian Federation	71 (29.0)	75 (32.2)	146 (30.5)
Slovakia	0	0	0
Ukraine	99 (40.4)	94 (40.3)	193 (40.4)
Geographic Region, n (%)			
Japan	58 (23.7)	49 (21.0)	107 (22.4)
Europe	187 (76.3)	184 (79.0)	371 (77.6)
Height (cm)[b]			
Mean	168.65	168.54	168.60
SD	9.305	9.291	9.289
Median	168.40	169.00	169.00
Min	147.6	146.0	146.0
Max	194.0	192.0	194.0
Weight (kg)			
Mean	72.06	71.91	71.98
SD	14.726	15.900	15.294
Median	72.00	70.60	71.65
Min	39.2	36.5	36.5
Max	111.5	128.1	128.1
Waist Circumference (cm)			
Mean	86.27	86.73	86.50
SD	12.163	13.004	12.569

	Lurasidone 40 mg N = 245	Placebo N = 233	Total N = 478
Median	87.00	86.50	86.90
Min	57.0	60.0	57.0
Max	120.0	124.0	124.0
BMI (kg/m^2)			
Mean	25.253	25.239	25.246
SD	4.4603	4.8534	4.6512
Median	24.860	24.620	24.730
Min	15.49	14.65	14.65
Max	42.06	42.98	42.98

Abbreviations: BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in treatment group; SD = standard deviation.

Note: Baseline values were presented. Baseline was defined as the last nonmissing measurement taken prior to or on the date of first dose of double-blind study medication. Percentages were based on the number of subjects in the Intent-to-Treat population in that treatment group.

Source: Table 14.1.3.1.1.

Reference: CSR Table 8

[a] Age at Screening

[b] Height at Screening

表 2.7.6 59-3　ベースライン特性（ITT 集団）

	Lurasidone 40 mg N = 245	Placebo N = 233	Total N = 478
Baseline PANSS Total Score			
Mean	102.8	101.7	102.3
SD	11.04	11.45	11.25
Median	102.0	101.0	101.0
Min	80	80	80
Max	135	143	143
Baseline PANSS Total Score, n (%)			
< 101	116 (47.3)	116 (49.8)	232 (48.5)
≥ 101	129 (52.7)	117 (50.2)	246 (51.5)
Baseline PANSS Positive Subscale Score			
Mean	25.9	25.6	25.7
SD	3.97	3.86	3.91
Median	26.0	26.0	26.0
Min	16	17	16
Max	35	36	36
Baseline PANSS Negative Subscale Score			
Mean	24.6	24.3	24.5
SD	3.95	4.37	4.16
Median	25.0	24.0	24.0
Min	13	12	12
Max	37	42	42
Baseline PANSS Subscale Score, n (%)			
Positive Subscale Score < Negative Subscale Score	88 (35.9)	89 (38.2)	177 (37.0)
Positive Subscale Score ≥ Negative Subscale Score	157 (64.1)	144 (61.8)	301 (63.0)
Baseline CGI-S Score			

	Lurasidone 40 mg N = 245	Placebo N = 233	Total N = 478
Mean	5.0	4.9	5.0
SD	0.58	0.63	0.61
Median	5.0	5.0	5.0
Min	4	4	4
Max	6	7	7
Baseline CGI-S Score, n (%)			
= 4	46 (18.8)	52 (22.3)	98 (20.5)
> 4	199 (81.2)	181 (77.7)	380 (79.5)
Baseline CDSS Score			
Mean	4.2	4.2	4.2
SD	3.76	3.80	3.78
Median	3.0	3.0	3.0
Min	0	0	0
Max	16	16	16
Baseline CDSS Score, n (%)			
< 5	152 (62.0)	147 (63.1)	299 (62.6)
≥ 5	93 (38.0)	85 (36.5)	178 (37.2)

Abbreviations: CDSS = Calgary Depression Scale for Schizophrenia; CGI-S = Clinical Global Impression – Severity Scale; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in treatment group; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; SD = standard deviation.

Note: Baseline values were presented. Baseline was defined as the last nonmissing measurement taken prior to or on the date of first dose of double-blind study medication. Percentages were based on the number of subjects in the Intent-to-Treat population in that treatment group.

Source: Table 14.1.3.1.1.

Reference: CSR Table 9

59.3 有効性評価項目

59.3.1 PANSS 合計スコア

表 2.7.6 59-4 PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ITT 集団）

Visit	Lurasidone 40 mg N = 245	Placebo N = 233	Difference Between Treatment Groups			
	Adjusted LS Mean (SE)	Adjusted LS Mean (SE)	LS Mean Treatment Difference (SE)	95% CI	Between Group Effect Size	p-value
Week 1	-5.5 (0.57)	-4.5 (0.59)	-1.0 (0.80)	(-2.6, 0.5)	0.121	0.193
Week 2	-10.2 (0.75)	-6.6 (0.77)	-3.7 (1.06)	(-5.8, -1.6)	0.323	< 0.001
Week 3	-13.1 (0.85)	-8.6 (0.89)	-4.5 (1.22)	(-6.9, -2.1)	0.352	< 0.001
Week 4	-16.3 (0.95)	-10.8 (0.99)	-5.5 (1.36)	(-8.2, -2.8)	0.390	< 0.001
Week 5	-18.0 (0.99)	-11.9 (1.04)	-6.1 (1.42)	(-8.9, -3.3)	0.420	< 0.001
Week 6	-19.3 (1.10)	-12.7 (1.15)	-6.6 (1.58)	(-9.7, -3.5)	0.410	< 0.001
Treatment by pooled study center interaction[a]						0.476

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of subjects in the treatment group and model; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; SE = standard error.

Note: Baseline was defined as the last nonmissing measurement taken prior to or on the date of first dose of double-blind study medication. Change from Baseline in PANSS total score at each post Baseline visit was analyzed using MMRM with terms for treatment group, Baseline PANSS total score, pooled study center, visit, and treatment by visit interaction. The unstructured covariance matrix was used to model the covariance structure. Between group effect size was calculated as the absolute value of the LS mean difference at each visit divided by the model estimate of standard deviation, obtained as the square root of the corresponding diagonal element of the covariance matrix. An upper CI bound below 0 and a p-value below 0.05 implies superiority of lurasidone 40 mg compared with placebo.

Source: Table 14.2.1.1.1.

Reference: CSR Table 19

[a] The MMRM included a treatment by pooled study center interaction term. The p-value for the F statistic, testing the significance of the additional contribution of the interaction term included in the model, was presented here.

表 2.7.6 59-5 日本人での PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ITT 集団）

Visit	Lurasidone 40 mg N = 245	Placebo N = 233	Difference Between Treatment Groups			
	Adjusted LS Mean (SE)	Adjusted LS Mean (SE)	LS Mean Treatment Difference (SE)	95% CI	Between Group Effect Size	p-value
Japan, n	58	49				
Week 1	-3.7 (1.16)	-3.5 (1.27)	-0.3 (1.72)	(-3.6, 3.1)	0.030	0.878
Week 2	-7.2 (1.58)	-3.7 (1.71)	-3.5 (2.33)	(-8.0, 1.1)	0.296	0.139
Week 3	-10.3 (1.86)	-5.8 (2.01)	-4.5 (2.74)	(-9.9, 0.9)	0.337	0.103
Week 4	-12.9 (2.06)	-5.9 (2.24)	-7.0 (3.05)	(-13.0, -1.0)	0.483	0.022
Week 5	-13.6 (2.12)	-6.5 (2.31)	-7.1 (3.14)	(-13.3, -1.0)	0.484	0.024
Week 6	-13.7 (2.38)	-6.8 (2.59)	-6.8 (3.52)	(-13.7, 0.1)	0.416	0.054
Treatment by subgroup interaction[a]						0.836

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures;

N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects in the model; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; SE = standard error.
Note: Baseline was defined as the last nonmissing measurement taken prior to or on the date of first dose of double blind study medication. Change from Baseline in PANSS total score at each post Baseline visit was analyzed using MMRM with terms for treatment group, Baseline PANSS total score, visit, subgroup, treatment by visit interaction, and treatment by subgroup interaction. The unstructured covariance matrix was used to model the covariance structure, heterogeneous Toeplitz was used for prior antipsychotics status. Between group effect size was calculated as the absolute value of the LS mean difference at each visit divided by the model estimate of standard deviation, obtained as the square root of the corresponding diagonal element of the covariance matrix. An upper CI bound below 0 and a p value below 0.05 implies superiority of lurasidone 40 mg compared with placebo. If a category had less than 10 subjects, all subjects in this category group was not included in the MMRM model and this category was deleted in the table. In case of a unique subgroup, no p value was presented, and the following effects were removed from the model: subgroup, treatment by subgroup interaction, visit by subgroup interaction, and treatment by subgroup by visit interaction.
Source: Table 14.2.1.2.1.
Reference: CSR Table 20
[a] The MMRM included a treatment by subgroup interaction term. The p value for the F statistic, testing the significance of the interaction term in the model, was presented here.

59.3.2 CGI-S スコア

表 2.7.6 59-6　CGI-S スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ITT 集団）

Visit	**Lurasidone 40 mg N = 245**	**Placebo N = 233**	**Difference Between Treatment Groups**			
	Adjusted LS Mean (SE)	Adjusted LS Mean (SE)	LS Mean Treatment Difference (SE)	95% CI	Between Group Effect Size	p-value
Week 1	-0.21 (0.036)	-0.19 (0.037)	-0.02 (0.050)	(-0.11, 0.08)	0.028	0.760
Week 2	-0.49 (0.045)	-0.33 (0.047)	-0.16 (0.064)	(-0.29, -0.04)	0.241	0.011
Week 3	-0.67 (0.048)	-0.48 (0.050)	-0.19 (0.068)	(-0.32, -0.05)	0.262	0.006
Week 4	-0.84 (0.053)	-0.59 (0.056)	-0.24 (0.076)	(-0.39, -0.09)	0.311	0.002
Week 5	-0.91 (0.057)	-0.63 (0.060)	-0.28 (0.082)	(-0.44, -0.11)	0.333	<0.001
Week 6	-1.03 (0.063)	-0.66 (0.066)	-0.37 (0.090)	(-0.55, -0.19)	0.409	<0.001

Abbreviations: CGI-S = Clinical Global Impression – Severity Scale; CI = confidence interval; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of subjects in the treatment group and model; SE = standard error.
Note: Baseline was defined as the last nonmissing measurement taken prior to or on the date of first dose of double-blind study medication. Change from Baseline in CGI-S score at each post Baseline visit was analyzed using MMRM with terms for treatment group, Baseline CGI-S score, pooled study center, visit, and treatment by visit interaction. The unstructured covariance matrix was used to model the covariance structure. Between group effect size was calculated as the absolute value of the LS mean difference at each visit divided by the model estimate of standard deviation, obtained as the square root of the corresponding diagonal element of the covariance matrix. An upper CI bound below 0 and a p-value below 0.05 implies superiority of lurasidone 40 mg compared with placebo.
Source: Table 14.2.2.1.1.1.
Reference: CSR Table 21

表 2.7.6 59-7 日本人での CGI-S スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ITT 集団）

Visit	Lurasidone 40 mg N = 245	Placebo N = 233	Difference Between Treatment Groups			
	Adjusted LS Mean (SE)	Adjusted LS Mean (SE)	LS Mean Treatment Difference (SE)	95% CI	Between Group Effect Size	p-value
Japan, n	58	49				
Week 1	-0.2 (0.07)	-0.2 (0.08)	0.0 (0.11)	(-0.2, 0.2)	0.011	0.955
Week 2	-0.4 (0.10)	-0.2 (0.10)	-0.2 (0.14)	(-0.4, 0.1)	0.244	0.227
Week 3	-0.6 (0.11)	-0.4 (0.11)	-0.2 (0.15)	(-0.5, 0.1)	0.277	0.188
Week 4	-0.7 (0.12)	-0.5 (0.13)	-0.2 (0.17)	(-0.5, 0.2)	0.193	0.366
Week 5	-0.7 (0.12)	-0.6 (0.14)	-0.1 (0.18)	(-0.5, 0.3)	0.116	0.592
Week 6	-0.7 (0.13)	-0.6 (0.15)	-0.1 (0.20)	(-0.5, 0.3)	0.081	0.710
Treatment by subgroup interaction[a]						0.505

Abbreviations: CGI-S = Clinical Global Impression – Severity Scale; CI = confidence interval; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects in the model; SE = standard error.

Note: Baseline was defined as the last nonmissing measurement taken prior to or on the date of first dose of double-blind study medication. Change from Baseline in CGI-S score at each post-Baseline visit was analyzed using MMRM with terms for treatment group, Baseline CGI-S score, visit, subgroup, treatment by visit interaction, treatment by subgroup interaction, visit by subgroup interaction and treatment by subgroup by visit interaction. The unstructured covariance matrix was used to model the covariance structure, heterogeneous Toeplitz was used for prior antipsychotics status. Between group effect size was calculated as the absolute value of the LS mean difference at each visit divided by the model estimate of standard deviation, obtained as the square root of the corresponding diagonal element of the covariance matrix. An upper CI bound below 0 and a p-value below 0.05 implies superiority of lurasidone 40 mg compared with placebo. If a category had less than 10 subjects, all subjects in this category group was not included in the MMRM model and this category was deleted in the table. In case of a unique subgroup, no p-value was presented, and the following effects were removed from the model: subgroup, treatment by subgroup interaction, visit by subgroup interaction, and treatment by subgroup by visit interaction.

Source: Table 14.2.2.1.1.2.

Reference: CSR Table 23

[a] The MMRM included a treatment by subgroup interaction term. The p-value for the F statistic, testing the significance of the interaction term in the model, was presented here.

59.3.3 PANSS サブスケール別スコア

表 2.7.6 59-8 PANSS サブスケール別スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ITT 集団）

Visit	Lurasidone 40 mg N = 245	Placebo N = 233	Difference Between Treatment Groups			
	Adjusted LS Mean (SE)	Adjusted LS Mean (SE)	LS Mean Treatment Difference (SE)	95% CI	Between Group Effect Size	p-value
Positive Scale						
Week 1	-1.8 (0.19)	-1.4 (0.20)	-0.4 (0.26)	(-0.9, 0.2)	0.123	0.185
Week 2	-3.3 (0.24)	-2.2 (0.25)	-1.1 (0.34)	(-1.8, -0.4)	0.298	0.002
Week 3	-4.3 (0.28)	-2.7 (0.29)	-1.5 (0.40)	(-2.3, -0.8)	0.371	< 0.001
Week 4	-5.1 (0.32)	-3.5 (0.33)	-1.6 (0.46)	(-2.5, -0.7)	0.334	< 0.001
Week 5	-5.6 (0.32)	-3.8 (0.33)	-1.8 (0.46)	(-2.7, -0.9)	0.394	< 0.001
Week 6	-6.1 (0.35)	-3.9 (0.37)	-2.2 (0.51)	(-3.2, -1.2)	0.436	< 0.001
Negative Scale						
Week 1	-0.8 (0.16)	-0.7 (0.16)	-0.1 (0.22)	(-0.5, 0.3)	0.042	0.651
Week 2	-1.4 (0.19)	-0.9 (0.20)	-0.5 (0.27)	(-1.1, 0.0)	0.186	0.047
Week 3	-2.2 (0.21)	-1.6 (0.22)	-0.6 (0.30)	(-1.2, 0.0)	0.181	0.059
Week 4	-2.8 (0.23)	-1.7 (0.24)	-1.1 (0.33)	(-1.7, -0.4)	0.316	0.001
Week 5	-2.9 (0.25)	-1.9 (0.26)	-1.0 (0.36)	(-1.7, -0.3)	0.280	0.004
Week 6	-3.3 (0.26)	-2.5 (0.27)	-0.8 (0.38)	(-1.6, -0.1)	0.216	0.030
General psychopathology scale						
Week 1	-2.9 (0.33)	-2.4 (0.34)	-0.5 (0.46)	(-1.4, 0.4)	0.095	0.306
Week 2	-5.4 (0.41)	-3.6 (0.42)	-1.9 (0.58)	(-3.0, -0.7)	0.305	0.001
Week 3	-6.7 (0.45)	-4.5 (0.47)	-2.2 (0.65)	(-3.5, -0.9)	0.321	< 0.001
Week 4	-8.5 (0.49)	-5.8 (0.52)	-2.6 (0.71)	(-4.0, -1.2)	0.359	< 0.001
Week 5	-9.5 (0.53)	-6.5 (0.56)	-3.0 (0.76)	(-4.5, -1.5)	0.392	< 0.001
Week 6	-10.0 (0.58)	-6.8 (0.61)	-3.3 (0.83)	(-4.9, -1.6)	0.390	< 0.001

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of subjects in the treatment group and model; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; SE = standard error.

Note: Baseline was defined as the last nonmissing measurement taken prior to or on the date of first dose of double-blind study medication. Change from Baseline in PANSS total score at each post Baseline visit was analyzed using MMRM with terms for treatment group, Baseline PANSS subscale scores, pooled study center, visit, and treatment by visit interaction. The unstructured covariance matrix is used to model the covariance structure. The unstructured covariance matrix was used to model the covariance structure. Between group effect size was calculated as the absolute value of the LS mean difference at each visit divided by the model estimate of standard deviation, obtained as the square root of the corresponding diagonal element of the covariance matrix. An upper CI bound below 0 and a p-value below 0.05 implies superiority of lurasidone 40 mg compared with placebo.

Source: Table 14.2.2.2.1.1.

Reference: CSR Table 24

表 2.7.6 59-9 日本人での PANSS サブスケール別スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ITT 集団）

Visit	Lurasidone 40 mg N = 245	Placebo N = 233	Difference Between Treatment Groups			
	Adjusted LS Mean (SE)	Adjusted LS Mean (SE)	LS Mean Treatment Difference (SE)	95% CI	Between Group Effect Size	p-value
Japan, n	58	49				
Positive Scale						
Week 1	-1.0 (0.39)	-1.2 (0.43)	0.2 (0.58)	(-0.9, 1.4)	0.081	0.678
Week 2	-2.2 (0.51)	-1.8 (0.55)	-0.3 (0.75)	(-1.8, 1.1)	0.089	0.658
Week 3	-3.2 (0.60)	-2.1 (0.65)	-1.2 (0.88)	(-2.9, 0.6)	0.272	0.190
Week 4	-3.8 (0.68)	-2.5 (0.74)	-1.2 (1.00)	(-3.2, 0.7)	0.261	0.215
Week 5	-3.9 (0.68)	-2.3 (0.74)	-1.6 (1.00)	(-3.6, 0.4)	0.340	0.114
Week 6	-4.2 (0.76)	-2.3 (0.83)	-1.8 (1.12)	(-4.0, 0.4)	0.353	0.102
Negative Scale						
Week 1	-0.7 (0.32)	-0.6 (0.34)	-0.1 (0.46)	(-1.0, 0.8)	0.048	0.805
Week 2	-1.4 (0.41)	-0.5 (0.44)	-0.9 (0.60)	(-2.1, 0.3)	0.299	0.136
Week 3	-2.2 (0.47)	-1.4 (0.51)	-0.8 (0.69)	(-2.2, 0.5)	0.254	0.222
Week 4	-2.9 (0.51)	-1.3 (0.55)	-1.7 (0.75)	(-3.1, -0.2)	0.475	0.026
Week 5	-2.9 (0.54)	-1.4 (0.59)	-1.5 (0.80)	(-3.1, 0.1)	0.402	0.060
Week 6	-3.2 (0.57)	-1.7 (0.62)	-1.6 (0.85)	(-3.2, 0.1)	0.397	0.067
General psychopathology scale						
Week 1	-1.9 (0.66)	-1.7 (0.72)	-0.2 (0.98)	(-2.1, 1.7)	0.035	0.855
Week 2	-3.6 (0.86)	-1.8 (0.93)	-1.8 (1.26)	(-4.3, 0.7)	0.289	0.151
Week 3	-4.9 (0.99)	-2.8 (1.08)	-2.0 (1.47)	(-4.9, 0.9)	0.287	0.167
Week 4	-6.3 (1.08)	-2.8 (1.17)	-3.6 (1.59)	(-6.7, -0.4)	0.475	0.025
Week 5	-6.9 (1.14)	-3.3 (1.24)	-3.5 (1.68)	(-6.8, -0.2)	0.450	0.037
Week 6	-6.4 (1.25)	-3.6 (1.36)	-2.8 (1.85)	(-6.5, 0.8)	0.330	0.128
Treatment by subgroup interaction for positive scale[a]						0.407
Treatment by subgroup interaction for negative scale[a]						0.778
Treatment by subgroup interaction for general psychopathology scale[a]						0.785

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of subjects in the treatment group and model; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; SE = standard error.

Note: Baseline was defined as the last nonmissing measurement taken prior to or on the date of first dose of double blind study medication. Change from Baseline in PANSS total score at each post Baseline visit was analyzed using MMRM with terms for treatment group, Baseline PANSS subscale scores, pooled study center, visit and treatment by visit interaction. The unstructured covariance matrix was used to model the covariance structure, heterogeneous Toeplitz was used for prior antipsychotics status. Between group effect size was calculated as the absolute value of the LS mean difference at each visit divided by the model estimate of standard deviation, obtained as the square root of the corresponding diagonal element of the covariance matrix. An upper CI bound below 0 and a p-value below 0.05 implies superiority of lurasidone 40 mg compared with placebo.

Source: Table 14.2.2.2.1.2.

Reference: CSR Table 25

[a] The MMRM included a treatment by subgroup interaction term. The p-value for the F statistic, testing the significance of the interaction term in the model, was presented here.

59.3.4 PANSS 5 因子モデル別スコア

表 2.7.6 59-10 PANSS 5 因子モデル別スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ITT 集団）

Visit	Lurasidone 40 mg N = 245	Placebo N = 233	Difference Between Treatment Groups			
	Adjusted LS Mean (SE)	Adjusted LS Mean (SE)	LS Mean Treatment Difference (SE)	95% CI	Between Group Effect Size	p-value
Negative Symptoms						
Week 1	-0.8 (0.15)	-0.7 (0.15)	-0.2 (0.21)	(-0.6, 0.2)	0.077	0.405
Week 2	-1.6 (0.18)	-1.0 (0.18)	-0.5 (0.25)	(-1.0, 0.0)	0.201	0.032
Week 3	-2.3 (0.20)	-1.8 (0.21)	-0.6 (0.29)	(-1.1, 0.0)	0.184	0.054
Week 4	-2.8 (0.22)	-1.8 (0.23)	-1.1 (0.32)	(-1.7, -0.4)	0.326	< 0.001
Week 5	-3.0 (0.24)	-2.1 (0.25)	-0.9 (0.34)	(-1.6, -0.2)	0.262	0.008
Week 6	-3.4 (0.26)	-2.6 (0.27)	-0.9 (0.37)	(-1.6, -0.1)	0.233	0.019
Excitement						
Week 1	-0.8 (0.14)	-0.5 (0.14)	-0.3 (0.19)	(-0.6, 0.1)	0.123	0.183
Week 2	-1.5 (0.17)	-1.0 (0.17)	-0.5 (0.23)	(-1.0, 0.0)	0.200	0.034
Week 3	-1.7 (0.18)	-1.1 (0.19)	-0.6 (0.25)	(-1.1, -0.1)	0.231	0.017
Week 4	-2.1 (0.19)	-1.4 (0.20)	-0.7 (0.27)	(-1.3, -0.2)	0.262	0.008
Week 5	-2.4 (0.20)	-1.4 (0.21)	-0.9 (0.29)	(-1.5, -0.3)	0.314	0.002
Week 6	-2.5 (0.21)	-1.5 (0.22)	-1.0 (0.30)	(-1.5, -0.4)	0.319	0.002
Cognitive Disorders						
Week 1	-0.5 (0.11)	-0.5 (0.11)	0.0 (0.15)	(-0.3, 0.3)	0.016	0.861
Week 2	-1.1 (0.13)	-0.7 (0.14)	-0.4 (0.19)	(-0.8, -0.1)	0.210	0.026
Week 3	-1.5 (0.15)	-0.9 (0.16)	-0.5 (0.21)	(-1.0, -0.1)	0.238	0.013
Week 4	-2.0 (0.16)	-1.3 (0.16)	-0.7 (0.22)	(-1.1, -0.2)	0.290	0.003
Week 5	-2.2 (0.16)	-1.5 (0.17)	-0.7 (0.24)	(-1.2, -0.3)	0.306	0.002
Week 6	-2.4 (0.17)	-1.6 (0.18)	-0.8 (0.25)	(-1.3, -0.3)	0.307	0.002
Positive Symptoms						
Week 1	-1.0 (0.12)	-1.0 (0.12)	0.0 (0.17)	(-0.3, 0.3)	0.012	0.897
Week 2	-1.9 (0.15)	-1.4 (0.16)	-0.5 (0.21)	(-0.9, -0.1)	0.223	0.017
Week 3	-2.5 (0.17)	-1.7 (0.18)	-0.8 (0.24)	(-1.3, -0.3)	0.321	< 0.001
Week 4	-3.0 (0.19)	-2.2 (0.20)	-0.8 (0.28)	(-1.3, -0.2)	0.275	0.005
Week 5	-3.4 (0.20)	-2.5 (0.21)	-0.9 (0.29)	(-1.5, -0.3)	0.305	0.002
Week 6	-3.7 (0.22)	-2.4 (0.23)	-1.3 (0.31)	(-1.9, -0.7)	0.399	< 0.001
Anxiety/Depression						
Week 1	-1.5 (0.15)	-1.0 (0.16)	-0.5 (0.22)	(-0.9, 0.0)	0.191	0.039
Week 2	-2.2 (0.18)	-1.4 (0.19)	-0.8 (0.25)	(-1.3, -0.3)	0.306	0.001
Week 3	-2.7 (0.19)	-2.0 (0.20)	-0.8 (0.27)	(-1.3, -0.2)	0.264	0.006
Week 4	-3.4 (0.20)	-2.6 (0.21)	-0.7 (0.29)	(-1.3, -0.2)	0.249	0.012
Week 5	-3.7 (0.21)	-2.8 (0.22)	-0.9 (0.30)	(-1.5, -0.3)	0.307	0.002
Week 6	-4.0 (0.22)	-2.9 (0.23)	-1.1 (0.32)	(-1.7, -0.5)	0.343	< 0.001

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of subjects in the treatment group and model; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; SE = standard error.

Note: Baseline was defined as the last nonmissing measurement taken prior to or on the date of first dose of double-blind study medication. Change from Baseline in PANSS 5 factor Marder model score at each post Baseline visit was analyzed using MMRM with terms for treatment group, Baseline PANSS 5 factor Marder model scores, pooled study center, visit, and treatment by visit interaction. Between group effect size was calculated as the absolute

value of the LS mean difference at each visit divided by the model estimate of standard deviation, obtained as the square root of the corresponding diagonal element of the covariance matrix. An upper CI bound below 0 and a p-value below 0.05 implies superiority of lurasidone 40 mg compared with placebo.
Source: Table 14.2.2.3.1.1
Reference: CSR Table 26

表 2.7.6 59-11　日本人での PANSS 5 因子モデル別スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ITT 集団）

Visit	Lurasidone 40 mg N = 245	Placebo N = 233	Difference Between Treatment Groups			
	Adjusted LS Mean (SE)	Adjusted LS Mean (SE)	LS Mean Treatment Difference (SE)	95% CI	Between Group Effect Size	p-value
Japan, n	58	49				
Negative Symptoms						
Week 1	-0.8 (0.30)	-0.5 (0.33)	-0.3 (0.44)	(-1.2, 0.6)	0.126	0.516
Week 2	-1.4 (0.38)	-0.6 (0.41)	-0.8 (0.56)	(-1.9, 0.3)	0.289	0.150
Week 3	-2.3 (0.45)	-1.6 (0.48)	-0.8 (0.66)	(-2.0, 0.5)	0.237	0.254
Week 4	-2.8 (0.50)	-1.3 (0.54)	-1.5 (0.73)	(-2.9, 0.0)	0.427	0.045
Week 5	-3.0 (0.53)	-1.6 (0.57)	-1.3 (0.78)	(-2.8, 0.2)	0.361	0.092
Week 6	-3.2 (0.56)	-1.9 (0.61)	-1.3 (0.83)	(-2.9, 0.3)	0.334	0.122
Excitement						
Week 1	-0.1 (0.28)	-0.3 (0.31)	0.2 (0.42)	(-0.7, 1.0)	0.072	0.710
Week 2	-0.6 (0.34)	-0.4 (0.37)	-0.3 (0.50)	(-1.2, 0.7)	0.101	0.618
Week 3	-0.9 (0.39)	-0.4 (0.42)	-0.5 (0.57)	(-1.7, 0.6)	0.195	0.356
Week 4	-1.5 (0.41)	-0.7 (0.45)	-0.8 (0.61)	(-2.0, 0.4)	0.293	0.175
Week 5	-1.4 (0.44)	-0.3 (0.48)	-1.1 (0.64)	(-2.4, 0.2)	0.373	0.089
Week 6	-1.3 (0.46)	-0.6 (0.50)	-0.6 (0.68)	(-2.0, 0.7)	0.211	0.341
Cognitive Disorders						
Week 1	-0.3 (0.22)	-0.6 (0.24)	0.3 (0.33)	(-0.3, 1.0)	0.190	0.328
Week 2	-1.1 (0.28)	-0.6 (0.30)	-0.5 (0.42)	(-1.3, 0.3)	0.235	0.243
Week 3	-1.2 (0.33)	-0.6 (0.35)	-0.6 (0.48)	(-1.6, 0.3)	0.275	0.189
Week 4	-1.5 (0.34)	-0.6 (0.37)	-0.9 (0.50)	(-1.9, 0.1)	0.386	0.069
Week 5	-1.8 (0.35)	-0.9 (0.38)	-0.8 (0.52)	(-1.9, 0.2)	0.340	0.112
Week 6	-1.9 (0.37)	-0.6 (0.41)	-1.2 (0.55)	(-2.3, -0.1)	0.477	0.027
Positive Symptoms						
Week 1	-0.8 (0.25)	-0.9 (0.27)	0.1 (0.36)	(-0.6, 0.8)	0.055	0.778
Week 2	-1.4 (0.32)	-1.3 (0.35)	-0.2 (0.47)	(-1.1, 0.8)	0.069	0.731
Week 3	-2.2 (0.36)	-1.7 (0.40)	-0.5 (0.53)	(-1.5, 0.6)	0.178	0.388
Week 4	-2.2 (0.41)	-1.9 (0.45)	-0.3 (0.61)	(-1.5, 0.9)	0.108	0.608
Week 5	-2.4 (0.42)	-2.1 (0.46)	-0.3 (0.63)	(-1.5, 1.0)	0.092	0.665
Week 6	-2.6 (0.47)	-1.9 (0.51)	-0.7 (0.70)	(-2.1, 0.7)	0.211	0.326

Visit	Lurasidone 40 mg N = 245	Placebo N = 233	Difference Between Treatment Groups			
Anxiety/Depression						
Week 1	-1.2 (0.31)	-0.7 (0.34)	-0.4 (0.46)	(-1.3, 0.5)	0.186	0.339
Week 2	-1.6 (0.38)	-1.1 (0.41)	-0.6 (0.55)	(-1.7, 0.5)	0.210	0.298
Week 3	-2.1 (0.42)	-1.5 (0.45)	-0.7 (0.61)	(-1.9, 0.5)	0.228	0.280
Week 4	-2.8 (0.43)	-1.6 (0.46)	-1.2 (0.63)	(-2.4, 0.0)	0.410	0.059
Week 5	-3.0 (0.45)	-1.7 (0.49)	-1.2 (0.67)	(-2.5, 0.1)	0.405	0.064
Week 6	-3.0 (0.47)	-2.0 (0.52)	-0.9 (0.70)	(-2.3, 0.5)	0.288	0.189
Treatment by subgroup interaction for negative symptoms[a]						0.765
Treatment by subgroup interaction for excitement[a]						0.770
Treatment by subgroup interaction for cognitive disorders[a]						0.915
Treatment by subgroup interaction for positive symptoms[a]						0.307
Treatment by subgroup interaction for negative symptoms[a]						0.637

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of subjects in the treatment group and model; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; SE = standard error.

Note: Baseline was defined as the last nonmissing measurement taken prior to or on the date of first dose of double blind study medication. Change from Baseline in PANSS total score at each post Baseline visit was analyzed using MMRM with terms for treatment group, Baseline PANSS total score, visit, subgroup, treatment by visit interaction, treatment by subgroup interaction, visit by subgroup interaction, and treatment by subgroup by visit interaction. The unstructured covariance matrix was used to model the covariance structure, heterogeneous first order autoregressive was used for PANSS Positive Symptoms Five factor Model Score Prior antipsychotics status. Between group effect size was calculated as the absolute value of the LS mean difference at each visit divided by the model estimate of standard deviation, obtained as the square root of the corresponding diagonal element of the covariance matrix. An upper CI bound below 0 and a p-value below 0.05 implies superiority of lurasidone 40 mg compared with placebo. If a category had less than 10 subjects, all subjects in this category group was not included in the MMRM model and this category was deleted in the table. In case of a unique subgroup, no p-value was presented.

Source: Table 14.2.2.3.1.2

Reference: CSR Table 27

[a] The MMRM included a treatment by subgroup interaction term. The p-value for the F statistic, testing the significance of the interaction term in the model, was presented here.

59.3.5 PANSS responder（Week 6 の PANSS 合計スコアがベースラインより 20%、30%、40%又は 50%以上改善した被験者）

表 2.7.6 59-12　PANSS responder（LOCF、ITT 集団）

	Lurasidone 40 mg N = 245	Placebo N = 233	Comparison Between Treatment Groups (Lurasidone versus Placebo)	
	n (%)	n (%)	Odds Ratio (95% CI)	NNT (95% CI)
≥ 20%	147 (60.0)	99 (42.5)	2.36 (1.57, 3.55)	6 (3,12)
≥ 30%	108 (44.1)	71 (30.5)	2.10 (1.36, 3.25)	8 (4,20)
≥ 40%	58 (23.7)	41 (17.6)	1.55 (0.94, 2.56)	17 (-,-)
≥ 50%	30 (12.2)	17 (7.3)	2.01 (0.99, 4.09)	21 (-,-)

Abbreviations: CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects in the analysis with an event; NNT = numbers needed to treat; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale.

Note: Response in PANSS total score at Week 6 (LOCF) was analyzed using a logistic regression model with terms for Baseline PANSS total score, pooled study center, and treatment. Response in PANSS total score was defined as at

least 20% improvement from baseline. Baseline was defined as the last nonmissing measurement taken prior to or on the date of first dose of double-blind study medication. The LOCF endpoint was defined as the last post Baseline assessment up to and including the Week 6 visit date, or up to and including 7 days following the date of last dose of double-blind study medication for subjects not entering the extension study. A lower CI and values for the odds ratio above 1.00 show lurasidone 40 mg to have a favorable outcome compared with placebo. The NNT was obtained as the reciprocal of the difference in the proportion of responders in the lurasidone group versus the placebo group.
Source: Table 14.2.2.4.
Reference: CSR Table 28

59.3.6 CDSS 合計スコア

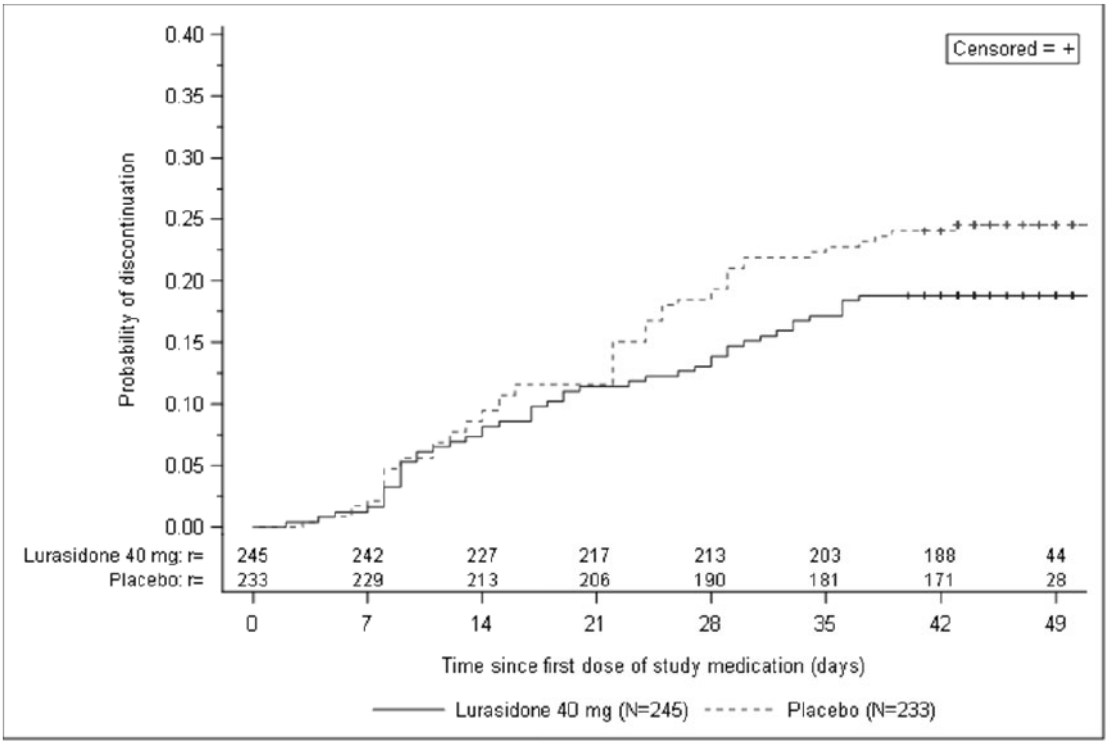
表 2.7.6 59-13　CDSS 合計スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ITT 集団）

Visit	Lurasidone 40 mg N = 245	Placebo N = 233	Difference Between Treatment Groups			
	Adjusted LS Mean (SE)	Adjusted LS Mean (SE)	LS Mean Treatment Difference (SE)	95% CI	Between Group Effect Size	p-value
n	244	224				
Week 3	-0.77 (0.184)	-0.45 (0.193)	-0.32 (0.262)	(-0.83, 0.20)	0.113	0.227
Week 6	-1.43 (0.165)	-1.17 (0.175)	-0.27 (0.234)	(-0.73, 0.19)	0.112	0.256

Abbreviations: CDSS = Calgary Depression Scale for Schizophrenia; CI = confidence interval; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects in the model; SE = standard error.
Note: Baseline was defined as the last nonmissing measurement taken prior to or on the date of first dose of double-blind study medication. Change from Baseline in CDSS total score at each post Baseline visit was analyzed using MMRM with terms for treatment group, Baseline CDSS total score, pooled study center, visit and treatment by visit interaction. The unstructured covariance matrix was used to model the covariance structure. Between group effect size was calculated as the absolute value of the LS mean difference at each visit divided by the model estimate of standard deviation, obtained as the square root of the corresponding diagonal element of the covariance matrix. An upper CI bound below 0 and a p-value below 0.05 implies superiority of lurasidone 40 mg compared with placebo.
Source: Table 14.2.2.5.1.1
Reference: CSR Table 29

59.3.7 ベースラインから投与中止までの期間

図 2.7.6 59-1　投与中止までの期間（Kaplan-Meier Plot、ITT 集団）



Abbreviations: N = number of subjects in treatment group; r = number of subjects at risk in the treatment group at that time point.
For both lurasidone 40 mg and placebo arms, 25th percentile was not reached.
Source: Figure 14.2.2.6.2.
Reference: CSR Figure 10

59.4 その他の評価項目

表 2.7.6 59-14 EQ-5D-3L 効用値のベースラインからの変化量（ANCOVA、ITT 集団）

	Lurasidone 40 mg N = 245 n = 239	**Placebo N = 233 n = 222**	**Difference Between Treatment Groups**			
	Adjusted LS Mean (SE)	Adjusted LS Mean (SE)	LS Mean Treatment Difference (SE)	95% CI	Between Group Effect Size	p-value
EQ-5D-3L Index Value	0.05 (0.010)	0.03 (0.010)	0.02 (0.013)	(-0.01, 0.04)	0.11	0.228
EQ VAS Score	8.78 (1.257)	4.93 (1.304)	3.85 (1.770)	(0.37, 7.33)	0.20	0.030
Mobility	-0.03 (0.021)	-0.01 (0.022)	-0.03 (0.030)	(-0.08, 0.03)	0.08	0.398
Self-Care	-0.09 (0.024)	-0.09 (0.025)	0.00 (0.034)	(-0.07, 0.06)	0.01	0.913
Usual Activities	-0.16 (0.036)	-0.13 (0.037)	-0.03 (0.051)	(-0.13, 0.06)	0.06	0.492
Pain/Discomfort	-0.05 (0.031)	-0.06 (0.032)	0.02 (0.044)	(-0.07, 0.10)	0.04	0.679
Anxiety/ Depression	-0.31 (0.039)	-0.18 (0.040)	-0.13 (0.055)	(-0.24, -0.02)	0.22	0.017

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; EQ-5D-3L = Euroqol-5 dimensions-3 levels; EQ VAS = Euroqol visual analogue scale; LS = least squares; N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects in the analysis; SE = standard error.

Note: Baseline was defined as the last nonmissing measurement taken prior to or on the date of first dose of double-blind study medication. Change from Baseline in EQ-5D-3L value at Week 6 was analyzed using an ANCOVA model with treatment group as fixed effect and pooled study center and Baseline EQ-5D-3L value as covariates. Between group effect size was calculated as the absolute value of LS mean difference divided by the pooled standard deviation, obtained as the SE of the LS mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sample sizes.

Source: Table 14.2.3.1.

Reference: CSR Table 31

59.5 安全性評価項目

59.5.1 有害事象

表 2.7.6 59-15 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	Lurasidone 40 mg N = 247		Placebo N = 235	
	Number of Subjects (%)	Number of Events	Number of Subjects (%)	Number of Events
Any TEAE	116 (47.0)	262	120 (51.1)	240
Any extrapyramidal TEAE	20 (8.1)	27	12 (5.1)	13
Any hyperglycaemia/new onset diabetes mellitus TEAE	11 (4.5)	11	7 (3.0)	7
Any dyslipidaemia TEAE	0	0	0	0
Any weight gain TEAE	4 (1.6)	4	1 (0.4)	1
Any hypersensitivity TEAE	11 (4.5)	12	8 (3.4)	8
Any serious TEAE	2 (0.8)	2	4 (1.7)	4
Any TEAE leading to discontinuation of study medication[a]	14 (5.7)	14	15 (6.4)	15
Any TEAE leading to death	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; CRF = case report form; N = number of subjects in treatment group; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Subjects with two or more events in the same category were counted only once in that category. Subjects may appear in more than one category. Percentages were based on the number of subjects in the Safety population in that treatment group. Treatment emergent adverse events were defined as AEs that started on or after the date of first dose of double blind study medication and, for subjects entering the extension study, that started prior to or on the date of last dose of double blind study medication.

Source: Table 14.3.1.1.1.

Reference: CSR Table 32

[a] Action taken with study medication was "drug withdrawn" on the AE CRF page.

表 2.7.6 59-16 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）

	Treatment Group			
	Lurasidone 40 mg (N=247)		Placebo (N=235)	
System Organ Class / Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m
Number of subjects with any TEAE	116 (47.0)	262	120 (51.1)	240
血液及びリンパ系障害	1 (0.4)	1	1 (0.4)	1
リンパ節炎	1 (0.4)	1	0	0
貧血	0	0	1 (0.4)	1
心臓障害	4 (1.6)	5	3 (1.3)	3

	Treatment Group			
	Lurasidone 40 mg (N=247)		Placebo (N=235)	
System Organ Class / Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m
房室ブロック	1 (0.4)	1	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.4)	1	0	0
動悸	1 (0.4)	1	0	0
洞性徐脈	1 (0.4)	1	0	0
心室性期外収縮	1 (0.4)	1	0	0
左室肥大	0	0	1 (0.4)	1
頻脈	0	0	2 (0.9)	2
耳及び迷路障害	3 (1.2)	3	0	0
耳痛	2 (0.8)	2	0	0
回転性めまい	1 (0.4)	1	0	0
内分泌障害	1 (0.4)	1	1 (0.4)	1
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.4)	1	0	0
甲状腺腫	0	0	1 (0.4)	1
眼障害	3 (1.2)	4	4 (1.7)	4
眼球回転発作	2 (0.8)	2	0	0
眼精疲労	1 (0.4)	1	1 (0.4)	1
霧視	1 (0.4)	1	0	0
眼乾燥	0	0	1 (0.4)	1
眼痛	0	0	1 (0.4)	1
眼充血	0	0	1 (0.4)	1
胃腸障害	27 (10.9)	32	26 (11.1)	35
腹部不快感	5 (2.0)	5	0	0
便秘	5 (2.0)	5	4 (1.7)	8
下痢	3 (1.2)	3	4 (1.7)	4
慢性胃炎	2 (0.8)	2	0	0
口内乾燥	2 (0.8)	2	1 (0.4)	2
悪心	2 (0.8)	2	6 (2.6)	6
歯痛	2 (0.8)	2	3 (1.3)	3
腹部膨満	1 (0.4)	1	1 (0.4)	1
腹痛	1 (0.4)	1	2 (0.9)	2
裂肛	1 (0.4)	1	0	0
アフタ性潰瘍	1 (0.4)	1	0	0
齲歯	1 (0.4)	1	2 (0.9)	2
消化不良	1 (0.4)	1	0	0
食中毒	1 (0.4)	1	0	0

	Treatment Group			
	Lurasidone 40 mg (N=247)		Placebo (N=235)	
System Organ Class / Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m
歯肉腫脹	1 (0.4)	1	0	0
舌突出	1 (0.4)	1	0	0
口内炎	1 (0.4)	1	3 (1.3)	3
嘔吐	1 (0.4)	1	2 (0.9)	2
上腹部痛	0	0	1 (0.4)	1
根尖肉芽腫	0	0	1 (0.4)	1
一般・全身障害及び投与部位の状態	10 (4.0)	14	2 (0.9)	2
無力症	5 (2.0)	5	2 (0.9)	2
発熱	4 (1.6)	4	0	0
熱感	1 (0.4)	1	0	0
倦怠感	1 (0.4)	1	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.4)	1	0	0
末梢性浮腫	1 (0.4)	1	0	0
疼痛	1 (0.4)	1	0	0
肝胆道系障害	1 (0.4)	1	1 (0.4)	1
肝機能異常	1 (0.4)	1	0	0
肝損傷	0	0	1 (0.4)	1
免疫系障害	0	0	1 (0.4)	1
節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (0.4)	1
感染症及び寄生虫症	21 (8.5)	24	18 (7.7)	21
鼻咽頭炎	9 (3.6)	9	7 (3.0)	7
歯周炎	2 (0.8)	2	1 (0.4)	1
鼻炎	2 (0.8)	2	1 (0.4)	1
細菌性食中毒	1 (0.4)	1	0	0
気管支炎	1 (0.4)	1	0	0
インフルエンザ	1 (0.4)	1	1 (0.4)	1
肺結核	1 (0.4)	2	0	0
歯髄炎	1 (0.4)	1	0	0
慢性腎盂腎炎	1 (0.4)	1	0	0
ウイルス性気道感染	1 (0.4)	1	0	0
尿路感染	1 (0.4)	1	1 (0.4)	1
ウイルス性上気道感染	1 (0.4)	1	2 (0.9)	2
外陰部炎	1 (0.4)	1	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	1 (0.4)	1
熱傷部感染	0	0	1 (0.4)	1

	Treatment Group			
	Lurasidone 40 mg (N=247)		Placebo (N=235)	
System Organ Class / Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m
結膜炎	0	0	1 (0.4)	1
膀胱炎	0	0	1 (0.4)	1
せつ	0	0	1 (0.4)	1
咽頭炎	0	0	1 (0.4)	1
細菌性気道感染	0	0	1 (0.4)	1
気管炎	0	0	1 (0.4)	1
傷害、中毒及び処置合併症	1 (0.4)	1	2 (0.9)	2
挫傷	1 (0.4)	1	0	0
耳擦過傷	0	0	1 (0.4)	1
手骨折	0	0	1 (0.4)	1
臨床検査	11 (4.5)	14	18 (7.7)	22
体重減少	3 (1.2)	3	2 (0.9)	2
体重増加	2 (0.8)	2	1 (0.4)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)	1	6 (2.6)	6
血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	1	2 (0.9)	2
血圧上昇	1 (0.4)	1	0	0
血小板数減少	1 (0.4)	1	0	0
尿中蛋白陽性	1 (0.4)	1	1 (0.4)	1
遊離サイロキシン増加	1 (0.4)	1	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4)	1	0	0
尿中ケトン体陽性	1 (0.4)	1	1 (0.4)	1
尿中白血球エステラーゼ	1 (0.4)	1	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.9)	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.4)	1
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	1 (0.4)	1
薬物スクリーニング陽性	0	0	1 (0.4)	1
心電図ＱＴ延長	0	0	1 (0.4)	1
サイロキシン増加	0	0	1 (0.4)	1
トリヨードチロニン増加	0	0	1 (0.4)	1
代謝及び栄養障害	6 (2.4)	7	4 (1.7)	4
食欲減退	2 (0.8)	3	3 (1.3)	3
多飲症	2 (0.8)	2	0	0
過食	1 (0.4)	1	0	0
食欲亢進	1 (0.4)	1	0	0
脱水	0	0	1 (0.4)	1

	Treatment Group			
	Lurasidone 40 mg (N=247)		Placebo (N=235)	
System Organ Class / Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m
筋骨格系及び結合組織障害	11 (4.5)	15	10 (4.3)	10
背部痛	3 (1.2)	3	2 (0.9)	2
筋肉痛	2 (0.8)	2	0	0
筋固縮	1 (0.4)	1	0	0
筋痙縮	1 (0.4)	1	0	0
筋緊張	1 (0.4)	1	0	0
筋骨格痛	1 (0.4)	1	0	0
筋骨格硬直	1 (0.4)	1	1 (0.4)	1
筋炎	1 (0.4)	2	0	0
頚部痛	1 (0.4)	1	1 (0.4)	1
骨膜炎	1 (0.4)	1	1 (0.4)	1
脊椎痛	1 (0.4)	1	0	0
筋拘縮	0	0	1 (0.4)	1
四肢痛	0	0	3 (1.3)	3
横紋筋融解症	0	0	1 (0.4)	1
神経系障害	41 (16.6)	53	25 (10.6)	28
頭痛	15 (6.1)	17	11 (4.7)	12
アカシジア	10 (4.0)	10	4 (1.7)	4
浮動性めまい	7 (2.8)	7	3 (1.3)	3
傾眠	7 (2.8)	9	0	0
振戦	4 (1.6)	4	2 (0.9)	2
運動緩慢	3 (1.2)	3	0	0
ジストニア	1 (0.4)	1	1 (0.4)	1
精神運動亢進	1 (0.4)	1	2 (0.9)	2
鎮静	1 (0.4)	1	0	0
構語障害	0	0	1 (0.4)	1
パーキンソニズム	0	0	3 (1.3)	3
精神障害	43 (17.4)	60	62 (26.4)	95
不眠症	15 (6.1)	16	27 (11.5)	32
統合失調症	15 (6.1)	16	22 (9.4)	23
不安	8 (3.2)	12	16 (6.8)	21
激越	3 (1.2)	3	6 (2.6)	7
妄想	2 (0.8)	2	1 (0.4)	3
精神病性障害	2 (0.8)	2	1 (0.4)	1
無感情	1 (0.4)	1	0	0
カタトニー	1 (0.4)	1	0	0

	Treatment Group			
	Lurasidone 40 mg (N=247)		Placebo (N=235)	
System Organ Class / Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m
うつ病	1 (0.4)	1	0	0
幻視	1 (0.4)	1	0	0
衝動行為	1 (0.4)	1	0	0
初期不眠症	1 (0.4)	1	0	0
悪夢	1 (0.4)	1	0	0
自殺念慮	1 (0.4)	1	2 (0.9)	2
早朝覚醒型不眠症	1 (0.4)	1	0	0
攻撃性	0	0	1 (0.4)	1
自動症	0	0	1 (0.4)	1
敵意	0	0	1 (0.4)	1
易刺激性	0	0	1 (0.4)	1
自尊心低下	0	0	1 (0.4)	1
自殺企図	0	0	1 (0.4)	1
生殖系及び乳房障害	1 (0.4)	1	0	0
月経困難症	1 (0.4)	1	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	6 (2.4)	6	4 (1.7)	4
アレルギー性鼻炎	2 (0.8)	2	0	0
鼻漏	2 (0.8)	2	0	0
発声障害	1 (0.4)	1	0	0
鼻閉	1 (0.4)	1	0	0
咳嗽	0	0	2 (0.9)	2
鼻出血	0	0	1 (0.4)	1
口腔咽頭不快感	0	0	1 (0.4)	1
皮膚及び皮下組織障害	15 (6.1)	19	4 (1.7)	4
皮膚乾燥	4 (1.6)	4	0	0
多汗症	2 (0.8)	2	0	0
発疹	2 (0.8)	2	2 (0.9)	2
ざ瘡	1 (0.4)	1	0	0
脱毛症	1 (0.4)	1	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	1	0	0
接触皮膚炎	1 (0.4)	1	0	0
男性型多毛症	1 (0.4)	1	0	0
過角化	1 (0.4)	1	0	0
全身性そう痒症	1 (0.4)	1	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.4)	1	0	0
皮膚剥脱	1 (0.4)	1	1 (0.4)	1

	Treatment Group			
	Lurasidone 40 mg (N=247)		Placebo (N=235)	
System Organ Class / Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m
顔面腫脹	1 (0.4)	1	0	0
中毒性皮疹	1 (0.4)	1	0	0
そう痒症	0	0	1 (0.4)	1
血管障害	1 (0.4)	1	2 (0.9)	2
ほてり	1 (0.4)	1	0	0
高血圧	0	0	1 (0.4)	1
静脈瘤	0	0	1 (0.4)	1

Note: m = Number of events. N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. TEAE = Treatment-emergent adverse event.
SOC are presented alphabetically and preferred term are presented by decreasing frequency in the lurasidone 40 mg column. Subjects are counted only once within each system organ class and within each preferred term. Subjects may appear with more than one preferred term for a given system organ class.
Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
Percentages are based on the number of subjects in the safety population in that treatment group.
Treatment emergent adverse events (TEAEs) are defined as AEs that started on or after the date of first dose of double-blind study medication and, for subjects entering the extension study, that started prior to or on the date of last dose of double-blind study medication.
Reference: Table 14.3.1.2

59.5.2 死亡、重篤な有害事象

表 2.7.6 59-17　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

Treatment Group	Subject Number	Age [a]/ Sex [b]/ Country	System Organ Class/ Preferred Term/ Investigator Reported Term	Start Date of AE (Study Day)/ Duration (Days) or Ongoing	Caused Study Discontinuation	Severity/ Causality[c]	Outcome [d]/ Action Taken[e]	Frequency	Concomitant or Additional Treatment Given
Lurasidone 40 mg	[redacted]	3[redacted]/ F/ Russian Federation	精神障害/ 統合失調症/ EXACERBATION DELUSION SCHIZOPHRENIA *	[redacted](7)/ Ongoing	Yes	Moderate/ Possible	RG/ DW	Continuous	Yes
	[redacted]	4[redacted]/ M/ Ukraine	精神障害/ 統合失調症/ EXACERBATION OF SCHIZOPHRENIA *	[redacted](36)/ Ongoing	Yes	Severe/ Not Related	NRD/ DW	Continuous	Yes
Placebo	[redacted]	3[redacted]/ M/ Japan	傷害、中毒及び処置合併症/ 手骨折/ HOSPITALIZATION FOR MEDICALLY NECESSARY RIGHT HAND SURGERY DUE TO FRACTURED METACARPAL *	[redacted](12)/ 3	Yes	Mild/ Not Related	RD/ DW	Once	No
	[redacted]	2[redacted]/ F/ Japan	精神障害/ 自殺企図/ SUICIDE ATTEMPT *	[redacted](12)/ Ongoing	Yes	Severe/ Possible	NRD/ DW	Continuous	Yes
	[redacted]	4[redacted]/ F/ Ukraine	精神障害/ 統合失調症/ SCHIZOPHRENIA EXACERBATION *	[redacted](42)/ Ongoing	Yes	Severe/ Possible	NRD/ DW	Continuous	Yes
	[redacted]	4[redacted]/ F/ Ukraine	精神障害/ 統合失調症/ EXACERBATION OF SCHIZOPHRENIA *	[redacted](26)/ Ongoing	Yes	Severe/ Not Related	NRD/ DW	Continuous	Yes

Note:　AE = Adverse event;
[a] Age at screening.
[b] F = Female. M = Male.

[c] Causality to study medication, as assessed by the investigator.
[d] RD = Recovered/Resolved; RG = Recovering/Resolving; NRD = Not Recovered/Not Resolved; RDS = Recovered/Resolved with Sequelae; FT = Fatal; UNK = Unknown.
[e] DI = Drug Interrupted; DW = Drug Withdrawn; DNC = Dose Not Changed; NA = Not Applicable; UNK = Unknown.
* Treatment-emergent adverse event (TEAE).
Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.
Treatment emergent adverse events (TEAEs) are defined as AEs that started on or after the date of first dose of double-blind study medication and, for subjects entering the extension study, that started prior to or on the date of last dose of double-blind study medication.
Reference: Table 14.3.1.7.2

重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象の詳細を 2.7.6 別添に示した。

前治療薬、併用薬、有害事象に対する治療薬の投与量は一日投与量で示した。

60. 国内 P3（JEWEL）継続試験（P3E-J067）

評価資料 5.3.5.2.11-S

60.1 概要

治験の標題：

SM-13496（lurasidone HCl）の統合失調症患者を対象とした非盲検継続投与試験

実施医療機関：

本治験は 5 ヵ国 59 施設で実施され、このうち 5 ヵ国 59 施設で被験者がランダム化された。国別では日本 28 施設、ポーランド 2 施設、ルーマニア 4 施設、ロシア 12 施設、ウクライナ 13 施設であった。

開発の相：

第 3 相

治験の目的：

主要目的：

D1001066 試験を完了した統合失調症患者に SM-13496（40 mg/日及び 80 mg/日）を長期投与したときの安全性を評価する。

副次目的：

D1001066 試験を完了した統合失調症患者に SM-13496（40 mg/日及び 80 mg/日）を長期投与したときの有効性を評価する。

治験方法：

本治験は 12 週間の多施設共同、非盲検試験で、D1001066 試験*に参加した統合失調症患者を対象として、SM-13496 の長期の安全性、忍容性及び有効性を評価することを目的とした。D1001066 試験の 6 週間の二重盲検期を完了した被験者が本治験に参加した。全被験者から本治験のすべての手順の開始前に同意を取得した。本治験の選択基準に合致する被験者は D1001066 試験の Visit 9 時に本治験にすみやかに移行した。

すべての被験者は Day 1 から Day 7 まで非盲検でルラシドン 40 mg/日を投与された。Visit 2E（Day 8）以降、臨床的に必要と判断された場合には 80 mg/日に増量することを可とした［増量前に Positive and Negative Syndrome Scale（PANSS）スコア及び Clinical Global Impression of Severity（CGI-S）スコアを評価した］。増量は 1 週間間隔で可能とした。忍容性を理由とした減量は治験中いつでも可とした。

被験者は Day 1（D1001066 試験の Visit 9 と同日）、Day 8（Week 1）、Day 15（Week 2）、Day 29（Week 4）、Day 57（Week 8）及び Day 85（Week 12）に来院した。事後観察 Visit は Day 92（Week 13）に実施された。

D1001066 試験の終了時に入院していた被験者は、医師の判断で D1001067 試験中に最大 7 日間の入院を可とした。これら最初の 7 日間の後の治験の残りの期間、被験者は外来に移行した。外来に移行出来ない場合、被験者は本治験を中止した。日本では、治験中の入院期間の上限及び外来に移行出来ない場合の規定を設けなかった。

*SM-13496（lurasidone HCl）の急性増悪期の統合失調症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較による検証的試験

前治療及び併用薬

本項には日本の規定を記載した。許容される投与量は各国の承認用量に基づき規定した。治験期間中に併用を制限又は禁止した薬剤及び療法を表 2.7.6 60-1 に示した。

表 2.7.6 60-1　治験期間中の併用薬及び併用療法

薬剤の種類	非盲検治療期
治験薬以外の抗精神病薬	併用禁止
気分安定薬、抗うつ薬又は抗てんかん薬	制限あり[a]
フルオキセチン又は MAO 阻害剤	併用禁止
クロザピン	併用禁止
強力な CYP3A4 阻害剤及び誘導剤（局所用の外用剤を除く）	併用禁止
他の治験薬及び製造販売後臨床試験薬	併用禁止
電気痙攣療法	併用禁止
抗パーキンソン薬	制限あり[a]
抗不安及び鎮静/睡眠薬	制限あり[a]
軽度の慢性疾患の治療薬	制限あり[a]
医療用医薬品以外の鎮痛薬	併用可
植物由来サプリメント（向精神作用を有するもの）	併用禁止
クラス 1A 又はクラス 3 の抗不整脈薬	併用禁止

略号：MAO = モノアミンオキシダーゼ、CYP3A4 = チトクローム P450 酵素 3A4

[a] 許容される投与量は非向精神薬及び向精神薬の項に示した。

併用禁止薬/併用禁止療法

フルオキセチン、モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤、治験薬以外の抗精神病薬、クロザピン、強力な CYP3A4 阻害剤又は誘導剤（局所使用のための外用剤を除く）、電気痙攣療法、植物由来のサプリメント（向精神作用を有するもの）、クラス 1A 又はクラス 3 の抗不整脈薬の使用を禁止した。非盲検治療期に併用制限薬の投与が必要となった患者は治験を中止した。併用禁止薬［抗精神病薬（SM-13496 を除く）、抗不安薬（治験実施計画書で規定した上限を超えるロラゼパム又は等価の薬剤）など］の投与が必要となった患者は、（必要に応じて）治験を中止した。治験中止の直前にこれらの薬剤を限定的に使用することは可能とした。この場合は治験実施計画書からの逸脱とはしなかった。

非向精神薬

非向精神薬は軽度の慢性症状に対して使用可能とした。定期的なワクチン接種（季節性インフルエンザ、肺炎など）は、治験責任医師又は治験分担医師の判断により可能とした。安定した高血圧に対するβアドレナリン拮抗薬の使用は治験期間を通して継続することができることとした。この他に、医療用医薬品以外（OTC）の鎮痛薬（アセトアミノフェン、イブプロフェンなど）については、向精神作用がなく、治験薬の評価の妨げにならないものであれば、治験期間を通して使用可とした。これには医療用医薬品のうち、一般用医薬品（OTC 薬）としても販売されている鎮痛薬も含めた。強力な CYP3A4 阻害剤及び誘導剤（注：皮膚疾患に使用する外用剤は使用可とした）及び持続的な QTc 延長をもたらす薬剤

以外であれば、短期間（14 日間以内）の投与を可とした。

向精神薬

抗うつ薬（フルボキサミンを除く）及び気分安定薬（カルバマゼピン及びオクスカルバゼピンを除く）は、本治験中に投与を開始することができ、また治験期間を通じて使用可とした（注：抗うつ薬と気分安定薬の用量は、被験者の症状に応じ、実施国で承認されている最大範囲内で調整可）。

治験中に発現した急性のジストニア、パーキンソン症状、錐体外路症状（EPS）などの運動障害に対して治療が必要な場合はベンズトロピン（6 mg/日以下）を使用可とした。ベンズトロピンが使用できない場合や、ベンズトロピンの効果が不十分な場合又は、忍容性の問題でベンズトロピンを使用できない場合は、急性錐体外路症状（EPS）の治療薬としてビペリデン（6 mg/日以下）、トリヘキシフェニジル（10 mg/日以下）、ジフェンヒドラミン（100 mg/日以下）、又はプロメタジン（200 mg/日以下）を使用可とした。アカシジアの治療として、必要に応じてプロプラノロール（120 mg/日以下）を使用可とした。運動障害の治療に用いる薬剤を予防的に投与することは不可とした。

ロラゼパム、ゾルピデム、ブロチゾラム、トリアゾラム、ロルメタゼパム、ゾピクロン及びエスゾピクロンは併用してもよいが、以下のように制限した。ロラゼパムは、耐えられない不安／激越の治療薬又は鎮静剤／睡眠薬として、最大 1 日用量 3 mg まで使用してよいこととした。ロラゼパムの筋肉内投与は、急性の不安／激越の治療のために臨床的に必要であれば、最大 4 mg/日まで使用してもよいこととした。ロラゼパムは臨床上必要な場合に治験責任医師又は治験分担医師の判断に従って慎重に使用することができることとした。ゾルピデム（男性は 10 mg/日以下、女性は 5 mg/日以下）、ブロチゾラム（0.25 mg/日以下）、トリアゾラム（0.25 mg/日以下）、ロルメタゼパム（2 mg/日以下）、ゾピクロン（10 mg/日以下）、エスゾピクロン（65 歳未満は 3 mg/日以下、65 歳以上は 2 mg/日以下）は鎮静剤／睡眠薬として必要に応じて投与してもよいこととした。睡眠薬は毎晩 1 回までの投与とし、他の薬剤と併用で使用してはならないこととした。これらの薬剤の投与は各国の治療ガイドラインに従うこととした。

不安／激越及び不眠症に対する必要に応じた治療に用いる薬剤（ロラゼパム、ゾルピデムなど）は間隔を空けて投与した。抗不安薬、鎮静剤又は睡眠薬を PANSS 及びその他の評価前 8 時間以内に使用してはならないこととした。ロラゼパム、ゾルピデム又はその他の指定の薬剤が入手不可能な国では、メディカルモニターが認めた等価の類似薬を使用してもよいこととした。まれな事例として、メディカルモニターの事前の承認を得たうえで短期間のアヘン剤の使用を可とする場合が想定された。

被験者数（計画時及び解析時）

本治験はD1001066試験の継続投与試験であることから、目標被験者数は設定しなかった。合計 289 名から同意を取得し、全被験者がルラシドンを投与された［D1001066 試験でルラシドン 40 mg 群であった被験者 148 名（LUR40/LUR-FLEX 群）、プラセボ群であった被験者 141 名（プラセボ/LUR-FLEX 群）］。235 名が治験を完了した。ルラシドンを投与された 289