名（全 LUR-FLEX 群）のうち 287 名が intent-to-treat（ITT）集団、289 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：

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した。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した。
2) D1001066 試験の 6 週間の二重盲検期を完了し、最終来院で必要な評価をすべて完了した患者。
3) 非盲検下で SM-13496 を投与する 12 週間の臨床試験の対象として適格であり、治験実施計画書を遵守することができると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者。
4) 女性の場合、妊娠していない［Visit 1E（D1001066 試験の Visit 9）での尿妊娠検査が陰性］、又は授乳中でない患者、及び予定される試験期間中に妊娠の計画がない患者。
5) 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) 自殺又は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、Visit 1E（D1001066 試験の Visit 9）の Columbia-Suicide Severity Rating Scale（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。治験責任医師又は治験分担医師は、「はい」と回答した被験者に対し、適切な追跡評価と治療を実施しなければならない。
2) 重度の遅発性ジスキネジア、重度のジストニア又はその他の重度の運動障害の所見が認められた患者。重症度の判定は治験責任医師又は治験分担医師が行った。
3) 本治験中に、強力な CYP3A4 阻害剤及び誘導剤による治療を必要とする患者。
4) 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格と判断した患者。

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 1 錠（40 mg/日）又は 2 錠（80 mg/日）を 1 日 1 回夕方に服用した。対照薬は設定しなかった。

被験薬：SM-13496 を 40 mg 含む錠剤

評価項目：

安全性評価項目：

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［本治験（非盲検、OL）及び D1001066 試験（二重盲検、DB)］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（QTc）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（OL 及び DB）からの変化量
5) C-SSRS に基づく自殺行動及び自殺念慮の発現頻度

有効性評価項目：

1) 各 visit の PANSS 合計スコアのベースライン（OL 及び DB）からの変化量
2) 各 visit の CGI-S スコアのベースライン（OL 及び DB）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（OL 及び DB）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（OL 及び DB）からの変化量
5) 各 visit の Calgary Depression Scale for Schizophrenia（CDSS）合計スコアのベースライン（OL 及び DB）からの変化量
6) OL ベースラインから投与中止までの期間

その他の評価項目：

Week 12 の Euroqol-5 Dimensions-3 Levels（EQ-5D-3L）効用値のベースライン（OL 及び DB）からの変化量

解析方法：

安全性の解析：

安全性解析対象集団を対象として安全性データを解析した。安全性解析対象集団は本治験の治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。

安全性解析の主要項目として、有害事象、投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象を集計した。有害事象、投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象を、発現した被験者の数及び発現割合、並びに器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計した。更に、重症度別及び治験薬との因果関係別に有害事象を集計した。必要に応じてその他の情報の一覧表を作成した。

各 visit 及び最終評価時［Last observation carried forward（LOCF)］のバイタルサイン及び臨床検査値の OL 及び DB ベースラインからの変化量を集計した。臨床検査値とバイタルサ

インのシフトテーブルを作成し、一覧表の異常値に記号等を付記した。各 visit 及び最終評価時（LOCF）の心電図パラメータの OL 及び DB ベースラインからの変化量を集計した。臨床検査のベースライン後の顕著な異常値（MAPLV）及びバイタルサインのベースライン後の顕著な異常値（MAPLVS）の頻度を集計した。また、QTc 延長の発現頻度を集計した。

各 visit 及び最終評価時（LOCF）の DIEPSS 合計（概括重症度を除く）スコアの OL 及び DB ベースラインからの変化量を集計した。C-SSRS で評価した自殺行動の全体での発現頻度と重症度を集計した。

有効性の解析：

Intent-to-Treat（ITT）集団を対象として有効性データを解析した。ITT 集団は、本治験の治験薬を 1 回以上投与され、DB 及び OL のベースライン値があり、かつ少なくとも 1 つのベースライン後の PANSS 合計スコアがあるすべての被験者と定義した。

各 visit 及び最終評価時（LOCF）の PANSS 合計スコア、PANSS サブスケール別スコア、PANSS 5 因子モデル別スコア、CGI-S スコア及び CDSS 合計スコアの OL 及び DB ベースラインからの変化量を集計した。

その他の解析：

EQ-5D-3L から得られたデータを集計した。

結論：

有効性の結果：

本試験（D1001067 試験）は、D1001066 試験を完了した国内外の急性増悪期の統合失調症患者を対象とした非盲検の 12 週間の継続試験である。本試験に組み入れられた全被験者にルラシドン 40 又は 80 mg/日を投与した。PANSS 合計スコア及び CGI-S スコアはルラシドン（40 又は 80 mg/日）投与によって DB 及び OL ベースラインより低下し、統合失調症の症状を改善した。PANSS サブスケール別スコア、PANSS 5 因子モデル別スコア、及び CDSS 合計スコアも DB 及び OL ベースラインより改善した。治療効果は最終評価時（LOCF）まで維持された。

ルラシドン 40 又は 80 mg/日による治療により、以下の副次的有効性評価項目が改善した。

1) 全 LUR-FLEX 群の PANSS 合計スコアの改善：

PANSS 合計スコアの DB ベースラインからの平均変化量［standard deviation（SD）］は、Week 12 で−32.0（15.70）、最終評価時（LOCF）で−29.4（17.58）であった。OL ベースラインからの平均変化量（SD）は、Week 12 で−10.5（12.43）、最終評価時（LOCF）で−8.8（13.29）であった。

2) 全 LUR-FLEX 群の CGI-S スコアの改善：

CGI-S スコアの DB ベースラインからの平均変化量（SD）は、Week 12 で−1.6（0.92）、最終評価時（LOCF）で−1.5（0.99）であった。OL ベースラインからの平均変化量（SD）は、Week 12 で−0.5（0.80）、最終評価時（LOCF）で−0.5（0.85）であった。

3) 全 LUR-FLEX 群の PANSS 陽性、陰性、及び総合精神病理サブスケールスコアの改善：

a) PANSS 陽性サブスケールスコアの DB ベースラインからの平均変化量（SD）は、

Week 12 で−9.7（4.84）、最終評価時（LOCF）で−9.0（5.41）であった。OL ベースラインからの平均変化量（SD）は、Week 12 で−3.1（4.14）、最終評価時（LOCF）で−2.6（4.38）であった。

b) PANSS 陰性サブスケールスコアの DB ベースラインからの平均変化量（SD）は、Week 12 で−5.9（4.39）、最終評価時（LOCF）で−5.4（4.67）であった。OL ベースラインからの平均変化量（SD）は、Week 12 で−2.1（3.35）、最終評価時（LOCF）で−1.8（3.50）であった。

c) PANSS 総合精神病理サブスケールスコアの DB ベースラインからの平均変化量（SD）は、Week 12 で−16.4（8.89）、最終評価時（LOCF）で−15.0（9.76）であった。OL ベースラインからの平均変化量（SD）は、Week 12 で−5.3（7.22）、最終評価時（LOCF）で−4.4（7.59）であった。

4) PANSS 5 因子モデル別スコアの DB 及び OL ベースラインからの改善（Week 12 及び最終評価時（LOCF）の陰性症状、興奮、認知障害、陽性症状、不安/抑うつ）。

5) 全 LUR-FLEX 群の CDSS 合計スコアの改善：

CDSS 合計スコアの DB ベースラインからの平均変化量（SD）は、Week 12 で−2.2（3.46）、最終評価時（LOCF）で−2.2（3.48）であった。OL ベースラインからの平均変化量（SD）は、Week 12 で−0.4（2.20）、最終評価時（LOCF）で−0.4（2.25）であった。

全集団の結果と一致して、日本人被験者でもルラシドン 40 mg/日又は 80 mg/日の投与により、D1001066 試験で一貫してみられた陽性及び陰性症状の改善（PANSS 合計スコア、CGI-S スコア及び CDSS 合計スコアの平均値の低下）が D1001067 試験の最終評価時（LOCF）まで維持された。

Quality of Life（QOL）尺度［EQ-5D-3L 及び EQ visual analog scale（EQ VAS）］もルラシドン投与により経時的に改善した。全 LUR-FLEX 群の EQ-5D-3L 効用値の DB 及び OL ベースラインからの平均変化量（SD）は、Week 12 でそれぞれ 0.0973（0.19048）及び 0.0278（0.14089）であった。同様に、EQ VAS スコアの DB 及び OL ベースラインからの平均変化量（SD）は、Week 12 でそれぞれ 16.8（24.07）及び 5.3（18.84）であった。全 LUR-FLEX 群の EQ-5D-3L の各項目で、Week 12 でレベル 1 のスコアを示した被験者は、OL ベースラインと比較しておおむね多かった。

地域、国、年齢、人種、性別、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。全集団及び日本人被験者で、ルラシドン 40 mg/日又は 80 mg/日のノンレスポンダーの部分集団に対する治療効果がみられた。ルラシドン 80 mg/日の投与は、D1001066 試験でルラシドン 40 mg/日で効果が得られなかった被験者の陽性及び陰性症状の改善に効果的であった。40 mg/日と比較した 80 mg/日の治療効果は、最終評価時（LOCF）までの最頻投与量がルラシドン 80 mg/日であった被験者集団によって示された。LUR40/LUR-FLEX 群の 3 つのノンレスポンダーの部分集団で、最頻投与量 40 mg/日と比較して、最頻投与量 80 mg/日で PANSS 合計スコアが大きく低下した。

安全性の結果：

ルラシドン 40 又は 80 mg/日（最大 12 週間）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、おおむね良好な忍容性を示した。D1001066 試験から D1001067 試験に組み入れられた 289 名のうち、235 名（81.3%）が非盲検継続試験を完了した。治験薬への曝露期間の合計平均期間（SD）は 75.4（21.41）日であった。治験期間中の平均 1 日投与量（SD）は 57.05（16.644）mg で、平均服薬割合（SD）は 100.1（1.47）%であった。最頻投与量別の被験者数は、ルラシドン 40 mg、80 mg の順に 153 名（52.9%）、136 名（47.1%）でほぼ同じであった。

治験期間中、289 名中 146 名（50.5%）に 1 件以上の treatment-emergent adverse events（TEAE）が発現した。TEAE として最も多く報告されたのはアカシジア（19 名、6.6%）で、次いで鼻咽頭炎（17 名、5.9%）、統合失調症（16 名、5.5%）の順であった。TEAE の発現割合が投与期間とともに増加することはなかった。TEAE の発現割合が最も高かったのは、非盲検でルラシドン投与を開始した最初の 1 ヵ月の間（Day 1～Day 29）であった（110 名、38.1%）。治験薬の投与期間が長くなるにつれて TEAE の発現割合は低くなり、ルラシドンの投与を開始してから 30～57 日間及び 58 日間以上で TEAE が認められた被験者数はわずか 20 名（7.7%）及び 16 名（6.5%）であった。

TEAE のほとんどは軽度か中等度であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した被験者は 100 名（34.6%）であった。preferred term（PT）ごとの、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は比較的低かった。最も発現被験者数が多かったのはアカシジアで、19 名（6.6%）であった。

治験期間中に死亡例は報告されなかった。重篤な TEAE は 14 名（4.8%）に発現し、そのうち 8 名（2.8%）で治験薬との因果関係ありと判定された。統合失調症を除くその他の重篤な TEAE が 1 名（0.3%）で報告された。

TEAE によって治験薬の投与を中止した被験者は 18 名（6.2%）と比較的少なく、そのうち 10 名は治験薬との因果関係が否定できない TEAE による中止であった。統合失調症を除き、治験薬の投与中止に至った TEAE は全て各 1 名（0.3%）で報告された。

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、過敏症に関連した TEAE などの注目すべき事象の発現割合は比較的低かった。

- 錐体外路系 TEAE を発現した 28 名（9.7%）のうち、27 名に治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現した。全事象の重症度は軽度か中等度であった。重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った事象はなかった。
- 最も発現割合が高かった錐体外路系 TEAE はアカシジアで、19 名（6.6%）に発現した。残りの錐体外路系 TEAE の発現割合は比較的低く、PT ごとの被験者数は 6 名以下であった。
- 高血糖/新規発症糖尿病関連の TEAE を発現した 17 名（5.9%）のうち、13 名に治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現した。全事象の重症度は軽度か中等度であった。重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った事象はなかった。高血糖/新

規発症糖尿病関連の TEAE の発現割合は比較的低く、PT ごとの被験者数は 4 名以下であった。

- 脂質異常症関連の TEAE を発現した 2 名のうち、1 名に治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現した。いずれの脂質異常症関連の TEAE も軽度であった。重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った事象はなかった。
- 体重増加関連の TEAE が認められた被験者は 8 名（2.8%）で、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された。体重増加関連の TEAE は全て軽度か中等度であった。重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った事象はなかった。体重増加関連の TEAE の発現割合は比較的低く、食欲増加及び体重増加の発現被験者数は各 4 名（1.4%）であった。
- 治験薬との因果関係が否定できない過敏症関連の TEAE が認められた被験者は 12 名中 5 名であった。いずれの事象も重症度は軽度か中等度であった。重篤な有害事象はなく、治験薬の投与中止に至った TEAE が 2 名（0.7%）に発現した。過敏症関連の TEAE の発現割合は比較的低く、PT ごとの被験者数は 4 名以下であった。

血液生化学検査（血清プロラクチンを含む）、血液学的検査及び尿検査で、DB 又は OL ベースラインから最終評価時（LOCF）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。

体重が DB ベースラインから 7.0%以上減少あるいは増加した被験者数はそれぞれ 23/287 名（8.0%）、29/287 名（10.1%）で、OL ベースラインから 7.0%以上減少あるいは増加した被験者数はそれぞれ 7/287 名（2.4%）、12/287 名（4.2%）であった。

QTcB 及び QTcF 間隔の DB 又は OL ベースラインからの平均変化量に有意な変化は認められなかった。ベースライン後の心拍数、QRS、QT、QTcF に異常が認められた被験者の発現割合は比較的低かった。QTcB または QTcF 間隔が 500 msec を超え、DB 又は OL ベースラインからの増加が 60 msec を超えた被験者はいなかった。

DIEPSS 合計スコアは治験期間を通じて安定していた。全 LUR-FLEX 群の DB ベースラインからの DIEPSS 合計スコアの平均変化量（SD）は Week 12 で−0.3（1.32）、最終評価時（LOCF）で−0.2（1.29）であった。全 LUR-FLEX 群の Week 12、最終評価時（LOCF）の DIEPSS 合計スコアは OL ベースラインから変わらなかった。Week 12 の DIEPSS 概括重症度スコアのほとんどは「なし」（210 名、86.8%）から「ごく軽度、又は疑わしい」（27 名、11.2%）であった。DIEPSS の概括重症度スコアが Week 12 で「中等度」又は「重度」であった被験者はいなかった。

C-SSRS で自殺念慮が 1 回以上認められた被験者の割合は 2.4%（7/289 名）であった。全体で最も重篤な自殺念慮を示した被験者数は第 1 項目が 6 名、第 4 項目が 1 名で、自殺企図は 1 名であった。

日本人被験者を対象に TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE を集計した。40 又は 80 mg/日のルラシドン投与はおおむね安全かつ忍容性が良好で、安全性の結果は全集団と一致していた。

結論：

ルラシドン40又は80 mg/日の長期投与は統合失調症の陽性及び陰性症状を継続的に改善し、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、及びCDSS 合計スコアは一貫してDB 及びOL ベースラインから低下した。ルラシドン 80 mg/日の投与は、D1001066 試験でルラシドン 40 mg/日で治療されたノンレスポンダーの陽性及び陰性症状の改善に効果的であった。更に、QOL 評価（EQ-5D-3L 及びEQ VAS)の改善もみられた。この非盲検長期試験の安全性の結果は、統合失調症の成人被験者を対象としたD1001066 試験及び過去のルラシドン試験の結果と一致していた。

日本人及び全集団の結果から、ルラシドン投与によって統合失調症の陽性及び陰性症状、全般的症状、QOL が改善されることが示唆された。PANSS、CGI-S、及びCDSS の部分集団解析では、地域、国、年齢、人種、性別、民族がルラシドンの治療効果に及ぼす影響は認められなった。また、予期せぬ有害事象及び臨床的に重要な安全性パラメータの変化は認められなかった。本治験の安全性の結果は、D1001066 試験の結果と一致し、ルラシドン及び他の非定型抗精神病薬の既知の安全性プロファイルと同様であった。

60.2 被験者背景

表 2.7.6 60-2 人口統計学的データ及び他のベースライン特性（安全性解析対象集団）

	LUR40 LUR-FLEX N = 148	PBO LUR-FLEX N = 141	Total LUR-FLEX N = 289
Age (years)[a]			
Mean	41.0	39.1	40.1
SD	10.88	11.54	11.23
Median	41.0	38.0	39.0
Min	18	18	18
Max	68	70	70
Age Group (years), n (%)			
< 55	131 (88.5)	126 (89.4)	257 (88.9)
≥ 55 to < 65	13 (8.8)	12 (8.5)	25 (8.7)
≥ 65	4 (2.7)	3 (2.1)	7 (2.4)
Sex, n (%)			
Male	72 (48.6)	73 (51.8)	145 (50.2)
Female	76 (51.4)	68 (48.2)	144 (49.8)
Race, n (%)			
White	108 (73.0)	108 (76.6)	216 (74.7)
Asian	39 (26.4)	33 (23.4)	72 (24.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.7)	0	1 (0.3)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	147 (99.3)	141 (100.0)	288 (99.7)
Hispanic or Latino	1 (0.7)	0	1 (0.3)
Country, n (%)			
Ukraine	63 (42.6)	61 (43.3)	124 (42.9)
Russian Federation	40 (27.0)	42 (29.8)	82 (28.4)
Japan	38 (25.7)	33 (23.4)	71 (24.6)
Poland	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (1.0)
Romania	5 (3.4)	4 (2.8)	9 (3.1)
Geographic Region, n (%)			
Europe	110 (74.3)	108 (76.6)	218 (75.4)
Japan	38 (25.7)	33 (23.4)	71 (24.6)
Height (cm)[b]			
Mean	168.94	168.45	168.70
SD	9.616	9.033	9.323
Median	168.20	169.90	169.00
Min	147.8	150.0	147.8
Max	194.0	190.0	194.0
Open-label Weight (kg)			
Mean	71.77	71.68	71.73
SD	14.795	15.945	15.340
Median	71.65	71.80	71.80
Min	37.6	39.6	37.6
Max	108.6	127.5	127.5
Open-label Waist Circumference (cm)			
Mean	85.72	86.00	85.86
SD	12.034	12.713	12.349
Median	85.85	85.40	85.70
Min	60.0	61.0	60.0
Max	118.0	120.0	120.0

	LUR40 LUR-FLEX N = 148	PBO LUR-FLEX N = 141	Total LUR-FLEX N = 289
Open-label BMI (kg/m²)			
Mean	25.047	25.184	25.114
SD	4.3545	4.8533	4.5971
Median	24.795	24.700	24.730
Min	16.15	15.18	15.18
Max	42.46	42.46	42.46

Abbreviations: BMI = body mass index; LUR40 = double-blind lurasidone 40 mg; LUR-FLEX = open-label flexible lurasidone; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in open-label study; n = number of subjects in analysis; PBO = double-blind placebo; SD = standard deviation.

Note: Baseline values were presented. Double-blind Baseline was defined as the last nonmissing measurement taken prior to date of first dose of double-blind study drug. Open-label Baseline was defined as the last nonmissing measurement taken in the double-blind study. Percentages were based on the number of subjects in the Safety population in that treatment group.

[a] Age at Screening for double-blind study.

[b] Height at Screening for double-blind study.

Source: Table 14.1.3.1.1.

Reference: CSR Table 6

表 2.7.6 60-3　ベースライン特性（安全性解析対象集団）

	LUR40 LUR-FLEX N = 148	PBO LUR-FLEX N = 141	Total LUR-FLEX N = 289
Open-label Baseline PANSS Total Score			
Mean	78.4	82.6	80.5
SD	15.34	16.03	15.80
Median	78.0	81.0	80.0
Min	32	47	32
Max	123	125	125
Open-label Baseline PANSS Total Score, n (%)			
< 80	79 (53.4)	62 (44.0)	141 (48.8)
≥ 80	69 (46.6)	79 (56.0)	148 (51.2)
Open-label Baseline PANSS Positive Subscale Score			
Mean	18.2	19.8	19.0
SD	5.16	5.36	5.30
Median	18.0	18.0	18.0
Min	7	10	7
Max	35	34	35
Open-label Baseline PANSS Negative Subscale Score			
Mean	20.3	20.9	20.6
SD	4.40	4.63	4.51
Median	21.0	21.0	21.0
Min	7	9	7
Max	32	35	35
Open-label Baseline PANSS Subscale Score, n (%)			
Positive Subscale Score < Negative Subscale Score	93 (62.8)	84 (59.6)	177 (61.2)
Positive Subscale Score ≥ Negative Subscale Score	55 (37.2)	57 (40.4)	112 (38.8)
Open-label Baseline CGI-S Score			
Mean	3.7	4.0	3.9

	LUR40 LUR-FLEX N = 148	PBO LUR-FLEX N = 141	Total LUR-FLEX N = 289
SD	0.83	0.92	0.89
Median	4.0	4.0	4.0
Min	2	2	2
Max	6	6	6
Open-label Baseline CGI-S Score, n (%)			
≤ 4	129 (87.2)	96 (68.1)	225 (77.9)
> 4	19 (12.8)	45 (31.9)	64 (22.1)
Open-label Baseline CDSS Score			
Mean	2.2	2.5	2.4
SD	2.76	2.94	2.85
Median	1.0	2.0	1.0
Min	0	0	0
Max	14	18	18
Open-label Baseline CDSS Score, n (%)			
< 5	123 (83.1)	109 (77.3)	232 (80.3)
≥ 5	25 (16.9)	32 (22.7)	57 (19.7)

Abbreviations: CDSS = Calgary Depression Scale for Schizophrenia; CGI-S = Clinical Global Impression – Severity Scale; LUR40 = double-blind lurasidone 40 mg; LUR-FLEX = open-label flexible lurasidone; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in open-label study; n = number of subjects in analysis; PBO = double-blind placebo; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; SD = standard deviation.

Note: Baseline values were presented. Double-blind Baseline was defined as the last nonmissing measurement taken prior to date of first dose of double-blind study drug. Open-label Baseline was defined as the last nonmissing measurement taken in the double-blind study. Percentages were based on the number of subjects in the Safety population in that treatment group.

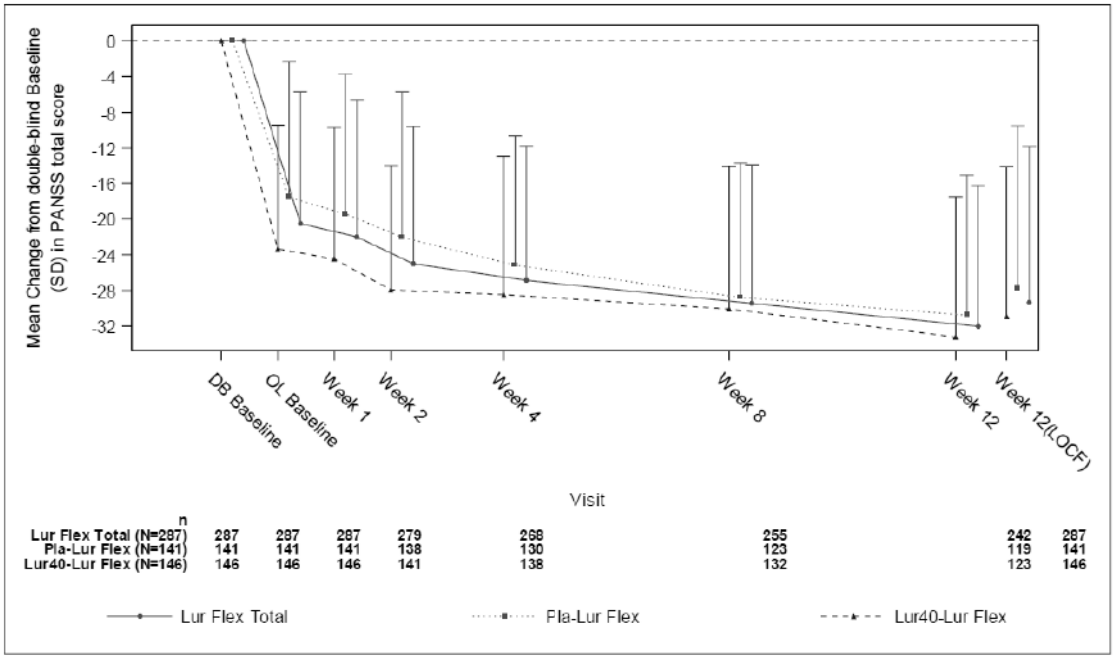
Source: Table 14.1.3.1.1.

Reference: CSR Table 8

60.3 有効性評価項目

60.3.1 PANSS 合計スコア

図 2.7.6 60-1　PANSS 合計スコアの DB ベースラインからの変化量（ITT 集団）

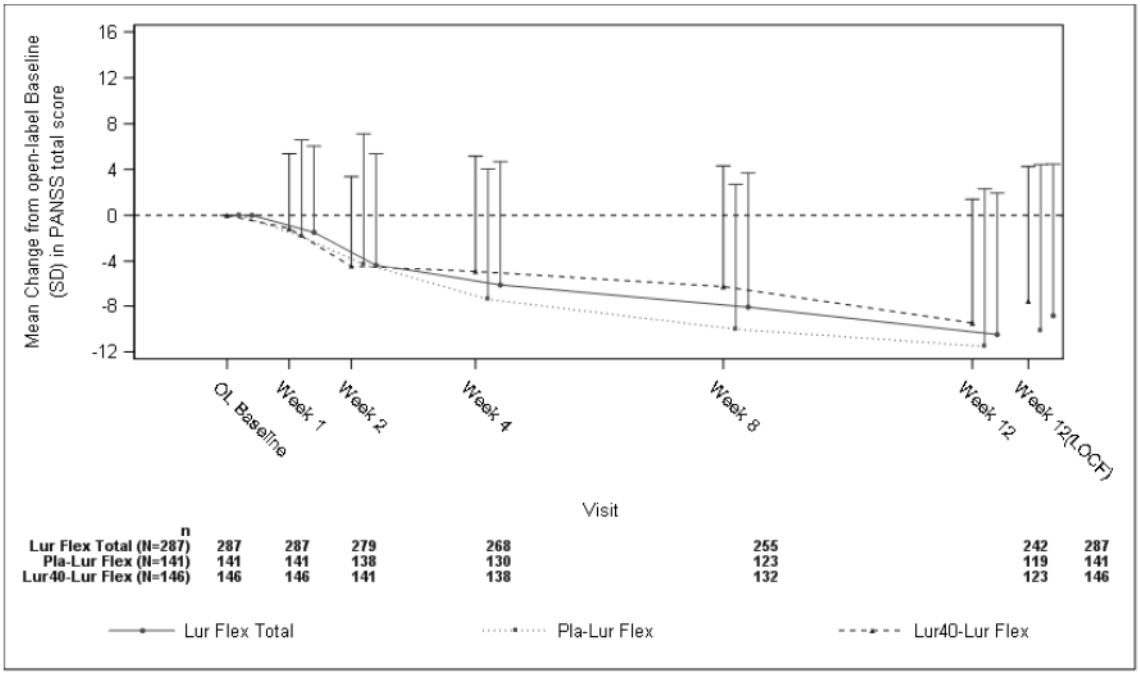


Abbreviations: DB = double-blind; LOCF = last observation carried forward; Lur 40 = double-blind lurasidone 40 mg; Lur Flex = open-label flexible lurasidone; N = number of subjects in open-label study; n = number of subjects in analysis; OL = open-label; PANSS = Positive and negative syndrome scale; Pla = double-blind placebo; SD = standard deviation.

Source: Figure 14.2.1.1.1.3.

Reference: CSR Figure 2.

図 2.7.6 60-2　PANSS 合計スコアの OL ベースラインからの変化量（ITT 集団）

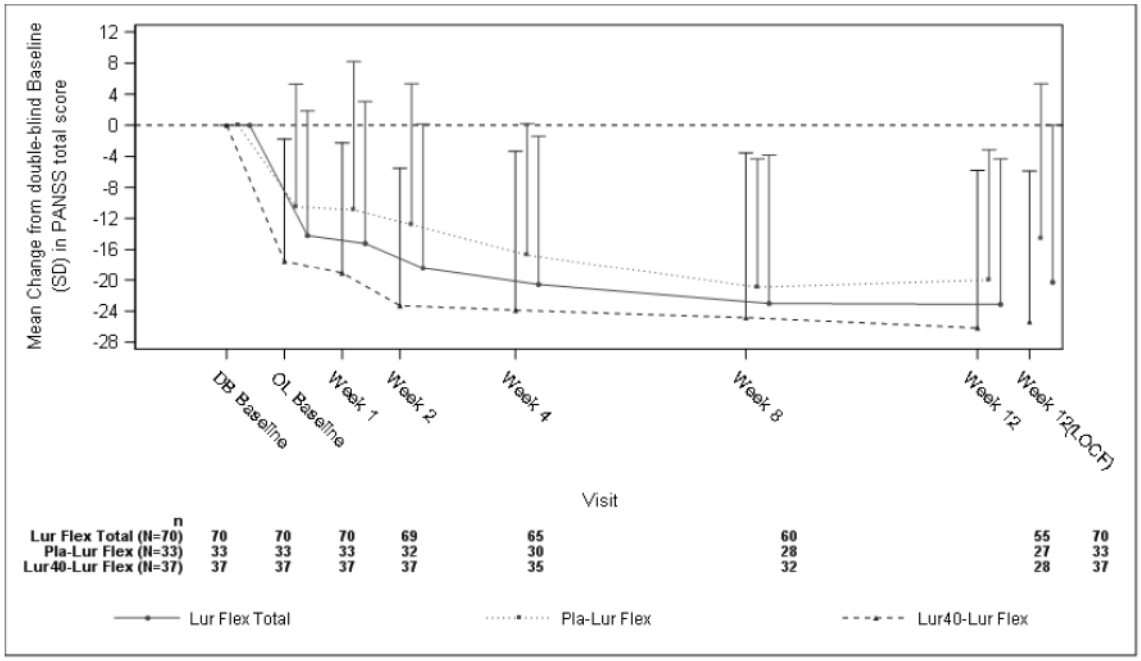


Abbreviations: LOCF = last observation carried forward; Lur 40 = double-blind lurasidone 40 mg; Lur Flex = open-label flexible lurasidone; N = number of subjects in open-label study; n = number of subjects in analysis; OL = open-label; PANSS = Positive and negative syndrome scale; Pla = double-blind placebo; SD = standard deviation.

Source: Figure 14.2.1.1.1.2.

Reference: CSR Figure 3.

図 2.7.6 60-3　日本人での PANSS 合計スコアの DB ベースラインからの変化量（ITT 集団）

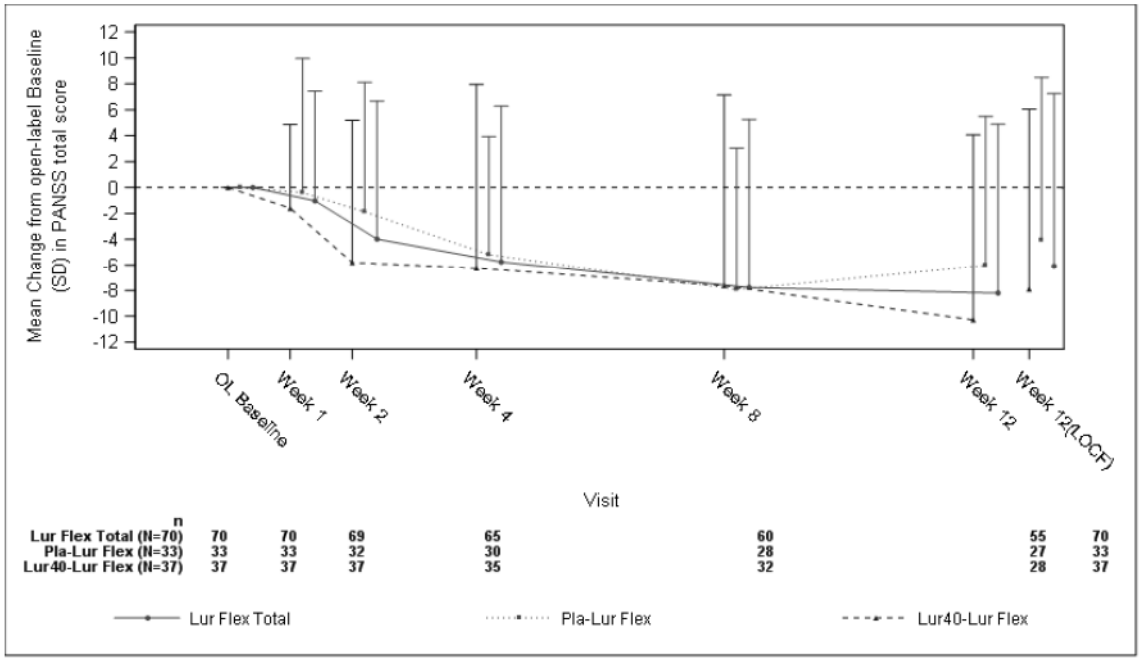


Abbreviations: DB = double-blind; LOCF = last observation carried forward; Lur 40 = double-blind lurasidone 40 mg; Lur Flex = open-label flexible lurasidone; N = number of subjects in open-label study; n = number of subjects in analysis; OL = open-label; PANSS = Positive and negative syndrome scale; Pla = double-blind placebo; SD = standard deviation.

Source: Figure 14.2.1.1.2.3.

Reference: CSR Figure 4.

図 2.7.6 60-4　日本人での PANSS 合計スコアの OL ベースラインからの変化量（ITT 集団）



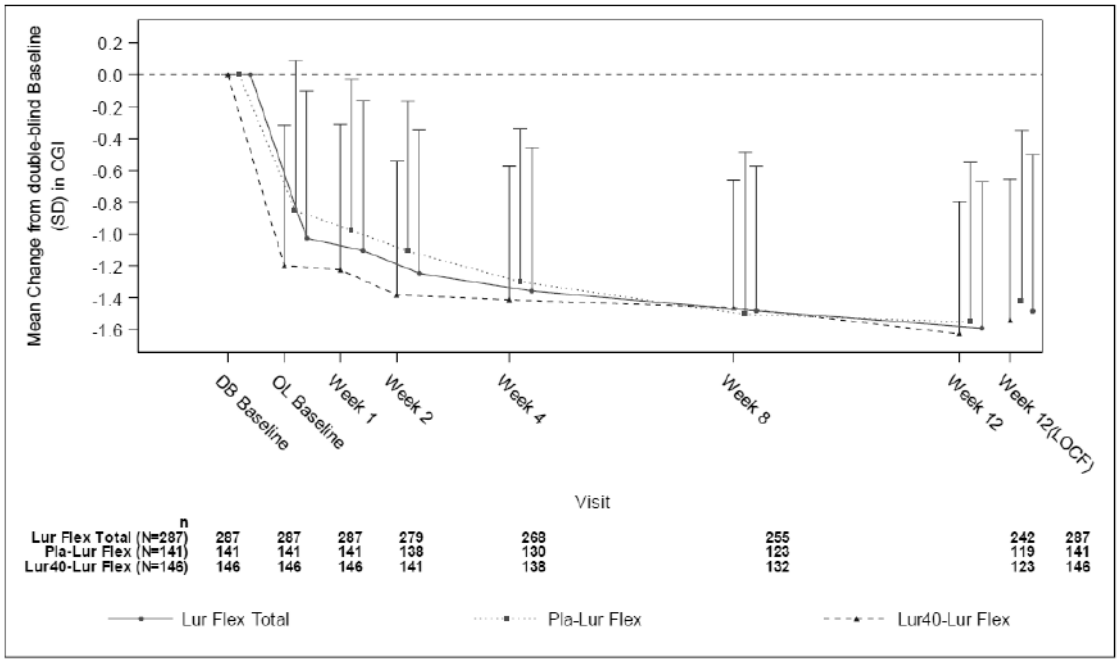
Abbreviations: LOCF = last observation carried forward; Lur 40 = double-blind lurasidone 40 mg; Lur Flex = open-label flexible lurasidone; N = number of subjects in open-label study; n = number of subjects in analysis; OL = open-label; PANSS = Positive and negative syndrome scale; Pla = double-blind placebo; SD = standard deviation.

Source: Figure 14.2.1.1.2.2.

Reference: CSR Figure 5.

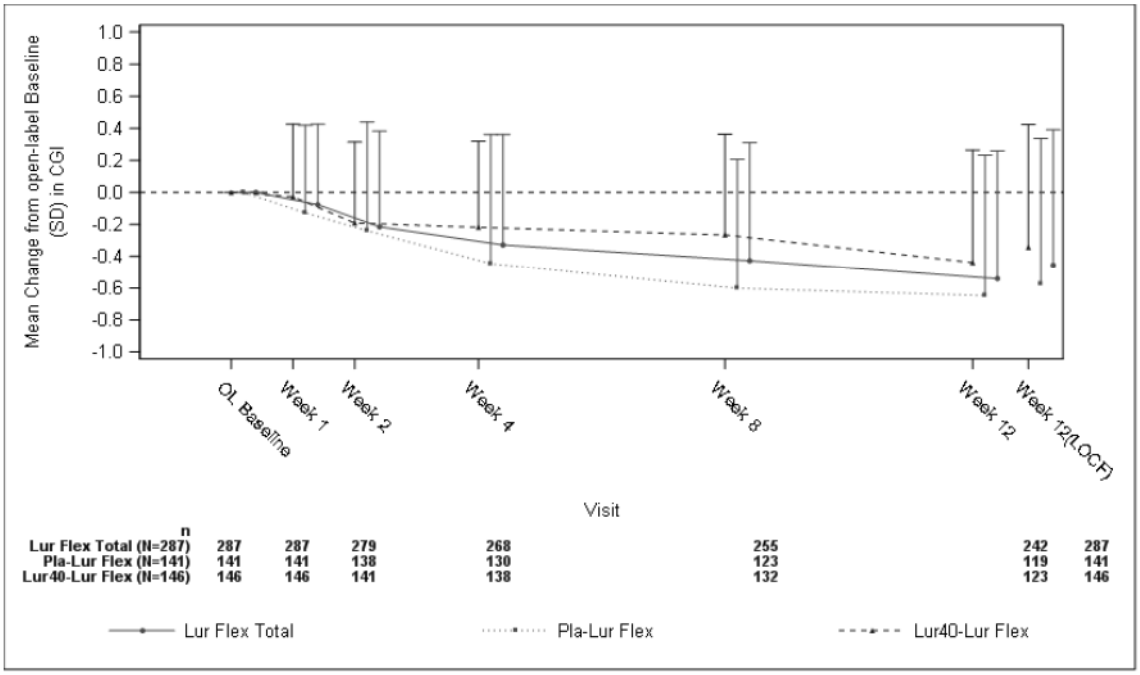
60.3.2 CGI-S スコア

図 2.7.6 60-5　CGI-S スコアの DB ベースラインからの変化量（ITT 集団）



Abbreviations: CGI-S = Clinical Global Impression – Severity Scale; DB = double-blind; LOCF = last observation carried forward; Lur 40 = double-blind lurasidone 40 mg; Lur Flex = open-label flexible lurasidone; N = number of subjects in open-label study; n = number of subjects in analysis; OL = open-label; Pla = double-blind placebo; SD = standard deviation.
Source: Figure 14.2.1.2.1.3.
Reference: CSR Figure 6.

図 2.7.6 60-6　CGI-S スコアの OL ベースラインからの変化量（ITT 集団）

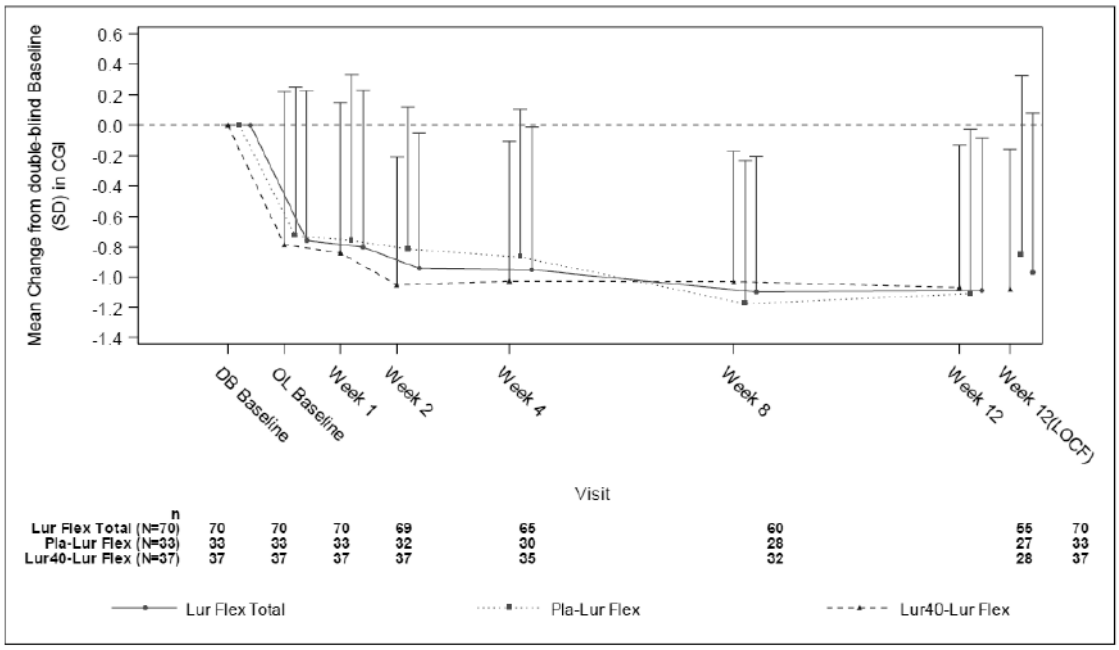


Abbreviations: CGI-S = Clinical Global Impression – Severity Scale; LOCF = last observation carried forward; Lur 40 = double-blind lurasidone 40 mg; Lur Flex = open-label flexible lurasidone; N = number of subjects in open-label study; n = number of subjects in analysis; OL = open-label; Pla = double-blind placebo; SD = standard deviation.

Source: Figure 14.2.1.2.1.2.

Reference: CSR Figure 7.

図 2.7.6 60-7　日本人での CGI-S スコアの DB ベースラインからの変化量（ITT 集団）

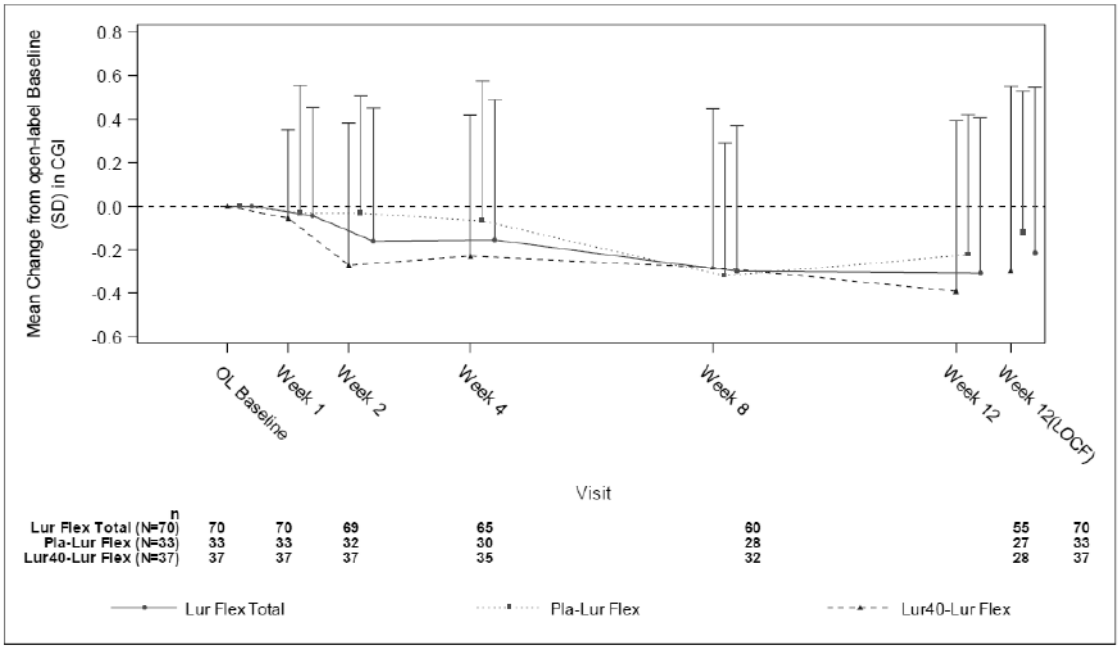


Abbreviations: CGI-S = Clinical Global Impression – Severity Scale; DB = double-blind; LOCF = last observation carried forward; Lur 40 = double-blind lurasidone 40 mg; Lur Flex = open-label flexible lurasidone; N = number of subjects in open-label study; n = number of subjects in analysis; OL = open-label; Pla = double-blind placebo; SD = standard deviation.

Source: Figure 14.2.1.2.2.3.

Reference: CSR Figure 8.

図 2.7.6 60-8　日本人での CGI-S スコアの OL ベースラインからの変化量（ITT 集団）



Abbreviations: CGI-S = Clinical Global Impression – Severity Scale; LOCF = last observation carried forward; Lur 40 = double-blind lurasidone 40 mg; Lur Flex = open-label flexible lurasidone; N = number of subjects in open-label study; n = number of subjects in analysis; OL = open-label; Pla = double-blind placebo; SD = standard deviation.

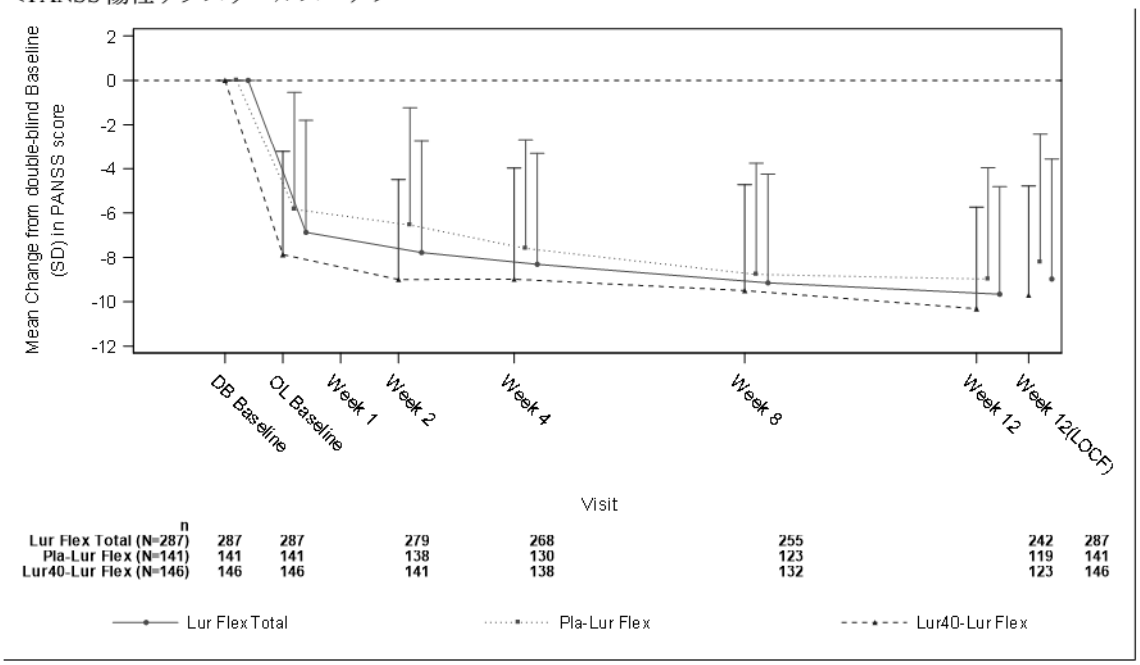
Source: Figure 14.2.1.2.2.2.

Reference: CSR Figure 9.

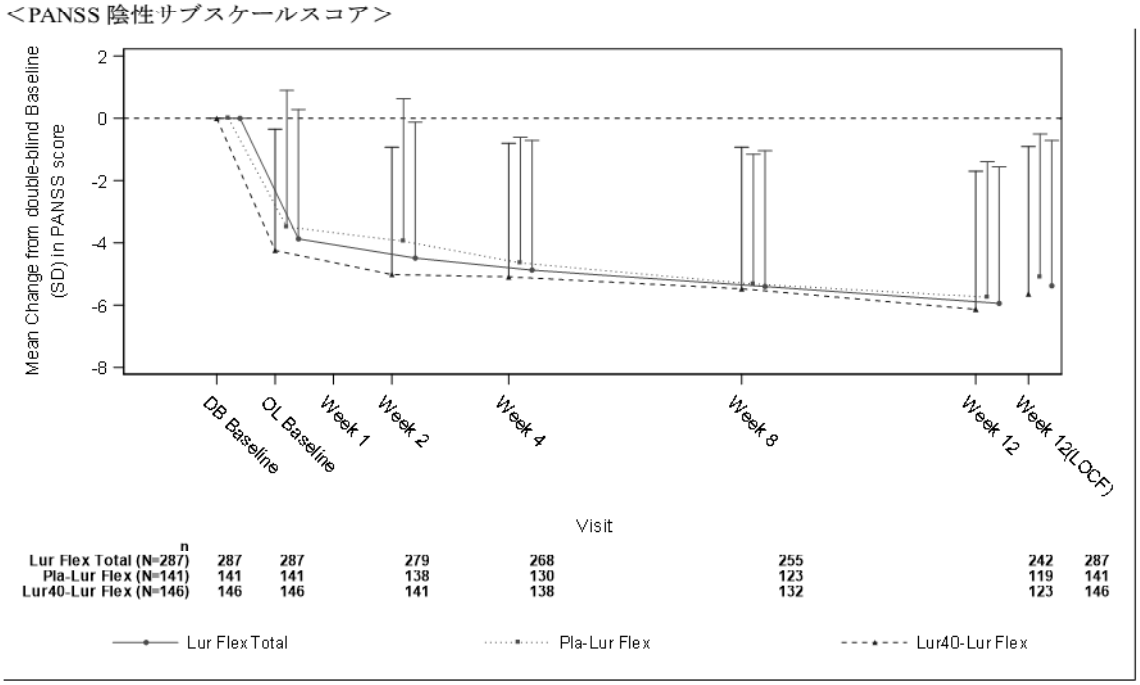
60.3.3 PANSS サブスケール別スコア

図 2.7.6 60-9　PANSS サブスケール別スコアの DB ベースラインからの変化量（ITT 集団）

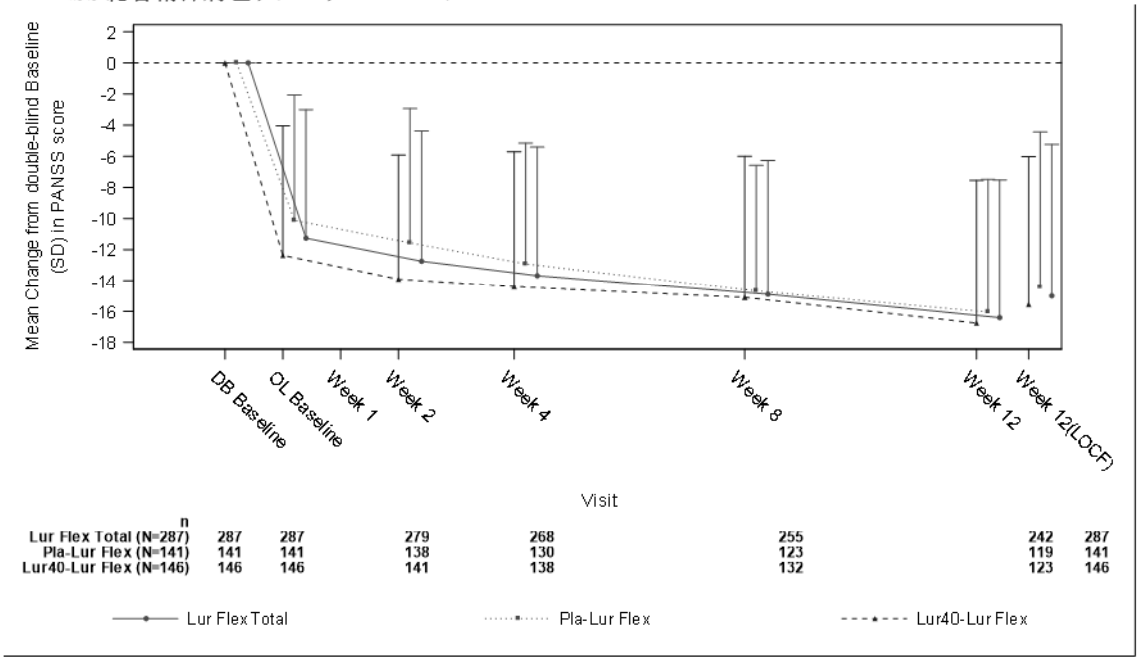
＜PANSS 陽性サブスケールスコア＞



＜PANSS 陰性サブスケールスコア＞



＜PANSS 総合精神病理サブスケールスコア＞



Abbreviations: DB = double-blind; LOCF = last observation carried forward; Lur 40 = double-blind lurasidone 40 mg; Lur Flex = open-label flexible lurasidone; N = number of subjects in open-label study; n = number of subjects in analysis; OL = open-label; PANSS = Positive and negative syndrome scale; Pla = double-blind placebo; SD = standard deviation.

Source: Figure 14.2.1.3.3.

60.3.4 PANSS 5 因子モデル別スコア

表 2.7.6 60-4　PANSS 5 因子モデル別スコアの DB 及び OL ベースラインからの変化量（ITT 集団）

			Lur 40 - Lur Flex (N=146)			Pla - Lur Flex (N=141)			Lur Flex Total (N=287)		
Five-factor Marder Model	Visit	Statistic	Observed Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline	Observed Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline	Observed Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline
Negative symptoms	DB Baseline	n	146			141			287		
		Mean	21.3			20.8			21.1		
		SD	3.60			3.90			3.75		
		Median	21.5			21.0			21.0		
		Min	12			12			12		
		Max	32			35			35		
	OL Baseline	n	146	146		141	141		287	287	
		DB Baseline Mean	21.3			20.8			21.1		
		Mean	17.1	-4.2		17.7	-3.1		17.4	-3.7	
		SD	3.79	3.73		4.37	4.16		4.09	3.97	
		Median	18.0	-4.0		18.0	-3.0		18.0	-3.0	
		Min	6	-16		6	-16		6	-16	
		Max	27	7		31	7		31	7	
	Week 12	n	123	123	123	119	119	119	242	242	242
		DB Baseline Mean	21.2			21.1			21.1		
		OL Baseline Mean	17.0			17.5			17.3		
		Mean	15.2	-6.0	-1.8	15.5	-5.6	-2.0	15.3	-5.8	-1.9
		SD	4.09	4.43	2.96	4.11	4.14	3.26	4.10	4.29	3.11
		Median	15.0	-5.0	-2.0	16.0	-5.0	-2.0	15.0	-5.0	-2.0
		Min	6	-20	-10	6	-18	-9	6	-20	-10
		Max	26	8	9	25	2	11	26	8	11
	LOCF	n	146	146	146	141	141	141	287	287	287
		DB Baseline Mean	21.3			20.8			21.1		
		OL Baseline Mean	17.1			17.7			17.4		

			Lur 40 - Lur Flex (N=146)			Pla - Lur Flex (N=141)			Lur Flex Total (N=287)		
Five-factor Marder Model	Visit	Statistic	Observed Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline	Observed Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline	Observed Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline
		Mean	15.7	-5.6	-1.4	15.8	-5.0	-1.9	15.8	-5.3	-1.6
		SD	4.42	4.71	3.24	4.43	4.30	3.37	4.42	4.51	3.31
		Median	16.0	-5.0	-1.0	16.0	-5.0	-2.0	16.0	-5.0	-2.0
		Min	6	-20	-10	6	-18	-9	6	-20	-10
		Max	27	8	9	31	7	11	31	8	11
Excitement	DB Baseline	n	146			141			287		
		Mean	11.8			11.3			11.5		
		SD	2.86			2.92			2.90		
		Median	12.0			11.0			12.0		
		Min	5			4			4		
		Max	20			19			20		
	OL Baseline	n	146	146		141	141		287	287	
		DB Baseline Mean	11.8			11.3			11.5		
		Mean	8.8	-3.1		9.0	-2.2		8.9	-2.6	
		SD	3.19	2.90		3.13	3.17		3.16	3.06	
		Median	8.0	-3.0		9.0	-2.0		9.0	-2.0	
		Min	4	-12		4	-10		4	-12	
		Max	19	5		17	6		19	6	
	Week 12	n	123	123	123	119	119	119	242	242	242
		DB Baseline Mean	11.7			11.2			11.5		
		OL Baseline Mean	8.7			8.8			8.7		
		Mean	7.5	-4.2	-1.2	7.5	-3.7	-1.3	7.5	-4.0	-1.2
		SD	2.86	2.77	2.38	3.00	3.41	2.82	2.92	3.10	2.60
		Median	7.0	-4.0	-1.0	7.0	-4.0	-1.0	7.0	-4.0	-1.0
		Min	4	-13	-7	4	-12	-9	4	-13	-9
		Max	15	3	5	15	7	7	15	7	7
	LOCF	n	146	146	146	141	141	141	287	287	287

			Lur 40 - Lur Flex (N=146)			Pla - Lur Flex (N=141)			Lur Flex Total (N=287)		
Five-factor Marder Model	Visit	Statistic	Observed Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline	Observed Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline	Observed Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline
		DB Baseline Mean	11.8			11.3			11.5		
		OL Baseline Mean	8.8			9.0			8.9		
		Mean	7.8	-4.0	-0.9	8.0	-3.2	-1.0	7.9	-3.6	-1.0
		SD	3.18	2.78	2.41	3.40	3.75	2.90	3.29	3.30	2.66
		Median	8.0	-4.0	-1.0	8.0	-3.0	-1.0	8.0	-4.0	-1.0
		Min	4	-13	-7	4	-13	-9	4	-13	-9
		Max	23	3	5	20	8	7	23	8	7
Cognitive disorders	DB Baseline	n	146			141			287		
		Mean	16.3			16.3			16.3		
		SD	2.56			2.79			2.67		
		Median	16.0			16.0			16.0		
		Min	9			11			9		
		Max	24			29			29		
	OL Baseline	n	146	146		141	141		287	287	
		DB Baseline Mean	16.3			16.3			16.3		
		Mean	13.5	-2.9		14.2	-2.1		13.8	-2.5	
		SD	2.98	2.40		3.29	2.55		3.15	2.50	
		Median	13.5	-3.0		14.0	-2.0		14.0	-3.0	
		Min	5	-9		7	-8		5	-9	
		Max	23	4		28	5		28	5	
	Week 12	n	123	123	123	119	119	119	242	242	242
		DB Baseline Mean	16.2			16.3			16.2		
		OL Baseline Mean	13.3			14.0			13.7		
		Mean	12.2	-4.1	-1.2	12.2	-4.1	-1.8	12.2	-4.1	-1.5
		SD	2.93	2.70	2.18	2.93	2.69	2.59	2.93	2.69	2.41
		Median	12.0	-4.0	-1.0	12.0	-4.0	-1.0	12.0	-4.0	-1.0
		Min	5	-14	-8	5	-14	-11	5	-14	-11
		Max	20	4	5	21	2	5	21	4	5

			Lur 40 - Lur Flex (N=146)			Pla - Lur Flex (N=141)			Lur Flex Total (N=287)		
Five-factor Marder Model	Visit	Statistic	Observed Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline	Observed Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline	Observed Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline
	LOCF	n	146	146	146	141	141	141	287	287	287
		DB Baseline Mean	16.3			16.3			16.3		
		OL Baseline Mean	13.5			14.2			13.8		
		Mean	12.6	-3.8	-0.9	12.7	-3.7	-1.5	12.6	-3.7	-1.2
		SD	3.18	2.87	2.34	3.39	3.13	2.71	3.29	3.00	2.54
		Median	13.0	-4.0	-1.0	13.0	-4.0	-1.0	13.0	-4.0	-1.0
		Min	5	-14	-8	5	-14	-11	5	-14	-11
		Max	22	4	5	29	10	9	29	10	9
Positive symptoms	DB Baseline	n	146			141			287		
		Mean	15.8			15.6			15.7		
		SD	2.45			2.31			2.38		
		Median	16.0			15.0			15.0		
		Min	10			10			10		
		Max	21			23			23		
	OL Baseline	n	146	146		141	141		287	287	
		DB Baseline Mean	15.8			15.6			15.7		
		Mean	11.3	-4.5		12.4	-3.1		11.9	-3.8	
		SD	3.30	3.09		3.42	3.06		3.40	3.14	
		Median	11.0	-4.0		12.0	-3.0		12.0	-4.0	
		Min	4	-14		5	-10		4	-14	
		Max	21	3		21	4		21	4	
	Week 12	n	123	123	123	119	119	119	242	242	242
		DB Baseline Mean	15.8			15.4			15.6		
		OL Baseline Mean	11.3			12.0			11.6		
		Mean	9.5	-6.3	-1.8	9.8	-5.6	-2.3	9.6	-6.0	-2.0
		SD	2.82	3.30	2.46	3.37	3.37	3.07	3.11	3.35	2.78
		Median	10.0	-6.0	-2.0	10.0	-6.0	-2.0	10.0	-6.0	-2.0

			Lur 40 - Lur Flex (N=146)			Pla - Lur Flex (N=141)			Lur Flex Total (N=287)		
Five-factor Marder Model	Visit	Statistic	Observed Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline	Observed Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline	Observed Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline
		Min	4	-15	-9	4	-14	-13	4	-15	-13
		Max	19	1	5	20	3	5	20	3	5
	LOCF	n	146	146	146	141	141	141	287	287	287
		DB Baseline Mean	15.8			15.6			15.7		
		OL Baseline Mean	11.3			12.4			11.9		
		Mean	9.8	-6.0	-1.5	10.3	-5.3	-2.1	10.1	-5.6	-1.8
		SD	3.28	3.45	2.58	3.74	3.73	3.13	3.52	3.60	2.87
		Median	10.0	-6.0	-2.0	10.0	-5.0	-2.0	10.0	-6.0	-2.0
		Min	4	-15	-9	4	-14	-13	4	-15	-13
		Max	26	6	7	21	5	5	26	6	7
Anxiety/ depression	DB Baseline	n	146			141			287		
		Mean	16.1			16.1			16.1		
		SD	3.22			3.45			3.33		
		Median	16.0			16.0			16.0		
		Min	8			8			8		
		Max	25			25			25		
	OL Baseline	n	146	146		141	141		287	287	
		DB Baseline Mean	16.1			16.1			16.1		
		Mean	11.7	-4.4		12.4	-3.7		12.0	-4.0	
		SD	3.46	3.22		3.54	3.45		3.51	3.35	
		Median	12.0	-5.0		12.0	-4.0		12.0	-4.0	
		Min	5	-13		6	-13		5	-13	
		Max	22	4		22	6		22	6	
	Week 12	n	123	123	123	119	119	119	242	242	242
		DB Baseline Mean	16.0			16.1			16.1		
		OL Baseline Mean	11.5			12.2			11.9		
		Mean	10.1	-5.9	-1.4	10.5	-5.6	-1.7	10.3	-5.8	-1.5

			Lur 40 - Lur Flex (N=146)			Pla - Lur Flex (N=141)			Lur Flex Total (N=287)		
Five-factor Marder Model	Visit	Statistic	Observed Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline	Observed Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline	Observed Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline
		SD	3.38	3.99	3.24	3.54	3.63	3.32	3.46	3.81	3.28
		Median	10.0	-5.0	-1.0	11.0	-6.0	-2.0	10.0	-6.0	-1.5
		Min	5	-17	-9	5	-13	-10	5	-17	-10
		Max	21	3	9	21	3	12	21	3	12
	LOCF	n	146	146	146	141	141	141	287	287	287
		DB Baseline Mean	16.1			16.1			16.1		
		OL Baseline Mean	11.7			12.4			12.0		
		Mean	10.6	-5.5	-1.1	10.9	-5.2	-1.5	10.8	-5.3	-1.3
		SD	3.73	4.14	3.25	3.88	3.97	3.47	3.80	4.05	3.36
		Median	10.5	-5.0	-1.0	11.0	-5.0	-1.0	11.0	-5.0	-1.0
		Min	5	-17	-9	5	-13	-10	5	-17	-10
		Max	26	8	9	25	10	12	26	10	12

Abbreviations: DB = Double-blind; LOCF = Last observation carried forward; Lur 40 = Double-blind Lurasidone 40 mg; Lur Flex = Open-label flexible Lurasidone; Max = Maximum; Min = Minimum; N = Number of subjects in open-label study; n = Number of subjects in analysis; OL = Open-label; PANSS = Positive and negative syndrome scale; Pla = Double-Blind Placebo; SD = Standard deviation.

Note: DB baseline is defined as the last non-missing measurement taken prior to or on the date of first dose of double-blind study medication. OL baseline is defined as the last non-missing measurement taken during the double-blind study. LOCF endpoint is defined as the last post-OL baseline assessment up to and including 7 days following the date of last dose of open-label study medication.

Source: Table 14.2.1.4.

60.3.5 CDSS 合計スコア

表 2.7.6 60-5　CDSS 合計スコアの DB 及び OL ベースラインからの変化量（ITT 集団）

		Lur 40 - Lur Flex (N=146)			Pla - Lur Flex (N=141)			Lur Flex Total (N=287)		
Visit	Statistic	Observed Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline	Observed Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline	Observed Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline
DB Baseline	n	146			140			286		
	Mean	4.1			4.2			4.1		
	SD	3.54			3.92			3.73		
	Median	3.0			3.0			3.0		
	Min	0			0			0		
	Max	15			16			16		
OL Baseline	n	146	146		141	140		287	286	
	DB Baseline Mean	4.1			4.2			4.1		
	Mean	2.3	-1.8		2.5	-1.7		2.4	-1.7	
	SD	2.77	2.91		2.94	3.11		2.85	3.01	
	Median	1.0	-1.0		2.0	-1.0		1.0	-1.0	
	Min	0	-12		0	-13		0	-13	
	Max	14	6		18	10		18	10	
Week 12	n	128	128	128	122	122	122	250	250	250
	DB Baseline Mean	3.9			4.2			4.0		
	OL Baseline Mean	2.1			2.4			2.2		
	Mean	1.9	-2.0	-0.2	1.8	-2.4	-0.6	1.8	-2.2	-0.4
	SD	2.73	3.46	2.47	2.66	3.47	1.86	2.70	3.46	2.20
	Median	1.0	-1.0	0.0	1.0	-1.5	0.0	1.0	-1.0	0.0
	Min	0	-11	-8	0	-12	-6	0	-12	-8
	Max	15	9	11	19	11	6	19	11	11
LOCF	n	144	144	144	136	136	136	280	280	280
	DB Baseline Mean	4.1			4.3			4.2		
	OL Baseline Mean	2.3			2.6			2.4		

		Lur 40 - Lur Flex (N=146)			Pla - Lur Flex (N=141)			Lur Flex Total (N=287)		
Visit	Statistic	Observed Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline	Observed Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline	Observed Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline
	Mean	2.0	-2.1	-0.2	2.0	-2.3	-0.6	2.0	-2.2	-0.4
	SD	2.80	3.49	2.40	2.89	3.48	2.09	2.84	3.48	2.25
	Median	1.0	-1.0	0.0	1.0	-2.0	0.0	1.0	-1.0	0.0
	Min	0	-11	-8	0	-12	-6	0	-12	-8
	Max	15	9	11	19	11	10	19	11	11

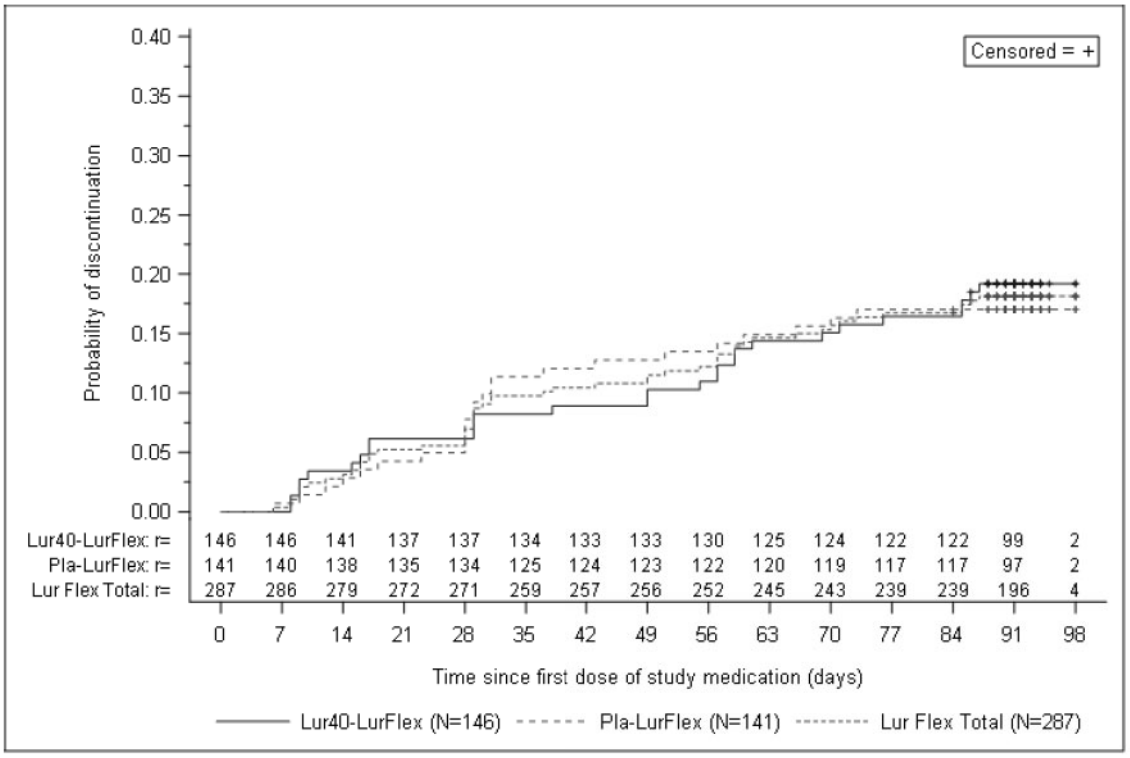
Abbreviations: DB = Double-blind; LOCF = Last observation carried forward; Lur 40 = Double-blind Lurasidone 40 mg; Lur Flex = Open-label flexible Lurasidone. Max = Maximum; Min = Minimum; N = Number of subjects in open-label study; n = Number of subjects in analysis; OL = Open-label; CDSS = Calgary depression scale for schizophrenia; Pla = Double-Blind Placebo; SD = Standard deviation.

Note: DB baseline is defined as the last non-missing measurement taken prior to or on the date of first dose of double-blind study medication. OL baseline is defined as the last non-missing measurement taken during the double-blind study. LOCF endpoint is defined as the last post-OL baseline assessment up to and including 7 days following the date of last dose of open-label study medication.

Source: Table 14.2.1.5.1.

60.3.6 ベースラインから投与中止までの期間

図 2.7.6 60-10　投与中止までの期間（Kaplan-Meier Plot、ITT 集団）



Abbreviations: Lur 40 = double-blind lurasidone 40 mg; Lur Flex = open-label flexible lurasidone; N = number of subjects in open-label study; n = number of subjects in analysis; OL = open-label; Pla = double-blind placebo; SD = standard deviation.

Source: Figure 14.2.1.6.2.

Reference: CSR Figure 10

60.4 その他の評価項目

表 2.7.6 60-6　Week 12 の EQ-5D-3L 効用値の DB 及び OL ベースラインからの変化量（ITT 集団）

		LUR40/LUR-FLEX (N = 146)			PBO/LUR-FLEX (N = 141)			Total LUR-FLEX (N = 287)		
		Obs Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline	Obs Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline	Obs Value	Change from DB Baseline	Change from OL Baseline
DB Baseline	n	146			141			287		
	Mean	0.7974			0.8246			0.8108		
	SD	0.18399			0.16859			0.17681		
	Median	0.8250			0.8790			0.8480		
	Min	0.118			-0.062			-0.062		
	Max	1.000			1.000			1.000		
OL Baseline	n	146	146		141	141		287	287	
	Mean	0.8746	0.0772		0.8851	0.0604		0.8797	0.0690	
	SD	0.13099	0.17831		0.14277	0.17911		0.13677	0.17859	
	Median	0.8970	0.0540		0.9050	0.0260		0.9050	0.0520	
	Min	0.307	-0.693		0.209	-0.791		0.209	-0.791	
	Max	1.000	0.760		1.000	1.062		1.000	1.062	
Week 12	n	138	138	138	133	133	133	271	271	271
	Mean	0.9024	0.1047	0.0259	0.9089	0.0896	0.0298	0.9056	0.0973	0.0278
	SD	0.14529	0.18672	0.13257	0.13895	0.19471	0.14951	0.14212	0.19048	0.14089
	Median	1.0000	0.0875	0.0000	1.0000	0.0800	0.0000	1.0000	0.0800	0.0000
	Min	0.136	-0.295	-0.520	0.255	-0.678	-0.670	0.136	-0.678	-0.670
	Max	1.000	0.869	0.526	1.000	0.830	0.791	1.000	0.869	0.791

Abbreviations: DB = double-blind; EQ-5D-3L = Euroqol-5 Dimensions-3 Levels; ITT = Intent-to-Treat; LUR40 = double-blind lurasidone 40 mg; LUR-FLEX = open-label flexible lurasidone; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in open-label study; n = number of subjects in analysis; Obs = observed; OL = open-label; PBO = double-blind placebo; SD = standard deviation.

Note: Double-blind Baseline was defined as the last nonmissing measurement taken prior to or on the date of first dose of DB study drug. Open-label Baseline was defined as the last nonmissing measurement taken during the DB study.

Source: Table 14.2.2.1.

Reference: CSR Table 15

60.5 安全性評価項目

60.5.1 有害事象

表 2.7.6 60-7 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	Lurasidone 40 mg LUR-FLEX N = 148		Placebo LUR-FLEX N = 141		Total LUR-FLEX N = 289	
	Number of Subjects (%)	Number of Events	Number of Subjects (%)	Number of Events	Number of Subjects (%)	Number of Events
Any TEAE	73 (49.3)	165	73 (51.8)	189	146 (50.5)	354
Any extrapyramidal TEAE	11 (7.4)	12	17 (12.1)	23	28 (9.7)	35
Any hyperglycaemia/new onset diabetes mellitus TEAE	11 (7.4)	14	6 (4.3)	8	17 (5.9)	22
Any dyslipidaemia TEAE	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	2 (0.7)	2
Any weight gain TEAE	5 (3.4)	5	3 (2.1)	3	8 (2.8)	8
Any hypersensitivity TEAE	7 (4.7)	10	5 (3.5)	6	12 (4.2)	16
Any serious TEAE	6 (4.1)	6	8 (5.7)	9	14 (4.8)	15
Any TEAE leading to discontinuation of study medication[a]	8 (5.4)	8	10 (7.1)	10	18 (6.2)	18
Any TEAE leading to death	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; CRF = case report form; LUR-FLEX = open-label flexible lurasidone; 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 1 category. Percentages were based on the number of subjects in the Safety population in that treatment group. Treatment-emergent AEs were defined as AEs that started on or after the date of first dose of open-label study medication.

Source: Table 14.3.1.1.1.

Reference: CSR Table 18.

[a] Action taken with study medication was "drug withdrawn" on the AE CRF page. Subject 067214003 presented a schizophrenia aggravated AE leading to treatment discontinuation but study discontinuation reason was reported as “withdrawal by subject” in subject disposition.

表 2.7.6 60-8 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					
	Lur 40 - Lur Flex (N=148)		Pla - Lur Flex (N=141)		Lur Flex Total (N=289)	
System Organ Class / Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Number of subjects with any TEAE	73 (49.3)	165	73 (51.8)	189	146 (50.5)	354
心臓障害	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	2 (0.7)	2
左室肥大	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
動悸	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1

	Treatment Group					
	Lur 40 - Lur Flex (N=148)		Pla - Lur Flex (N=141)		Lur Flex Total (N=289)	
System Organ Class / Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
内分泌障害	3 (2.0)	3	3 (2.1)	4	6 (2.1)	7
高プロラクチン血症	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2	3 (1.0)	3
甲状腺腫	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	2 (0.7)	2
甲状腺機能低下症	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
中毒性甲状腺腫	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
眼障害	2(1.4)	2	2 (1.4)	2	4 (1.4)	4
眼精疲労	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
眼球回転発作	1(0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
睫毛乱生	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
霧視	1(0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
胃腸障害	14 (9.5)	29	18 (12.8)	34	32 (11.1)	63
悪心	4 (2.7)	4	8 (5.7)	8	12 (4.2)	12
便秘	5 (3.4)	15	6 (4.3)	9	11 (3.8)	24
腹部不快感	2 (1.4)	2	3 (2.1)	3	5 (1.7)	5
嘔吐	1 (0.7)	1	3 (2.1)	3	4 (1.4)	4
上腹部痛	2 (1.4)	2	1 (0.7)	2	3 (1.0)	4
下腹部痛	2 (1.4)	2	0	0	2 (0.7)	2
口内炎	0	0	2 (1.4)	2	2 (0.7)	2
腹部膨満	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
腹痛	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
下痢	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
口内乾燥	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
消化不良	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
硬便	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
排便回数増加	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
血便排泄	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
歯痛	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1

	Treatment Group					
	Lur 40 - Lur Flex (N=148)		Pla - Lur Flex (N=141)		Lur Flex Total (N=289)	
System Organ Class / Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	6 (4.3)	6	6 (2.1)	6
無力症	0	0	2 (1.4)	2	2 (0.7)	2
高熱	0	0	2 (1.4)	2	2 (0.7)	2
疼痛	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
口渇	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
免疫系障害	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
アトピー	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
感染症および寄生虫症	17 (11.5)	21	18 (12.8)	22	35 (12.1)	43
鼻咽頭炎	6 (4.1)	6	11 (7.8)	13	17 (5.9)	19
鼻炎	0	0	3 (2.1)	3	3 (1.0)	3
上気道感染	2 (1.4)	2	0	0	2 (0.7)	2
尿路感染	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	2 (0.7)	2
口角口唇炎	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
細菌性食中毒	1 (0.7)	6	0	0	1 (0.3)	1
細菌感染	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
気管支炎	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
毛包炎	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
せつ	0	0	1 (0.7)	2	1 (0.3)	2
インフルエンザ	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
外耳炎	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
歯髄炎	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
ウイルス性気道感染	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
足部白癬	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
扁桃炎	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
気管炎	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
トリコフィトン感染症	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
ウイルス性上気道感染	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
外陰部炎	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
傷害、中毒および処置合併症	3 (2.0)	3	3 (2.1)	4	6 (2.1)	7

	Treatment Group					
	Lur 40 - Lur Flex (N=148)		Pla - Lur Flex (N=141)		Lur Flex Total (N=289)	
System Organ Class / Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
皮膚擦過傷	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	2 (0.7)	2
節足動物刺傷	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
挫傷	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
擦過傷	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
眼挫傷	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
創傷	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
臨床検査	21 (14.2)	25	17 (12.1)	21	38 (13.1)	46
血中プロラクチン増加	8 (5.4)	8	3 (2.1)	3	11 (3.8)	11
心電図 QT 延長	2 (1.4)	3	3 (2.1)	3	5 (1.7)	6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.4)	2	2 (1.4)	2	4 (1.4)	4
体重増加	4 (2.7)	4	0	0	4 (1.4)	4
血中ブドウ糖増加	3 (2.0)	4	0	0	3 (1.0)	4
体重減少	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	2 (0.7)	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
血中カリウム増加	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
血圧上昇	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
尿中血陽性	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
体温上昇	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
心電図 PR 短縮	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
グリコヘモグロビン増加	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
好中球数減少	0	0	1 (0.7)	2	1 (0.3)	2
好中球数増加	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
尿中蛋白陽性	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
甲状腺機能検査異常	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
遊離サイロキシン増加	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
代謝および栄養障害	6 (4.1)	7	6 (4.3)	7	12 (4.2)	14
食欲減退	3 (2.0)	3	1 (0.7)	1	4 (1.4)	4
食欲亢進	1 (0.7)	1	3 (2.1)	3	4 (1.4)	4

	Treatment Group					
	Lur 40 - Lur Flex (N=148)		Pla - Lur Flex (N=141)		Lur Flex Total (N=289)	
System Organ Class / Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
高血糖	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	2 (0.7)	2
多飲症	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	2 (0.7)	2
脂質異常症	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
高トリグリセリド血症	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.7)	4	10 (7.1)	10	14 (4.8)	14
背部痛	2 (1.4)	2	4 (2.8)	4	6 (2.1)	6
筋力低下	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1	3 (1.0)	3
筋骨格硬直	0	0	2 (1.4)	2	2 (0.7)	2
筋肉痛	0	0	2 (1.4)	2	2 (0.7)	2
四肢痛	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
神経系障害	22 (14.9)	24	17 (12.1)	27	39 (13.5)	51
アカシジア	7 (4.7)	7	12 (8.5)	13	19 (6.6)	20
頭痛	8 (5.4)	8	3 (2.1)	3	11 (3.8)	11
パーキンソニズム	2 (1.4)	2	4 (2.8)	6	6 (2.1)	8
傾眠	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2	3 (1.0)	3
振戦	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	2 (0.7)	2
浮動性めまい	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
体位性めまい	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
構語障害	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
ジスキネジア	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
ジストニア	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
過眠症	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
意識消失	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
精神障害	23 (15.5)	27	26 (18.4)	36	49 (17.0)	63
統合失調症	7 (4.7)	7	9 (6.4)	11	16 (5.5)	18
不眠症	7 (4.7)	7	6 (4.3)	7	13 (4.5)	14
不安	5 (3.4)	5	4 (2.8)	4	9 (3.1)	9
激越	2 (1.4)	2	3 (2.1)	3	5 (1.7)	5
易刺激性	0	0	3 (2.1)	3	3 (1.0)	3

	Treatment Group					
	Lur 40 - Lur Flex (N=148)		Pla - Lur Flex (N=141)		Lur Flex Total (N=289)	
System Organ Class / Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
リビドー減退	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	2 (0.7)	2
自殺念慮	2 (1.4)	3	0	0	2 (0.7)	3
攻撃性	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
現実感消失	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
幻覚	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
敵意	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
衝動行為	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
故意の自傷行為	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
精神病性障害	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
自殺企図	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
早朝覚醒型不眠症	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
腎および尿路障害	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
腎結石症	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
生殖系および乳房障害	0	0	2 (1.4)	2	2 (0.7)	2
乳汁漏出症	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
不規則月経	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (4.1)	7	4 (2.8)	5	10 (3.5)	12
咳嗽	4 (2.7)	4	2 (1.4)	2	6 (2.1)	6
口腔咽頭痛	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	2 (0.7)	2
鼻漏	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	2 (0.7)	2
喉頭痛	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
アレルギー性鼻炎	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
皮膚および皮下組織障害	6 (4.1)	9	8 (5.7)	8	14 (4.8)	17
そう痒症	3 (2.0)	3	1 (0.7)	1	4 (1.4)	4
蕁麻疹	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1	3 (1.0)	3
脱毛症	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
血管浮腫	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
皮膚炎	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1

	Treatment Group					
	Lur 40 - Lur Flex (N=148)		Pla - Lur Flex (N=141)		Lur Flex Total (N=289)	
System Organ Class / Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
アレルギー性皮膚炎	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
接触皮膚炎	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
皮膚乾燥	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
多汗症	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
間擦疹	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
丘疹	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
全身性そう痒症	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.3)	1
血管障害	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1
内出血	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.3)	1

Note: Lur 40 = Double-blind Lurasidone 40 mg. Lur Flex = Open-label flexible Lurasidone. m = Number of events. N = Number of subjects in open-label study. n = Number of subjects in analysis. Pla = Double-blind Placebo. TEAE = Treatment-emergent adverse event.

SOC are presented alphabetically and preferred term are presented by decreasing frequency in the total 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 open-label study medication.

Reference: Table 14.3.1.2

60.5.2 死亡、重篤な有害事象

表 2.7.6 60-9　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 Discontinua-tion	Severity/ Causality[c]	Outcome [d]/ Action Taken[e]	Frequency	Concomitant or Additional Treatment Given
Lur 40 – Lur Flex	[redacted]	4[redacted]/ F/ Japan	精神障害/ 統合失調症/ SCHIZOPHRENIA AGGRAVATED *	[redacted] (76)/ Ongoing	No	Mild/ Not Related	NRD/ DW	Continuous	Yes
	[redacted]	2[redacted]/ F/ Japan	精神障害/ 統合失調症/ SCHIZOPHRENIA AGGRAVATED *	[redacted] (1)/ 85	No	Severe/ Probable	RD/ NA	Continuous	No
	[redacted]	5[redacted]/ M/ Japan	精神障害/ 統合失調症/ SCHIZOPHRENIA AGGRAVATED *	[redacted] (68)/ Ongoing	Yes	Severe/ Not Related	NRD/ DW	Continuous	Yes
	[redacted]	4[redacted]/ F/ Japan	精神障害/ 不安/ EMOTIONALLY ANXIETY *	[redacted] (15)/ 2	Yes	Mild/ Not Related	RD/ DW	Once	Yes
	[redacted]	4[redacted]/ M/ Ukraine	精神障害/ 統合失調症/ EXACERBATION OF SCHIZOPHRENIA *	[redacted] (8)/ Ongoing	Yes	Severe/ Definite	RG/ DW	Once	Yes
	[redacted]	3[redacted]/ M/ Ukraine	精神障害/ 統合失調症/ EXACERBATION OF SCHIZOPHRENIA *	[redacted] (7)/ Ongoing	Yes	Mild/ Possible	NRD/ DW	Once	No

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 Discontinua-tion	Severity/ Causality[c]	Outcome [d]/ Action Taken[e]	Frequency	Concomitant or Additional Treatment Given
Pla - Lur Flex	[redacted]	2[redacted]/ M/ Japan	精神障害/ 衝動行為/ INPULSIVE BEHAVIOUR *	[redacted] (26)/ Ongoing	Yes	Severe/ Definite	NRD/ DW	Intermittent	No
	[redacted]	3[redacted]/ F/ Japan	精神障害/ 統合失調症/ AGGRAVATION OF SCHIZOPHRENIA *	[redacted] (69)/ 10	Yes	Moderate/ Possible	RD/ DW	Continuous	Yes
			精神障害/ 自殺企図/ SUICIDE ATTEMPT *	[redacted] (72)/ 7	No	Moderate/ Possible	RD/ NA	Once	No
	[redacted]	4[redacted]/ F/ Japan	精神障害/ 統合失調症/ WORSENING SCHIZOPHRENIA *	[redacted] (64)/ Ongoing	No	Severe/ Probable	NRD/ DNC	Continuous	No
	[redacted]	5[redacted]/ F/ Japan	精神障害/ 統合失調症/ SCHIZOPHRENIA AGGRAVATED *	[redacted] (71)/ Ongoing	No	Severe/ Not Related	NRD/ DOS	Continuous	No
	[redacted]	3[redacted]/ M/ Romania	精神障害/ 統合失調症/ WORSENING OF SCHIZOPHRENIA *	[redacted] (57)/ Ongoing	Yes	Severe/ Not Related	NRD/ DW	Continuous	Yes
	[redacted]	4[redacted]/ M/ Russian Federation	精神障害/ 統合失調症/ WORSENING OF SCHIZOPHRENIA *	[redacted] (14)/ Ongoing	Yes	Severe/ Possible	UNK/ DW	Continuous	Yes

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 Discontinua-tion	Severity/ Causality[c]	Outcome [d]/ Action Taken[e]	Frequency	Concomitant or Additional Treatment Given
	[redacted]	2[redacted]/ M/ Ukraine	精神障害/ 統合失調症/ SCHIZOPHRENIA EXACERBATION *	[redacted] (23)/ Ongoing	Yes	Severe/ Definite	NRD/ DW	Once	Yes
	[redacted]	3[redacted]/ F/ Ukraine	精神障害/ 統合失調症/ SCHIZOPHRENIA WORSENING *	[redacted] (48)/ Ongoing	Yes	Severe/ Not Related	NRD/ DW	Continuous	Yes

Note: AE = Adverse event. Lur 40 = Double-blind Lurasidone 40 mg. Lur Flex = Open-label flexible Lurasidone. Pla = Double-Blind Placebo.

[a] Age at screening for double-blind study.

[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) are defined as AEs that started on or after the date of first dose of open-label study medication.

Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.

Subject 067214003 presented a Schizophrenia aggravated adverse event leading to treatment discontinuation but study discontinuation reason was reported as Withdrawal by Subject in Disposition.

Reference: Table 14.3.1.8.2

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。

61. 中国単回投与試験（SAD-CN002）

海外参考資料 5.3.3.1.08

61.1 試験方法

健康中国人被験者にルラシドン 20、40、80 mg 又はプラセボを単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を評価する試験を実施した。

61.2 治験対象被験者

合計 37 名が組み入れられ、ルラシドンの 3 用量（20 mg 群 8 名、40 mg 群 8 名、80 mg 群 12 名）又はプラセボ投与（9 名）のいずれかに割り付けられた。37 名すべてが安全性解析対象集団となり、37 名中ルラシドンを投与された 28 名が薬物動態解析集団となった。

61.3 薬物動態

ルラシドンの単回投与後、ルラシドンの血中濃度は速やかに増加して最高濃度に達し、t_{max} はルラシドンのいずれの投与量でも 1～3 時間であった。t_{max} に達した後、ルラシドン濃度は 2 相性に消失し、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 18.1～25.5 時間であった。各評価時点での平均濃度は投与量の増加に伴って増加した。代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の血清中濃度の推移はルラシドンと同様の傾向を示した。

C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値はそれぞれルラシドン 20 mg で 32.9 ng/mL 及び 90.3 ng·hr/mL、40 mg で 50.9 ng/mL 及び 151 ng·hr/mL、80 mg で 113 ng/mL 及び 322 ng·hr/mL であった。C_{max} 及び AUC_{0-24} は概ね用量に比例して増加した。被験者間のばらつき（GCV%）は C_{max} では 29.6%～39.5%、AUC_{0-24} では 26.3%～34.8%であった。代謝物（ID-14283、ID-14326 及び ID-11614）でも同様の用量比例関係と被験者間のばらつきが認められた。

CL/F の幾何平均値は 187～231 L/h、Vz/F の幾何平均値は 5523～6887 L であり、ルラシドンは比較的高い全身クリアランスと組織移行性を示した。

C_{max}、AUC_{0-24}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ のルラシドンに対する各代謝物の比はいずれの投与量でも同様であった。

ルラシドンの C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、及び AUC_{0-t} は用量依存的で投与量の増加に伴って増加した。

61.4 安全性

61.4.1 有害事象

有害事象を発現したのは 20 mg 群で 5 名（62.5%）、40 mg 群で 7 名（87.5%）、80 mg 群で 12 名（100.0%）であった。有害事象の発現割合は投与量の増加に伴い高くなった。

すべての有害事象が軽度と判定された。治験期間中、死亡、重度の有害事象、重篤な有害事象は発現しなかった。有害事象による投与の中止もなかった。ルラシドン群での主な有害事象は傾眠（23 名）及び血中プロラクチン増加（12 名）であった。

61.4.2 安全性に関連する他の観察項目

ルラシドン群でバイタルサイン、心電図、診察で臨床的に問題となる事象はなかった。臨床的に重要な臨床検査値異常として、血中プロラクチン増加及び白血球数減少（いずれも治験薬との因果関係は多分関連なし）が認められた。

62. 中国反復投与試験（MD-CN003）

参考資料 5.3.3.1.09

62.1 試験方法

健康中国人被験者にルラシドン 40 mg 又はプラセボを反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を評価する試験を実施した。1 日目にルラシドン又はプラセボを投与し、4 日目から 8 日目にルラシドン又はプラセボを 1 日 1 回投与した。

62.2 治験対象被験者

14 名が組み入れられ、ルラシドン 40 mg 投与（n=10）又はプラセボ投与（n=4）にランダムに割り付けられた。14 名すべてが安全性解析対象集団となり、ルラシドンを投与された 10 名が薬物動態解析集団となった。

62.3 薬物動態

ルラシドンの平均血清濃度推移は 1 日目と 8 日目で同様であった。1 日目及び 8 日目の代謝物 ID-14283、ID-14326 及び ID-11614 の 血清濃度推移はルラシドンと同様の傾向を示した。

ルラシドンは 1 日目及び 8 日目の投与 1～4 時間後に C_{max} に達した。1 日目及び 8 日目のルラシドンの C_{max} 及び AUC_{0-24}（幾何平均値）はそれぞれ 50.2 ng/mL 及び 48.5 ng/mL、152 ng·hr/mL 及び 190 ng·hr/mL であった。

平均 Cτ からルラシドンは 5 日間の投与で定常状態に達すると推定された。ルラシドンの平均 $t_{1/2}$ は 1 日目で 19.3 時間、8 日目の定常状態で 34.9 時間であった。1 日目の CL/F は 223 L/h、Vz/F は 6198 L であった。8 日目の CL_{ss}/F は 211L/h、Vz_{ss}/F は 10618 L であった。

3 つの代謝物のうち、ID-14283 はルラシドンに対する C_{max} 及び AUC_{0-24} の割合が最も高かった。ID-14283 は投与後速やかに血清中に検出され、ルラシドンよりも短い $t_{1/2}$ で減少した（1 日目 9.02 時間、8 日目 16.7 時間）。他の代謝物 ID-14326 及び ID-11614 のルラシドンに対する割合は ID-14283 より低かった。

ルラシドン 40 mg の反復投与後、C_{max} 及び AUC_{0-t} の蓄積率、並びにルラシドンの線形係数はそれぞれ 0.94、1.25 及び 1.06 であった。それらは理論累積係数の 1.76 より低く、反復投与後に想定外の蓄積がないことを示している。

62.4 安全性

62.4.1 有害事象

有害事象はルラシドン 40 mg 群の 10 名すべて（100%）に合計 71 件発現した。

すべての有害事象が軽度と判定された。治験期間中、死亡、重度の有害事象及び重篤な有害事象は発現しなかった。有害事象による投与の中止もなかった。ルラシドン群での主な有害事象は傾眠（10 名）、血中プロラクチン増加及び落ち着きのなさ（各 6 名）であった。

62.4.2 安全性に関連する他の観察項目

ルラシドン群でバイタルサイン、心電図、診察で臨床的に問題となる事象はなかった。臨床的に重要な臨床検査値異常として、血中プロラクチン増加及び血中ビリルビン増加が認められた。

63. 中国 P3 試験（P3-CN004）

参考資料 5.3.5.1.18-S

63.1 試験方法

本治験は、中国での統合失調症の被験者を対象としたリスペリドンに対するルラシドンの 6 週間投与による有効性及び安全性を評価するためのランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、用量調節、非劣性、多施設共同試験であった。

63.2 治験対象被験者

安全性解析対象集団 385 名の内訳は、6 週間のルラシドンの可変用量（40 又は 80 mg/日）投与が 194 名、リスペリドンの可変用量（2、4 又は 6 mg/日）が 191 名であった。リスペリドン群の 1 名が DSM-IV-TR の診断基準を満たさなかったため ITT 集団から除外され、ITT 集団は 384 名（ルラシドン群 194 名、リスペリドン群 190 名）となった。

63.3 有効性

主要評価項目の解析 ITT 集団の MMRM 解析による、6 週目の PANSS 合計スコアのベースラインからの平均変化量の結果、ルラシドンのリスペリドンに対する非劣性が確立された。すなわち、調整後のベースラインからの平均変化量は、ルラシドン群で−31.2 ［標準誤差（SE）: 0.99］、リスペリドン群で−34.9（SE: 1.00）、群間差 3.7（95% CI ; 1.0～6.3）であった。これは事前に定義した非劣性マージン上限の 7 を下回っており、ルラシドンのリスペリドンに対する非劣性が証明された。

63.4 安全性

63.4.1 有害事象

1 つ以上の有害事象がみられた被験者の割合は、リスペリドン群（160/191; 83.8%）がルラシドン群（134/194; 69.1 %）より高かった。詳細を以下に示す。

ルラシドン群での重篤な有害事象は 1 名（手の骨折）のみで、治験薬と関連しないと判断された。試験期間中、死亡はなかった。

表 2.7.6 63-1　有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	Lurasidone (N = 194)		**Risperidone (N = 191)**	
	n (%)	**event**	**n (%)**	**event**
Subjects with Any TEAE	134 (69.1)	320	160 (83.8)	486
Leading to Death	0	0	0	0
Leading to Treatment Discontinuation	4 (2.1)	4	9 (4.7)	10
Serious	1 (0.5)	1	0	0
Related to EPS[a]	51 (26.3)	55	88 (46.1)	113
Related to EPS excluding Akathisia[a]	41 (21.1)	41	77 (40.3)	82
Metabolic[a]	5 (2.6)	5	13 (6.8)	14
Subjects with Any Treatment-related TEAE[b]	90 (46.4)	152	137 (71.7)	290
Leading to Death	0	0	0	0
Leading to Treatment Discontinuation	2 (1.0)	2	5 (2.6)	6
Serious	0	0	0	0

Abbreviations: EPS = extrapyramidal symptoms; n/N = number; TEAE = treatment-emergent adverse event.
n and % are number and percentage of subjects with at least one of the events. The denominator for percentages is the number of subjects in the Safety Population for each treatment group. Event is number of events.
[a] Treatment-emergent adverse events (AE)s related to to EPS and metabolic TEAEs were determined by medical review of preferred terms prior to study unblinding.
[b] Included are AEs considered related or possibly related to treatment.
Source: CSR Table 12-3

表 2.7.6 63-2　主な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）

System Organ Class Preferred Term	Lurasidone (N = 194) n (%)	Risperidone (N = 191) n (%)
Subjects with Any TEAE	134 (69.1)	160 (83.8)
神経系障害	56 (28.9)	97 (50.8)
錐体外路障害	33 (17.0)	73 (38.2)
アカシジア	14 (7.2)	26 (13.6)
浮動性めまい	5 (2.6)	8 (4.2)
睡眠の質低下	3 (1.5)	7 (3.7)
筋緊張亢進	2 (1.0)	6 (3.1)
精神障害	46 (23.7)	41 (21.5)
不眠症	19 (9.8)	19 (9.9)
不安	12 (6.2)	12 (6.3)
初期不眠症	7 (3.6)	6 (3.1)
激越	5 (2.6)	3 (1.6)
感情不安定	4 (2.1)	1 (0.5)
胃腸障害	43 (22.2)	45 (23.6)
便秘	25 (12.9)	28 (14.7)
悪心	7 (3.6)	4 (2.1)
嘔吐	6 (3.1)	3 (1.6)
下痢	5 (2.6)	5 (2.6)

System Organ Class Preferred Term	Lurasidone (N = 194) n (%)	Risperidone (N = 191) n (%)
感染症および寄生虫症	34 (17.5)	46 (24.1)
鼻咽頭炎	19 (9.8)	28 (14.7)
上気道感染	10 (5.2)	16 (8.4)
臨床検査	21 (10.8)	50 (26.2)
血中プロラクチン増加	6 (3.1)	27 (14.1)
トランスアミナーゼ上昇	2 (1.0)	6 (3.1)
体重増加	1 (0.5)	10 (5.2)
心臓障害	16 (8.2)	20 (10.5)
洞性徐脈	7 (3.6)	4 (2.1)
洞性頻脈	2 (1.0)	7 (3.7)
頻脈	1 (0.5)	5 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (5.2)	7 (3.7)
無力症	3 (1.5)	5 (2.6)
肝胆道系障害	8 (4.1)	6 (3.1)
肝機能異常	8 (4.1)	6 (3.1)
眼障害	3 (1.5)	8 (4.2)
霧視	1 (0.5)	4 (2.1)
代謝および栄養障害	3 (1.5))	10 (5.2)
食欲減退	1 (0.5)	4 (2.1)
血液およびリンパ系障害	2 (1.0)	4 (2.1)
貧血	2 (1.0)	4 (2.1)
内分泌障害	1 (0.5)	6 (3.1)
高プロラクチン血症	1 (0.5)	6 (3.1)

Abbreviations: n/N = number; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
The denominator for percentages is the number of subjects in the Safety Population for each treatment group.
This table contains counts of subjects. If a subject experienced more than one episode of an adverse event, the subject is counted only once within a preferred term. If a subject experienced more than one adverse event within a system organ class, the subject is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 16.1 was used for coding.
System organ class and preferred terms are sorted in descending order of frequency based on the lurasidone group.
TEAEs by System Organ Class and Preferred Term reported in at least 2% of the subjects in either treatment group are presented.
Source: CSR Table 12-4

63.4.2 安全性に関連する他の関連項目

臨床検査値における最も大きな変動は血清プロラクチンでみられ、両群において増加した。血清プロラクチンのベーラインからの平均増加量はルラシドン群で 3.46 ng/mL （SD: 30.61）、リスペリドン群で 60.36 ng/mL （SD: 65.27）であった。リスペリドン群では血清プロラクチンの著明な異常増加（ULN の 5 倍以上）が 6 週目（LOCF）で 18.7%にみられたが、ルラシドン群ではみられなかった。

絶食時血糖及び随時血糖のベースラインからの増加の発現割合は、リスペリドン群［それぞれ、1.1 mg/dL（SD: 15.53）及び 1.0 mg/dL（SD: 15.43）］がルラシドン群［それぞれ、

-0.3 mg/dL（SD: 23.33）及び-0.3 mg/dL（SD: 23.06）］より高かった。それ以外の臨床検査パラメータに大きな変動又は群間差はなかった。

ECG では、治療群内におけるベースラインから 6 週目（LOCF）の変化、及び治療群間に臨床的に意味ある差はみられなかった。

64. 海外 Extended Use 試験（P3E-G298）

参考資料 5.3.5.2.12-S

64.1 概要

治験の標題：

ルラシドン先行試験を完了した患者を対象にしたルラシドンの漸増漸減非盲検長期継続試験

実施医療機関：

48 実施医療機関（カナダ 1 施設、コロンビア 3 施設、チェコ共和国 5 施設、フランス 2 施設、インド 11 施設、リトアニア 2 施設、ルーマニア 2 施設、ロシア連邦 5 施設、セルビア 3 施設、スロバキア 6 施設、南アフリカ 4 施設、ウクライナ 4 施設）

開発の相：

第 3 相

治験の目的：

ルラシドン先行試験（継続長期試験）を完了した患者を対象にルラシドンの長期安全性、忍容性及び有効性を評価する。

治験方法：

本試験は、ルラシドン先行試験（D1050256 試験；双極 I 型障害患者対象、D1050307 試験；統合失調症患者対象）を完了し、ルラシドン継続によりベネフィットを得る可能性のある被験者を対象にルラシドンの安全性、忍容性及び有効性を評価するためにデザインされた非盲検継続試験であった。組入れ基準を満たした被験者は、ルラシドン先行試験完了直後（又は 14 日以内）、本試験に移行することとした。治験実施医療機関が本試験を開始する前に先行試験を完了した被験者は、完了後 3 ヵ月まで本試験に参加できることとした。

本試験は、ルラシドンが承認されていない国で実施された。本試験への適格性は、治験責任医師の判断を基にした。インフォームドコンセントは、治験手順が実施される前に全被験者から取得した。先行試験を中止した被験者は、理由を問わず、本試験に組入れ不可とした。

組入れ基準を満たした被験者に用量 20、40、60 又は 80 mg/日のルラシドンを投与する計画であった。ルラシドンの用量は、臨床的に適宜、有効性及び忍容性を最適化するために visit 時又は visit 間に漸増漸減した。被験者は、ルラシドン先行試験の投与レジメン（例、夕方又は朝に食事とともに服用）を継続するよう指示を受けた。被験者のルラシドンの用量レジメンは、治験責任医師の判断に基づき変更できた。治験責任医師の判断に基づき、被験者は、各 visit 時に 3 ヵ月分までの治験薬を交付されることになっていた。

被験者は、ルラシドン先行試験の最終 visit（追跡調査 visit を除く）中に適格性の評価を受けた。組入れ基準を満たした被験者は、ルラシドン先行試験完了直後、本試験に移行できた。先行試験の最終 visit に本試験に移行した被験者は、先行試験の最終 visit のデータを本試験のベースラインとしたが、臨床検査及び Clinical Global Impression, Severity of Illness（CGI-S）は本試験のために実施することとした。先行試験の最終 visit 以外の日に本試験に移行し

た被験者は、新規にベースライン visit を実施し、ベースライン visit の評価スケジュールに記載された全ての評価を実施することとした。

治験責任医師が被験者を適格と判断し、被験者が全組入れ基準を満たした場合、ベースライン visit 時に治験薬を交付した。全被験者の visit は、18 ヵ月まで 3 ヵ月毎（治療フェーズ）に実施した。本試験を完了又は中止した被験者は、治験責任医師による適切なフォローアップ治療を受けた。

前治療及び併用薬：

被験者は治験期間を通じて、承認済みのすべてのベンゾジアゼピン系、気分安定薬（例、リチウム、バルプロ酸及びラモトリギン）、抗コリン薬（例、プロプラノロール）又は抗うつ薬が使用可能であった。ただし、これらの薬剤は添付文書に記載の推奨事項及び通常の医療行為に適合する方法で治験責任医師の判断に基づき使用可とした。運動障害治療に使用される薬剤の予防投与は禁止した。他の併用薬は使用可能であった。MAO 阻害薬の使用及び抗精神病薬（ルラシドンを除く）の追加は禁止した。

併用薬は、治験責任医師の判断により臨床的に必要な場合に慎重に用いることとした。

強力な CYP3A4 阻害薬又は誘導薬の併用は禁止した。

各 visit でロラゼパム、エスゾピクロン、テマゼパム、ゾルピデム CR 又はゾルピデム（又は相当するベンゾジアゼピン）の最終投与日時を記録した。被験者には、予定された治験の評価の 8 時間以内はこれらの薬剤の使用を回避するよう促した。

被験者数（計画時及び解析時）：

被験者数は、本試験の有効性・安全性評価が検定又は統計学的考察に基づいていないため、特定しなかった。ルラシドン先行試験を完了し、全適格基準を満たした被験者全員の登録が可能であった。

計 162 名の被験者が本試験に登録し、40 名（24.7%）が完了した（注：治験依頼者の都合により本試験を早期に中止した）。計 162 名の被験者を安全性解析対象集団とした。計 95 名の被験者は、治験中止時に投与継続中であった。

対象疾患及び組入れ基準：

ベースラインで以下の選択基準を満たし、除外基準に合致しない患者を組み入れた。

選択基準：

1) 本試験への参加に関する同意を文書で本人又は代諾者から得られた患者。年齢 18 歳未満の患者は、口頭による承諾も必要とした。
2) ルラシドン先行試験完了直後（又は 14 日以内）、本試験に登録できる患者。治験実施医療機関が本試験を開始する前にルラシドン先行試験を完了した被験者は、完了後 3 ヵ月まで本試験に参加できることとした。
3) 非盲検下でルラシドンの投与を受ける長期臨床試験への参加が適切で試験計画を遵守できると治験責任医師によって判断された患者。
4) ルラシドンの継続治療によりベネフィットを得る可能性があると治験責任医師によって判断された患者。

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

除外基準：

1) 殺人又は自殺行為の差し迫ったリスクがあると治験責任医師によって判断された患者。
2) 治験期間中に強力な CYP3A4 阻害薬又は誘導薬の投与を要する患者。
3) ルラシドンが承認されている国に居住している患者。
4) 妊娠中若しくは授乳中又は治験予定期間中に妊娠を計画している患者。
5) Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）の「自殺念慮」項目 4 又は 5 に「はい」と回答した患者。
6) 他の治験又は製造販売後臨床試験に参加中である患者。

被験薬、対照薬、投与量及び投与方法：

被験薬：ルラシドン 20、40、60 又は 80 mg/日を食事と共に経口投与した。初回用量は、医学的判断及びルラシドン先行試験の用量又は最終投与量を基に治験責任医師が決定した。ルラシドンは、20 又は 40 mg 錠入りのボトルで提供した。

対照薬：該当なし

解析方法：

安全性解析対象集団は、少なくとも 1 用量の治験薬を投与された全被験者からなる集団とした。

安全性の解析：

安全性解析対象集団での有害事象（AE)、治療下で発現した AE（TEAE）及び重篤な有害事象（SAE）の発現割合を、有害事象（又は SAE）別の発現被験者数及び発現割合で要約した。中止に至った AE は、TEAE により早期に中止した被験者数及び被験者割合で要約した。バイタルサイン、体重及び臨床検査結果を一覧にし要約した。

運動障害評価項目（AIMS 合計スコア、BARS 合計スコア及び SAS 平均スコア）のベースラインから各 visit 及び last observation carried forward（LOCF）エンドポイントまでの変化量

を要約した。

C-SSRS の評価で自殺念慮又は自殺行為がみられた被験者の割合を要約した。

全被験者の CGI-S スコアの測定値及びベースラインからの変化量を visit 毎に記述的に要約した。

連続変数は、要約統計量として被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値を算出した。カテゴリカル変数は、頻度と割合を算出した。

結論：

被験者背景の結果：

被験者計 162 名（All-Lur）が本試験に参加した。内訳は D1050256 試験からの被験者 122 名（256-Lur 群；双極 I 型障害、うつ病エピソード）、D1050307 試験からの被験者 40 名（307-Lur 群；統合失調症）であった。

有効性の結果：

CGI-S スコアのベースラインからの変化量を用いて、18 ヵ月間の非盲検試験でルラシドンの漸増漸減投与での長期有効性を評価した。本試験全体の平均ルラシドン投与期間は 325.5 日で、256-Lur 群（双極 I 型障害）は 398.8 日、307-Lur 群（統合失調症）は 101.8 日であった。256-Lur 群は用量 20～80 mg/日（平均用量 61.8 mg/日）、307-Lur 群は用量 40～80 mg/ 日（平均用量 64.5 mg/日）のルラシドンが投与された。CGI-S の結果、ルラシドンを服用した被験者は治験期間を通じて症状は相対的に安定していた。CGI-S スコアは、統合失調症及び双極性障害の被験者のいずれも、治験期間を通してわずかに改善する傾向を示した。全体の治験を完了した被験者の割合は 24.7%（256-Lur 群 32.8%及び 307-Lur 群 0%）であった。治験依頼者の都合により本試験を中止した。本理由で中止した被験者の割合は 58.6%（256-Lur 群 47.5%及び 307-Lur 群 92.5%）であった。

安全性の結果：

本試験で、統合失調症又は双極 I 型障害患者にルラシドンを漸増漸減投与したときの忍容性は概ね良好であった。安全性プロファイルは、統合失調症患者を対象とした過去のルラシドン試験及び双極性障害患者に対して単剤療法又は併用療法としてルラシドンを投与した治験成績と同様であった。

- TEAE の発現割合及び事象は、過去の治験と一貫していた。発現割合が 3%以上の TEAE は、頭痛（9 名、5.6%）、下痢、インフルエンザ及び鼻咽頭炎（各 6 名、3.7%）、不安、うつ病、不眠症及び嘔吐（各 5 名、3.1%）であった。
- 重度の頭痛の発現は少なかった。基礎疾患の悪化と関連のない重度の TEAE は糖尿病及び頭痛のみ（各 1 名、0.6%）であった。
- 治験期間中に 7 名の被験者にそれぞれ 1 件の SAE が発現した。報告された 7 件の SAE のうち、1 件（うつ病）のみが治験薬と関連あり（関連があるかもしれない、多分関連あり又は関連あり）と評価され、2 件の SAE（足骨折及び毛巣嚢胞）は基礎疾患の悪化と関連なしと評価された。
- 本試験で死亡は報告されなかった。

- 錐体外路症状（EPS）関連の TEAE の発現は少なく、全体で 7 名（4.3%）に EPS 関連の TEAE が発現し、そのうちパーキンソニズムは 3 名（1.9%）、アカシジア及び振戦はそれぞれ 2 名（1.2%）であった。
- 被験者 1 名に自殺傾向（重度の希死念慮を有するうつ病、回復、治験薬と関連なし）に関連する SAE が報告され、もう 1 名に C-SSRS で自殺傾向の発現／自殺傾向の増大が報告された。
- 体重又は BMI に臨床的に意義のある変化は認められなかった。
- 脂質パラメータ又は血糖の変化はわずかであった。
- 脈拍数又は血圧の変化（収縮期又は拡張期）に対するルラシドンの明らかな影響はなった。

結論：

本試験では、ルラシドンは概ね安全で、忍容性は良好であった。ルラシドンの有効性は CGI-S スコアが全体的に改善したことから示唆され、有効性の欠如による中止割合は低かった。

64.2 被験者背景

表 2.7.6. 64-1 人口統計学的データ及び特定の評価項目のベースライン値（Safety population）

	Statistic	256-Lur N = 122	307-Lur N = 40	All-Lur N = 162
Gender	n	122	40	162
Male	n (%)	64 (52.5%)	21 (52.5%)	85 (52.5%)
Female	n (%)	58 (47.5%)	19 (47.5%)	77 (47.5%)
Age (years)	n	122	40	162
	Mean (SD)	41.3 (12.21)	41.5 (11.82)	41.3 (12.08)
	Median	41.5	40.5	41.0
	Min, Max	18, 70	22, 64	18, 70
20 and Under	n (%)	3 (2.5%)	0	3 (1.9%)
21 to 30	n (%)	26 (21.3%)	8 (20.0%)	34 (21.0%)
31 to 40	n (%)	28 (23.0%)	12 (30.0%)	40 (24.7%)
41 to 50	n (%)	36 (29.5%)	11 (27.5%)	47 (29.0%)
51 to 60	n (%)	20 (16.4%)	6 (15.0%)	26 (16.0%)
61 to 70	n (%)	9 (7.4%)	3 (7.5%)	12 (7.4%)
Over 70	n (%)	0	0	0
≥ 55 Years	n (%)	15 (12.3%)	4 (10.0%)	19 (11.7%)
≥ 65 Years	n (%)	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)
Race	n	122	40	162
White	n (%)	71 (58.2%)	34 (85.0%)	105 (64.8%)
Black or African American	n (%)	3 (2.5%)	2 (5.0%)	5 (3.1%)
Asian	n (%)	32 (26.2%)	0	32 (19.8%)
American Indian or Alaska Native	n (%)	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0	0	0
Other	n (%)	16 (13.1%)	4 (10.0%)	20 (12.3%)
Ethnicity	n	122	40	162
Hispanic or Latino	n (%)	6 (4.9%)	0	6 (3.7%)
Not Hispanic or Latino	n (%)	116 (95.1%)	40 (100%)	156 (96.3%)
Geographic Region	n	122	40	162
North/South America	n (%)	9 (7.4%)	0	9 (5.6%)
Europe	n (%)	67 (54.9%)	28 (70.0%)	95 (58.6%)
Asia	n (%)	32 (26.2%)	0	32 (19.8%)

	Statistic	256-Lur N = 122	307-Lur N = 40	All-Lur N = 162
Africa	n (%)	14 (11.5%)	12 (30.0%)	26 (16.0%)
Country	n	122	40	162
Canada	n (%)	3 (2.5%)	0	3 (1.9%)
Colombia	n (%)	6 (4.9%)	0	6 (3.7%)
Czech Republic	n (%)	25 (20.5%)	0	25 (15.4%)
France	n (%)	4 (3.3%)	2 (5.0%)	6 (3.7%)
India	n (%)	32 (26.2%)	0	32 (19.8%)
Lithuania	n (%)	8 (6.6%)	0	8 (4.9%)
Romania	n (%)	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)
Russian Federation	n (%)	7 (5.7%)	13 (32.5%)	20 (12.3%)
Serbia	n (%)	0	6 (15.0%)	6 (3.7%)
Slovakia	n (%)	10 (8.2%)	7 (17.5%)	17 (10.5%)
South Africa	n (%)	14 (11.5%)	12 (30.0%)	26 (16.0%)
Ukraine	n (%)	11 (9.0%)	0	11 (6.8%)
Baseline Weight (kg)	n	122	40	162
	Mean (SD)	76.3 (15.69)	80.8 (17.42)	77.4 (16.20)
	Median	75.1	80.0	76.6
	Min, Max	43, 122	51, 119	43, 122
Baseline BMI	n	122	40	162
	Mean (SD)	27.0 (4.78)	27.0 (5.90)	27.0 (5.06)
	Median	26.4	25.6	26.3
	Min, Max	18, 43	18, 44	18, 44
Baseline CGI-S Score	n	119	40	159
	Mean (SD)	2.1 (0.96)	2.6 (0.84)	2.3 (0.95)
	Median	2.0	3.0	2.0
	Min, Max	1, 5	1, 5	1, 5

Note: Higher CGI-S depression score indicates greater severity of illness.

Note: Baseline was the last measurement on or before the date of first dose of study medication.

Note: Site 166 (n = 3; core study D1050256) did not administer CGI-S at Baseline.

Abbreviations: BMI = body mass index; CGI-S = Clinical Global Impressions Scale – Severity of Illness; SD = standard deviation.

Source: Table 14.1.3.1

64.3 有効性

64.3.1 CGI- S スコア

表 2.7.6. 64-2　CGI- S スコアの測定値及びベースラインからの変化量（Safety population）

Visit	Statistic	256-Lur N = 122		307-Lur N = 40		All-Lur N = 162	
		Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
Baseline	n	119		40		159	
	Mean (SD)	2.13 (0.956)		2.63 (0.838)		2.26 (0.949)	
	Median	2.00		3.00		2.00	
	Min, Max	1, 5		1, 5		1, 5	
Month 3	n	118	115	38	38	156	153
	Mean (SD)	2.00 (0.877)	-0.16 (0.615)	2.53 (0.797)	-0.08 (0.273)	2.13 (0.885)	-0.14 (0.551)
	Median	2.00	0.00	3.00	0.00	2.00	0.00
	Min, Max	1, 4	-2, 2	1, 4	-1, 0	1, 4	-2, 2
	95% CI		(-0.27, -0.04)		(-0.17, 0.01)		(-0.23, -0.05)
Month 6	n	113	110	14	14	127	124
	Mean (SD)	2.02 (0.954)	-0.11 (0.782)	2.79 (0.579)	-0.14 (0.363)	2.10 (0.950)	-0.11 (0.746)
	Median	2.00	0.00	3.00	0.00	2.00	0.00
	Min, Max	1, 5	-2, 3	2, 4	-1, 0	1, 5	-2, 3
	95% CI		(-0.26, 0.04)		(-0.35, 0.07)		(-0.25, 0.02)
Month 9	n	101	99	4	4	105	103
	Mean (SD)	1.88 (0.840)	-0.25 (0.774)	2.75 (0.500)	-0.75 (0.957)	1.91 (0.845)	-0.27 (0.782)
	Median	2.00	0.00	3.00	-0.50	2.00	0.00
	Min, Max	1, 4	-3, 2	2, 3	-2, 0	1, 4	-3, 2
	95% CI		(-0.41, -0.10)		(-2.27, 0.77)		(-0.42, -0.12)

Visit	Statistic	256-Lur N = 122		307-Lur N = 40		All-Lur N = 162	
		Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
Month 12	n	91	91	0	0	91	91
	Mean (SD)	1.84 (0.834)	-0.33 (0.844)	- (-)	- (-)	1.84 (0.834)	-0.33 (0.844)
	Median	2.00	0.00	-	-	2.00	0.00
	Min, Max	1, 4	-2, 2	-, -	-, -	1, 4	-2, 2
	95% CI		(-0.51, -0.15)		(-, -)		(-0.51, -0.15)
Month 15	n	76	76	0	0	76	76
	Mean (SD)	1.80 (0.895)	-0.30 (1.046)	- (-)	- (-)	1.80 (0.895)	-0.30 (1.046)
	Median	2.00	0.00	-	-	2.00	0.00
	Min, Max	1, 4	-3, 3	-, -	-, -	1, 4	-3, 3
	95% CI		(-0.54, -0.06)		(-, -)		(-0.54, -0.06)
Month 18	n	54	54	0	0	54	54
	Mean (SD)	1.70 (0.768)	-0.41 (0.790)	- (-)	- (-)	1.70 (0.768)	-0.41 (0.790)
	Median	2.00	0.00	-	-	2.00	0.00
	Min, Max	1, 4	-2, 1	-, -	-, -	1, 4	-2, 1
	95% CI		(-0.62, -0.19)		(-, -)		(-0.62, -0.19)
LOCF Endpoint	n	118	115	38	38	156	153
	Mean (SD)	1.93 (0.958)	-0.21 (0.987)	2.50 (0.762)	-0.11 (0.388)	2.07 (0.944)	-0.18 (0.877)
	Median	2.00	0.00	3.00	0.00	2.00	0.00
	Min, Max	1, 5	-3, 3	1, 3	-2, 0	1, 5	-3, 3
	95% CI		(-0.39, -0.03)		(-0.23, 0.02)		(-0.32, -0.04)

Note: Baseline was the last measurement on or before the date of first dose of study medication. The LOCF Endpoint was the last post-Baseline measurement through 7 days after treatment completion or discontinuation.

Note: Higher observed CGI-S scores indicate greater severity of illness.
Note: Site 166 (n = 3; core study D1050256) did not administer CGI-S at Baseline.
Abbreviations: CGI-S = Clinical Global Impressions Scale – Severity of Illness; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.
Source: Table 14.2.1.1.

64.4 安全性

64.4.1 有害事象

表 2.7.6.64-3　個々の有害事象の発現被験者数及び発現割合（Safety population）

System Organ Class/ Preferred Term	256-Lur (N=122) n (%)	307-Lur (N=40) n (%)	All-Lur (N=162) n (%)
Number of Subjects			
With One or More Treatment-Emergent Adverse Events	52 (42.6%)	11 (27.5%)	63 (38.9%)
血液およびリンパ系障害	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)
白血球増加症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
大赤血球症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
血小板減少症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
眼障害	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
霧視	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
胃腸障害	17 (13.9%)	0	17 (10.5%)
腹痛	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)
便秘	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)
下痢	6 (4.9%)	0	6 (3.7%)
口内乾燥	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
消化不良	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
悪心	4 (3.3%)	0	4 (2.5%)
嘔吐	5 (4.1%)	0	5 (3.1%)

System Organ Class/ Preferred Term	256-Lur (N=122) n (%)	307-Lur (N=40) n (%)	All-Lur (N=162) n (%)
感染症および寄生虫症	21 (17.2%)	4 (10.0%)	25 (15.4%)
急性扁桃炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
無症候性細菌尿	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
細菌尿	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
気管支炎	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
Ｂ型肝炎	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
インフルエンザ	6 (4.9%)	0	6 (3.7%)
鼻咽頭炎	6 (4.9%)	0	6 (3.7%)
毛巣嚢胞	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
気道感染	1 (0.8%)	2 (5.0%)	3 (1.9%)
鼻炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
尿路感染	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
ウイルス性上気道感染	4 (3.3%)	0	4 (2.5%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (2.5%)	0	3 (1.9%)
挫傷	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
足骨折	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
関節脱臼	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
臨床検査	9 (7.4%)	1 (2.5%)	10 (6.2%)
血中ナトリウム減少	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
好酸球数増加	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)
ヘモグロビン減少	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
肝酵素上昇	4 (3.3%)	0	4 (2.5%)
血小板数減少	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
代謝および栄養障害	3 (2.5%)	1 (2.5%)	4 (2.5%)

System Organ Class/ Preferred Term	256-Lur (N=122) n (%)	307-Lur (N=40) n (%)	All-Lur (N=162) n (%)
糖尿病	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
高血糖	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)
過体重	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (3.3%)	0	4 (2.5%)
背部痛	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)
筋痙縮	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
筋骨格痛	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
子宮平滑筋腫	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
神経系障害	14 (11.5%)	2 (5.0%)	16 (9.9%)
アカシジア	0	2 (5.0%)	2 (1.2%)
構語障害	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
頭痛	9 (7.4%)	0	9 (5.6%)
パーキンソニズム	3 (2.5%)	0	3 (1.9%)
鎮静	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
傾眠	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
振戦	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)
精神障害	13 (10.7%)	7 (17.5%)	20 (12.3%)
激越	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
不安	1 (0.8%)	4 (10.0%)	5 (3.1%)
双極 I 型障害	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)
双極性障害	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
抑うつ気分	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
うつ病	5 (4.1%)	0	5 (3.1%)

System Organ Class/ Preferred Term	256-Lur (N=122) n (%)	307-Lur (N=40) n (%)	All-Lur (N=162) n (%)
希死念慮を有するうつ病	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
軽躁	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
不眠症	2 (1.6%)	3 (7.5%)	5 (3.1%)
躁病	4 (3.3%)	0	4 (2.5%)
統合失調症、妄想型	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)
緊張	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)
腎および尿路障害	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
血尿	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)
咳嗽	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
口腔咽頭痛	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
嵌入爪	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
血管障害	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)
高血圧	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within seven days after treatment discontinuation.

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 14.1.

Note: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population.

Note: Although a subject may have had two or more adverse events the subject is counted only once in a category per SOC and Preferred Term. The same subject may appear in different categories per SOC and Preferred Term.

Source Data: Listing 16.2.7.1 Adverse Events

64.4.2 死亡、重篤な有害事象

表 2.7.6. 64-4　重篤な有害事象（Safety population）

Subject Number	Site/ Gender/ Race/Age	System Organ Class/Preferred Term/Reported Term	Study Day Start/Study Day Stop	Duration of AE (Days)	Relative Day of Discontin-uation	Severity/ Drug Relation-ship	Action Taken/ Outcome	Frequency	Concomitant Therapy Introduced
Treatment = 256-Lur									
[redacted]	238/M/W/2[redacted]	精神障害/ 躁病/ Bipolar I Disorder Manic Episode	150/-	-	149	Severe/ UL	PD/ NR	Continuous	Yes
[redacted]	326/M/W/3[redacted]	精神障害/ 希死念慮を有するうつ病/ Depression exacerbation with suicidal thoughts	120/131	12	201	Severe/ UN	TD/ RS	Continuous	Yes
[redacted]	346/M/W/4[redacted]	傷害、中毒および処置合併症/ 足骨折/ First and second right metatarsal broken	361/405	45	550	Moderate / UN	NO/ RD	One episode	No
[redacted]	469/M/O/2[redacted]	精神障害/ うつ病/ Depressive episode	72/157	86	75	Severe/ PS	PD/ RD	Continuous	Yes
[redacted]	684/M/W/2[redacted]	感染症および寄生虫症/ 毛巣嚢胞/ sinus pilonidal reg. sacrococcygealis	225/227	3	546	Moderate / UN	NO/ RD	Continuous	Yes
[redacted]	684/M/W/2[redacted]	精神障害/ 躁病/ mania	45/78	34	44	Severe/ UN	PD/ RD	Continuous	Yes
Treatment = 307-Lur									
[redacted]	684/F/W/4[redacted]	精神障害/ 統合失調症、妄想型/ Paranoid Schizophrenia	132/164	33	131	Severe/ UN	PD/RD	Continuous	Yes

Note: Race: W = White; B = Black or African American; A = Asian; I = American Indian or Alaska Native; N = Native Hawaiian or Other Pacific Islander; O = Other. Gender: M = Male; F = Female.

Note: Relationship: RL = Related; PB = Probably related; PS = Possibly related; UL = Unlikely to be related; UN = Unrelated.

Note: Action Taken: NO = None; TD = Study Medication temporarily discontinued; PD = Study Medication permanently discontinued; DR = Dose reduced; DI = Dose Increased.

Note: Outcome: RD = Recovered; RS = Recovered with sequelae; RG = Recovering; NR = Not yet recovered; FT = Fatal; UNK = Unknown.

Source Data: Listing 16.2.7.1 Adverse Events

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。

65. 国内 P3（ELEVATE）試験（BP-P3-J001）

評価資料 5.3.5.1.01-B

65.1 概要

治験の標題：

SM-13496 の双極 I 型障害の大うつ病エピソードの患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

実施医療機関：

本治験は 8 カ国の 128 施設で実施され、このうち 8 カ国の 102 施設で被験者がランダム化された。国別では日本 55 施設、リトアニア 3 施設、マレーシア 5 施設、フィリピン 3 施設、ロシア 19 施設、スロバキア 5 施設、台湾 3 施設、ウクライナ 9 施設であった。

開発の相：

第 3 相

治験の目的：

主要目的：

SM-13496 20～60 mg/日又は 80～120 mg/日を単剤投与したときの双極 I 型障害のうつ症状に対する有効性を、Week 6 のベースラインからの Montgomery-Asberg Depression Rating Scale（MADRS）合計スコア変化量を評価することによりプラセボと比較する。

副次目的：

1) SM-13496 20～60 mg/日又は 80～120 mg/日を 6 週間単剤投与したときの双極 I 型障害のうつ症状に対する有効性を、以下の項目によって評価する。
   - Week 6 のベースラインからの Clinical Global Impressions: Bipolar Version - Severity of Illness（CGI-BP-S）（depression）スコア変化量
   - Week 6 のベースラインからの Sheehan Disability Scale（SDS）合計スコア変化量
   - 反応率及び寛解率
2) SM-13496 20～60 mg/日又は 80～120 mg/日を 6 週間単剤投与したときの双極 I 型障害のうつ症状に対する有効性の推移を、ベースラインからの MADRS 合計スコア変化量及び CGI-BP-S（depression）スコア変化量を用いて評価する。
3) 有効性を以下のとおり評価する。
   - 双極 I 型障害の不安症状に対する有効性を、Week 6 のベースラインからの Hamilton Rating Scale for Anxiety（HAM-A）合計スコア変化量を用いて評価する。
   - 双極 I 型障害の躁病症状に対する有効性を、Week 6 のベースラインからの Young Mania Rating Scale（YMRS）合計スコア変化量を用いて評価する。
4) SM-13496（20～60 mg/日及び 80～120 mg/日）の包括的な安全性を、以下の項目によって評価する。
   - 有害事象及び副作用
   - 臨床検査値

- バイタルサイン及び心電図（ECG）検査

5) 錐体外路症状への影響を以下の項目によって評価する。
- 錐体外路系の有害事象及び副作用
- 抗パーキンソン病薬を併用した被験者の割合
- 最終評価時のベースラインからの Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale（DIEPSS）合計スコア（概括重症度を除く）変化量
- 最終評価時のベースラインからの DIEPSS 症状別スコア変化量

6) 以下に対する影響を評価する。
- QTc.
- 体重（最終評価時のベースラインからの変化量）
- プロラクチン（最終評価時のベースラインからの血清プロラクチン濃度変化量）
- 糖代謝（最終評価時のベースラインからの空腹時血糖値、HbA1c 値及びグリコアルブミン値変化量）
- 脂質代謝（最終評価時のベースラインからの総コレステロール値、LDL コレステロール値、HDL コレステロール値及びトリグリセリド値変化量）

治験方法：

本治験はランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験であり、スクリーニング期（3～14 日間）及び治療期（6 週間）の後、長期投与試験（D1002002）に移行するか、又は事後観察 visit（治験薬投与終了後 7±2 日目）を実施した。

スクリーニング期に、併用可能な抗パーキンソン薬、抗不安薬及び睡眠薬以外の向精神薬を投与されている場合は、適宜漸減して治験薬投与開始日の 3 日前までに中止した。

試験の組み入れ基準を満たす被験者をランダム化し（比 1:1:1）、SM-13496 20～60 mg/日（適宜増減）、SM-13496 80～120 mg/日（適宜増減）又はプラセボのいずれかを投与した。被験者は週 1 回の規定の visit に来院し、Week 1～5 の来院時に治験薬の用量を 20 mg/日の幅で増減することができた。安全性に問題がある場合は、規定外の visit でも 1 回 20 mg/日の幅で減量が可能であった。有効性及び安全性の評価は、試験スケジュールに従い実施した。

前治療及び併用薬

前治療及び併用療法を調査・モニターして被験者が本試験の選択及び除外基準を満たしていること、併用禁止薬の投与を受けていないことを確認することとした。治験実施期間中に被験者が服用した、又は投与を受けたあらゆる医薬品は、電子症例報告書に記録することとした。

前治療

治験前からの向精神薬は、忍容され臨床的に適切である限り、スクリーニングの少なくとも 3 日前までにすべて中止することとした。MAO 阻害剤の投与はスクリーニングの少なくとも 21 日前までに中止することとした。フルオキセチン又はオランザピンとフルオキセチンの合剤の投与はスクリーニングの少なくとも 28 日前までに中止することとした。抗精

神病薬のデポ剤（持続性製剤）はスクリーニングの少なくとも 90 日前までに中止することとし、スクリーニング前 90 日間に電気痙攣療法は禁止した。クロザピンの投与はスクリーニングの少なくとも 120 日前までに中止することとした。生薬系サプリメント（Gingko Biloba、Kava Kava、St. John's Wort など）を含む他のすべての向精神薬（具体的に許可されているものを除く）は、スクリーニング前に中止することとした。

併用薬

スクリーニング期及び治療期に制限又は禁止される併用薬剤及び併用療法を表 2.7.6. 65-1 に示した。事後観察中には「他の治験薬又は市販後臨床試験薬」の使用のみが禁止され、他の薬剤の制限はなかった。

表 2.7.6. 65-1　併用薬剤及び併用療法に関する制限

	スクリーニング期	治療期
CYP3A4 阻害作用及び誘導作用を有する薬剤	併用禁止	併用禁止
クロザピン	併用禁止	併用禁止
抗精神病薬のデポ剤	併用禁止	併用禁止
MAO 阻害薬	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
漢方薬	併用禁止	併用禁止
イチョウの葉エキス、カバカバ及びセイヨウオトギリソウ	併用禁止	併用禁止
電気痙攣療法	併用禁止	併用禁止
抗パーキンソン薬、抗不安薬、睡眠薬以外の向精神薬	併用制限	併用禁止
錐体外路症状に対する薬剤	併用制限	併用制限
抗不安薬	併用制限	併用制限
睡眠薬	併用制限	併用制限
合併症に対する治療薬	併用制限	併用制限
精神療法及び認知行動療法	併用制限	併用制限

CYP = cytochrome P450; MAO = monoamine oxidase

併用可能な抗パーキンソン薬、抗不安薬及び睡眠薬以外の向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬など）は以下のように制限した。

- スクリーニング開始時に向精神薬を使用していない場合は、スクリーニングから治療期終了時まで使用を禁止した。
- スクリーニング開始時に向精神薬を使用している場合は、適宜漸減して治験薬投与開始日の 3 日前までに完全に中止し、治療期での向精神薬の使用を禁止した。

錐体外路症状に対する薬剤（抗パーキンソン薬など）は以下のように制限した。

- スクリーニング開始時に錐体外路症状に対して抗パーキンソン薬などを使用していない場合は、スクリーニング開始時から治験薬投与開始時まで使用を禁止した。
- スクリーニング開始時に錐体外路症状に対して抗パーキンソン薬などを使用している場合は、適宜漸減して治験薬投与開始までに完全に中止することとした。
- すべての被験者について、治験薬投与開始後に錐体外路症状が新たに発現又は増悪し

た場合は、表 2.7.6. 65-2 に示した薬剤から 1 剤のみを規定した用量の範囲内で使用可能とした。効果が認められない場合は表 2.7.6. 65-2 の他の薬剤に変更してもよいこととした。また、アカシジアに対しては、プロプラノロール（120 mg/日以下）、アマンタジン（300 mg/日以下）、又は表 2.7.6. 65-2 に示した薬剤のいずれか 1 剤のみを使用してもよいこととした。上記の薬剤を入手できない場合に類似薬を同等の力価で使用することの可否については、事前にメディカルモニターの承認を得ることとした。

- すべての被験者について、抗パーキンソン薬などは錐体外路症状の予防を目的として投与することを禁止した。

表 2.7.6. 65-2　使用可能な抗パーキンソン薬

薬剤名	1 日用量
ビペリデン	16 mg 以下
トリヘキシフェニジル	10 mg 以下
ベンズトロピン	6 mg 以下
ジフェンヒドラミン	300 mg 以下

スクリーニング開始時に抗不安薬を使用している場合は、適宜漸減して治験薬投与開始の 3 日前までに完全に中止することとした。スクリーニング開始時から Week 3 までの間は、不安、不穏、焦燥などに対してロラゼパム（2 mg/日以下）のみを頓用で使用できるが、MADRS、CGI-BP-S、SDS、YMRS、HAM-A 及び C-SSRS 評価の前 8 時間以内の使用を禁止した。なお、ロラゼパムが入手できない場合に類似薬を同等の力価で使用することの可否については、事前にメディカルモニターの承認を得ることとした。Week 3 から治療期終了時までは、ロラゼパムを含む抗不安薬の使用を禁止した。

スクリーニング開始時に睡眠薬を使用している場合は、適宜漸減して治験薬投与開始の 3 日前までに完全に中止することとした。スクリーニング開始時から Week 3 までの間は、不眠に対して表 2.7.6. 65-3 に示した薬剤からいずれか 1 剤を規定した用量の範囲で就寝前に使用してもよいこととした。睡眠薬の使用は 1 晩につき 1 回のみとし、MADRS、CGI-BP-S、SDS、YMRS、HAM-A 及び C-SSRS 評価の前 8 時間以内の使用を禁止した。なお、上記の薬剤を入手できない場合に類似薬を同等の力価で使用することの可否については、事前にメディカルモニターの承認を得ることとした。Week 3 から治療期終了時までは、表 2.7.6. 65-3 に示した薬剤を含む睡眠薬の使用を禁止した。

表 2.7.6. 65-3　使用可能な睡眠薬

薬剤名	1 日用量
テマゼパム	30 mg 以下
ゾルピデム	10 mg 以下
ゾルピデム CR	12.5 mg 以下
エスゾピクロン	3 mg 以下
ザレプロン	20 mg 以下

スクリーニング時に投与されている治療薬は、用法・用量を変更せずに継続して使用す

ることとした。ただし、合併症が悪化又は改善した場合はこの限りではない。

スクリーニング開始日の前 12 週間以内に精神療法や認知行動療法などの治療を受けている場合は、治療内容を変更せずに治療期終了時まで継続することとした。ただし、治験期間中に新たに開始してはならない。

被験者数（計画時及び解析時）

本治験では 501 名の被験者をランダム化割付けする予定であった（1 投与群につき 167 名）。

合計 624 名から同意を取得し、試験への参加に向けたスクリーニングを実施した。このうち 99 名（15.9%）はランダム化割付けされなかった。525 名がランダム化割付けされ、433 名が試験を完了した。ランダム化割付けされた 525 名のうち 522 名が intent-to-treat（ITT）集団、525 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

選択基準：

以下のすべての基準に該当する被験者を対象とした。被験者の適格性に疑義が生じた場合は、治験責任医師又は治験分担医師は当該被験者の組み入れについて、割付け前にメディカルモニターと協議することとした。

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説明を受け、理解が得られた者で、本人から自由意思による同意を文書で得られた者。同意取得時に未成年の場合は、本人からの同意に加え法的に認められている代諾者（保護者）からも文書による同意が得られた者。
2) 同意取得時の年齢が 18 歳以上 75 歳未満の外来患者。
3) 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版新訂版（DSM-IV-TR）によって「双極 I 型障害、最も新しいエピソードがうつ病」と診断され、それを Mini International Neuropsychiatric Interview（MINI）で確認した者で、急速交代型（スクリーニング開始日の前 12 ヵ月間の気分エピソードが 4 回以上かつ 8 回未満）か否かを問わず、精神病性の特徴を伴わない者。
4) 過去に少なくとも 1 回以上、躁病エピソード又は混合性エピソードが存在した者（家族、介護者等の信頼できる情報提供者に過去のエピソードを確認できることが望ましい）。
5) 現在の大うつ病エピソードがスクリーニング時に 4 週間以上 12 ヵ月未満継続していた者。
6) スクリーニング時及びベースラインの MADRS 合計スコアが、評価者による面談に基づくもの、コンピュータによるうつ症状についての質問に対する患者本人の回答に基づくもののいずれでも 20 以上の者。
7) スクリーニング時及びベースラインの YMRS 合計スコアが 12 以下の者。
8) 妊娠可能な女性の場合はスクリーニング時の妊娠検査が陰性の者。
9) 本人若しくは女性パートナーが妊娠可能な場合、本人又は女性パートナーが妊娠しないよう適切に避妊することに同意した者。

10) 以下に規定する併用薬・併用療法の用量・内容が規定の期間一定の者。
- 血糖降下剤又は血圧降下剤の用量がスクリーニング開始日の 30 日以上前から一定
- 甲状腺ホルモン剤（補充療法）の用量がスクリーニング開始日の 90 日以上前から一定
- 上記以外の合併症に対する治療薬の用量がスクリーニング開始日の 30 日以上前から一定（± 25%以内）
- 精神療法及び認知行動療法の内容がスクリーニング開始日の 12 週間以上前から一定

除外基準：

以下の基準のいずれかに合致する被験者を対象から除外した。被験者の適格性に疑義が生じた場合は、治験責任医師又は治験分担医師は当該被験者の組み入れについて、ランダム化割付け前にメディカルモニターと協議することとした。

1) スクリーニング開始日の前 3 ヵ月以内に DSM-IV-TR の多軸診断で双極 I 型障害以外の I 軸、II 軸疾患と診断され、主診断が双極 I 型障害以外の者。
2) スクリーニング時又はベースラインの MADRS の項目 10（自殺思考）スコアが 4 以上の者。
3) スクリーニング時（スクリーニング前の 6 ヵ月間）又はベースラインの Columbia Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）の項目 4（能動的な自殺念慮で実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない）又は項目 5（能動的な自殺念慮で具体的な計画および実行する意思あり）に該当した者。
4) 自殺念慮の強い患者。自傷・他傷行為、又は器物破損のおそれがあった者。
5) Bipolarity Index に基づく双極 I 型障害の診断について、治験責任医師又は治験分担医師と Bracket 社（米国ペンシルバニア州）（コンピュータを使った診断をサポートする会社）が合意できなかった者。
6) 現在のエピソード中に、気分安定薬の有無に関わらず 3 剤以上の抗うつ薬を 6 週間以上使用しても症状が改善しなかった者。
7) スクリーニング開始日の前 60 日以内に躁病エピソード又は混合性エピソードで入院していた者。
8) スクリーニング開始日の前 21 日以内にモノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAO 阻害薬）を投与された者。
9) スクリーニング開始日の前 28 日以内にフルオキセチン、又はオランザピンとフルオキセチンの合剤を投与された者。
10) スクリーニング開始日の前 90 日以内に抗精神病薬のデポ剤（持続性製剤）を投与された者。
11) スクリーニング開始日の前 120 日以内にクロザピンを投与された者。
12) スクリーニング開始日の前 90 日以内に電気痙攣療法を受けた者。
13) ベースラインの MADRS 合計スコアがスクリーニング時から 25%以上低下した者。
14) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の既往歴があった者。

15) DSM-IV-TR 診断基準に基づきスクリーニング開始日の前 3 ヵ月以内のアルコール・薬物乱用歴、12 ヵ月以内のアルコール・薬物依存歴を有した者。ただし、カフェインやニコチンの大量摂取や依存歴を除く。
16) 2 種類以上の薬剤に対して、薬剤アレルギーの既往歴又は合併のあった者（薬剤が原因のアナフィラキシー、発疹及び蕁麻疹等のアレルギー反応の既往歴があった者）。
17) 重篤な神経系疾患、内分泌系疾患（1 型糖尿病を含む）、肝疾患、腎疾患、血液疾患、呼吸器系疾患、心血管系疾患（不安定狭心症、うっ血性心不全を含む）、消化器系疾患及び泌尿器系疾患などの合併症を有した者。あるいは、これらの既往歴があり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者。
18) 急性肝炎、重度の慢性肝炎を合併していた者、又は著しい肝機能障害を有した者。スクリーニング時の肝炎検査で陽性の場合、治験責任医師又は治験分担医師は被験者の既往歴や他の臨床検査結果に基づき、注意深く適格性を確認する。
19) 薬剤の吸収、分布、代謝、排泄に影響を与えうる消化管の合併症及び手術歴を有した者。
20) 中枢神経系の器質的慢性疾患（腫瘍、炎症、痙攣発作、血管障害、パーキンソン病、アルツハイマー病及びその他の認知症、重症筋無力症、又はその他の変性疾患）を有した者。
21) 精神遅滞、重大な頭部外傷に起因する持続的な神経学的所見を認めた者。
22) スクリーニング時の Body Mass Index（BMI）が 18 kg/㎡以下、又は 40 kg/㎡以上の者。
23) 黄斑、網膜色素変化の既往歴、合併症を有した者。
24) 悪性腫瘍（適切に治療された皮膚の基底細胞癌、扁平上皮細胞癌及び子宮頸癌は除く）の既往（スクリーニング開始日の前 5 年以内）又は合併があった者。
25) 悪性症候群の既往歴があった者。
26) 重度の遅発性ジスキネジア、ジストニア、又はその他の重度な運動機能障害を有した者。
27) スクリーニング時の HbA1c 値が［National glycohemoglobin standardization program（NGSP）］8.4%以上の者。
28) 臨床的に問題となる心電図異常の既往又は合併があった者。
29) 過去に SM-13496 の治験で治験薬の投与（プラセボを含む）を受けたことがあった者。
30) 授乳中の者。
31) スクリーニング開始日の前 3 ヵ月以内に他の治験及び製造販売後臨床試験に参加した者又は 12 ヵ月以内に 3 試験以上の治験に参加していた者。
32) 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者。

被験薬、対照薬、投与量及び投与方法：

被験薬：SM-13496 20、40、60、80、100 又は 120 mg/日は 20 mg 錠として、1 日 1 回夕食後 30 分以内に経口投与することとした。SM-13496 20～60 mg/日投与群（L20～60 mg 群）の Day 1～7 には SM-13496 の用量を 20 mg/日に固定することとした。SM-13496 80～120 mg/

日投与群（L80～120 mg 群）にランダム化された被験者の SM-13496 用量は Day 1 及び 2 に 20 mg/日、Day 3 及び 4 に 40 mg/日、Day 5 及び 6 に 60 mg/日とし、Day 7 は 80 mg/日とした。Week 2～6（Day 8 以降）には SM-13496 用量の増減が可能であった。SM-13496 20 mg は、ルラシドン塩酸塩 20 mg を含有する白色のフィルムコート錠として供給された。

対照薬:プラセボ錠は 1 日 1 回夕食後 30 分以内に経口投与することとした。プラセボは、すべての外観上の物理的特性が SM-13496 20 mg 錠に一致する白色のフィルムコート錠として供給された。

評価項目：

有効性の主要評価項目：Week 6 のベースラインからの MADRS 合計スコア変化量

副次評価項目：

- 各評価時点のベースラインからの MADRS 合計スコア変化量
- Week 6 及び各評価時点のベースラインからの CGI-BP-S（depression）スコア変化量
- Week 6 のベースラインからの SDS 合計スコア変化量
- Week 6 及び各評価時点のベースラインからの YMRS 合計スコア変化量
- Week 6 のベースラインからの HAM-A 合計スコア変化量
- Week 6 の反応率（ベースラインから MADRS 合計スコアが 50%以上低下した被験者の割合）
- Week 6 の寛解率（MADRS 合計スコアが 12 以下となった被験者の割合）

安全性評価項目：

- 有害事象及び副作用
- 錐体外路系の有害事象及び副作用
- 抗パーキンソン薬を併用した被験者の割合
- 最終評価時のベースラインからの DIEPSS 合計スコア（概括重症度を除く）変化量
- 最終評価時のベースラインからの DIEPSS 症状別スコア変化量
- 最終評価時のベースラインからの血清プロラクチン濃度変化量
- 最終評価時のベースラインからの ECG パラメータ（QTc）変化量
- 最終評価時のベースラインからの空腹時血糖値、HbA1c 値 NGSP、グリコアルブミン、総コレステロール値、LDL コレステロール値、HDL コレステロール値及びトリグリセリド値変化量
- 最終評価時のベースラインからの体重の変化量
- 臨床検査値及びバイタルサイン
- YMRS 合計スコアが連続する 2 回以上の評価で 16 以上となったか躁症状に関連する有害事象を発現した被験者の割合
- C-SSRS に基づき、自殺企図又は自殺念慮を発現した被験者の割合

薬物動態評価項目：SM-13496 及び主な代謝物［水酸化体（ID-14283 及び ID-14326）、開裂体（ID-11614）］の血清中濃度

解析方法：

有効性の解析は ITT population を対象として実施した。ITT population にはランダム化され、少なくとも 1 回治験薬を投与され、ベースライン及び少なくとも 1 つのベースライン後の評価可能な MADRS 合計スコアがあるすべての被験者を組み込んだ。

有効性の主要解析：

有効性の主要評価項目（Week 6 のベースラインからの MADRS 合計スコア変化量）の解析には反復測定のための混合モデル（MMRM）を使用した。MMRM 法には投与群、visit、プールした施設、MADRS 合計スコアのベースライン値、及び群と visit の交互作用を含めた。被験者内の相関には unstructured 共分散行列を用いた。有効性の主要評価項目のみ、Hochberg 法を用いて比較の p 値の多重性を調整した。共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて有効性の主要評価項目の感度分析を実施した。このモデルの応答変数は Week 6（last observation carried forward［LOCF］）のベースラインからの MADRS 合計スコア変化量であった。ANCOVA モデルにはカテゴリー因子として投与群、共変量としてプールした施設及び MADRS 合計スコアのベースライン値を含めた。MMRM 及び LOCF ANCOVA 解析は PP population でも実施した。ベースラインからの CGI-BP-S（depression）スコア変化量及び YMRS 合計スコア変化量について同じ解析を実施した。ベースラインからの SDS 合計スコア変化量及び HAM-A 合計スコア変化量は、LOCF ANCOVA 法を用いて評価した。治療効果（反応）及び症状の寛解が認められた被験者の割合はロジスティック回帰を用いて評価した。

安全性の解析：

安全性の解析は安全性解析対象集団を対象として実施した。安全性解析対象集団にはランダム化され少なくとも 1 回治験薬を投与されたすべての被験者を組み込んだ。各投与群内で少なくとも 1 件の有害事象、副作用、治験中止に至る有害事象、重度の有害事象、錐体外路系有害事象、重篤な有害事象又は死亡が発現した被験者数とその割合をそれぞれの基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）について集計した。ベースラインからの DIEPSS 合計スコア（概括重症度を除く）及び症状別スコア変化量は MMRM 法を用いて解析した。自殺念慮（suicidal ideation）若しくは自殺企図（suicidal behavior）発現、treatment-emergent mania 発現、又は抗パーキンソン薬併用ありに該当する被験者数とその割合を群別に算出した。臨床検査、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図の測定項目について群ごとに要約統計量を算出した。血清プロラクチン、空腹時血糖、HbA1c（NGSP）、グリコアルブミン、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、及び体重の Week 6（LOCF）のベースラインからの変化量にベースライン値で調整した Rank ANCOVA を適用し、各 SM-13496 群（L20～60 mg 群及び L80～120 mg 群）とプラセボ群を比較した。

薬物動態パラメータの解析：

薬物動態パラメータの解析は安全性解析対象集団を対象として実施し、評価可能なサンプルについてのみ実施した。SM-13496 及び代謝物の血清中濃度は時点別及び試料採取時の SM-13496 の用量別に要約し、投与群、用量及び国別のプロットを作成した。

結論：

人口統計学、ベースライン、及び既往歴の特性に 3 投与群間の差はなかった。

有効性の結果：

有効性の主要評価項目は Week 6 のベースラインからの MADRS 合計スコア変化量であり、MMRM モデルを用いて評価した。ITT population では、Week 6 のベースラインからの MADRS 合計スコア変化量の最小二乗平均（LS）平均値（±標準誤差［SE］）は L20-60 mg 群で−13.6±0.69、L80-120 mg 群で−12.6±0.73、プラセボ群で−10.6±0.72 であった。Week 6 のプラセボ群と比較した投与群間の差は L20-60 mg 群で−2.9［95% confidence internal（CI）:−4.9～−1.0、調整済み p = 0.007、effect size = 0.328］、L80-120 mg 群で−2.0（95% CI：−4.0～0.1、調製済み p = 0.057、effect size = 0.219）であった。プラセボ群との差は L20-60 mg 群では統計的に有意であり、L80-120 mg 群では有意ではなかった。有意な投与群間の差は、L20-60 mg 群では Week 2 から Week 6 まで認められ、L80-120 mg 群では Week 3 及び Week 4 に認められた。Per-protocol（PP）population では、Week 6 に L20-60 mg 群でプラセボ群との間に統計的に有意な投与群間の差が認められ（−3.5、95% CI：−5.3～−1.6、調整済み p < 0.001、effect size = 0.418）、L80-120 mg 群でも差が認められた（−2.3、95% CI : −4.2～−0.4、調製済み p = 0.017、effect size = 0.280）。全般的に、ベースラインからの MADRS 合計スコア変化量は日本人被験者と試験対象集団全体で類似した。ANCOVA 解析の結果は MMRM 解析の結果と同様であった。

Week 6 のベースラインからの CGI-BP-S（depression）スコア変化量は有効性の副次的な解析のパラメータであり、MMRM 法を用いて解析した。Week 6 のベースラインからの CGI-BP-S（depression）スコア変化量の LS 平均値（±SE）は L20-60 mg 群で−1.51±0.088、L80-120 mg 群で−1.41±0.093、プラセボ群で−1.11±0.092 であった。Week 6 のプラセボ群と比較した投与群間の差は L20-60 mg 群で−0.40（95% CI：−0.65～-0.15、p = 0.002、effect size = 0.353）、L80-120 mg 群で-0.31（95% CI：−0.56～−0.05、p = 0.019、effect size = 0.271）であり、いずれの差も統計的に有意であった。CGI-BP-S（depression）スコアの L20-60 mg 群及び L80-120 mg 群とプラセボ群との群間の差は、Week 3 以降持続的だった。

この他の有効性の副次的な解析のパラメータは次のとおり。

- 反応率（Week 6［LOCF］にベースラインから MADRS 合計スコアが 50%以上低下した被験者の割合）は、L20-60 mg 群（46.2%）ではプラセボ群（31.0%）と比較して有意に高かったものの（p = 0.003）、L80-120 mg 群（38.5%）では有意ではなかった（p = 0.145）。反応の確率の Kaplan-Meier 推定量は、プラセボ群と比較したとき L20-60 mg 群では有意に高かったものの（p = 0.020）、L80-120 mg 群では有意ではなかった（p = 0.054）。
- 寛解率は L20-60 mg 群で 31.9%、L80-120 mg 群で 29.0%、プラセボ群で 22.8%であった。
- ベースラインからの SDS 合計スコア変化量のプラセボ群と比較した投与群間の差は L20-60 mg 群の Week 6 で−1.6（95% CI：−3.4～0.2、p = 0.072）、Week 6（LOCF）で

−1.8（95% CI：−3.6〜−0.1、p = 0.037）であり、L80-120 mg 群の Week 6 で−1.8（95% CI：−3.7〜0.1、p = 0.063）、Week 6（LOCF）で−1.1（95% CI：−2.9〜0.7、p = 0.223）であった（ANCOVA 解析）。

- ベースラインからの HAM-A 合計スコア変化量のプラセボ群と比較した投与群間の差は L20-60 mg 群の Week 6 で−1.3（95% CI：−2.6〜−0.1、p = 0.040）、Week 6（LOCF）で−1.7（95% CI：−3.1〜−0.3、p = 0.016）であり、L80-120 mg 群の Week 6 で−1.2（95% CI：−2.5〜0.1、p = 0.074）、Week 6（LOCF）で−0.7（95% CI：−2.1〜0.7、p = 0.294）であった（ANCOVA 解析）。
- Week 6 のベースラインからの YMRS 合計スコア変化量（LS 平均値±SE）は、MMRM モデルを用いて L20-60 mg 群で−0.98±0.180、L80-120 mg 群で−0.99±0.191、プラセボ群で−0.51±0190 であった（投与群間に統計学的な差なし）。Week 6 のプラセボ群と比較した投与群間の差は L20-60 mg 群で−0.47（95% CI：−0.98〜−0.05、p = 0.076）、L80-120 mg 群で−0.48（95% CI：−1.01〜0.05、p = 0.075）であった。

安全性の結果：

全般的に、SM-13496 20〜60 mg 及び 80〜120 mg の投与は安全であり、忍容性は良好であった。

- 1 件以上の Treatment emergent adverse event（TEAE）が報告された被験者の割合は L20-60 mg 群で 53.3%、L80-120 mg 群で 59.2%、プラセボ群で 45.9%であった。報告された TEAE の大半では、重症度の分類は軽度又は中等度であった。
- Day 1 以降に発現した 1 件以上の重篤な有害事象が報告された被験者は L20-60 mg 群で 2 名（1.1%）、L80-120 mg 群で 4 名（2.4%）、プラセボ群で 5 名（2.9%）であった。治験薬投与と関連のある重篤な有害事象が報告された被験者は、L20-60 mg 群にはみられず、L80-120 mg 群で 2 名（自殺企図、重度、関連あるかもしれない、未回復；パニック発作、重度、多分関連あり、回復）、プラセボ群で 1 名（躁病、中等度、多分関連あり、回復）であった。
- TEAE による投与中止が報告された被験者は L20-60 mg 群で 6 名（3.3%）、L80-120 mg 群で 16 名（9.5%）、プラセボ群で 7 名（4.1%）であった。
- 本治験の 6 週間の治療期に、Day 1 以降に発現した死亡の報告はなかった。
- 最も高頻度の TEAE は、アカシジア（L20-60 mg 群 13.0%、L80-120 mg 群 23.7%、プラセボ群 6.4%）、悪心（L20-60 mg 群 6.5%、L80-120 mg 群 11.8%、プラセボ群：5.8%）、傾眠（L20-60 mg 群 3.8%、L80-120 mg 群 6.5%、プラセボ群 4.1%）であった。この他に、統合した SM-13496 群でプラセボ群より高い割合で発現した高頻度の TEAE として、パーキンソニズム及び不眠症が挙げられる。統合した SM-13496 群（L20-60 mg + L80-120 mg 群）での発現割合がプラセボ群より 5%以上高い有害事象はアカシジアのみであった。日本人被験者から報告された TEAE の種類は、試験対象集団全体で報告されたものに類似した。アカシジアの発現割合は日本人被験者で比較的高かった（L20-60 mg 群 25.8%、L80-120 mg 群 43.4%、プラセボ群 15.0%）。日本人被験者に発

現したアカシジアは、1 件を除きすべて軽度又は中等度と報告された。

- Day 1 以降に発現した錐体外路系の有害事象が報告された被験者は L20-60 mg 群で 8 名（4.3%）、L80-120 mg 群で 18 名（10.7%）、プラセボ群で 11 名（6.4%）であった。いずれの来院時にも、L20-60 mg 群とプラセボ群との間に DIEPSS 合計スコアの有意な差はなかった。L80-120 mg 群とプラセボ群との間でベースラインからの DIEPSS 合計スコア変化量の有意な差が最初に認められたのは Week 2 であり（$p = 0.003$）、この影響は治療期を通じて維持された。1 つ以上の抗パーキンソン薬併用が報告された被験者の割合は L20-60 mg 群で 6.0%、L80-120 mg 群で 20.7%、プラセボ群で 3.5%であった。
- 代謝の関連する TEAE が報告された被験者は L20-60 mg 群で 5 名（2.7%）、L80-120 mg 群で 1 名（0.6%）、プラセボ群で 4 名（2.3%）であった。臨床検査値については、プラセボを投与した被験者と比較したとき、SM-13496 を投与した被験者で Week 6（LOCF）のベースラインからの代謝に関連する検査項目の臨床的に意味のある変化はなかった。空腹時血糖値及び HbA1c については、プラセボ群と L80-120 mg 群との間で Week 6 のベースラインからの変化量の平均値に有意な差が認められた（それぞれ $p = 0.040$ 及び 0.024）。L80-120 mg 群の空腹時血糖値のベースライン値は 96.9±14.91 mg/dL、Week 6 のベースラインからの変化量の平均値は 0.3±12.70 mg/dL、L80-120 mg 群の HbA1c のベースライン値は 5.29±0.424%、Week 6 のベースラインからの変化量の平均値は 0.02±0.245%であり、これらの変化は臨床的に意味があるとは考えにくい。
- Week 6（LOCF）のベースラインからのプロラクチン濃度変化は、L20-60 mg 群及び L80-120 mg 群でプラセボ群と比較して増加を示した（両群とも $p < 0.001$）。ベースラインプロラクチン濃度は L20-60 mg 群、L80-120 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 10.0±11.85、14.1±28.67 及び 13.2±19.46 ng/mL であった。Week 6（LOCF）のベースラインからのプロラクチン濃度変化量の平均値は L20-60 mg 群、L80-120 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 3.5±16.95、4.3±18.91 及び−1.5±20.32 ng/mL であった。これらの変化は臨床的に意味があるとは考えにくい。
- SM-13496 を投与した被験者の臨床検査、血液学的検査、尿検査値をプラセボと比較したとき、毒性を示す証拠はなかった。
- バイタルサイン及び身体的診察を分析したとき、臨床的に意味のある SM-13496 投与の影響は認められなかった。心拍数、起立時血圧（収縮期、拡張期）又は体温に対し、プラセボと比較したとき SM-13496 の影響はなかった。体重又は BMI に対する臨床的に意味のある影響はなかった。
- 臨床的に意味のある Week 6 のベースラインからの心電図測定項目変化はいずれの投与群にも認められず、また SM-13496 投与群とプラセボ群との比較でも認められなかった。
- C-SSRS に基づき、ベースライン後に少なくとも 1 回の自殺傾向（自殺念慮又は企図

と定義）が発現した被験者の割合を比較したとき、L20-60 mg 群（27 名、14.8%）及び L80-120 群（24 名、14.2%）とプラセボ群（27 名、15.8%）との間に注目すべき差はなかった。ベースライン後の自殺企図の発現が報告された被験者は L20-60 mg 群で 1 名（0.5%）、L80-120 mg 群で 1 名（0.6%）であり、プラセボ群にはなかった。

薬物動態の結果：

SM-13496 の血清中濃度は 20 mg/日から 120 mg/日の用量範囲ではほぼ用量に比例した。Week 3、Week 4 及び Week 6 の visit の間で、SM-13496 の血清中濃度の顕著な差はなかった。代謝物 ID-11614、ID-14283 及び ID-14326 の全般的な薬物動態プロファイルは、SM-13496 のプロファイルに類似した。

SM-13496 20 mg/日から 120 mg/日までの曝露は用量に依存して一貫しており、経時的な蓄積又は代謝プロファイルの変化を示すデータはない。

結論：

SM-13496 20～60 mg/日は、双極 I 型障害患者のうつ症状を軽減するにあたり、プラセボより優れていた。SM-13496 80～120 mg/日群ではプラセボと比較して改善も示されたものの、差は統計的に有意ではなかった。

SM-13496 の投与は安全かつ忍容性は良好であった。

65.2 被験者背景

表 2.7.6. 65-4　人口統計学的データ(ITT population)

		Treatment Group				
	Statistic	Placebo (N=171)	SM-13496 20-60 mg (N=182)	SM-13496 80-120 mg (N=169)	Combined SM-13496 (N=351)	Total (N=522)
Sex	n	171	182	169	351	522
Male	n (%)	77 (45.0%)	87 (47.8%)	81 (47.9%)	168 (47.9%)	245 (46.9%)
Female	n (%)	94 (55.0%)	95 (52.2%)	88 (52.1%)	183 (52.1%)	277 (53.1%)
Age (years)	n	171	182	169	351	522
	Mean (SD)	41.3 (12.64)	42.6 (12.86)	43.2 (12.78)	42.9 (12.81)	42.4 (12.77)
	Median	40.0	43.0	43.0	43.0	42.0
	Min, Max	18, 70	19, 72	19, 71	19, 72	18, 72
20 and Under	n (%)	4 (2.3%)	3 (1.6%)	4 (2.4%)	7 (2.0%)	11 (2.1%)
21 to 30	n (%)	33 (19.3%)	38 (20.9%)	26 (15.4%)	64 (18.2%)	97 (18.6%)
31 to 40	n (%)	49 (28.7%)	42 (23.1%)	46 (27.2%)	88 (25.1%)	137 (26.2%)
41 to 50	n (%)	42 (24.6%)	44 (24.2%)	38 (22.5%)	82 (23.4%)	124 (23.8%)
51 to 60	n (%)	34 (19.9%)	39 (21.4%)	37 (21.9%)	76 (21.7%)	110 (21.1%)
61 to 70	n (%)	9 (5.3%)	14 (7.7%)	17 (10.1%)	31 (8.8%)	40 (7.7%)
Over 70	n (%)	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)	3 (0.6%)
<55 years	n (%)	140 (81.9%)	141 (77.5%)	130 (76.9%)	271 (77.2%)	411 (78.7%)
>=55 years	n (%)	31 (18.1%)	41 (22.5%)	39 (23.1%)	80 (22.8%)	111 (21.3%)
<65 years	n (%)	165 (96.5%)	175 (96.2%)	164 (97.0%)	339 (96.6%)	504 (96.6%)
>=65 years	n (%)	6 (3.5%)	7 (3.8%)	5 (3.0%)	12 (3.4%)	18 (3.4%)
Race	n	171	182	169	351	522
White	n (%)	94 (55.0%)	105 (57.7%)	103 (60.9%)	208 (59.3%)	302 (57.9%)
Black or African American	n (%)	0	0	0	0	0
Asian	n (%)	77 (45.0%)	77 (42.3%)	66 (39.1%)	143 (40.7%)	220 (42.1%)
American Indian or Alaska Native	n (%)	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0	0	0	0	0
Other	n (%)	0	0	0	0	0

		Treatment Group				
	Statistic	Placebo (N=171)	SM-13496 20-60 mg (N=182)	SM-13496 80-120 mg (N=169)	Combined SM-13496 (N=351)	Total (N=522)
Ethnicity	n	171	182	169	351	522
Hispanic Or Latino	n (%)	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.4%)
Not Hispanic Or Latino	n (%)	171 (100.0%)	181 (99.5%)	168 (99.4%)	349 (99.4%)	520 (99.6%)
Country	n	171	182	169	351	522
Japan	n (%)	60 (35.1%)	65 (35.7%)	53 (31.4%)	118 (33.6%)	178 (34.1%)
Malaysia	n (%)	7 (4.1%)	6 (3.3%)	6 (3.6%)	12 (3.4%)	19 (3.6%)
Philippines	n (%)	5 (2.9%)	3 (1.6%)	3 (1.8%)	6 (1.7%)	11 (2.1%)
Russia	n (%)	44 (25.7%)	51 (28.0%)	50 (29.6%)	101 (28.8%)	145 (27.8%)
Taiwan	n (%)	5 (2.9%)	3 (1.6%)	4 (2.4%)	7 (2.0%)	12 (2.3%)
Ukraine	n (%)	43 (25.1%)	43 (23.6%)	45 (26.6%)	88 (25.1%)	131 (25.1%)
Lithuania	n (%)	2 (1.2%)	4 (2.2%)	4 (2.4%)	8 (2.3%)	10 (1.9%)
Slovakia	n (%)	5 (2.9%)	7 (3.8%)	4 (2.4%)	11 (3.1%)	16 (3.1%)
Height (cm)	n	171	182	169	351	522
	Mean (SD)	167.41 (9.912)	167.49 (8.744)	167.68 (9.228)	167.58 (8.968)	167.52 (9.278)
	Median	168.00	168.00	168.00	168.00	168.00
	Min, Max	148.0, 192.0	146.5, 190.0	147.0, 192.4	146.5, 192.4	146.5, 192.4
Weight (kg)	n	171	182	169	351	522
	Mean (SD)	71.45 (14.324)	72.23 (13.720)	73.75 (16.730)	72.96 (15.241)	72.47 (14.950)
	Median	70.70	71.15	71.50	71.30	71.00
	Min, Max	40.2, 109.1	40.4, 109.0	42.5, 124.0	40.4, 124.0	40.2, 124.0
BMI (kg/m^2)	n	171	182	169	351	522
	Mean (SD)	25.42 (4.374)	25.67 (4.061)	26.11 (5.013)	25.88 (4.543)	25.73 (4.489)
	Median	24.88	25.54	25.15	25.33	25.16
	Min, Max	18.1, 39.9	17.6, 36.8	17.9, 39.7	17.6, 39.7	17.6, 39.9
Baseline MADRS Total Score	n	171	182	169	351	522
	Mean (SD)	30.9 (5.39)	30.6 (5.57)	30.8 (5.09)	30.7 (5.34)	30.8 (5.35)
	Median	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
	Min, Max	20, 48	20, 50	20, 46	20, 50	20, 50
Baseline CGI-BP-S Depression Score	n	171	182	169	351	522
	Mean (SD)	4.60 (0.690)	4.57 (0.700)	4.58 (0.603)	4.57 (0.654)	4.58 (0.666)

		Treatment Group				
	Statistic	Placebo (N=171)	SM-13496 20-60 mg (N=182)	SM-13496 80-120 mg (N=169)	Combined SM-13496 (N=351)	Total (N=522)
	Median	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
	Min, Max	3.0, 6.0	3.0, 7.0	3.0, 6.0	3.0, 7.0	3.0, 7.0
Baseline SDS Total Score	n	141	154	127	281	422
	Mean (SD)	19.9 (5.22)	19.4 (5.29)	19.8 (5.58)	19.6 (5.41)	19.7 (5.35)
	Median	21.0	20.0	20.0	20.0	20.0
	Min, Max	7, 30	1, 30	2, 30	1, 30	1, 30

Note: Standard deviation（SD）

Note: Higher observed MADRS total score, CGI-BP-S depression score, and SDS total score indicate greater severity of illness.

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of first dose of study medication.

Source Data: Listing 16.2.4.3 Demographic Characteristics; Listings 16.2.6.1.1-16.2.6.1.3 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS); Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impressions Scale - Bipolar Version - Severity of Illness Scale (CGI-BP-S); and Listing 16.2.6.3 Sheehan Disability Scale (SDS).

Source: Table 14.1.3.1.1

Reference: CSR Table 11

65.3 有効性

65.3.1 MADRS 合計スコア

表 2.7.6. 65-5 ベースラインからの MADRS 合計スコア変化量（MMRM、ITT Population）

Parameter and Visit/ Statistic	Treatment Group: Placebo (N=171)	SM-13496 20-60 mg (N=182)	SM-13496 80-120 mg (N=169)
Number of Subjects	171	182	169
Baseline			
Mean (SD)	30.9 (5.39)	30.6 (5.57)	30.8 (5.09)
Model Estimates:			
Week 1			
Change from Baseline			
Estimate (SE)	-2.6 (0.37)	-3.2 (0.36)	-3.0 (0.37)
95% CI	(-3.3, -1.9)	(-3.9, -2.5)	(-3.8, -2.3)
Contrast			
Estimate (SE)		-0.6 (0.51)	-0.4 (0.52)
95% CI		(-1.6, 0.4)	(-1.4, 0.6)
p-value		0.269	0.430
Week 2			
Change from Baseline			
Estimate (SE)	-5.2 (0.53)	-7.0 (0.52)	-6.6 (0.53)
95% CI	(-6.3, -4.2)	(-8.0, -5.9)	(-7.7, -5.6)
Contrast			
Estimate (SE)		-1.7 (0.74)	-1.4 (0.75)
95% CI		(-3.2, -0.3)	(-2.9, 0.1)
p-value		0.019*	0.062
Week 3			
Change from Baseline			
Estimate (SE)	-6.3 (0.58)	-9.2 (0.56)	-8.3 (0.58)
95% CI	(-7.5, -5.2)	(-10.3, -8.1)	(-9.5, -7.2)
Contrast			
Estimate (SE)		-2.8 (0.81)	-2.0 (0.82)
95% CI		(-4.4, -1.2)	(-3.6, -0.4)
p-value		<0.001**	0.016*
Week 4			
Change from Baseline			
Estimate (SE)	-7.8 (0.63)	-10.6 (0.61)	-10.4 (0.63)
95% CI	(-9.1, -6.6)	(-11.8, -9.4)	(-11.6, -9.1)
Contrast			
Estimate (SE)		-2.8 (0.88)	-2.6 (0.89)
95% CI		(-4.5, -1.1)	(-4.3, -0.8)
p-value		0.002**	0.004**
Week 5			
Change from Baseline			
Estimate (SE)	-10.0 (0.68)	-12.4 (0.65)	-11.8 (0.68)
95% CI	(-11.3, -8.6)	(-13.7, -11.1)	(-13.1, -10.5)
Contrast			
Estimate (SE)		-2.4 (0.94)	-1.8 (0.96)
95% CI		(-4.3, -0.6)	(-3.7, 0.1)
p-value		0.010**	0.058
Week 6			
Change from Baseline			
Estimate (SE)	-10.6 (0.72)	-13.6 (0.69)	-12.6 (0.73)

Parameter and Visit/ Statistic	Treatment Group: Placebo (N=171)	SM-13496 20-60 mg (N=182)	SM-13496 80-120 mg (N=169)
95% CI	(-12.0, -9.2)	(-14.9, -12.2)	(-14.0, -11.2)
Contrast			
Estimate (SE)		-2.9 (1.00)	-2.0 (1.03)
95% CI		(-4.9, -1.0)	(-4.0, 0.1)
p-value		0.004**	0.057
Adjusted p-value#		0.007**	0.057
Effect size+		0.328	0.219
Tests of Dose-Response at Week 6:			
SM-13496 80-120 mg vs. 20-60 mg contrast			
Estimate (SE)			1.0 (1.00)
95% CI			(-1.0, 2.9)
p-value			0.333
Treatment*Pooled Center Interaction p-value			0.865

* p<=0.05; ** p<=0.01.

Note: Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) 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: Contrasts are from differences of change from baseline treatment estimates for each SM-13496 dose group versus placebo.

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

Note: # Hochberg procedure is used for multiplicity adjustment. Hochberg-adjusted p-values are considered significant if adjusted p<=0.05 for the individual parameter.

Note: + Effect size at Week 6 is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the standard deviation (the square root of the variance estimate for Week 6, obtained from the SAS-estimated R matrix).

Note: Higher observed MADRS total scores indicate greater severity of depression.

Reference: CSR Table 14

65.3.2 CGI-BP-S（depression）スコア

表 2.7.6. 65-6 ベースラインからの CGI-BP-S（depression）スコア変化量（MMRM、ITT Population）

Parameter and Visit/ Statistic	Treatment Group: Placebo (N=171)	SM-13496 20-60 mg (N=182)	SM-13496 80-120 mg (N=169)
Number of Subjects	171	182	169
Baseline			
Mean (SD)	4.60 (0.690)	4.57 (0.700)	4.58 (0.603)
Model Estimates:			
Week 1			
Change from Baseline			
Estimate (SE)	-0.13 (0.046)	-0.23 (0.045)	-0.27 (0.047)
95% CI	(-0.22, -0.04)	(-0.32, -0.15)	(-0.36, -0.18)
Contrast			
Estimate (SE)		-0.10 (0.064)	-0.14 (0.066)
95% CI		(-0.23, 0.02)	(-0.27, -0.01)
p-value		0.113	0.035*
Week 2			
Change from Baseline			
Estimate (SE)	-0.44 (0.066)	-0.59 (0.064)	-0.60 (0.066)

Parameter and Visit/ Statistic	Treatment Group: Placebo (N=171)	SM-13496 20-60 mg (N=182)	SM-13496 80-120 mg (N=169)
95% CI	(-0.57, -0.31)	(-0.72, -0.47)	(-0.73, -0.47)
Contrast			
Estimate (SE)		-0.16 (0.092)	-0.16 (0.093)
95% CI		(-0.34, 0.02)	(-0.35, 0.02)
p-value		0.090	0.078
Week 3			
Change from Baseline			
Estimate (SE)	-0.57 (0.076)	-0.89 (0.074)	-0.79 (0.076)
95% CI	(-0.72, -0.42)	(-1.04, -0.75)	(-0.94, -0.64)
Contrast			
Estimate (SE)		-0.33 (0.106)	-0.22 (0.108)
95% CI		(-0.53, -0.12)	(-0.43, -0.01)
p-value		0.002**	0.042*
Week 4			
Change from Baseline			
Estimate (SE)	-0.73 (0.080)	-1.15 (0.077)	-1.06 (0.080)
95% CI	(-0.89, -0.58)	(-1.30, -1.00)	(-1.22, -0.91)
Contrast			
Estimate (SE)		-0.42 (0.110)	-0.33 (0.113)
95% CI		(-0.63, -0.20)	(-0.55, -0.11)
p-value		<0.001**	0.004**
Week 5			
Change from Baseline			
Estimate (SE)	-0.97 (0.087)	-1.38 (0.083)	-1.26 (0.088)
95% CI	(-1.14, -0.79)	(-1.54, -1.21)	(-1.43, -1.08)
Contrast			
Estimate (SE)		-0.41 (0.120)	-0.29 (0.123)
95% CI		(-0.65, -0.17)	(-0.53, -0.05)
p-value		<0.001**	0.019*
Week 6			
Change from Baseline			
Estimate (SE)	-1.11 (0.092)	-1.51 (0.088)	-1.41 (0.093)
95% CI	(-1.29, -0.93)	(-1.68, -1.33)	(-1.59, -1.23)
Contrast			
Estimate (SE)		-0.40 (0.127)	-0.31 (0.130)
95% CI		(-0.65, -0.15)	(-0.56, -0.05)
p-value		0.002**	0.019*
Effect size+		0.353	0.271
Tests of Dose-Response at Week 6:			
SM-13496 80-120 mg vs. 20-60 mg contrast			
Estimate (SE)			0.09 (0.127)
95% CI			(-0.16, 0.34)
p-value			0.465

* p<=0.05; ** p<=0.01.

Note: Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) 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: Contrasts are from differences of change from baseline treatment estimates for each SM-13496 dose group versus placebo.

Note: + Effect size at Week 6 is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the standard deviation (the square root of the variance estimate for Week 6, obtained from the SAS-estimated R matrix).

Note: Higher observed CGI-BP-S depression scores indicate greater severity of depression.

Reference: CSR Table 19

65.3.3 YMRS スコア

表 2.7.6. 65-7 ベースラインからの YMRS スコア変化量（MMRM、ITT Population）

Parameter and Visit/ Statistic	Treatment Group: Placebo (N=171)	SM-13496 20-60 mg (N=182)	SM-13496 80-120 mg (N=169)
Number of Subjects	171	182	169
Baseline			
Mean (SD)	2.62 (2.234)	2.92 (2.489)	2.67 (2.290)
Model Estimates:			
Week 1			
Change from Baseline			
Estimate (SE)	-0.41 (0.141)	-0.21 (0.137)	-0.10 (0.142)
95% CI	(-0.69, -0.13)	(-0.48, 0.06)	(-0.38, 0.18)
Contrast			
Estimate (SE)		0.20 (0.196)	0.31 (0.200)
95% CI		(-0.19, 0.59)	(-0.08, 0.70)
p-value		0.309	0.123
Week 2			
Change from Baseline			
Estimate (SE)	-0.45 (0.194)	-0.21 (0.189)	-0.25 (0.194)
95% CI	(-0.83, -0.07)	(-0.58, 0.16)	(-0.63, 0.13)
Contrast			
Estimate (SE)		0.24 (0.270)	0.20 (0.274)
95% CI		(-0.29, 0.77)	(-0.34, 0.74)
p-value		0.374	0.465
Week 3			
Change from Baseline			
Estimate (SE)	-0.42 (0.227)	-0.04 (0.219)	-0.33 (0.227)
95% CI	(-0.86, 0.03)	(-0.47, 0.39)	(-0.78, 0.11)
Contrast			
Estimate (SE)		0.38 (0.315)	0.08 (0.320)
95% CI		(-0.24, 0.99)	(-0.55, 0.71)
p-value		0.234	0.795
Week 4			
Change from Baseline			
Estimate (SE)	-0.52 (0.203)	-0.57 (0.194)	-0.45 (0.203)
95% CI	(-0.91, -0.12)	(-0.95, -0.19)	(-0.85, -0.05)
Contrast			
Estimate (SE)		-0.05 (0.280)	0.07 (0.287)
95% CI		(-0.60, 0.50)	(-0.50, 0.63)
p-value		0.858	0.817
Week 5			
Change from Baseline			
Estimate (SE)	-0.43 (0.201)	-0.64 (0.191)	-0.73 (0.202)
95% CI	(-0.83, -0.04)	(-1.02, -0.27)	(-1.13, -0.34)
Contrast			
Estimate (SE)		-0.21 (0.277)	-0.30 (0.284)
95% CI		(-0.75, 0.34)	(-0.86, 0.26)
p-value		0.451	0.289
Week 6			
Change from Baseline			
Estimate (SE)	-0.51 (0.190)	-0.98 (0.180)	-0.99 (0.191)

Parameter and Visit/ Statistic	Treatment Group: Placebo (N=171)	SM-13496 20-60 mg (N=182)	SM-13496 80-120 mg (N=169)
95% CI	(-0.89, -0.14)	(-1.33, -0.62)	(-1.37, -0.62)
Contrast			
Estimate (SE)		-0.47 (0.262)	-0.48 (0.269)
95% CI		(-0.98, 0.05)	(-1.01, 0.05)
p-value		0.076	0.075
Effect size+		0.203	0.209
Tests of Dose-Response at Week 6: SM-13496 80-120 mg vs. 20-60 mg contrast			
Estimate (SE)			-0.01 (0.263)
95% CI			(-0.53, 0.50)
p-value			0.955

* p<=0.05; ** p<=0.01.

Note: Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) 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: Contrasts are from differences of change from baseline treatment estimates for each SM-13496 dose group versus placebo.

Note: + Effect size at Week 6 is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the standard deviation (the square root of the variance estimate for Week 6, obtained from the SAS-estimated R matrix).

Note: Higher observed YMRS total scores indicate greater severity of mania.

Reference: CSR Table 14.2.5.1.1

65.4 安全性

65.4.1 有害事象

表 2.7.6.65-8　個々の有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現割合（Safety population）

	Treatment Group / Maximum Relationship							
	有害事象				副作用			
System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Placebo (N=172) n(%)	SM-13496 20-60 mg (N=184) n(%)	SM-13496 80-120 mg (N=169) n(%)	Combined SM-13496 (N=353) n(%)	Placebo (N=172) n(%)	SM-13496 20-60 mg (N=184) n(%)	SM-13496 80-120 mg (N=169) n(%)	Combined SM-13496 (N=353) n(%)
Number of Subjects With One or More Treatment-Emergent Adverse Events	79 (45.9%)	98 (53.3%)	100 (59.2%)	198 (56.1%)	55 (32.0%)	71 (38.6%)	87 (51.5%)	158 (44.8%)
血液およびリンパ系障害	2 (1.2%)	2 (1.1%)	3 (1.8%)	5 (1.4%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	2 (1.2%)	3 (0.8%)
貧血	1 (0.6%)	1 (0.5%)	2 (1.2%)	3 (0.8%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
好中球減少症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
血小板減少症	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
心臓障害	6 (3.5%)	5 (2.7%)	4 (2.4%)	9 (2.5%)	4 (2.3%)	5 (2.7%)	3 (1.8%)	8 (2.3%)
急性心筋梗塞	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
徐脈	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
動悸	2 (1.2%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	4 (1.1%)	2 (1.2%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	4 (1.1%)
洞性頻脈	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
頻脈	2 (1.2%)	2 (1.1%)	0	2 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.1%)	0	2 (0.6%)
耳および迷路障害	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
メニエール病	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
乗物酔い	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
突発性難聴	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
甲状腺機能亢進症	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
眼障害	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)	3 (0.8%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
白内障	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
眼乾燥	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
眼瞼障害	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0