	Treatment Group / Maximum Relationship			
	PBO-LUR (N=41)		LUR20-LUR (N=48)	
System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)
呼吸困難	1 (2.4%)	0	0	1 (2.1%)
肺気腫	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0
上気道の炎症	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (4.9%)	0	4 (8.3%)	1 (2.1%)
ざ瘡	1 (2.4%)	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (2.1%)	0
薬疹	1 (2.4%)	0	0	0
湿疹	1 (2.4%)	0	2 (4.2%)	1 (2.1%)
多汗症	0	0	0	0
寝汗	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0
乾癬	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0
脂漏	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (2.1%)	0
社会環境	0	0	0	0
アルコール摂取	0	0	0	0
外科および内科処置	0	0	1 (2.1%)	0

	Treatment Group / Maximum Relationship			
	PBO-LUR (N=41)		LUR20-LUR (N=48)	
System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)
抜歯	0	0	1 (2.1%)	0
血管障害	1 (2.4%)	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)
高血圧	1 (2.4%)	0	0	0
低血圧	0	0	0	1 (2.1%)
リンパ管拡張症	0	0	0	0
ほてり	0	0	1 (2.1%)	0

System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Treatment Group / Maximum Relationship: LUR80-LUR (N=28) Not Related n (%)	LUR80-LUR (N=28) Related n (%)	LUR-LUR (N=76) Not Related n (%)	LUR-LUR (N=76) Related n (%)
Number of Subjects With At Least One Treatment-Emergent Adverse Event Within Each Maximum Relationship Category	13 (46.4%)	20 (71.4%)	40 (52.6%)	49 (64.5%)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (1.3%)
貧血	0	0	0	0
白血球減少症	0	0	0	1 (1.3%)
心臓障害	0	1 (3.6%)	0	2 (2.6%)
狭心症	0	0	0	0
期外収縮	0	0	0	0
心筋虚血	0	0	0	0
動悸	0	1 (3.6%)	0	2 (2.6%)
耳および迷路障害	2 (7.1%)	0	4 (5.3%)	0
乗物酔い	1 (3.6%)	0	1 (1.3%)	0
耳鳴	0	0	0	0
回転性めまい	1 (3.6%)	0	2 (2.6%)	0
頭位性回転性めまい	0	0	1 (1.3%)	0
突発性難聴	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0
甲状腺炎	0	0	0	0

	Treatment Group / Maximum Relationship			
	LUR80-LUR (N=28)		LUR-LUR (N=76)	
System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)
眼障害	0	1 (3.6%)	0	1 (1.3%)
眼精疲労	0	0	0	0
白内障	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0
眼乾燥	0	0	0	0
眼脂	0	1 (3.6%)	0	1 (1.3%)
緑内障	0	0	0	0
眼そう痒症	0	0	0	0
胃腸障害	3 (10.7%)	6 (21.4%)	9 (11.8%)	10 (13.2%)
腹部不快感	0	1 (3.6%)	0	1 (1.3%)
腹部膨満	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0
上腹部痛	1 (3.6%)	0	2 (2.6%)	0
慢性胃炎	0	1 (3.6%)	0	1 (1.3%)
便秘	0	1 (3.6%)	2 (2.6%)	1 (1.3%)
齲歯	0	0	0	0
下痢	0	1 (3.6%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
口内乾燥	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	0
消化不良	0	0	0	0
腸炎	0	0	0	0
食中毒	0	0	0	0

	Treatment Group / Maximum Relationship			
	LUR80-LUR (N=28)		LUR-LUR (N=76)	
System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)
胃潰瘍	0	0	0	0
胃炎	0	0	1 (1.3%)	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (3.6%)	0	2 (2.6%)
裂孔ヘルニア	0	0	0	1 (1.3%)
悪心	2 (7.1%)	1 (3.6%)	2 (2.6%)	4 (5.3%)
流涎過多	0	0	0	1 (1.3%)
口内炎	1 (3.6%)	0	1 (1.3%)	0
嘔吐	0	2 (7.1%)	1 (1.3%)	4 (5.3%)
大腸ポリープ	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (7.1%)	2 (7.1%)	9 (11.8%)	5 (6.6%)
無力症	0	1 (3.6%)	0	1 (1.3%)
胸部不快感	0	0	0	0
不快感	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0
歩行障害	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (1.3%)	0
倦怠感	0	1 (3.6%)	0	2 (2.6%)
発熱	1 (3.6%)	0	2 (2.6%)	0
口渇	0	0	1 (1.3%)	2 (2.6%)
疾患進行	1 (3.6%)	1 (3.6%)	4 (5.3%)	2 (2.6%)
非心臓性胸痛	0	0	1 (1.3%)	0

	Treatment Group / Maximum Relationship			
	LUR80-LUR (N=28)		LUR-LUR (N=76)	
System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)
肝胆道系障害	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0
胆嚢ポリープ	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	1 (1.3%)	0
季節性アレルギー	0	0	1 (1.3%)	0
感染症および寄生虫症	4 (14.3%)	0	18 (23.7%)	0
口角口唇炎	0	0	1 (1.3%)	0
気管支炎	0	0	1 (1.3%)	0
結膜炎	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0
胃腸炎	1 (3.6%)	0	2 (2.6%)	0
歯肉炎	0	0	0	0
淋疾	1 (3.6%)	0	1 (1.3%)	0
単純ヘルペス	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (3.6%)	0	1 (1.3%)	0
麦粒腫	0	0	1 (1.3%)	0
インフルエンザ	0	0	0	0
鼻咽頭炎	2 (7.1%)	0	14 (18.4%)	0
爪真菌症	0	0	1 (1.3%)	0
歯周炎	0	0	1 (1.3%)	0

	Treatment Group / Maximum Relationship			
	LUR80-LUR (N=28)		LUR-LUR (N=76)	
System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)
咽頭炎	0	0	0	0
唾液腺炎	0	0	0	0
上気道感染	1 (3.6%)	0	1 (1.3%)	0
ヘリコバクター感染	0	0	0	0
白癬感染	0	0	0	0
アデノウイルス感染	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (1.3%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.6%)	0	2 (2.6%)	1 (1.3%)
転倒	0	0	0	1 (1.3%)
靱帯捻挫	1 (3.6%)	0	2 (2.6%)	0
尾骨骨折	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	1 (1.3%)
処置後出血	0	0	0	0
骨盤骨折	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0
臨床検査	0	4 (14.3%)	2 (2.6%)	10 (13.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (3.6%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (3.6%)	0	1 (1.3%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (1.3%)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0

System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Treatment Group / Maximum Relationship: LUR80-LUR (N=28) Not Related n (%)	LUR80-LUR (N=28) Related n (%)	LUR-LUR (N=76) Not Related n (%)	LUR-LUR (N=76) Related n (%)
血中インスリン増加	0	0	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	1 (1.3%)
血圧低下	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	0
血中プロラクチン異常	0	0	0	0
血中プロラクチン減少	0	0	0	0
血中プロラクチン増加	0	0	0	1 (1.3%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	1 (3.6%)	2 (2.6%)	1 (1.3%)
血中尿酸増加	0	0	0	0
心電図ＱＲＳ群延長	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	1 (3.6%)	0	3 (3.9%)
フルクトサミン増加	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	1 (1.3%)
尿中血陽性	0	0	0	0
眼圧上昇	0	0	0	0
脂質異常	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0
体重減少	0	1 (3.6%)	0	2 (2.6%)
体重増加	0	2 (7.1%)	0	5 (6.6%)
遊離サイロキシン減少	0	0	0	0

System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Treatment Group / Maximum Relationship: LUR80-LUR (N=28) Not Related n (%)	LUR80-LUR (N=28) Related n (%)	LUR-LUR (N=76) Not Related n (%)	LUR-LUR (N=76) Related n (%)
遊離サイロキシン増加	0	0	0	0
抗精神病薬濃度増加	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (3.6%)	3 (10.7%)	1 (1.3%)	3 (3.9%)
脱水	0	0	0	0
糖尿病	0	0	0	0
痛風	0	0	0	0
高血糖	1 (3.6%)	0	1 (1.3%)	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0
高尿酸血症	0	0	0	0
食欲亢進	0	1 (3.6%)	0	1 (1.3%)
乳酸アシドーシス	0	0	0	0
代謝障害	0	1 (3.6%)	0	1 (1.3%)
脂質異常症	0	0	0	0
食欲減退	0	1 (3.6%)	0	1 (1.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.6%)	0	4 (5.3%)	2 (2.6%)
関節痛	0	0	0	0
背部痛	1 (3.6%)	0	2 (2.6%)	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0
筋固縮	0	0	0	1 (1.3%)
筋痙縮	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)

	Treatment Group / Maximum Relationship			
	LUR80-LUR (N=28)		LUR-LUR (N=76)	
System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)
筋骨格痛	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	1 (1.3%)	0
四肢痛	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0
顎関節症候群	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0
子宮癌	0	0	0	0
子宮平滑筋腫	0	0	0	0
神経系障害	4 (14.3%)	10 (35.7%)	8 (10.5%)	33 (43.4%)
アカシジア	0	5 (17.9%)	0	23 (30.3%)
運動緩慢	1 (3.6%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
浮動性めまい	2 (7.1%)	0	3 (3.9%)	0
構語障害	0	0	0	0
ジスキネジア	0	3 (10.7%)	0	5 (6.6%)
構音障害	0	0	0	1 (1.3%)
ジストニア	0	1 (3.6%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
頭部不快感	0	0	0	0
頭痛	0	0	2 (2.6%)	1 (1.3%)
過眠症	0	0	0	0
感覚鈍麻	1 (3.6%)	0	1 (1.3%)	0

System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Treatment Group / Maximum Relationship: LUR80-LUR (N=28) Not Related n (%)	LUR80-LUR (N=28) Related n (%)	LUR-LUR (N=76) Not Related n (%)	LUR-LUR (N=76) Related n (%)
パーキンソニズム	0	1 (3.6%)	0	6 (7.9%)
精神運動亢進	0	0	0	0
傾眠	0	2 (7.1%)	0	5 (6.6%)
振戦	0	0	0	0
肋間神経痛	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0
精神障害	2 (7.1%)	1 (3.6%)	5 (6.6%)	3 (3.9%)
アルコール症	1 (3.6%)	0	1 (1.3%)	0
不安	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	0
解離性健忘	1 (3.6%)	0	1 (1.3%)	0
多幸気分	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	1 (1.3%)
故意の自傷行為	0	0	0	0
易刺激性	0	0	0	1 (1.3%)
躁病	0	0	0	0
中期不眠症	0	0	0	0
パニック障害	0	0	1 (1.3%)	0
睡眠障害	0	0	0	0
自殺念慮	0	1 (3.6%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
自殺企図	0	0	1 (1.3%)	0
双極性障害	0	0	0	0

System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Treatment Group / Maximum Relationship: LUR80-LUR (N=28) Not Related n (%)	LUR80-LUR (N=28) Related n (%)	LUR-LUR (N=76) Not Related n (%)	LUR-LUR (N=76) Related n (%)
早朝覚醒型不眠症	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	2 (2.6%)
頻尿	0	0	0	1 (1.3%)
尿失禁	0	0	0	1 (1.3%)
生殖系および乳房障害	2 (7.1%)	0	4 (5.3%)	4 (5.3%)
子宮頚管ポリープ	1 (3.6%)	0	1 (1.3%)	0
月経困難症	1 (3.6%)	0	1 (1.3%)	0
乳汁漏出症	0	0	0	1 (1.3%)
女性化乳房	0	0	0	1 (1.3%)
月経障害	0	0	0	0
不規則月経	0	0	1 (1.3%)	2 (2.6%)
不正子宮出血	0	0	0	0
骨盤痛	0	0	0	0
多嚢胞性卵巣	0	0	0	0
月経前症候群	0	0	1 (1.3%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (1.3%)
咳嗽	0	0	0	0
発声障害	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	1 (1.3%)
肺気腫	0	0	0	0

	Treatment Group / Maximum Relationship			
	LUR80-LUR (N=28)		LUR-LUR (N=76)	
System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0
上気道の炎症	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (3.6%)	4 (5.3%)	2 (2.6%)
ざ瘡	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (1.3%)	0
薬疹	0	0	0	0
湿疹	0	0	2 (2.6%)	1 (1.3%)
多汗症	0	0	0	0
寝汗	0	1 (3.6%)	0	1 (1.3%)
そう痒症	0	0	0	0
乾癬	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0
脂漏	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (1.3%)	0
社会環境	1 (3.6%)	0	1 (1.3%)	0
アルコール摂取	1 (3.6%)	0	1 (1.3%)	0
外科および内科処置	0	0	1 (1.3%)	0
抜歯	0	0	1 (1.3%)	0

	Treatment Group / Maximum Relationship			
	LUR80-LUR (N=28)		LUR-LUR (N=76)	
System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)
血管障害	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
高血圧	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	1 (1.3%)
リンパ管拡張症	0	0	0	0
ほてり	0	0	1 (1.3%)	0

	Treatment Group / Maximum Relationship			
	NR-LUR (N=82)		ALL-EXT (N=199)	
System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)
Number of Subjects With At Least One Treatment-Emergent Adverse Event Within Each Maximum Relationship Category	56 (68.3%)	59 (72.0%)	122 (61.3%)	141 (70.9%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.2%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)
貧血	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
白血球減少症	0	1 (1.2%)	0	2 (1.0%)
心臓障害	2 (2.4%)	0	2 (1.0%)	3 (1.5%)
狭心症	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
期外収縮	0	0	0	1 (0.5%)
心筋虚血	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
動悸	0	0	0	2 (1.0%)
耳および迷路障害	1 (1.2%)	2 (2.4%)	6 (3.0%)	2 (1.0%)
乗物酔い	0	0	1 (0.5%)	0
耳鳴	0	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)
回転性めまい	0	1 (1.2%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
頭位性回転性めまい	0	0	2 (1.0%)	0
突発性難聴	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
内分泌障害	0	0	1 (0.5%)	0

	Treatment Group / Maximum Relationship			
	NR-LUR (N=82)		ALL-EXT (N=199)	
System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)
甲状腺炎	0	0	1 (0.5%)	0
眼障害	5 (6.1%)	0	6 (3.0%)	1 (0.5%)
眼精疲労	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
白内障	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (0.5%)	0
眼乾燥	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
眼脂	0	0	0	1 (0.5%)
緑内障	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
眼そう痒症	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
胃腸障害	11 (13.4%)	21 (25.6%)	27 (13.6%)	42 (21.1%)
腹部不快感	0	2 (2.4%)	0	4 (2.0%)
腹部膨満	0	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)
腹痛	0	0	1 (0.5%)	0
上腹部痛	3 (3.7%)	1 (1.2%)	6 (3.0%)	1 (0.5%)
慢性胃炎	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
便秘	0	3 (3.7%)	2 (1.0%)	6 (3.0%)
齲歯	0	0	2 (1.0%)	0
下痢	1 (1.2%)	5 (6.1%)	4 (2.0%)	6 (3.0%)
口内乾燥	0	1 (1.2%)	0	2 (1.0%)
十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.5%)	0
消化不良	0	0	0	1 (0.5%)

	Treatment Group / Maximum Relationship			
	NR-LUR (N=82)		ALL-EXT (N=199)	
System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)
腸炎	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
食中毒	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
胃潰瘍	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
胃炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	2 (1.0%)
裂孔ヘルニア	0	0	0	1 (0.5%)
悪心	1 (1.2%)	11 (13.4%)	4 (2.0%)	20 (10.1%)
流涎過多	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	3 (1.5%)
口内炎	1 (1.2%)	0	2 (1.0%)	0
嘔吐	3 (3.7%)	2 (2.4%)	5 (2.5%)	8 (4.0%)
大腸ポリープ	0	0	1 (0.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (7.3%)	10 (12.2%)	18 (9.0%)	19 (9.5%)
無力症	0	1 (1.2%)	0	2 (1.0%)
胸部不快感	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
不快感	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
疲労	0	2 (2.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
歩行障害	0	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (0.5%)	0
倦怠感	0	2 (2.4%)	0	7 (3.5%)
発熱	2 (2.4%)	0	5 (2.5%)	0
口渇	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.0%)	3 (1.5%)
疾患進行	1 (1.2%)	3 (3.7%)	7 (3.5%)	6 (3.0%)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Treatment Group / Maximum Relationship: NR-LUR (N=82) Not Related n (%)	NR-LUR (N=82) Related n (%)	ALL-EXT (N=199) Not Related n (%)	ALL-EXT (N=199) Related n (%)
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.5%)	0
肝胆道系障害	2 (2.4%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
肝機能異常	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胆嚢ポリープ	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
免疫系障害	0	0	1 (0.5%)	0
季節性アレルギー	0	0	1 (0.5%)	0
感染症および寄生虫症	37 (45.1%)	1 (1.2%)	66 (33.2%)	1 (0.5%)
口角口唇炎	0	0	1 (0.5%)	0
気管支炎	2 (2.4%)	0	3 (1.5%)	0
結膜炎	2 (2.4%)	0	2 (1.0%)	0
膀胱炎	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
毛包炎	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
胃腸炎	3 (3.7%)	0	6 (3.0%)	0
歯肉炎	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
淋疾	0	0	1 (0.5%)	0
単純ヘルペス	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
帯状疱疹	0	0	1 (0.5%)	0
麦粒腫	1 (1.2%)	0	2 (1.0%)	0
インフルエンザ	2 (2.4%)	0	3 (1.5%)	0
鼻咽頭炎	28 (34.1%)	1 (1.2%)	52 (26.1%)	1 (0.5%)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Treatment Group / Maximum Relationship: NR-LUR (N=82) Not Related n (%)	NR-LUR (N=82) Related n (%)	ALL-EXT (N=199) Not Related n (%)	ALL-EXT (N=199) Related n (%)
爪真菌症	0	0	1 (0.5%)	0
歯周炎	0	0	1 (0.5%)	0
咽頭炎	0	0	1 (0.5%)	0
唾液腺炎	0	0	1 (0.5%)	0
上気道感染	0	0	1 (0.5%)	0
ヘリコバクター感染	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
白癬感染	0	0	1 (0.5%)	0
アデノウイルス感染	0	0	1 (0.5%)	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (0.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.4%)	0	6 (3.0%)	1 (0.5%)
転倒	0	0	0	1 (0.5%)
靭帯捻挫	0	0	2 (1.0%)	0
尾骨骨折	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
挫傷	0	0	0	1 (0.5%)
処置後出血	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
骨盤骨折	0	0	1 (0.5%)	0
処置による疼痛	0	0	1 (0.5%)	0
臨床検査	9 (11.0%)	23 (28.0%)	15 (7.5%)	40 (20.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2%)	0	3 (1.5%)	1 (0.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.4%)	1 (1.2%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Treatment Group / Maximum Relationship: NR-LUR (N=82) Not Related n (%)	NR-LUR (N=82) Related n (%)	ALL-EXT (N=199) Not Related n (%)	ALL-EXT (N=199) Related n (%)
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (0.5%)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (0.5%)
血中インスリン増加	0	0	0	1 (0.5%)
血中カリウム減少	0	0	0	1 (0.5%)
血圧低下	0	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)
血圧上昇	0	0	1 (0.5%)	0
血中プロラクチン異常	0	2 (2.4%)	0	2 (1.0%)
血中プロラクチン減少	0	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)
血中プロラクチン増加	0	6 (7.3%)	0	9 (4.5%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血中トリグリセリド増加	1 (1.2%)	0	3 (1.5%)	1 (0.5%)
血中尿酸増加	0	2 (2.4%)	0	2 (1.0%)
心電図ＱＲＳ群延長	0	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)
心電図ＱＴ延長	0	1 (1.2%)	0	4 (2.0%)
フルクトサミン増加	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.2%)	2 (2.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	1 (0.5%)
尿中血陽性	0	0	0	1 (0.5%)
眼圧上昇	0	0	1 (0.5%)	0
脂質異常	0	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)
肝機能検査異常	0	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)
体重減少	0	2 (2.4%)	0	6 (3.0%)

	Treatment Group / Maximum Relationship			
	NR-LUR (N=82)		ALL-EXT (N=199)	
System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)
体重増加	2 (2.4%)	7 (8.5%)	3 (1.5%)	14 (7.0%)
遊離サイロキシン減少	0	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)
遊離サイロキシン増加	0	0	0	1 (0.5%)
抗精神病薬濃度増加	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
肝機能検査値上昇	0	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)
代謝および栄養障害	3 (3.7%)	6 (7.3%)	4 (2.0%)	10 (5.0%)
脱水	0	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)
糖尿病	0	1 (1.2%)	0	2 (1.0%)
痛風	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
高血糖	0	0	1 (0.5%)	0
高トリグリセリド血症	0	2 (2.4%)	0	2 (1.0%)
高尿酸血症	0	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)
食欲亢進	0	2 (2.4%)	0	3 (1.5%)
乳酸アシドーシス	0	0	0	1 (0.5%)
代謝障害	0	0	0	1 (0.5%)
脂質異常症	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
食欲減退	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	5 (6.1%)	4 (4.9%)	13 (6.5%)	9 (4.5%)
関節痛	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
背部痛	2 (2.4%)	0	4 (2.0%)	1 (0.5%)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.5%)	0

	Treatment Group / Maximum Relationship			
	NR-LUR (N=82)		ALL-EXT (N=199)	
System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)
筋固縮	0	4 (4.9%)	0	7 (3.5%)
筋痙縮	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
筋骨格痛	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
筋肉痛	1 (1.2%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
四肢痛	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
関節周囲炎	0	0	1 (0.5%)	0
顎関節症候群	0	0	1 (0.5%)	0
筋骨格硬直	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (3.7%)	0	4 (2.0%)	0
子宮癌	0	0	1 (0.5%)	0
子宮平滑筋腫	3 (3.7%)	0	3 (1.5%)	0
神経系障害	7 (8.5%)	41 (50.0%)	18 (9.0%)	99 (49.7%)
アカシジア	0	21 (25.6%)	0	61 (30.7%)
運動緩慢	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
浮動性めまい	0	2 (2.4%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)
構語障害	0	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)
ジスキネジア	0	1 (1.2%)	0	9 (4.5%)
構音障害	0	0	0	1 (0.5%)
ジストニア	0	5 (6.1%)	1 (0.5%)	9 (4.5%)
頭部不快感	0	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)
頭痛	4 (4.9%)	5 (6.1%)	9 (4.5%)	7 (3.5%)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Treatment Group / Maximum Relationship: NR-LUR (N=82) Not Related n (%)	NR-LUR (N=82) Related n (%)	ALL-EXT (N=199) Not Related n (%)	ALL-EXT (N=199) Related n (%)
過眠症	0	0	0	1 (0.5%)
感覚鈍麻	0	0	1 (0.5%)	0
パーキンソニズム	0	5 (6.1%)	0	15 (7.5%)
精神運動亢進	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
傾眠	3 (3.7%)	11 (13.4%)	3 (1.5%)	21 (10.6%)
振戦	0	6 (7.3%)	0	7 (3.5%)
肋間神経痛	0	0	1 (0.5%)	0
下肢静止不能症候群	0	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)
精神障害	9 (11.0%)	9 (11.0%)	16 (8.0%)	15 (7.5%)
アルコール症	0	0	1 (0.5%)	0
不安	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
うつ病	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
解離性健忘	0	0	1 (0.5%)	0
多幸気分	0	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)
不眠症	3 (3.7%)	1 (1.2%)	3 (1.5%)	3 (1.5%)
故意の自傷行為	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
易刺激性	0	1 (1.2%)	0	3 (1.5%)
躁病	0	3 (3.7%)	0	3 (1.5%)
中期不眠症	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
パニック障害	0	0	1 (0.5%)	0
睡眠障害	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
自殺念慮	2 (2.4%)	0	3 (1.5%)	1 (0.5%)

System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Treatment Group / Maximum Relationship: NR-LUR (N=82) Not Related n (%)	NR-LUR (N=82) Related n (%)	ALL-EXT (N=199) Not Related n (%)	ALL-EXT (N=199) Related n (%)
自殺企図	0	0	2 (1.0%)	0
双極性障害	0	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)
早朝覚醒型不眠症	0	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)
腎および尿路障害	2 (2.4%)	0	2 (1.0%)	3 (1.5%)
頻尿	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)
尿失禁	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
生殖系および乳房障害	3 (3.7%)	1 (1.2%)	8 (4.0%)	5 (2.5%)
子宮頚管ポリープ	0	0	1 (0.5%)	0
月経困難症	0	0	1 (0.5%)	0
乳汁漏出症	0	0	0	1 (0.5%)
女性化乳房	0	0	0	1 (0.5%)
月経障害	0	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)
不規則月経	1 (1.2%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)
不正子宮出血	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
骨盤痛	0	0	1 (0.5%)	0
多嚢胞性卵巣	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
月経前症候群	0	0	1 (0.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (7.3%)	0	9 (4.5%)	1 (0.5%)
咳嗽	0	0	1 (0.5%)	0
発声障害	0	0	1 (0.5%)	0

System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Treatment Group / Maximum Relationship: NR-LUR (N=82) Not Related n (%)	NR-LUR (N=82) Related n (%)	ALL-EXT (N=199) Not Related n (%)	ALL-EXT (N=199) Related n (%)
呼吸困難	1 (1.2%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
肺気腫	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
アレルギー性鼻炎	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
上気道の炎症	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
口腔咽頭痛	2 (2.4%)	0	2 (1.0%)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (7.3%)	3 (3.7%)	12 (6.0%)	5 (2.5%)
ざ瘡	1 (1.2%)	0	2 (1.0%)	0
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (0.5%)	0
薬疹	0	0	1 (0.5%)	0
湿疹	2 (2.4%)	0	5 (2.5%)	1 (0.5%)
多汗症	0	2 (2.4%)	0	2 (1.0%)
寝汗	0	0	0	1 (0.5%)
そう痒症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
乾癬	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
発疹	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
脂漏	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
蕁麻疹	0	0	1 (0.5%)	0
社会環境	0	0	1 (0.5%)	0
アルコール摂取	0	0	1 (0.5%)	0
外科および内科処置	0	0	1 (0.5%)	0

System Organ Class (SOC) / Preferred Term	Treatment Group / Maximum Relationship: NR-LUR (N=82) Not Related n (%)	NR-LUR (N=82) Related n (%)	ALL-EXT (N=199) Not Related n (%)	ALL-EXT (N=199) Related n (%)
抜歯	0	0	1 (0.5%)	0
血管障害	2 (2.4%)	1 (1.2%)	4 (2.0%)	2 (1.0%)
高血圧	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
低血圧	0	0	0	1 (0.5%)
リンパ管拡張症	1 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
ほてり	0	0	1 (0.5%)	0

Note: LUR: Lurasidone (SM-13496); PBO-LUR = Placebo; LUR20-LUR = SM-13496 20 to 60 mg/day in the prior DB study; LUR80-LUR = SM-13496 80 to 120 mg/day in the prior DB study; NR: Newly recruited; ALL-EXT: All subjects enrolled in the long-term study.

Note: Related = ('Possible', 'Probable', 'Definite'); Not Related = ('Not Related', ' Unlikely').

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose of study drug through 7 days after the last dose of study drug (within 14 days for SAEs and deaths) for all subjects within Japan.

Note: All Japanese Subjects up to Week 52.

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 19.1.

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

Note: The number of subjects with one or more events by maximum relationship category represents the incidence of subjects with at least one event for which the maximum relationship is within each corresponding relationship category. Subjects may be counted in more than one category if they had separate Preferred Terms with different maximum relationships.

Note: Although a subject may have had two or more adverse events the subject is counted only once within each SOC or Preferred Term category. Subjects are classified by their maximum relationship per Preferred Term (Summarizing by SOC).

Note: In determination of drug-related categories, response values are ranked in order from minimum to maximum relationship as values: 'not specified', 'not related' and 'related'.

Note: Data is sorted by SOC code and Preferred Term code.

Source Data: Listing 16.2.7.1 Adverse Events

Reference: CSR Table 14.3.1.7.3

66.4.2 死亡、重篤な有害事象

表 2.7.6. 66-16　重篤な有害事象（Safety population）

Treatment = PBO-LUR

Subject Number	Site/ Sex/ Race/Age	TATE	Start Date/ End Date/ Relative Day of Onset^	System Organ Class/ Preferred term/ Reported Term	Duration of AE (Days) #	Relative Day of Discontin-uation+	Severity/ Drug Relationship	Action Taken/ Outcome	Seriousness criteria	Concomitant Therapy Introduced
[redacted]	2103/ F/ A/3[redacted]	20	[redacted] -/ 365	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/ 子宮癌/ CORPUS UTERI CARCINOMA			SEVERE/ UL	NA/ NR	LT/H	No
[redacted]	2143/ F/ A/4[redacted]	80	[redacted] -/ 383	Metabolism and nutrition disorders/ 糖尿病/ DIABETES MELLITUS AGGRAVATED			SEVERE/ PS	NA/ RG	H	Yes
	2143/ F/ A/4[redacted]	80	[redacted] 383	Metabolism and nutrition disorders/ 乳酸アシドーシス/ LACTIC ACIDOSIS	5		SEVERE/ PS	NA/ RD	H	No
[redacted]	2146/ M/ A/5[redacted]	60	[redacted] -/ 50	Musculoskeletal and connective tissue disorders/ 腰部脊柱管狭窄症/ WORSENING OF LUMBAR SPINAL STENOSIS		47	SEVERE/ NR	NA/ RG	H	Yes
[redacted]	2174/ F/ A/2[redacted]	40	[redacted] 109	Injury, poisoning and procedural complications/ 骨盤骨折/ PELVIC FRACTURE	42	109	MODERATE/ UL	DNC/ RD	H	Yes
	2174/ F/ A/2[redacted]	40	[redacted] 109	Psychiatric disorders/ 自殺企図/ SUICIDE ATTEMPT	1	109	MODERATE/ UL	DW/ RD	LT	Yes

Treatment = PBO-LUR

Subject Number	Site/ Sex/ Race/Age	TATE	Start Date/ End Date/ Relative Day of Onset^	System Organ Class/ Preferred term/ Reported Term	Duration of AE (Days) #	Relative Day of Discontin-uation+	Severity/ Drug Relationship	Action Taken/ Outcome	Seriousness criteria	Concomitant Therapy Introduced
[redacted]	2710/ M/ W/3[redacted]	20	[redacted] 41	General disorders and administration site conditions/ 疾患進行/ BIPOLAR DISORDER I, MODERATE DEPRESSIVE EPISODE	33	42	MODERATE/ UL	DW/ RD	H	Yes

Treatment = LUR20-LUR

Subject Number	Site/ Sex/ Race/Age	TATE	Start Date/ End Date/ Relative Day of Onset^	System Organ Class/ Preferred term/ Reported Term	Duration of AE (Days) #	Relative Day of Discontin-uation+	Severity/ Drug Relationship	Action Taken/ Outcome	Seriousness criteria	Concomitant Therapy Introduced
[redacted]	2118/ F/ A/3[redacted]	120	[redacted] -/ 64	Nervous system disorders/ アカシジア/ AKATHISIA		65	SEVERE/ DR	DW/ RG	H	Yes
[redacted]	2137/ M/ A/4[redacted]	80	[redacted] -/ 50	General disorders and administration site conditions/ 疾患進行/ PROGRESSION OF BIPOLAR I DISODER		42	MODERATE/ NR	NA/ NR	H	Yes
[redacted]	2143/ M/ A/4[redacted]	120	[redacted] -/ 80	Investigations/ 血中カリウム減少/ BLOOD POTASSIUM DECREASED		112	SEVERE/ PS	DNC/ NR	H	Yes

Treatment = LUR20-LUR

Subject Number	Site/ Sex/ Race/Age	TATE	Start Date/ End Date/ Relative Day of Onset^	System Organ Class/ Preferred term/ Reported Term	Duration of AE (Days) #	Relative Day of Discontin-uation+	Severity/ Drug Relationship	Action Taken/ Outcome	Seriousness criteria	Concomitant Therapy Introduced
	2143/ M/ A/4[redacted]	120	[redacted] 80	Investigations/ 尿中ブドウ糖陽性/ GLUCOSE URINE PRESENT	27	112	SEVERE/ PS	DNC/ RD	H	No
	2143/ M/ A/4[redacted]	120	[redacted] -/ 80	Investigations/ 体重減少/ WEIGHT LOSS		112	SEVERE/ PS	DNC/ NR	H	No
[redacted]	2303/ M/ A/3[redacted]	120	[redacted] 128	Psychiatric disorders/ 幻聴/ AUDITORY HALLUCINATION	26	135	SEVERE/ PS	DW/ RD	H	No
	2303/ M/ A/3[redacted]	120	[redacted] 128	Psychiatric disorders/ 自殺念慮/ SUICIDAL THOUGHT	26	135	SEVERE/ PS	DNC/ RD	H	Yes
	2303/ M/ A/3[redacted]	120	[redacted] 128	Psychiatric disorders/ 幻視/ VISUAL HALLUCINATION	26	135	SEVERE/ PS	DNC/ RD	H	No
[redacted]	2502/ F/ W/4[redacted]	60	[redacted] 41	General disorders and administration site conditions/ 疾患進行/ DEPRESSIVE EPISODE	25	42	MODERATE/ UL	DW/ RD	H	Yes
[redacted]	2701/ M/ W/5[redacted]	80	[redacted] -/ 45	General disorders and administration site conditions/ 疾患進行/ INCREASE OF DEPRESSIVE SYMPTOMS		85	SEVERE/ NR	DW/ NR	H	Yes

Treatment = LUR20-LUR

Subject Number	Site/ Sex/ Race/Age	TATE	Start Date/ End Date/ Relative Day of Onset^	System Organ Class/ Preferred term/ Reported Term	Duration of AE (Days) #	Relative Day of Discontin-uation+	Severity/ Drug Relationship	Action Taken/ Outcome	Seriousness criteria	Concomitant Therapy Introduced
[redacted]	2710/ F/ W/5[redacted]	80	[redacted] 54	General disorders and administration site conditions/ 疾患進行/ BIPOLAR DISORDER I TYPE, SEVERE DEPRESSIVE EPISODE	92	56	SEVERE/ UL	DW/ RD	H	Yes

Treatment = LUR80-LUR

Subject Number	Site/ Sex/ Race/Age	TATE	Start Date/ End Date/ Relative Day of Onset^	System Organ Class/ Preferred term/ Reported Term	Duration of AE (Days) #	Relative Day of Discontin-uation+	Severity/ Drug Relationship	Action Taken/ Outcome	Seriousness criteria	Concomitant Therapy Introduced
[redacted]	2106/ M/ A/3[redacted]	80	[redacted] 115	Psychiatric disorders/ アルコール症/ ALCOHOL DEPENDENCE SYNDROME	11	114	SEVERE/ NR	DW/ RD	H	Yes
[redacted]	2143/ M/ A/6[redacted]	80	[redacted] -/ 91	General disorders and administration site conditions/ 疾患進行/ BIPOLAR 1 DISORDER		96	SEVERE/ PB	DW/ NR	H	Yes
[redacted]	2401/ F/ A/3[redacted]	80	[redacted] 146	Infections and infestations/ 尿路感染/ URINARY TRACT INFECTION	22		MODERATE/ NR	DNC/ RD	H	Yes

Treatment = LUR80-LUR

Subject Number	Site/ Sex/ Race/Age	TATE	Start Date/ End Date/ Relative Day of Onset^	System Organ Class/ Preferred term/ Reported Term	Duration of AE (Days) #	Relative Day of Discontin-uation+	Severity/ Drug Relationship	Action Taken/ Outcome	Seriousness criteria	Concomitant Therapy Introduced
[redacted]	2404/ F/ A/3[redacted]	100	[redacted] 15	General disorders and administration site conditions/ 疾患進行/ WORSENING OF DEPRESSION	23	15	SEVERE/ NR	DW/ RD	H	Yes
[redacted]	2501/ F/ W/2[redacted]	80	[redacted] 70	Psychiatric disorders/ 自殺企図/ SUICIDE ATTEMPT	8	69	MODERATE/ UL	DW/ RD	H	No
[redacted]	2511/ M/ W/3[redacted]	60	[redacted] 12	Psychiatric disorders/ 自殺企図/ POISONING SUICIDE ATTEMPT	34	10	SEVERE/ UL	DW/ RD	LT/H	Yes

Treatment = NR-LUR

Subject Number	Site/ Sex/ Race/Age	TATE	Start Date/ End Date/ Relative Day of Onset^	System Organ Class/ Preferred term/ Reported Term	Duration of AE (Days) #	Relative Day of Discontin-uation+	Severity/ Drug Relationship	Action Taken/ Outcome	Seriousness criteria	Concomitant Therapy Introduced
[redacted]	2143/ M/ A/6[redacted]	20	[redacted] -/ 141	General disorders and administration site conditions/ 疾患進行/ WORSENING OF BIPOLAR I DISORDER		141	SEVERE/ PS	DW/ NR	H	Yes

Treatment = NR-LUR

Subject Number	Site/ Sex/ Race/Age	TATE	Start Date/ End Date/ Relative Day of Onset^	System Organ Class/ Preferred term/ Reported Term	Duration of AE (Days) #	Relative Day of Discontin-uation+	Severity/ Drug Relationship	Action Taken/ Outcome	Seriousness criteria	Concomitant Therapy Introduced
[redacted]	2167/ F/ A/6[redacted]	20	[redacted] 6	Psychiatric disorders/ 躁病/ CHANGE TO MANIC STATE	51	5	MODERATE/ PS	DW/ RD	H	Yes
[redacted]	2167/ F/ A/2[redacted]	20	[redacted] -/ 16	Nervous system disorders/ 精神運動亢進/ PSYCHOMOTOR EXCITABILITY		41	MODERATE/ NR	DNC/ RG	H	Yes

Note: LUR: Lurasidone (SM-13496); PBO-LUR = Placebo; LUR20-LUR = SM-13496 20 to 60 mg/day in the prior DB study; LUR80-LUR = SM-13496 80 to 120 mg/day in the prior DB study; NR: Newly recruited.

Note: Serious adverse events are those events recorded as “Serious” on the Adverse Events page of the eCRF.

Note: ^ Day of onset relative to the start of study therapy = ((AE onset date - study drug start date) + 1); # duration of AE = ((AE end date - AE start date) +1); + day study therapy was discontinued relative to the start of study therapy = ((study drug stop date - study drug start date) +1).

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. Sex: M = Male; F = Female.

Note: TATE = treatment at time of event (through 7 days post treatment): 20 = SM-13496 20 mg/day; 40 = SM-13496 40 mg/day; 60 = SM-13496 60 mg/day; 80 = SM-13496 80 mg/day; 100 = SM-13496 100 mg/day; 120 = SM-13496 120 mg/day.

Note: Relationship: DR = Definite; PB = Probable; PS = Possible; UL = Unlikely; NR = Not related.

Note: Action Taken: NA = Not Applicable; DNC = Dose Not Changed; DW = Drug Withdrawn - Study Drug Stopped Permanently; DR = Dose Reduced; DI = Dose Increased.

Note: Outcome: RD = Recovered/Resolved; RS = Recovered/Resolved with Sequelae; RG = Recovering/Resolving; NR = Not Recovered/Not Resolved; FT = Fatal; UNK = Unknown.

Note: Seriousness: D = Death; LT = Life threatening; H = Hospitalization; DI = Persistent disability / incapacity; BD = Congenital abnormality / birth defect; ME = Other medically important event.

Source Data: Listing 16.2.7.1 Adverse Events

Reference: CSR Table 50

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

重篤な有害事象の詳細を 2.7.6 別添に示した。

67. 海外 P3（PREVAIL#1）試験（BP-P3-G235）

評価資料 5.3.5.1.02-B

67.1 概要

治験の標題：

双極 I 型障害のうつ症状の患者を対象としたリチウム又は divalproex 併用下のルラシドンの 6 週間漸増漸減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：

58 実施医療機関（米国 23 施設、インド 10 施設、チェコ共和国 5 施設、ウクライナ 5 施設、南アフリカ共和国 4 施設、ポーランド 3 施設、ロシア 3 施設、フランス 2 施設、ルーマニア 2 施設、ドイツ 1 施設）

開発の相：

第 3 相

治験の目的：

主要目的：

ルラシドン（20～120 mg/日の漸増漸減）をリチウム又は divalproex と併用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、Montgomery-Asberg Depression Rating Scale（MADRS）合計スコアを指標としてプラセボ（リチウム又は divalproex との併用）と比較する。ただし、双極 I 型障害のうつ症状は、精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版新訂版（DSM-IV-TR）の診断基準によって「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、急速交代型（過去 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ものとする。

主要な副次目的：

ルラシドン（20～120 mg/日の漸増漸減）の有効性を、Clinical Global Impression Bipolar Version, Severity of Illness（CGI BP-S）（depression）スコアを用いた全般重症度により評価する。

その他の副次目的：

以下の項目により評価する。

- Sheehan Disability Scale（SDS）合計スコアにより評価する双極性障害のうつ症状に伴う機能障害（自己評価）
- Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Self Report（QIDS-SR_{16}）合計スコアにより評価するうつ症状の概括重症度（自己評価）
- Young Mania Rating Scale（YMRS）により評価する treatment-emergent mania
- Hamilton Rating Scale for Anxiety（HAM-A）により評価する不安症状
- Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire-Short Form（Q-LES-Q-SF）の評価尺度により評価する quality of life 及び機能障害
- 反応（ベースラインからの MADRS 合計スコアの 50%以上の低下と定義）

- 寛解（各評価時点の MADRS 合計スコアが 12 以下と定義）

安全性に関する目的：

ルラシドン（20～120 mg/日の漸増漸減）の安全性を以下の項目により評価する。

- 有害事象、有害事象による投与中止及び重篤な有害事象の発現割合
- Columbia Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）に基づく自殺に関する有害事象の発現割合及び重症度
- Abnormal Involuntary Movement Scale（AIMS）、Barnes Akathisia Rating Scale（BARS）及び Simpson-Angus Scale（SAS）により評価する運動機能障害
- 体重、臨床検査値、バイタルサイン、診察結果及び心電図

治験方法：

3～14 日間のスクリーニング期に適格性を評価した。前治療薬を使用していた場合はランダム化前にウォッシュアウトした。向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬、リチウム及び divalproex 以外の気分安定薬など）を投与されていた場合は、適宜漸減してランダム化の 3 日前までに中止した。

スクリーニング時のリチウム及び divalproex の血清中濃度は、治験実施計画書で規定した治療域内であることとした［リチウム：0.6～1.2 mEq/L（0.6 mEq/L 以上では忍容性又は安全性が認められないと判断された被験者では、メディカルモニターの承認が得られれば、0.4 mEq/L 以上も可）、divalproex：50～125 μg/mL］。被験者がスクリーニング開始日の 28 日以上前からリチウム又は divalproex の服用を継続していることを、信頼できる情報提供者（家族、介護者など）又はかかりつけの医療従事者へ確認することにより確かめた。被験者はリチウム又は divalproex の服用をスクリーニング期及び治験期間を通じて継続した。適格と判断された被験者を、ルラシドン群（20～120 mg/日の漸増漸減でリチウム又は divalproex と併用投与）又はプラセボ群（リチウム又は divalproex と併用投与）に二重盲検下でランダム化した（1:1）。リチウム併用被験者及び divalproex 併用被験者が群間で同程度に分布するように、層別ランダム化をベースライン時に実施した。層別化には Interactive Voice Response System を使用した。

ルラシドン群では、Day 1（治験薬投与開始日）、2 及び 3 にルラシドン 20 mg/日、Day 4、5 及び 6 に 40 mg/日、Day 7 に 60 mg/日を投与した。7 日目より後（Day 8 以降）は、有効性及び忍容性を最適化するために漸増漸減した。用量調節する場合は 1 週間間隔とし、1 段階（± 20 mg）ずつ増減してよいこととした。忍容性又は安全性上の理由により減量する場合は、Day 8 以降、1 週間よりも短い間隔での減量及び一度に 2 段階の減量が可であった。リチウム又は divalproex の用量調節は、トラフ血清中濃度を規定の範囲内に維持するために、治験期間を通じて可であった。

ベンゾジアゼピン系薬剤の併用は、ランダム化後 3 週間までは可とし、以降は禁止した。

前治療及び併用薬：

治験期間を通じて、CYP3A4 の強力な誘導薬及び阻害薬の使用を禁止した。また、ハーブ系サプリメント若しくはその他の補完療法又は代替療法を禁止した。

治験期間を通じて、新たな精神療法的介入（例：精神療法の新たなコース）の開始を禁止した。スクリーニング開始日の 12 週間以上前から継続していた精神療法は治験期間中に継続可であった。

前治療：

リチウム及び divalproex 以外の向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬など）を投与されていた場合は、適宜漸減してランダム化の 3 日前までに中止した。ただし、ロラゼパム、ゾルピデム、ゾルピデム CR 及びテマゼパムは、スクリーニング期では使用可であったが、ランダム化までに適宜漸減し、これらの薬剤に対して治験実施計画書で規定された併用制限に適合するようにした。これらの薬剤が入手できない場合に類似薬を使用することの可否については、メディカルモニターと協議することとした。フルオキセチン若しくはオランザピンとフルオキセチンの合剤を投与されていた場合は、ランダム化の 28 日前までに中止した。抗精神病薬のデポ剤はランダム化前に 1 サイクル以上中止した。MAO 阻害薬を投与されていた場合は、ランダム化の 21 日前までに中止した。上記薬剤以外の向精神薬を投与されていた場合は、ハーブ系サプリメント（例：イチョウの葉エキス、カバカバ、セイヨウオトギリソウ）を含め、適宜漸減してランダム化までに中止した。

スクリーニング時のリチウム及び divalproex の血清中濃度は、治験実施計画書で規定した治療域内であることとした［リチウム：0.6～1.2 mEq/L（0.6 mEq/L 以上では忍容性又は安全性が認められないと判断された被験者では、メディカルモニターの承認が得られれば、0.4 mEq/L 以上も可）、divalproex：50～125 μg/mL］。被験者がスクリーニング開始日の 28 日以上前からリチウム又は divalproex の服用を継続していることを、信頼できる情報提供者（家族、介護者など）又はかかりつけの医療従事者へ確認することにより確かめた。リチウム、divalproex（徐放製剤を含む）又はバルプロ酸の製剤はすべての種類が使用可であった。

向精神薬以外の併用薬：

軽度で慢性の合併症に対する向精神薬以外の薬剤は、スクリーニング開始日の 30 日以上前から用法・用量が一定（± 25%）であれば、スクリーニング期及びランダム化以降も使用可であった。ランダム化以降は、これらの薬剤の用量は変更可（又は中止可）であった。安定した高血圧に対する β 遮断薬は、スクリーニング／ウォッシュアウト期及びランダム化以降も継続できた。また一般用医薬品の鎮痛薬（例：アスピリン）は、向精神作用がなく試験結果に影響を及ぼさない場合に、治験期間を通じて使用可であった。合併症に対する薬剤の短期（10 日間以内）の使用は、CYP3A4 阻害薬や誘導薬若しくは QTc を延長させることが既知の薬剤を除いて許容し、その際のメディカルモニターとの協議は不要とした。

向精神薬：

治験期間を通じてリチウム又は divalproex を併用した。リチウム又は divalproex の用量調節は、トラフ血清中濃度を治験実施計画書で規定した範囲［リチウム：0.6～1.2 mEq/L（0.6 mEq/L 以上では忍容性又は安全性が認められないと判断された被験者では、メディカルモニターの承認が得られれば、0.4 mEq/L 以上も可）、divalproex：50～125 μg/mL］に維持する

ことのみを目的として、治験期間を通じて許容した。リチウム、divalproex（徐放製剤を含む）又はバルプロ酸の製剤はすべての種類が使用可であった。オロチン酸リチウムの併用は禁止した。原則として、有効性に基づくリチウム及び divalproex の用量調節は行わなかった。

運動機能障害に対しては、ベンズトロピン（6 mg/日以下）を必要に応じて使用できた。ベンズトロピンが入手できない場合若しくはベンズトロピンに不応又は不耐の場合に錐体外路系の急性症状に対して使用できる薬剤は、ビペリデン（16 mg/日以下）、トリヘキシフェニジル（15 mg/日以下）又はジフェンヒドラミン（100 mg/日以下）であった。アカシジアに対しては、プロプラノロール（120 mg/日以下）又はアマンタジン（300 mg/日以下）を必要に応じて使用できた。運動機能障害の予防を目的とする投与は不可であった。運動機能障害に対する薬剤は漸減してランダム化までに中止したが、治験薬投与開始後に新たに発現又は増悪した場合は再開可であった。

抗コリン薬又は鎮静薬・睡眠薬（又は鎮静作用のある薬剤）を使用した場合、各日同じ時間帯に服用することとし、規定の検査・観察の前 8 時間以内の使用を禁止した。下記の薬剤が入手できない地域で類似薬を同等の力価で使用することの可否については、メディカルモニターと適宜協議することとした。

ロラゼパム、テマゼパム及びゾルピデムは、スクリーニング期及び Week 1～3（Visit 5 まで）にのみ治験責任医師の判断により使用可であった。ただし、ロラゼパムは治療を要する不安・激越に対して 2 mg/日以下で治験責任医師の判断により使用可であった。ロラゼパムは治験責任医師の判断に従って慎重に使用することとした。ゾルピデム（10 mg/日以下）、ゾルピデム CR（12.5 mg/日以下）及びテマゼパム（30 mg/日以下）は不眠に対して就寝前に頓用可であった。睡眠薬の使用は 1 晩につき 1 回までとし、複数の睡眠薬の併用を禁止した。上記薬剤は、精神医学的評価の前 8 時間以内の使用を禁止した。

抗不安薬、鎮静薬又は睡眠薬は、精神医学的評価の前 8 時間以内の使用を禁止した。ロラゼパム、ゾルピデム等の薬剤が入手できない地域で類似薬を同等の力価で使用することの可否については、メディカルモニターと適宜協議又は手順を参照することとした。オピエート類は、事前にメディカルモニターの承認が得られれば、限られた期間に限定的に使用可であった。

併用禁止薬を必要とした被験者は除外又は中止（適切な場合）した。

被験者数（計画時及び解析時）：

目標ランダム化被験者数は 340 名であった（各群 170 名）。672 名が治験参加に同意してスクリーニング検査を受け、このうち不適格と判断された 324 名を除く 348 名がランダム化され、このうち 279 名が試験を完了した。340 名を有効性の解析［Intent-to-Treat（ITT）population］、346 名を安全性の解析（安全性解析対象集団）に含めた。

対象疾患及び組入れ基準：

スクリーニング時及びベースラインのいずれでも選択基準を満たし除外基準に合致しない被験者を組み入れた（ただし、臨床検査値に関する基準はスクリーニング時に適合して

いればよいこととした)。

選択基準：

1) 本治験に関する説明を受けたうえで同意を文書で得られた者で、治験実施計画書に遵守する意思及び能力があると治験責任医師によって判断された患者。
2) 年齢が 18 歳以上 75 歳未満（チェコ共和国では 18 歳以上 65 歳未満）で、DSM-IV-TR 診断基準によって「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 で確認した患者で、急速交代型（過去 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もの。
   注：双極 I 型障害の現在の大うつ病エピソードは、治験責任医師によって確認され、原資料に記録されていること。
3) 過去に 1 回以上、双極性障害の躁病エピソード又は混合性エピソードが存在した患者。信頼できる情報提供者（家族、介護者など）に過去のエピソードを確認できることが強く望まれる。
4) 現在の大うつ病エピソードが 4 週間以上 12 ヵ月未満継続している患者。
5) MADRS 合計スコアが 20 以上の患者（スクリーニング時及びベースライン)。
6) YMRS 合計スコアが 12 以下の患者（スクリーニング時及びベースライン)。
7) スクリーニング時のリチウム又は divalproex の血清中濃度が、治験実施計画書で規定した治療域内である患者［リチウム：0.6～1.2 mEq/L（0.6 mEq/L 以上では忍容性又は安全性が認められないと判断された患者では、メディカルモニターの承認が得られれば、0.4 mEq/L 以上も可)、divalproex：50～125 μg/mL］。患者がスクリーニング開始日の 28 日以上前からリチウム又は divalproex の服用を継続していることを、信頼できる情報提供者（家族、介護者など）又はかかりつけの医療従事者へ確認することにより確かめる。リチウム、divalproex（徐放製剤を含む）又はバルプロ酸の製剤はすべての種類が使用可である。
8) 妊婦や授乳婦ではなく(スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性かつ乳汁分泌がみられない)、治験期間中の妊娠を計画していない患者。
9) 生殖機能がある女性の場合は、治験中及び治験薬の最終投与後少なくとも 30 日間は禁欲又は適切で確実な避妊手段を講じることに同意した患者。本要件を遵守すると治験責任医師によって判断されていること。
   適切な避妊手段とはダブルバリア法（例：コンドームと殺精子剤の併用、ペッサリーと殺精子剤の併用）又はホルモン剤による避妊のいずれかを継続することである。本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：酢酸メドロキシプロゲステロン注射剤）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。生殖機能がない女性［不妊手術歴、卵管結紮の手術歴又は閉経後（閉経は、12 ヵ月以上無月経か、

無月経の期間が 6～12 ヵ月の場合は卵胞刺激ホルモン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。

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

11) 以下の薬剤の併用が必要な場合、規定の期間一定の用量で投与されていた患者。
- 経口血糖降下剤：ランダム化の 30 日以上前から一定
- 甲状腺ホルモン剤（補充療法）：ランダム化の 90 日以上前から一定
- 血圧降下剤：ランダム化の 30 日以上前から一定

基礎疾患は、メディカルモニターと適宜協議のうえ、臨床的に安定であると判断されていること。

12) （チェコ共和国のみ)信頼できる成人と同居しているか週 5 日以上連絡をとっている患者。

除外基準：

注：臨床検査に関する除外基準に合致した患者では、再検査してよいこととした。再検査値が除外基準に合致した場合は、異常値の重大性をメディカルモニターと協議のうえ当該患者の組入れを検討することとした。

1) スクリーニング開始日の前 3 ヵ月以内に主診断として双極性障害以外の I 軸又は II 軸疾患と診断された患者。

2) スクリーニング時又はベースラインの MADRS の項目 10（自殺思考）スコアが 4 以上の患者。

3) 現在のエピソード中に、3 剤以上の抗うつ薬（気分安定薬の併用を問わない）を十分な期間（6 週間以上）使用しても症状が改善しなかった患者。

4) ランダム化前 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患者。

5) ランダム化前 3 日以内に抗うつ薬、28 日以内にフルオキセチン塩酸塩、21 日以内にモノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAO 阻害薬)、又は 120 日以内にクロザピンを投与された患者。その他の薬剤（リチウム、divalproex、ロラゼパム、テマゼパム及びゾルピデムを除く）を投与されていた場合は、3 日間以上かけてウォッシュアウトすること。抗精神病薬のデポ剤はランダム化前に 1 サイクル以上中止すること。

6) 重度の神経系疾患、内分泌系疾患（1 型糖尿病を含む)、肝疾患、腎疾患、血液疾患、呼吸器系疾患、心血管系疾患、消化器系疾患及び泌尿器系疾患など、本治験参加により被験者を危険に晒すおそれ又は試験結果に影響を与えるおそれのある合併症（例：不安定狭心症、コントロール不良のうっ血性心不全、中枢神経系感染症）を有する患者。ヒト免疫不全ウイルス検査で陽性（又は陽性の既往）の患者。

注：合併症が軽度又はコントロール良好な場合は、その合併症が被験者又は治験結果にリスクを及ぼさなければ、除外理由とならない。被験者又は治験結果への影響が不明の場合は、メディカルモニターと協議すること。心血管系の疾患又は症状（コントロール下のものを含む）を有する患者の場合は、ランダム化前にメディカルモニター

と協議すること。

7) 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（改善）した患者又はベースラインの MADRS 合計スコアが 20 未満の患者。
8) 臨床検査（スクリーニング時）及び診察の結果、急性肝炎、重度の慢性肝炎又は著しい肝機能障害を有すると判断された患者。薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄に影響を与えうる消化管の手術歴又は合併症を有する患者。黄斑又は網膜色素変化の既往歴のある患者。
9) 悪性腫瘍（適切に治療された皮膚の基底細胞癌、扁平上皮細胞癌及び子宮頸部上皮内癌は除く）の同意取得前 5 年以内の既往歴がある患者。下垂体腫瘍の既往歴がある患者は罹患期間を問わず除外する。
10) 中枢神経系の器質的慢性疾患（腫瘍、炎症、痙攣発作、血管障害、パーキンソン病、アルツハイマー病及びその他の認知症、重症筋無力症若しくはその他の変性疾患）を有する患者。精神遅滞、重大な頭部外傷に起因する持続的な神経学的所見を認める患者。熱性痙攣、薬剤性痙攣又はアルコール離脱痙攣の既往歴は除外理由とならない。
11) 悪性症候群の既往歴がある患者。
12) 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する患者。重症度は治験責任医師の判断による。
13) 自殺、自傷・他傷行為又は器物破損のおそれがあると治験責任医師によって判断された患者。
14) 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・薬物依存歴を有する患者。ただし、カフェインやニコチンの大量摂取や依存歴を除く。
15) スクリーニング時又はベースラインの乱用薬物検査が陽性の患者。大麻（テトラヒドロカンナビノール）が陽性の場合、治験責任医師は、本患者が治験期間中の大麻使用を中断可能か判断する。その際、メディカルモニターと協議のうえ当該患者の組入れを検討する。
16) 1 型糖尿病又はインスリン依存性糖尿病を合併している患者。2 型糖尿病を合併している場合は、スクリーニング時に以下のすべての基準に該当する場合のみ組入れ可とした。
    - 随時血糖値が 200 mg/dL（11.1 mmol/L）未満
    - HbA1c 値が 7.0%以下
    - 経口血糖降下剤を服用中の場合、スクリーニング開始日の 30 日以上前から用量が一定。なお、治験期間中に、適宜、当該薬剤を用量調節又は中断することがある。
    - 過去 12 ヵ月間に糖尿病又は関連する合併症による入院を必要とされていない。

    注：スクリーニング期間中に 2 型糖尿病が判明した患者は除外する。
17) スクリーニング時に臨床検査値異常があり、臨床的に問題となる疾患があると治験責任医師によって判断された患者。スクリーニング時の随時血糖値（非空腹時血糖値）

が 200 mg/dL（11.1 mmol/L）以上の患者では、空腹時に再検査すること。スクリーニング時の空腹時血糖値が 126 mg/dL（7.0 mmol/L）以上の患者は除外する。空腹時血糖値が 100～125 mg/dL（5.6～6.9 mmol/L）の患者は、メディカルモニターの承認が得られれば組入れ可とする。HbA1c 値が 7.5%を超える患者は除外する。

18) スクリーニング時のプロラクチン濃度が 100 ng/mL を超える患者又は下垂体腺腫の既往歴のある患者。
19) 臨床的に問題があると治験責任医師によって判断された心電図異常の既往又は合併がある患者（臨床的重大性についてはメディカルモニターと適宜協議する）。
20) Body mass index（BMI）が 18 kg/m^2 未満、又は 40 kg/m^2 超の患者。
21) 3 種類以上の薬剤（例：サルファ薬及びペニシリン系薬）に対して過敏症の既往歴がある患者。
22) 抗精神病薬のデポ剤を投与されたことのある患者。ただし、最終投与からランダム化までに 1 サイクル以上経過している場合を除く。
23) 治験期間中にチトクロム P-450 酵素（CYP）3A4 阻害薬又は誘導薬の投与を要する患者。補正 QT（QTc）を延長させることが既知の薬剤の投与を要する患者。
24) ランダム化前 90 日以内に電気痙攣療法を受けた患者又は治験期間中に電気痙攣療法を要することが予測される患者。
25) 過去にルラシドンの治験でランダム化されたことのある患者。
26) 他の治験又は製造販売後臨床試験に参加中である患者、同意取得前 6 ヵ月以内に参加した患者、若しくは同意取得前 12 ヵ月以内に 3 試験以上に参加した患者。

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、80、100 又は 120 mg/日を 1 日 1 回 6 週間、夕方に食事と共に、又は食後 30 分以内に経口投与した。Week 1（Day 1～7）では、Day 1、2 及び 3 に開始用量 20 mg/日、Day 4、5 及び 6 に 40 mg/日、Day 7 に 60 mg/日を投与した。Week 2～6 では漸増漸減投与した。

対照薬：プラセボを 1 日 1 回 6 週間、夕方に食事と共に、又は食後 30 分以内に経口投与した。

評価項目：

有効性の主要評価項目：Week 6（Day 42）のベースラインからの MADRS 合計スコア変化量

主要な副次評価項目：Week 6 のベースラインからの CGI BP-S（depression）スコアにより評価する全般重症度の変化

有効性のその他の評価項目：

- SDS 合計スコアにより評価する機能障害
- ベースラインからの QIDS-SR$_{16}$ 合計スコア変化量により評価するうつ症状の概括重症度（自己評価）
- YMRS スコアが連続する 2 回の visit 又は最終評価で 16 以上となったか躁病又は軽躁

の発現により評価する treatment-emergent mania の発現割合
- ベースラインからの HAM-A 合計スコアにより評価する不安症状の変化
- ベースラインからの Q-LES-Q-SF 合計スコア変化量
- 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）
- 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：安全性を以下の項目により評価した。
- 有害事象、有害事象による投与中止及び重篤な有害事象の発現割合
- C-SSRS に基づく自殺に関する有害事象の発現割合及び重症度
- バイタルサイン及び心電図
- AIMS、BARS 及び SAS により評価する運動機能障害
- 体重、臨床検査値及び診察結果

解析方法：

主要な解析は ITT population で実施した。ITT population 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一つの治験薬投与開始後の有効性データがある被験者の集団とした。安全性の解析は安全性解析対象集団で実施した。安全性解析対象集団は、ランダム化され少なくとも 1 回治験薬を投与された被験者の集団とした。

有効性の主要解析：

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、ルラシドン 20～120 mg/日投与とプラセボ投与を比較した。ITT population に対して反復測定のための混合モデル（MMRM）法を用いた。MMRM モデルには、群、visit、施設、層別因子（リチウム又は divalproex）、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。本解析では欠測値を補完しなかった。

有効性の主要な副次解析：

主要な副次評価項目はベースラインからの CGI BP-S（depression）スコア変化量であり、主要評価項目と同様の MMRM 法により解析した。ITT population に対して解析した。

安全性の解析：

安全性の解析では、有害事象、有害事象による投与中止及び重篤な有害事象の発現割合を基本とした。有害事象、臨床検査値、心電図及びバイタルサイン等の安全性データを集計・要約した。発現した各有害事象の発現割合は、重症度又は治験薬との因果関係に関わらず算出した。特定の有害事象の発現割合は、治験期間中に発現したすべての関連有害事象を併合して算出した。その際、分子は当該有害事象を 1 回以上発現した被験者数、分母は安全性解析対象集団の全被験者数とした。また、有害事象を重症度別及び治験薬との因果関係別に集計した。

リチウム又は divalproex について層別した rank 共分散分析（ANCOVA）により、ベースライン値で調整した C－反応性蛋白、プロラクチン、脂質、血糖、インスリン、HbA1c、インスリン抵抗性指標（HOMA-IR）、体重及び BMI のベースラインからの変化量を解析し、

群間で比較した。

ANCOVA により、運動機能障害の評価尺度（AIMS、BARS 及び SAS）の Week 6 のベースラインからの変化量を解析した。欠測値は last observation carried forward（LOCF）法により補完した。

Week 6 のベースラインからの心電図パラメータ変化量について群別に要約した。QTc 延長（450 msec 超、480 msec 超及び 500 msec 超）及び QTc 変化（30 msec 以上及び 60 msec 以上）の発現割合を群別に集計した。

結論：

有効性の結果：

有効性の主要評価項目として Week 6 のベースラインからの MADRS 合計スコア変化量を指標としたとき、双極 I 型障害のうつ症状はルラシドン群でプラセボ群よりも良好に改善し（変化量 ± 標準誤差、以下同様：ルラシドン群−17.1 ± 0.87、プラセボ群−13.5 ± 0.91。MMRM、ITT population）、群間差は統計学的に有意であった（−3.6 ± 1.25、p = 0.005）。群間差は Week 3 で有意となり、以降の治験期間中も有意であった。ANCOVA により、MMRM を用いた解析の妥当性が強く支持された。主要な副次評価項目として Week 6 のベースラインからの CGI BP-S（depression）スコア変化量を指標としたとき、重症度はルラシドン群でプラセボ群よりも良好に改善し（MMRM、ITT population）、Week 6 の群間差は統計学的に有意であった（−0.44 ± 0.150、p = 0.003）。群間差は Week 2 で有意となり、以降の治験期間中も有意であった。

その他の副次評価項目を指標としたとき（ANCOVA）、ルラシドン群でプラセボ群よりも良好な結果が得られ、LOCF endpoint の群間差はほとんどの評価項目で統計学的に有意であった。

- ベースラインからの SDS 合計スコアはルラシドン群の方が大きく改善（低下）した［変化量の群間差の LS mean（95%信頼区間）、以下同様：−2.6（−4.5〜−0.6）、p = 0.012］。
- ベースラインからの HAM-A 合計スコアはルラシドン群の方が大きく改善（低下）した［変化量の群間差：−2.0（−3.4〜−0.7）、p = 0.003］。
- ベースラインからの Q-LES-Q-SF スコアはルラシドン群の方が大きく改善（上昇）した［変化量の群間差：6.3（2.2〜10.4）、p = 0.003］。
- ベースラインからの QIDS-SR_{16} 合計スコアはルラシドン群の方が大きく改善（低下）した［変化量の群間差：Week 1 で−0.9（−1.7〜−0.0）、p = 0.040、Week 6 で−2.2（−3.3〜−1.1）、p < 0.001、LOCF endpoint で−2.3（−3.4〜−1.2）、p < 0.001］。
- Treatment-emergent mania（YMRS 合計スコアが連続する 2 回の visit 又は最終評価で 16 以上となったか躁病又は軽躁の発現）がルラシドン群で 2 名（1%）、プラセボ群で 2 名（1%）に発現した。
- YMRS 合計スコアは群間で同程度であった。ただし、うつ病エピソードの患者で予想されたとおり、YMRS 合計スコアのベースライン値（LS mean ± 標準誤差、以下同様：ルラシドン群 3.6 ± 0.15、プラセボ群 3.5 ± 0.16）は極めて低かった（最大値：60）。

Week 6 の YMRS 合計スコアはいずれの群でもベースラインから低下したことから［変化量：ルラシドン群−1.2 ± 0.19（p < 0.001）、プラセボ群−1.3 ± 0.19（p < 0.001）］、プラセボ群と比較してルラシドン群で顕著に躁病症状が重症化することはなかった。

- Week 6（Day 42）までの反応率（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。Kaplan-Meier 推定量）はルラシドン群で 70.0%、プラセボ群で 51.6%であった。層別 log-rank 検定の結果、群間差は有意であった（p < 0.001）。
- Week 6（Day 42）までの寛解率（MADRS 合計スコアが 12 以下となった被験者の割合。Kaplan-Meier 推定量）はルラシドン群で 63.9%、プラセボ群で 49.6%であった。層別 log-rank 検定の結果、群間差は有意であった（p = 0.001）。

安全性の結果：

最も新しいエピソードがうつ病の、急速交代型か否かを問わない双極 I 型障害患者にルラシドン（20〜120 mg/日の漸増漸減）をリチウム又は divalproex と併用投与したときの安全性及び良好な忍容性が認められた。安全性プロファイルは、統合失調症患者を対象としたルラシドン単独療法の試験成績と同様であった。結論として、リチウム又は divalproex をルラシドンと併用することにより treatment-emergent adverse event（TEAE）の発現状況が影響を受けることはなかった。

- ルラシドン群でプラセボ群よりも発現割合が 5%以上高かった TEAE は悪心［ルラシドン群 17.5%（32/183 名）、プラセボ群 11.0%（18/163 名）、以下同順］、パーキンソニズム（歯車様固縮、よだれ、眉間反射異常、筋固縮、パーキンソニズム及び振戦の併合）［14.2%（26/183 名）、8.6%（14/163 名）］及び傾眠（過眠症、鎮静及び傾眠の併合）［10.9%（20/183 名）、5.5%（9/163 名）］であった。
- 重度の TEAE は比較的少なく、いずれかの群で 2 名以上に発現した重度の TEAE は不眠症（ルラシドン群 3 名、1.6%）、頭痛（ルラシドン群 2 名、1.1%）及び嘔吐（ルラシドン群 2 名、1.1%）であった。
- 本治験で死亡は報告されなかった。
- 重篤な有害事象は 6 週間の投与期間中に 4 名に認められ、このうち 2 名はルラシドン群［自殺念慮（治験薬と関連なし）、うつ病（治験薬と関連あり）各 1 名］、2 名はプラセボ群［大腿骨骨折（治験薬と関連なし）、自殺念慮（治験薬と関連なし）各 1 名］で認められた。
- 中止割合は低く、ルラシドンのリチウム又は divalproex との併用療法の忍容性は良好であった。22 名が TEAE により治験薬の投与を中止し、このうち 11 名（6.0%）がルラシドン群、11 名（6.7%）がプラセボ群であった。
- 錐体外路系の TEAE の発現割合はルラシドン群（28 名、15.3%）の方がプラセボ群（16 名、9.8%）よりも高かった。この主因は、振戦［ルラシドン群 15 名（8.2%）、プラセボ群 7 名（4.3%）］及び筋固縮［ルラシドン群 4 名（2.2%）、プラセボ群 0 名（0.0%）］がルラシドン群で比較的高かったことであった。パーキンソニズム（非併合）の発現割合は群間で同程度であり、ルラシドン群で 8 名（4.4%）、プラセボ群で 7 名（4.3%）

であった。

- ルラシドン群でパーキンソニズム（歯車様固縮、よだれ、眉間反射異常、筋固縮、パーキンソニズム及び振戦の併合）が認められた 26 名のうち、リチウム併用は 20 名（リチウム併用 93 名中 20 名、21.5%）、divalproex 併用は 6 名（divalproex 併用 90 名中 6 名、6.7%）であった。プラセボ群でパーキンソニズム（併合）が認められた 14 名のうち、リチウム併用は 6 名（リチウム併用 75 名中 6 名、8.0%）、divalproex 併用は 8 名（divalproex 併用 88 名中 8 名、9.1%）であった。
- 治験薬投与開始後の C-SSRS に基づく自殺に関する有害事象の発現割合は、ルラシドン群とプラセボ群で統計学的に有意な差は認められなかった（p = 0.523）。しかし、自殺に関する非重篤な TEAE はいずれもルラシドン群で認められ（4 名、治験薬とおそらく関連なし：2 名、治験薬と関連なし：2 名）、プラセボ群では認められなかった。自殺に関する非重篤 TEAE はいずれもリチウム併用被験者で認められた。また、自殺に関する重篤な有害事象として、自殺念慮がルラシドン群で 1 名（リチウム併用、治験薬と関連なし）、プラセボ群で 1 名（リチウム併用、治験薬と関連なし）に認められた。
- 血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査で、累積毒性や代謝系への悪影響がルラシドン群でプラセボ群よりも上回るという所見はなかった。
- 顕著な心電図異常の発現割合を群間で比較したとき、リチウム又は divalproex 併用下のルラシドンと心電図異常の関連を示す所見はなかった。Bazett 補正 QT（QTcB）、Fridericia 補正 QT（QTcF）及び Sagie 補正 QT（QTcS）のベースラインからの変化量 ± 標準偏差は、ルラシドン群でそれぞれ−0.9 ± 17.58 msec、1.0 ± 14.99 msec 及び 0.8 ± 14.56 msec、プラセボ群でそれぞれ 0.1 ± 19.12 msec、1.2 ± 15.23 msec 及び 1.0 ± 14.37 msec であった。QTcB、QTcF 又は QTcS が 480 msec を超えた被験者はいなかった。
- バイタルサイン及び診察で、臨床的に意義のあるルラシドンの作用は認められなかった。脈拍数、起立血圧（収縮期又は拡張期）の変動又は体温をプラセボ群と比較したとき、ルラシドンの作用は認められなかった。体重又は BMI への臨床的に意義のある作用は認められなかった。
- ベースラインの血清中リチウム濃度の平均値（ルラシドン群 0.72 mmol/L、プラセボ群 0.71 mmol/L）及び血清中 divalproex 濃度の平均値（ルラシドン群 75.01 mg/L、プラセボ群 72.03 mg/L）はそれぞれ群間で同程度であった。血清中濃度の平均値は治験期間中にベースラインからやや変動したが、群間で同程度の変動であった。治験期間を通じて、血清中リチウム濃度の平均値及び血清中 divalproex 濃度の平均値は治験実施計画書で規定した治療域（リチウム：0.6〜1.2 mEq/L、divalproex：50〜125 μg/mL）内であった。

結論：

ルラシドン（20〜120 mg/日の漸増漸減）をリチウム又は divalproex と併用投与したとき、プラセボをリチウム又は divalproex と併用投与したときよりも、双極 I 型障害患者のうつ症

状は良好に改善した。ルラシドンのリチウム又は divalproex との併用の安全性が示され、忍容性は良好であった。

67.2 被験者背景

表 2.7.6. 67-1　人口統計学的データ（Safety population）及び特定の有効性評価項目のベースライン値（ITT population）

	Statistic	Treatment Group		Total (N = 346)
		Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N = 183)	Placebo + Li/VPA (N = 163)	
Gender	n	183	163	346
Male	n (%)	94 (51)	87 (53)	181 (52)
Female	n (%)	89 (49)	76 (47)	165 (48)
Age (years)	n	183	163	346
	Mean (SD)	41.0 (11.49)	42.7 (11.69)	41.8 (11.60)
	Median	41.0	44.0	42.0
	Min, Max	19, 65	18, 72	18, 72
20 and Under	n (%)	3 (2)	2 (1)	5 (1)
21 to 30	n (%)	37 (20)	26 (16)	63 (18)
31 to 40	n (%)	51 (28)	35 (21)	86 (25)
41 to 50	n (%)	49 (27)	61 (37)	110 (32)
51 to 60	n (%)	34 (19)	27 (17)	61 (18)
61 to 70	n (%)	9 (5)	11 (7)	20 (6)
Over 70	n (%)	0	1 (<1)	1 (<1)
< 55 years	n (%)	157 (86)	136 (83)	293 (85)
≥ 55 Years	n (%)	26 (14)	27 (17)	53 (15)
< 65 years	n (%)	182 (99)	158 (97)	340 (98)
≥ 65 Years	n (%)	1 (<1)	5 (3)	6 (2)
Race	n	183	163	346
White	n (%)	109 (60)	103 (63)	212 (61)
Black or African American	n (%)	26 (14)	17 (10)	43 (12)
Asian	n (%)	45 (25)	37 (23)	82 (24)
American Indian or Alaska Native	n (%)	1 (<1)	0	1 (<1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0	0	0
Other	n (%)	2 (1)	6 (4)	8 (2)
Ethnicity	n	183	163	346
Hispanic or Latino	n (%)	4 (2)	8 (5)	12 (3)
Not Hispanic or Latino	n (%)	179 (98)	155 (95)	334 (97)

	Statistic	Treatment Group		Total (N = 346)
		Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N = 183)	Placebo + Li/VPA (N = 163)	
Geographic Region - All Subjects	n	183	163	346
North America	n (%)	60 (33)	54 (33)	114 (33)
Rest of World	n (%)	123 (67)	109 (67)	232 (67)
Africa	n (%)	10 (5)	8 (5)	18 (5)
Asia	n (%)	45 (25)	37 (23)	82 (24)
Europe	n (%)	68 (37)	64 (39)	132 (38)
Geographic Region - Adjunctive Li Subjects	n	93	75	168
North America	n (%)	37 (40)	30 (40)	67 (40)
Rest of World	n (%)	56 (60)	45 (60)	101 (60)
Africa	n (%)	4 (4)	3 (4)	7 (4)
Asia	n (%)	25 (27)	21 (28)	46 (27)
Europe	n (%)	27 (29)	21 (28)	48 (29)
Geographic Region - Adjunctive VPA Subjects	n	90	88	178
North America	n (%)	23 (26)	24 (27)	47 (26)
Rest of World	n (%)	67 (74)	64 (73)	131 (74)
Africa	n (%)	6 (7)	5 (6)	11 (6)
Asia	n (%)	20 (22)	16 (18)	36 (20)
Europe	n (%)	41 (46)	43 (49)	84 (47)
Baseline MADRS Total Score (ITT population)	n	179	161	340
	Mean (SD)	30.6 (5.30)	30.8 (4.81)	30.7 (5.07)
	Median	30.0	31.0	30.5
	Min, Max	20, 44	20, 44	20, 44
Baseline CGI-BP-S Depression Score (ITT population)	n	179	161	340
	Mean (SD)	4.47 (0.648)	4.60 (0.625)	4.54 (0.639)
	Median	4.00	5.00	4.00
	Min, Max	3, 7	4, 6	3, 7
Baseline SDS Total Score (ITT population)	n	135	121	256
	Mean (SD)	19.5 (5.86)	20.1 (4.99)	19.8 (5.47)
	Median	20.0	20.0	20.0
	Min, Max	1, 30	6, 30	1, 30

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

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

Abbreviations: CGI-BP-S = Clinical Global Impressions Scale – Bipolar Version – Severity of Illness; Li = lithium; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; SDS = Sheehan Disability Scale; VPA = divalproex.

Source: Table 15

67.3 有効性

67.3.1 MADRS 合計スコア

表 2.7.6. 67-2 ベースラインからの MADRS 合計スコア変化量（MMRM、ITT population）

Parameter	Estimate	SE	95% CI	p-value
Number of Subjects	340			
Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA	179			
Placebo + Li/VPA	161			
Repeated Measures Model:				
Pooled Center				0.032
Visit				<0.001
Stratification Variable (Li/VPA)				0.849
Baseline Score				<0.001
Treatment				0.003
Treatment*Visit				0.001
Model Estimates:				
Change from Baseline:				
Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA				
Week 1	-5.3	0.51	(-6.3, -4.3)	
Week 2	-9.3	0.71	(-10.7, -7.9)	
Week 3	-12.9	0.72	(-14.3,-11.5)	
Week 4	-14.7	0.75	(-16.2,-13.2)	
Week 5	-15.2	0.82	(-16.8,-13.6)	
Week 6	-17.1	0.87	(-18.8,-15.3)	
Change from Baseline:				
Placebo + Li/VPA				
Week 1	-4.6	0.53	(-5.7, -3.6)	
Week 2	-7.8	0.75	(-9.2, -6.3)	
Week 3	-9.4	0.76	(-10.9, -7.9)	
Week 4	-10.7	0.79	(-12.2, -9.1)	
Week 5	-12.3	0.86	(-14.0,-10.6)	
Week 6	-13.5	0.91	(-15.3,-11.7)	
Contrast: Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA vs. Placebo + Li/VPA				
Change from Baseline:				
Week 1	-0.7	0.72	(-2.1, 0.8)	0.367
Week 2	-1.6	1.02	(-3.6, 0.4)	0.125
Week 3	-3.5	1.03	(-5.6, -1.5)	<0.001
Week 4	-4.0	1.08	(-6.2, -1.9)	<0.001
Week 5	-2.9	1.19	(-5.2, -0.6)	0.015
Week 6	-3.6	1.25	(-6.0, -1.1)	0.005
Treatment*Pooled Center Interaction				0.650

Note: Estimates, SE, CI, and p-values were based on a repeated measures linear regression model of the change

from Baseline score, with fixed effects for pooled center, visit as a categorical variable, stratification variable (Li or VPA), Baseline score, treatment, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix. For models stratified by Li/VPA, covariate for Li/VPA was removed.

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

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

Abbreviations: CI = confidence interval; Li = lithium; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; SE = standard error; VPA = divalproex.

Source: Table 16

67.3.2 CGI-BP-S（depression）スコア

表 2.7.6. 67-3 ベースラインからの CGI-BP-S（depression）スコア変化量（MMRM、ITT population）

Parameter	Estimate	SE	95% CI	p-value
Number of Subjects	340			
Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA	179			
Placebo + Li/VPA	161			
Repeated Measures Model:				
Pooled Center				0.003
Visit				<0.001
Stratification Variable (Li/VPA)				0.815
Baseline Score				<0.00
Treatment				<0.001
Treatment*Visit				<0.001
Model Estimates:				
Change from Baseline:				
Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA				
Week 1	-0.41	0.055	(-0.52, -0.31)	
Week 2	-0.98	0.075	(-1.13, -0.83)	
Week 3	-1.34	0.082	(-1.50, -1.18)	
Week 4	-1.58	0.085	(-1.75, -1.41)	
Week 5	-1.72	0.094	(-1.91, -1.54)	
Week 6	-1.96	0.104	(-2.16, -1.75)	
Change from Baseline:				
Placebo + Li/VPA				
Week 1	-0.42	0.057	(-0.53, -0.31)	
Week 2	-0.71	0.079	(-0.86, -0.55)	
Week 3	-0.94	0.086	(-1.11, -0.77)	
Week 4	-1.06	0.089	(-1.24, -0.89)	
Week 5	-1.25	0.099	(-1.45, -1.06)	
Week 6	-1.51	0.109	(-1.73, -1.30)	
Contrast: Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA vs. Placebo + Li/VPA				
Change from Baseline:				

Parameter	Estimate	SE	95% CI	p-value
Week 1	0.01	0.078	(-0.15, 0.16)	0.933
Week 2	-0.27	0.108	(-0.48, -0.06)	0.013
Week 3	-0.40	0.118	(-0.63, -0.17)	<0.001
Week 4	-0.52	0.122	(-0.76, -0.28)	<0.001
Week 5	-0.47	0.136	(-0.74, -0.20)	<0.001
Week 6	-0.44	0.150	(-0.74, -0.15)	0.003
Treatment*Pooled Center Interaction				0.656

Note: Estimates, SE, CI, and p-values were based on a repeated measures linear regression model of the change from Baseline score, with fixed effects for pooled center, visit as a categorical variable, stratification variable (Li or VPA), Baseline score, treatment, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix. For models stratified by Li/VPA, covariate for Li/VPA was removed.

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

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

Abbreviations: CGI-BP-S Clinical Global Impression Bipolar version – Severity Scale; CI = confidence interval; Li = lithium; SE = standard error; VPA = divalproex.

Source: Table 20

67.3.3 YMRS スコア

表 2.7.6. 67-4 ベースラインからの YMRS スコア変化量（ANCOVA、ITT population）

Visit	Statistic	Treatment Group			
		Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N = 179)		Placebo + Li/VPA (N = 161)	
		Observed	Change	Observed	Change
Baseline	n	179		161	
	Mean (SD)	3.4 (2.67)		3.4 (2.63)	
	Median	3.0		3.0	
	Min, Max	0, 12		0, 11	
	LS Mean (SE)	3.6 (0.15)		3.5 (0.16)	
	Tmt Diff (SE)	0.0 (0.22)			
	95% CI (Tmt Diff)	(-0.4, 0.5)			
	p-value[1]	0.925			
Week 6	n	144		137	
	Baseline Mean (SD)	3.3 (2.67)		3.4 (2.69)	
	Mean (SD)	2.1 (2.65)	-1.2 (2.18)	2.1 (2.77)	-1.3 (2.65)
	Within-group Effect Size		0.55		0.50
	Median	1.0	-1.0	1.0	-1.0
	Min, Max	0, 14	-8, 6	0, 21	-11, 13
	LS Mean (SE)		-1.2 (0.19)		-1.3 (0.19)
	95% CI (LS Mean)		(-1.5, -0.8)		(-1.6, -0.9)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**

Visit	Statistic	Treatment Group			
		Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N = 179)		Placebo + Li/VPA (N = 161)	
		Observed	Change	Observed	Change
	Tmt Diff (SE)		0.1 (0.26)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-0.4, 0.6)		
	Between-group Effect Size		0.05		
	p-value[3]		0.673		
LOCF Endpoint	n	179		161	
	Baseline Mean (SD)	3.4 (2.67)		3.4 (2.63)	
	Mean (SD)	2.5 (3.55)	-0.8 (3.34)	2.3 (3.06)	-1.1 (3.09)
	Within-group Effect Size		0.25		0.34
	Median	2.0	-1.0	1.0	-1.0
	Min, Max	0, 25	-8, 23	0, 21	-11, 19
	LS Mean (SE)		-0.7 (0.23)		-0.9 (0.24)
	95% CI (LS Mean)		(-1.2, -0.3)		(-1.4, -0.5)
	p-value[2]		0.002**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		0.2 (0.33)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-0.4, 0.9)		
	Between-group Effect Size		0.07		
	p-value[3]		0.523		

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

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of first dose of study medication. LOCF endpoint is the last post-baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study. At post-baseline visits and LOCF endpoint, observed values are based on those subjects with both a baseline and post-baseline measurement.

Note: At baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment, pooled center and stratification variable (lithium or divalproex) as fixed factors. At change from baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment, pooled center and stratification variable (lithium or divalproex) as fixed factors and baseline value as a covariate. For models stratified by Li/VPA, covariate for Li/VPA has been removed.

Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).

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

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; Li = lithium; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation; SE = standard error; tmt diff = treatment difference; VPA = divalproex; YMRS = Young Mania Rating Scale.

Source: Table 14.2.5.2

67.4 安全性

67.4.1 有害事象

表 2.7.6.67-5 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）

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N=183)		Placebo + Li/VPA (N=163)		Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N=183)		Placebo + Li/VPA (N=163)	
	有害事象				副作用			
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%
血液およびリンパ系障害	2	1.1	3	1.8	1	<1	1	<1
貧血	1	<1	1	<1	1	<1	0	
血小板減少症	1	<1	0		0		0	
リンパ節症	0		2	1.2	0		1	<1
心臓障害	1	<1	0		1	<1	0	
頻脈	1	<1	0		1	<1	0	
耳および迷路障害	1	<1	2	1.2	0		2	1.2
聴覚過敏	1	<1	0		0		0	
耳鳴	0		1	<1	0		1	<1
回転性めまい	0		1	<1	0		1	<1
内分泌障害	1	<1	0		0		0	
甲状腺機能低下症	1	<1	0		0		0	
眼障害	10	5.5	2	1.2	10	5.5	1	<1
霧視	6	3.3	0		6	3.3	0	
眼乾燥	1	<1	0		1	<1	0	
瞬目過多	1	<1	0		1	<1	0	
眼刺激	1	<1	0		1	<1	0	
眼そう痒症	1	<1	1	<1	1	<1	1	<1
光視症	1	<1	0		1	<1	0	
視力障害	1	<1	1	<1	1	<1	0	
胃腸障害	53	29.0	35	21.5	43	23.5	32	19.6
悪心	32	17.5	18	11.0	27	14.8	17	10.4
嘔吐	9	4.9	4	2.5	7	3.8	4	2.5
下痢	8	4.4	11	6.7	7	3.8	9	5.5
口内乾燥	5	2.7	5	3.1	5	2.7	5	3.1
便秘	4	2.2	3	1.8	4	2.2	3	1.8
流涎過多	3	1.6	4	2.5	3	1.6	4	2.5
腹痛	2	1.1	2	1.2	2	1.1	1	<1
消化不良	2	1.1	2	1.2	1	<1	2	1.2
鼓腸	2	1.1	1	<1	2	1.1	1	<1
胃炎	2	1.1	0		1	<1	0	
歯痛	2	1.1	2	1.2	0		0	
腹部膨満	1	<1	0		0		0	
上腹部痛	1	<1	3	1.8	1	<1	3	1.8
排便回数増加	1	<1	0		0		0	

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N=183)		Placebo + Li/VPA (N=163)		Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N=183)		Placebo + Li/VPA (N=163)	
	有害事象				副作用			
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%
直腸出血	1	<1	0		0		0	
腹部不快感	0		1	<1	0		0	
胃酸過多	0		1	<1	0		1	<1
口内炎	0		1	<1	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	12	6.6	16	9.8	9	4.9	14	8.6
疲労	5	2.7	3	1.8	4	2.2	3	1.8
歩行障害	2	1.1	1	<1	2	1.1	1	<1
無力症	1	<1	3	1.8	1	<1	3	1.8
空腹	1	<1	1	<1	1	<1	1	<1
易刺激性	1	<1	2	1.2	0		2	1.2
疼痛	1	<1	1	<1	0		0	
製品の異味	1	<1	0		1	<1	0	
予想外の治療反応	1	<1	0		1	<1	0	
胸部不快感	0		1	<1	0		1	<1
薬剤離脱症候群	0		1	<1	0		0	
異常感	0		2	1.2	0		2	1.2
インフルエンザ様疾患	0		1	<1	0		0	
非心臓性胸痛	0		1	<1	0		0	
末梢性浮腫	0		1	<1	0		1	<1
免疫系障害	1	<1	1	<1	0		0	
季節性アレルギー	1	<1	0		0		0	
過敏症	0		1	<1	0		0	
感染症および寄生虫症	21	11.5	20	12.3	1	<1	3	1.8
鼻咽頭炎	6	3.3	3	1.8	1	<1	0	
上気道感染	4	2.2	4	2.5	0		0	
尿路感染	2	1.1	3	1.8	0		0	
耳感染	1	<1	0		0		0	
真菌感染	1	<1	0		0		0	
皮膚真菌感染	1	<1	0		0		0	
胃腸炎	1	<1	1	<1	0		0	
歯肉感染	1	<1	0		0		0	
麦粒腫	1	<1	0		0		0	
レンサ球菌性咽頭炎	1	<1	0		0		0	
気道感染	1	<1	0		0		0	
副鼻腔炎	1	<1	1	<1	0		0	
植皮感染	1	<1	0	0	0		0	
口腔膿瘍	0		1	<1	0		1	<1
せつ	0		1	<1	0		1	<1
単純ヘルペス	0		1	<1	0		0	

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N=183)		Placebo + Li/VPA (N=163)		Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N=183)		Placebo + Li/VPA (N=163)	
	有害事象				副作用			
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%
インフルエンザ	0		3	1.8	0		0	
鼻炎	0		1	<1	0		1	<1
歯感染	0		1	<1	0		0	
傷害、中毒および処置合併症	3	1.6	1	<1	0		0	
挫傷	1	<1	0		0		0	
転倒	1	<1	0		0		0	
引っかき傷	1	<1	0		0		0	
軟部組織損傷	1	<1	0		0		0	
大腿骨骨折	0		1	<1	0		0	
臨床検査	5	2.7	5	3.1	4	2.2	4	2.5
体重増加	2	1.1	3	1.8	2	1.1	3	1.8
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	<1	0		1	<1	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	<1	0		1	<1	0	
血中クレアチニン増加	1	<1	0		1	<1	0	
血圧上昇	1	<1	0		0		0	
血中クレアチン減少	0		1	<1	0		1	<1
血中カリウム増加	0		1	<1	0		0	
代謝および栄養障害	10	5.5	10	6.1	8	4.4	10	6.1
食欲亢進	6	3.3	3	1.8	4	2.2	3	1.8
食欲減退	3	1.6	5	3.1	3	1.6	5	3.1
高トリグリセリド血症	1	<1	0		1	<1	0	
体液貯留	0		1	<1	0		1	<1
食物渇望	0		1	<1	0		1	<1
筋骨格系および結合組織障害	17	9.3	16	9.8	12	6.6	8	4.9
筋骨格硬直	5	2.7	2	1.2	3	1.6	2	1.2
筋固縮	4	2.2	0		4	2.2	0	
筋肉痛	4	2.2	5	3.1	3	1.6	3	1.8
背部痛	3	1.6	3	1.8	0		0	
筋痙縮	2	1.1	1	<1	2	1.1	0	
筋緊張	1	<1	0		1	<1	0	
頚部痛	1	<1	0		1	<1	0	
項部硬直	1	<1	0		1	<1	0	
関節腫脹	0		1	<1	0		0	
筋攣縮	0		1	<1	0		1	<1
筋力低下	0		1	<1	0		1	<1
筋骨格痛	0		1	<1	0		0	
顎痛	0		1	<1	0		1	<1
開口障害	0		1	<1	0		1	<1

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N=183)		Placebo + Li/VPA (N=163)		Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N=183)		Placebo + Li/VPA (N=163)	
	有害事象				副作用			
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%
神経系障害	65	35.5	51	31.3	57	31.1	45	27.6
頭痛	19	10.4	20	12.3	11	6.0	17	10.4
傾眠	16	8.7	7	4.3	16	8.7	6	3.7
振戦	15	8.2	7	4.3	15	8.2	7	4.3
アカシジア	14	7.7	7	4.3	13	7.1	6	3.7
パーキンソニズム	8	4.4	7	4.3	8	4.4	7	4.3
浮動性めまい	7	3.8	7	4.3	6	3.3	6	3.7
鎮静	4	2.2	2	1.2	4	2.2	2	1.2
記憶障害	3	1.6	0		3	1.6	0	
ジストニー	2	1.1	1	<1	2	1.1	1	<1
認知障害	1	<1	0		1	<1	0	
歯車様固縮	1	<1	1	<1	1	<1	1	<1
注意力障害	1	<1	1	<1	1	<1	1	<1
よだれ	1	<1	0		1	<1	0	
ジスキネジー	1	<1	0		1	<1	0	
過剰驚愕反応	1	<1	0		1	<1	0	
過眠症	1	<1	0		1	<1	0	
嗜眠	1	<1	0		1	<1	0	
片頭痛	1	<1	1	<1	1	<1	0	
遅発性ジスキネジー	1	<1	0		1	<1	0	
異常感覚	0		1	<1	0		1	<1
眉間反射異常	0		1	<1	0		1	<1
感覚鈍麻	0		1	<1	0		1	<1
錯感覚	0		3	1.8	0		1	<1
下肢静止不能症候群	0		1	<1	0		0	
妊娠、産褥および周産期の状態	0		1	<1	0		1	<1
自然流産	0		1	<1	0		1	<1
精神障害	37	20.2	24	14.7	30	16.4	16	9.8
不眠症	13	7.1	9	5.5	11	6.0	7	4.3
落ち着きのなさ	7	3.8	2	1.2	7	3.8	2	1.2
激越	4	2.2	2	1.2	4	2.2	2	1.2
不安	4	2.2	6	3.7	3	1.6	4	2.5
リビドー減退	3	1.6	1	<1	3	1.6	1	<1
自殺念慮	3	1.6	1	<1	0		0	
異常な夢	2	1.1	2	1.2	2	1.1	2	1.2
うつ病	2	1.1	3	1.8	1	<1	2	1.2
悪夢	2	1.1	1	<1	2	1.1	1	<1
歯ぎしり	1	<1	0		1	<1	0	
抑うつ気分	1	<1	0		1	<1	0	

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N=183)		Placebo + Li/VPA (N=163)		Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N=183)		Placebo + Li/VPA (N=163)	
	有害事象				副作用			
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%
抑うつ症状	1	<1	0		1	<1	0	
ディスフェミア	1	<1	0		1	<1	0	
軽躁	1	<1	1	<1	1	<1	1	<1
初期不眠症	1	<1	0		1	<1	0	
リビドー亢進	1	<1	0		1	<1	0	
神経過敏	1	<1	0		0		0	
幻聴	0		1	<1	0		0	
パニック反応	0		1	<1	0		1	<1
精神病性障害	0		1	<1	0		0	
緊張	0		1	<1	0		1	<1
腎および尿路障害	6	3.3	0		4	2.2	0	
頻尿	4	2.2	0		2	1.1	0	
尿意切迫	1	<1	0		1	<1	0	
多尿	1	<1	0		1	<1	0	
尿失禁	1	<1	0		1	<1	0	
生殖系および乳房障害	3	1.6	1	<1	0		1	<1
子宮頚管ポリープ	1	<1	0		0		0	
月経困難症	1	<1	0		0		0	
乳頭痛	1	<1	0		0		0	
射精不能	0		1	<1	0		1	<1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	3.3	3	1.8	1	<1	1	<1
口腔咽頭痛	2	1.1	1	<1	0		0	
咳嗽	1	<1	1	<1	0		0	
呼吸困難	1	<1	0		1	<1	0	
鼻出血	1	<1	1	<1	0		1	<1
副鼻腔うっ血	1	<1	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	6	3.3	5	3.1	5	2.7	3	1.8
ざ瘡	1	<1	1	<1	1	<1	0	
脱毛症	1	<1	0		0		0	
アレルギー性皮膚炎	1	<1	0		1	<1	0	
湿疹	1	<1	0		1	<1	0	
多汗症	1	<1	0		1	<1	0	
そう痒症	1	<1	4	2.5	1	<1	3	1.8
全身性そう痒症	1	<1	0		1	<1	0	
発疹	1	<1	1	<1	0		0	
血管障害	5	2.7	1	<1	1	<1	1	<1
高血圧	2	1.1	0		0		0	
血腫	1	<1	0		0		0	
ほてり	1	<1	1	<1	1	<1	1	<1

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N=183)		Placebo + Li/VPA (N=163)		Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N=183)		Placebo + Li/VPA (N=163)	
	有害事象				副作用			
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%
低血圧	1	<1	0		0		0	

Note: Related = ('Possibly Related', 'Probably Related', 'Related'); Not Related = ('Unrelated', 'Unlikely to be Related').

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 7 days (within 14 days for SAEs and deaths) after treatment discontinuation in the double-blind phase or through the date of last double-blind dose for subjects continuing into the extension study.

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 14.1.

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

Note: The number of subjects with one or more events by maximum relationship category represents the incidence of subjects with at least one event for which the maximum relationship is within each corresponding relationship category. Subjects may be counted in more than one category if they had seperate Preferred Terms with different maxiumum relationships.

Note: Although a subject may have had two or more adverse events the subject is counted only once in a category. Subjects are classified by their maximum relationship per SOC and Preferred Term in each category.

Note: In determination of drug-related categories, response values are ranked in order from minimum to maximum relationship as values: 'not specified', 'not related' and 'related'.

MedDRA/J ver. 14.1

Source: Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.6

67.4.2 死亡、重篤な有害事象

表 2.7.6. 67-6　重篤な有害事象（Safety population）

Subject Number	Country/ Gender/ Race/Age/ Adj Trt	TATE	Relative Day of Onset†	Preferred Term/ Reported Term	Duration of AE (Days)#	Relative Day of Discontin-uation‡	Severity/ Drug Relationship	Action Taken/ Outcome	Frequency	Concomitant Therapy Introduced
Treatment = Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA										
[redacted]	USA/F/W/ 3[redacted]/L	60	32	自殺念慮/ Increased suicidal ideation	11	29	Severe/ UN	PD/ RD	ONE EPISODE	Yes
[redacted]	IND/F/A/ 3[redacted]/L	80	13	うつ病/ Worsening of depression	9	41	Severe/ RL	NO/ RD	INTER-MITTENT	No
Treatment = Placebo + Li/VPA										
[redacted]	IND/M/A/ 2[redacted]/D	PBO	17	大腿骨骨折/ Fracture Shaft of Right Femur (closed)	173	20	Severe/ UN	PD/ RD	ONE EPISODE	Yes
[redacted]	FRA/M/W / 3[redacted]/L	PBO	22	自殺念慮/ suicidal risk	10	21	Moderate/ UN	PD/ RD	CONTIN-UOUS	No

Note: † Day of onset relative to the start of study therapy = ((AE onset date - study drug start date) + 1); # duration of AE = ((AE end date - AE start date) + 1); ‡ day study therapy was discontinued relative to the start of study therapy = ((study drug stop date - study drug start date) + 1).

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. Adjunctive Treatment (Adj Trt): D = Divalproex; L = Lithium.

Note: TATE = treatment at time of event (through 7 days post treatment): PBO = Placebo; 20 = Lurasidone 20 mg/day; 40 = Lurasidone 40 mg/day; 60 = Lurasidone 60mg/day; 80 = Lurasidone 80 mg/day; 100 = Lurasidone 100 mg/day; 120 = Lurasidone 120 mg/day.

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.

Note: CZE = Czech Republic, DEU = Germany, FRA = France, IND = India, POL = Poland, ROU = Romania, RUS = Russia, UKR = Ukraine, USA = United States of America, ZAF = South Africa.

MedDRA/J ver. 14.1

Source: Table 32

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。

68. 海外 P3（PREVAIL#2）試験（BP-P3-G236）

評価資料 5.3.5.1.03-B

68.1 概要

治験の標題：

双極I型障害のうつ症状の患者を対象としたルラシドンの6週間漸増漸減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：

55 実施医療機関（米国 24 施設、インド 9 施設、ウクライナ 5 施設、チェコ共和国 4 施設、ルーマニア 4 施設、ロシア 4 施設、南アフリカ共和国 4 施設、フランス 1 施設）

開発の相：

第 3 相

治験の目的：

主要目的：

ルラシドン（20～60 mg/日及び 80～120 mg/日の漸増漸減投与）を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、Montgomery-Asberg Depression Rating Scale（MADRS）合計スコアを指標としてプラセボと比較する。ただし、双極 I 型障害のうつ症状は、精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版新訂版（DSM-IV-TR）の診断基準によって「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、急速交代型（過去 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ものとする。

主要な副次目的：

ルラシドン（20～60 mg/日及び 80～120 mg の漸増漸減投与）の有効性を、Clinical Global Impression Bipolar Version, Severity of Illness（CGI-BP-S）（depression）スコアを用いた全般重症度により評価する。

その他の副次目的：

以下の項目により評価する。

- Sheehan Disability Scale（SDS）合計スコアにより評価する双極性障害のうつ症状に伴う機能障害（自己評価）
- Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Self Report（QIDS-SR_{16}）合計スコアにより評価するうつ症状の概括重症度（自己評価）
- Young Mania Rating Scale（YMRS）により評価する treatment-emergent mania
- Hamilton Rating Scale for Anxiety（HAM-A）により評価する不安症状
- Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire-Short Form（Q-LES-Q-SF）の評価尺度により評価する quality of life 及び機能障害
- 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）
- 各評価時点の寛解率（MADRS 合計スコアが 12 以下となった被験者の割合）

安全性に関する目的：

ルラシドン（20～60 mg/日及び 80～120 mg の可変用量）の安全性を以下の項目により評価する。

- 有害事象、有害事象による投与中止及び重篤な有害事象の発現割合
- Columbia Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）に基づく自殺に関する有害事象の頻度及び重症度
- バイタルサイン及び心電図
- Abnormal Involuntary Movement Scale（AIMS）、Barnes Akathisia Rating Scale（BARS）及び Simpson-Angus Scale（SAS）により評価する運動機能障害
- 体重、臨床検査値及び診察結果

治験方法：

前治療薬を使用していた場合はランダム化前にウォッシュアウトした。向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬など）を投与されていた場合は、適宜漸減してランダム化の 3 日前までに中止することとした。

選択基準を満たし除外基準に合致しない被験者を、ルラシドン 20～60 mg/日（漸増漸減投与）群、ルラシドン 80～120 mg（漸増漸減投与）群又はプラセボ群に二重盲検下でランダム化した（1:1:1）。

ルラシドン 20～60 mg/日群では、Day 1～7 にルラシドン 20 mg/日を投与した。ルラシドン 80～120 mg/日群では、Day 1 及び 2 にルラシドン 20 mg/日、Day 3 及び 4 に 40 mg/日、Day 5 及び Day 6 に 60 mg/日、Day 7 に 80 mg/日を投与した。7 日目より後（Day 8 以降）は、有効性及び忍容性を最適化するために漸増漸減投与とした（20～60 mg/日群では 20、40 又は 60 mg/日に、80～120 mg/日群では 80、100 又は 120 mg/日に変更可能とした）。忍容性又は安全性上の理由により減量する場合は、Day 8 以降、1 週間よりも短い間隔での減量及び一度に 2 段階の減量を可能とした。

前治療及び併用薬：

治験期間を通じて、CYP3A4 の強力な誘導薬及び阻害薬の使用を禁止した。また、ハーブ系サプリメント若しくはその他の補完療法又は代替療法を禁止した。

治験期間を通じて、新たな精神療法的介入（例：精神療法の新たなコース）の開始を禁止した。スクリーニング開始日の 12 週間以上前から継続していた精神療法は治験期間中に継続可であった。

前治療：

向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬など）を投与されていた場合は、適宜漸減してランダム化の 3 日前までに中止した。ただし、ロラゼパム、ゾルピデム、ゾルピデム CR 及びテマゼパムは、スクリーニング期では使用可であったが、ランダム化までに適宜漸減し、これらの薬剤に対して治験実施計画書で規定された併用制限に適合するようにした。これらの薬剤が入手できない場合に類似薬を使用することの可否については、メディカルモニターと協議することとした。フルオキセチン若しくはオランザピンとフルオキセチンの合剤を投与されていた場合は、ランダム化の 28 日前までに中止した。抗精神病薬の

デポ剤はランダム化前に 1 サイクル以上中止した。MAO 阻害薬を投与されていた場合は、ランダム化の 21 日前までに中止した。上記薬剤以外の向精神薬を投与されていた場合は、ハーブ系サプリメント（例：イチョウの葉エキス、カバカバ、セイヨウオトギリソウ）を含め、適宜漸減してランダム化までに中止した。

向精神薬以外の併用薬：

軽度で慢性の合併症に対する向精神薬以外の薬剤は、スクリーニング開始日の 30 日以上前から用法・用量が一定（± 25%）であれば、スクリーニング期及びランダム化以降も使用可であった。ランダム化以降は、これらの薬剤の用量は変更可（又は中止可）であった。安定した高血圧に対するβ遮断薬は、スクリーニング／ウォッシュアウト期及びランダム化以降も継続できた。また一般用医薬品の鎮痛薬（例：アスピリン）は、向精神作用がなく試験結果に影響を及ぼさない場合に、治験期間を通じて使用可であった。合併症に対する薬剤の短期（10 日間以内）の使用は、CYP3A4 阻害薬や誘導薬若しくは QTc を延長させることが既知の薬剤を除いて許容し、その際のメディカルモニターとの協議は不要とした。

向精神薬：

運動機能障害に対しては、ベンズトロピン（6 mg/日以下）を必要に応じて使用できた。ベンズトロピンが入手できない場合若しくはベンズトロピンに不応又は不耐の場合に錐体外路系の急性症状に対して使用できる薬剤は、ビペリデン（16 mg/日以下）、トリヘキシフェニジル（15 mg/日以下）又はジフェンヒドラミン（100 mg/日以下）であった。アカシジアに対しては、プロプラノロール（120 mg/日以下）又はアマンタジン（300 mg/日以下）を必要に応じて使用できた。運動機能障害の予防を目的とする投与は不可であった。運動機能障害に対する薬剤は漸減してランダム化までに中止したが、治験薬投与開始後に新たに発現又は増悪した場合は再開可であった。

抗コリン薬又は鎮静薬・睡眠薬（又は鎮静作用のある薬剤）を使用した場合、各日同じ時間帯に服用することとし、規定の検査・観察の前 8 時間以内の使用を禁止した。規定された薬剤が入手できない地域で類似薬を同等の力価で使用することの可否については、メディカルモニターと適宜協議又は手順を参照することとした。

ロラゼパム、テマゼパム及びゾルピデムは、スクリーニング期及び Week 1～3（Visit 5 まで）にのみ治験責任医師の判断により使用可であった。ただし、ロラゼパムは治療を要する不安・激越に対して 2 mg/日以下で治験責任医師の判断により使用可であった。ロラゼパムは治験責任医師の判断に従って慎重に使用することとした。ゾルピデム（10 mg/日以下）、ゾルピデム CR（12.5 mg/日以下）及びテマゼパム（30 mg/日以下）は不眠に対して就寝前に頓用可であった。睡眠薬の使用は 1 晩につき 1 回までとし、複数の睡眠薬の併用を禁止した。上記薬剤は、精神医学的評価の前 8 時間以内の使用を禁止した。

抗不安薬、鎮静薬又は睡眠薬は、精神医学的評価の前 8 時間以内の使用を禁止した。ロラゼパム、ゾルピデム等の薬剤が入手できない地域で類似薬を同等の力価で使用することの可否については、メディカルモニターと適宜協議又は手順を参照することとした。オピエート類は、事前にメディカルモニターの承認が得られれば、限られた期間に限定的に使

用可であった。

併用禁止薬を必要とした被験者は除外又は中止（適切な場合）した。

被験者数（計画時及び解析時）：

目標ランダム化被験者数は約 500 名（各群 168 名）

818 名が治験参加に同意してスクリーニング検査を受け、このうち不適格と判断された 313 名（38%）を除く 505 名がランダム化され、このうち 374 名が試験を完了した。485 名を有効性の解析［Intent-to-Treat（ITT）population］、499 名を安全性の解析（安全性解析対象集団）に含めた。

対象疾患及び組入れ基準：

スクリーニング時及びベースラインのいずれでも選択基準を満たし除外基準に合致しない被験者を組み入れた（ただし、臨床検査値に関する基準はスクリーニング時に適合していればよいこととした）。

選択基準：

1) 本治験に関する説明を受けたうえで同意を文書で得られた者で、治験実施計画書に遵守する意思及び能力があると治験責任医師によって判断された患者。
2) 年齢が 18 歳以上 75 歳未満（チェコ共和国では 18 歳以上 65 歳未満）で、DSM-IV-TR 診断基準によって「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 で確認した患者で、急速交代型（過去 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もの。
   注：双極 I 型障害の現在の大うつ病エピソードは、治験責任医師によって確認され、原資料に記録されていること。
3) 過去に 1 回以上、双極性障害の躁病エピソード又は混合性エピソードが存在した患者。信頼できる情報提供者（家族、介護者など）に過去のエピソードを確認できることが強く望まれる。
4) 現在の大うつ病エピソードが 4 週間以上 12 ヵ月未満継続している患者。
5) MADRS 合計スコアが 20 以上の患者（スクリーニング時及びベースライン）。
6) YMRS 合計スコアが 12 以下の患者（スクリーニング時及びベースライン）。
7) 妊婦や授乳婦ではなく（スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性かつ乳汁分泌がみられない）、治験期間中の妊娠を計画していない患者。
8) 生殖機能がある女性の場合は、治験中及び治験薬の最終投与後少なくとも 30 日間は禁欲又は適切で確実な避妊手段を講じることに同意した患者。本要件を遵守すると治験責任医師によって判断されていること。
   適切な避妊手段とはダブルバリア法（例：コンドームと殺精子剤の併用、ペッサリーと殺精子剤の併用）又はホルモン剤による避妊のいずれかを継続することである。本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：酢酸メドロキシプ

ロゲステロン注射剤）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。生殖機能がない女性［不妊手術歴、卵管結紮の手術歴又は閉経後（閉経は、12 ヵ月以上無月経か、無月経の期間が 6～12 ヵ月の場合は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。

9) 既往歴、診察結果及び臨床検査値から、身体的な健康状態が良好であると判断された患者。
10) 以下の薬剤の併用が必要な場合、規定の期間一定の用量で投与されていた患者。
- 経口血糖降下剤：ランダム化の 30 日以上前から一定
- 甲状腺ホルモン剤（補充療法）：ランダム化の 90 日以上前から一定
- 血圧降下剤：ランダム化の 30 日以上前から一定
- 基礎疾患は、メディカルモニターと適宜協議のうえ、臨床的に安定であると判断されていること。

11) （チェコ共和国のみ）信頼できる成人と同居しているか週 5 日以上連絡をとっている患者。

除外基準：

注：臨床検査に関する除外基準に合致した患者では、再検査してよいこととした。再検査値が除外基準に合致した場合は、異常値の重大性をメディカルモニターと協議のうえ当該患者の組入れを検討することとした。

1) 双極性障害以外に I 軸又は II 軸と診断された疾患があり、スクリーニング開始日の前 3 ヵ月以内にその治療を最優先していた患者。
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 以上の患者。
3) 現在のエピソード中に、3 剤以上の抗うつ薬（気分安定薬の併用を問わない）を十分な期間（6 週間以上）使用しても症状が改善しなかった患者。
4) ランダム化前 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患者。
5) ランダム化前 3 日以内に抗うつ薬、28 日以内にフルオキセチン塩酸塩、21 日以内にモノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAO 阻害薬）、又は 120 日以内にクロザピンを投与された患者。その他の薬剤（ロラゼパム、テマゼパム及びゾルピデムを除く）を投与されていた場合は、3 日間以上かけてウォッシュアウトすること。抗精神病薬のデポ剤はランダム化前に 1 サイクル以上中止すること。
6) 重度の神経系疾患、内分泌系疾患（1 型糖尿病を含む）、肝疾患、腎疾患、血液疾患、呼吸器系疾患、心血管系疾患、消化器系疾患及び泌尿器系疾患など、本治験参加により被験者を危険に晒すおそれ又は試験結果に影響を与えるおそれのある合併症（例：不安定狭心症、コントロール不良のうっ血性心不全、中枢神経系感染症）を有する患者。ヒト免疫不全ウイルス検査で陽性（又は陽性の既往）の患者。
注：合併症が軽度又はコントロール良好な場合は、その合併症が被験者への危険又は

試験結果に影響を与えなければ、除外理由とならない。被験者への危険又は試験結果への影響が不明の場合は、メディカルモニターと協議すること。心血管系の疾患又は症状（コントロール下のものを含む）を有する患者の場合は、ランダム化前にメディカルモニターと協議すること。

7) 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（改善）した患者又はベースラインの MADRS 合計スコアが 20 未満の患者。
8) 臨床検査（スクリーニング時）及び診察の結果、急性肝炎、重度の慢性肝炎又は著しい肝機能障害を有すると判断された患者。薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄に影響を与えうる消化管の手術歴又は合併症を有する患者。黄斑又は網膜色素変化の既往歴のある患者。
9) 悪性腫瘍（適切に治療された皮膚の基底細胞癌、扁平上皮細胞癌及び子宮頸部上皮内癌は除く）の同意取得前 5 年以内の既往歴がある患者。下垂体腫瘍の既往歴がある患者は罹患期間を問わず除外する。
10) 中枢神経系の器質的慢性疾患（腫瘍、炎症、痙攣発作、血管障害、パーキンソン病、アルツハイマー病及びその他の認知症、重症筋無力症若しくはその他の変性疾患）を有する患者。精神遅滞、重大な頭部外傷に起因する持続的な神経学的所見を認める患者。熱性痙攣、薬剤性痙攣又はアルコール離脱痙攣の既往歴は除外理由とならない。
11) 悪性症候群の既往歴がある患者。
12) 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する患者。重症度は治験責任医師の判断による。
13) 自殺、自傷・他傷行為又は器物破損のおそれがあると治験責任医師によって判断された患者。
14) 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・薬物依存歴を有する患者。ただし、カフェインやニコチンの大量摂取や依存歴を除く。
15) スクリーニング時又はベースラインの乱用薬物検査が陽性の患者。大麻（テトラヒドロカンナビノール）が陽性の場合、治験責任医師は、本患者が治験期間中の大麻使用を中断可能か判断する。その際、メディカルモニターと協議のうえ当該患者の組入れを検討する。
16) 1 型糖尿病又はインスリン依存性糖尿病を合併している患者。2 型糖尿病を合併している場合は、スクリーニング時に以下のすべての基準に該当する場合のみ組入れ可とした。
    - 随時血糖値が 200 mg/dL（11.1 mmol/L）未満
    - HbA1c 値が 7.0%以下
    - 経口血糖降下剤を服用中の場合、スクリーニング開始日の 30 日以上前から用量が一定。なお、治験期間中に、適宜、当該薬剤を用量調節又は中断することがある。
    - 過去 12 ヵ月間に糖尿病又は関連する合併症による入院を必要とされていない。

注：スクリーニング期間中に 2 型糖尿病が判明した患者は除外する。

17) スクリーニング時に臨床検査値異常があり、臨床的に問題となる疾患があると治験責任医師によって判断された患者。スクリーニング時のランダム血糖値（非空腹時血糖値）が 200 mg/dL（11.1 mmol/L）以上の患者では、空腹時に再検査すること。スクリーニング時の空腹時血糖値が 126 mg/dL（7.0 mmol/L）以上の患者は除外する。空腹時血糖値が 100～125 mg/dL（5.6～6.9 mmol/L）の患者は、メディカルモニターの承認が得られれば組入れ可とする。HbA1c 値が 7.5%を超える患者は除外する。
18) スクリーニング時のプロラクチン濃度が 100 ng/mL を超える患者又は下垂体腺腫の既往歴のある患者。
19) 臨床的に問題があると治験責任医師によって判断された心電図異常の既往又は合併がある患者（臨床的重大性についてはメディカルモニターと適宜協議する）。
20) Body mass index（BMI）が 18 kg/m^2 未満、又は 40 kg/m^2 超の患者。
21) 3 種類以上の薬剤（例：サルファ薬及びペニシリン系薬）に対して過敏症の既往歴がある患者。
22) 抗精神病薬のデポ剤を投与されたことのある患者。ただし、最終投与からランダム化までに 1 サイクル以上経過している場合を除く。
23) 治験期間中にチトクロム P-450 酵素（CYP）3A4 阻害薬又は誘導薬の投与を要する患者。補正 QT（QTc）を延長させることが既知の薬剤の投与を要する患者。
24) ランダム化前 90 日以内に電気痙攣療法を受けた患者又は治験期間中に電気痙攣療法を要することが予測される患者。
25) 過去にルラシドンの治験でランダム化されたことのある患者。
26) 他の治験又は製造販売後臨床試験に参加中の患者、同意取得前 6 ヵ月以内に参加した患者、若しくは同意取得前 12 ヵ月以内に 3 試験以上に参加した患者。
27) チェコ共和国のみ：スクリーニング時の疾患重症度が中等度を超える（CGI-BP-S スコアが 4 超）患者は除外する。

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、80、100 又は 120 mg/日を 1 日 1 回 6 週間、夕方に食事と共に、又は食後 30 分以内に経口投与した。ルラシドン 20～60 mg/日群では、Day 1～7 に 20 mg/日の固定用量を投与した。80～120 mg/日群では、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、Day 7 に 80 mg/日を投与した。Week 2～6 では漸増漸減投与した。

対照薬：プラセボを 1 日 1 回 6 週間、夕方に食事と共に、又は食後 30 分以内に経口投与した。

評価項目：

有効性の主要評価項目：Week 6（Day 42）のベースラインからの MADRS 合計スコア変化量

主要な副次評価項目：Week 6 のベースラインからの CGI-BP-S（depression）スコアにより

評価する全般重症度の変化

有効性のその他の評価項目：

- SDS 合計スコアにより評価する機能障害
- ベースラインからの QIDS-SR_{16} 合計スコア変化量により評価するうつ症状の概括重症度（自己評価）
- YMRS スコアが連続する 2 回の visit 又は最終評価で 16 以上となったか躁病又は軽躁の発現により評価する treatment-emergent mania の発現割合
- ベースラインからの HAM-A 合計スコアにより評価する不安症状の変化
- ベースラインからの Q-LES-Q-SF 合計スコア変化量
- 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）
- 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：安全性を以下の項目により評価した。

- 有害事象、有害事象による投与中止及び重篤な有害事象の発現割合
- C-SSRS に基づく自殺に関する有害事象の発現割合及び重症度
- バイタルサイン及び心電図
- AIMS、BARS 及び SAS により評価する運動機能障害
- 体重、臨床検査値及び診察結果

解析方法：

主要な解析は ITT population で実施した。ITT population 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一つの治験薬投与開始後の有効性データがある被験者の集団とした。安全性の解析は安全性解析対象集団で実施した。安全性解析対象集団は、ランダム化され少なくとも 1 回治験薬を投与された被験者の集団とした。

有効性の主要解析：

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、ルラシドン 20～120 mg/日投与とプラセボ投与を比較した。ITT population に対して反復測定のための混合モデル（MMRM）法を用いた。MMRM モデルには、群、visit、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。本解析では欠測値を補完しなかった。

有効性の主要な副次解析：

主要な副次評価項目はベースラインからの CGI-BP-S（depression）スコア変化量であり、主要評価項目と同様の MMRM 法により解析した。ITT population に対して解析した。

安全性の解析：

安全性の解析では、有害事象、有害事象による投与中止及び重篤な有害事象の発現割合を基本とした。有害事象、臨床検査値、心電図及びバイタルサイン等の安全性データを集計・要約した。発現した各有害事象の発現割合は、重症度又は治験薬との因果関係を問わず算出した。特定の有害事象の発現割合は、治験期間中に発現したすべての関連有害事象を併合して算出した。その際、分子は当該有害事象を 1 回以上発現した被験者数、分母は

安全性解析対象集団の全被験者数とした。また、有害事象を重症度別及び治験薬との因果関係別に集計した。

Rank 共分散分析（ANCOVA）により、ベースライン値で調整したプロラクチン、脂質、血糖、体重及び BMI のベースラインからの変化量を解析し、群間で比較した。

ANCOVA により、運動機能障害の評価尺度（AIMS、BARS 及び SAS）の Week 6 のベースラインからの変化量を解析した。欠測値は last observation carried forward（LOCF）法により補完した。

Week 6 のベースラインからの心電図パラメータ変化量について群別に要約した。QTc 延長（450 msec 超、480 msec 超及び 500 msec 超）の発現割合及び QTc 変化量（30 msec 以上及び 60 msec 以上）の発現割合を群別に集計した。

結論：

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、unstructured 共分散行列の推定下で MMRM 法を用いて評価した。ITT population 全体では、Week 6 のベースラインからの MADRS 合計スコア変化量の LS mean（推定）の減少（LS mean ± 標準誤差）は、ルラシドン 20～60 mg/日群では−15.4 ± 0.83、80～120 mg/日群では−15.4 ± 0.83、プラセボ群では−10.7 ± 0.83 であった。Hommel-based tree-gatekeeping 法により多重性の調整を行った結果、Week 6 でルラシドンの両群ともプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められ、−4.6（95% CI: −6.9～−2.3、調整 $p < 0.001$）であった。群間差は Week 2 から既に有意となった。以上から、うつ病エピソードを認める双極 I 型障害患者では、ルラシドン治療によるうつ症状の改善効果がプラセボ群よりも大きいことがわかった。ANCOVA 解析により MMRM を用いた解析の妥当性が強く裏づけられた。

主要な副次評価項目は Week 6 のベースラインからの CGI-BP-S（depression）スコア変化量であり、主要評価項目と同じく MMRM 法を用いて評価した。Week 6 で多重性の調整を行った後の群間差は、ルラシドン 20～60 mg/日群（−0.69、95%CI：−0.97～−0.41、調整 $p < 0.001$）、80～120 mg/日群（−0.57、95% CI：−0.85～−0.29、調整 $p < 0.001$）共に、プラセボ群に対して有意差が認められ、主要評価項目の解析を裏づける結果が得られた。群間差はルラシドン 20～60 mg/日群で Week 2 から、80～120 mg/日群では Week 1 から既に有意となった。

その他の副次評価項目についての ANCOVA 解析（LS mean ± 標準誤差）の主な結果は以下のとおりであった。

- ベースラインからの SDS 合計スコアは、ルラシドン 20～60 mg/日群及び 80～120 mg/日群はプラセボ群と比較して有意に改善（低下）した［LOCF endpoint での変化量の群間差の LS mean［95%信頼区間（CI）］、以下同様：ルラシドン 20～60 mg/日群−3.1（−5.2～−1.0）、$p = 0.003$、80～120 mg/日群−3.5（−5.4～1.5）、$p < 0.001$］。
- ベースラインからの HAM-A 合計スコアはルラシドン 20～60 mg/日群及び 80～120 mg/日群はプラセボ群と比較して有意に改善（低下）した［LOCF endpoint での変

化量の群間差：ルラシドン 20～60 mg/日群−2.2（−3.6～−0.9）、p = 0.001、80～120 mg/日群−1.7（−3.1～−0.3）、p = 0.015]。

- ベースラインからの Q-LES-Q-SF スコアはルラシドン 20～60 mg/日群及び 80～120 mg/日群はプラセボ群と比較して有意に改善（上昇）した［LOCF endpoint での変化量の群間差：ルラシドン 20～60 mg/日群 6.5（2.6～10.5）、p = 0.001、80～120 mg/日群 7.0（3.1～10.9）、p < 0.001］。
- ベースラインからの QIDS-SR_{16} 合計スコアはルラシドン 20～60 mg/日群及び 80～120 mg/日群はプラセボ群と比較して有意に改善（低下）した［Week 2 の変化量の群間差：ルラシドン 20～60 mg/日群で−0.9（−1.7～−0.1）、p = 0.030、80～120 mg/日群で−1.1（−1.9～−0.2）、p = 0.012］、［Week 6 の変化量の群間差：20～60 mg/日群で−1.7（−2.7～−0.7）、p = 0.001、80～120 mg/日群で−2.2（−3.3～−1.2）、p < 0.001］及び［LOCF endpoint の変化量の群間差：20～60 mg/日群で-1.7（−2.8～-0.7）、p = 0.001、80～120 mg/日群で-2.3（-3.3～-1.3）、p < 0.001]。
- Treatment-emergent mania がルラシドン 20～60 mg/日群で 6 名（4%）、80～120 mg/日群で 3 名（2%）、プラセボ群で 3 名（2%）に発現した。プラセボ群と比較した treatment-emergent mania 発現のオッズ比（95%CI）は、ルラシドン 20～60 mg/日群で 2.0（0.5～8.3、p = 0.330）、80～120 mg/日群で 1.0（0.2～5.2、p = 0.978）であった。
- YMRS 合計スコアのベースライン値（LS mean ± 標準誤差、以下同様：ルラシドン 20～60 mg/日群 4.4 ± 0.17、80～120 mg/日群 4.1 ± 0.17、プラセボ群 4.5 ± 0.17）は、うつ病エピソードを有する患者で想定されたとおり、極めて低かった（最大値 60）。Week 6 及び LOCF endpoint の YMRS 合計スコアはいずれの群でもベースラインから低下した［Week 6 及び LOCF endpoint での変化量：ルラシドン 20～60 mg/日群−1.9 ± 0.21（p < 0.001）及び−1.1 ± 0.26、p < 0.001、ルラシドン 80～120 mg/日群−1.3 ± 0.21、p < 0.001 及び−0.7 ± 0.26、p = 0.004、プラセボ群−1.3 ± 0.21、p < 0.001 及び−0.8 ± 0.26, p = 0.002］。
- Week 6（Day 42）までの反応率（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。Kaplan-Meier 推定量）はルラシドン 20～60 mg/日群で 69.2%、ルラシドン 80～120 mg/日群で 66.9%、プラセボ群で 50.8%であった。プラセボ群に対するルラシドン 20～60 mg/日群及びルラシドン 80～120 mg/日群の log-rank 検定の結果、群間差は有意であった（それぞれ、p = 0.002 及び p = 0.002）。
- Week 6（Day 42）までの寛解率（ベースライン以降の MADRS 合計スコアが 12 以下となった被験者の割合。Kaplan-Meier 推定量）はルラシドン 20～60 mg/日群で 57.6%、ルラシドン 80～120 mg/日群で 58.4%、プラセボ群で 42.5%であった。プラセボ群に対するルラシドン 20～60 mg/日群及び 80～120 mg/日群の log-rank 検定の結果、群間差は有意であった（それぞれ、p = 0.010 及び p = 0.014）。

安全性の結果：

最も新しいエピソードがうつ病の、急速交代型か否かを問わない双極 I 型障害患者にルラ

シドン（20～60 mg/日又は 80～120 mg/日の漸増漸減投与）を投与したときの安全性及び良好な忍容性が認められた。安全性プロファイルは、統合失調症患者を対象としたルラシドン単独療法の試験成績と同様であった。

- 発現割合の高かった 5 つの treatment-emergent adverse event（TEAE）（基本語レベル）は、悪心、頭痛、傾眠（基本語の過眠症、鎮静及び傾眠を併合）、アカシジア及び不眠症であった。
- ルラシドン群（20～60 mg/日群と 80～120 mg/日群の合計）でプラセボ群よりも発現割合が 5%以上高かった TEAE は悪心［ルラシドン群 13.9%（46/331 名）、プラセボ群 7.7%（13/168 名）、以下同順］及びアカシジア［9.4%（31/331 名）、2.4%（4/168 名）であった。
- TEAE の発現割合とルラシドンとに用量関係が認められ、発現割合はプラセボ群 ＜20～60 mg/日群 ＜80～120 mg/日群の順（以下同順）で高くなったのが、悪心（7.7% 対 10.4% 対 17.4%）、傾眠（基本語の過眠症、鎮静及び傾眠を併合）（6.5% 対 7.3% 対 13.8%）、アカシジア（2.4% 対 7.9% 対 10.8%）、パーキンソニズム（基本語のよだれ、筋固縮、パーキンソニズム及び振戦を併合）（2.4% 対 4.9% 対 7.8%）、嘔吐（1.8% 対 2.4% 対 6.0%）及び不安（1.2% 対 3.7% 対 4.8%）であった。
- 重度の TEAE は比較的少なく、いずれかの群（20～60 mg/日群、80～120 mg/日群又はプラセボ群）で 2 名以上に発現した重度のみの TEAE はアカシジア（ルラシドン 20～60 mg/日群 1 名［< 1%］）、ルラシドン 80～120 mg/日群 5 名［3.0%］、プラセボ群 0 名［0%］、以下同順）、頭痛（3 名［1.8%］、0 名［0%］、2 名［1.2%］）、不安（1 名［< 1%］、2 名［1.2%］、0 名［0%］）、不眠症（1 名［< 1%］、0 名［0%］、2 名［1.2%］）であった。
- 重篤な有害事象は 6 週間の投与期間中 9 名（3 名がルラシドン 20～60 mg/日群、5 名がルラシドン 80～120 mg/日群、1 名がプラセボ群）に認められた。治験薬と関連があるかもしれない、おそらく関連あり又は関連ありと判断された精神病疾患以外の重篤な有害事象は下肢静止不能症候群で、ルラシドン 80～120 mg/日群の 1 名であった（重度、治験薬と関連あり、回復）。
- 本治験で死亡は報告されなかった。
- ルラシドンの忍容性は良好で、有害事象による投与中止の発現割合は、プラセボ群 5.4%（9 名）に対してルラシドン群が 6%（ルラシドン 20～60 mg/日群 11 名［6.7%］、80～120 mg/日群 9 名［5.4%］）であった。
- 錐体外路系の TEAE の発現割合はルラシドン群（ルラシドン 20～60 mg/日群 8 名［4.9%］、80～120 mg/日群 15 名［9.0%］）の方がプラセボ群（4 名［2.4%］）よりも高かった。錐体外路系の TEAE の発現割合とルラシドンの用量との間に直接的な関係が認められ、特に振戦及びパーキンソニズム（併合）による TEAE の割合が高かった。
- C-SSRS に基づき、ベースライン後少なくとも 1 回自殺に関する有害事象（自殺念慮

又は自殺行動と定義）を発現した被験者の割合は、ルラシドン 20～60 mg/日群（22 名、13.7%）、80～120 mg/日群（24 名、14.8%）及びプラセボ群（22 名、13.6%）で統計学的に有意な差は認められなかった（それぞれ $p > 0.999$ 及び $p = 0.874$）。また、自殺に関する TEAE を発現した被験者はいなかった。

- 血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査で、毒性や代謝系への悪影響がルラシドン群でプラセボ群よりも上回る所見はなかった。
- 心電図検査の解析では、顕著な心電図異常の発現割合をルラシドン群とプラセボ群で比較したとき、ルラシドンと心電図異常の関連を示す所見は認められなかった。
- バイタルサイン及び診察所見では、臨床的に意義のあるルラシドンの作用は認められなかった。脈拍数、起立血圧（収縮期又は拡張期）、呼吸数又は体温をプラセボ群と比較したとき、ルラシドンの作用は認められなかった。体重又は BMI への臨床的に意義のある作用は認められなかった。

結論：

ルラシドンを漸増漸減（20～60 mg/日又は 80～120 mg/日）で投与したとき、プラセボを投与したときよりも、双極 I 型障害患者のうつ症状は良好に改善した。ルラシドンの安全性が示され、忍容性は良好であった。

68.2 被験者背景

表 2.7.6. 68-1　人口統計学的データ（ITT population）

		Treatment Group				
	Statistic	Lurasidone 20-60 mg (N=164)	Lurasidone 80-120 mg (N=167)	Combined Lurasidone (N=331)	Placebo (N=168)	Total (N=499)
Gender	n	164	167	331	168	499
Male	n (%)	71 (43)	66 (40)	137 (41)	78 (46)	215 (43)
Female	n (%)	93 (57)	101 (60)	194 (59)	90 (54)	284 (57)
Age (years)	n	164	167	331	168	499
	Mean (SD)	41.4 (12.40)	42.2 (12.27)	41.8 (12.32)	41.0 (12.48)	41.6 (12.37)
	Median	41.0	42.0	42.0	42.0	42.0
	Min, Max	18, 69	19, 74	18, 74	20, 73	18, 74
20 and Under	n (%)	4 (2)	4 (2)	8 (2)	4 (2)	12 (2)
21 to 30	n (%)	39 (24)	30 (18)	69 (21)	37 (22)	106 (21)
31 to 40	n (%)	33 (20)	44 (26)	77 (23)	37 (22)	114 (23)
41 to 50	n (%)	45 (27)	41 (25)	86 (26)	47 (28)	133 (27)
51 to 60	n (%)	33 (20)	39 (23)	72 (22)	31 (18)	103 (21)
61 to 70	n (%)	10 (6)	7 (4)	17 (5)	10 (6)	27 (5)
Over 70	n (%)	0	2 (1)	2 (<1)	2 (1)	4 (<1)
<55 years	n (%)	137 (84)	136 (81)	273 (82)	140 (83)	413 (83)
≥55 Years	n (%)	27 (16)	31 (19)	58 (18)	28 (17)	86 (17)
<65 years	n (%)	160 (98)	164 (98)	324 (98)	165 (98)	489 (98)
≥65 Years	n (%)	4 (2)	3 (2)	7 (2)	3 (2)	10 (2)
Race	n	164	167	331	168	499

		Treatment Group				
	Statistic	Lurasidone 20-60 mg (N=164)	Lurasidone 80-120 mg (N=167)	Combined Lurasidone (N=331)	Placebo (N=168)	Total (N=499)
White	n (%)	108 (66)	110 (66)	218 (66)	110 (65)	328 (66)
Black or African American	n (%)	21 (13)	25 (15)	46 (14)	23 (14)	69 (14)
Asian	n (%)	24 (15)	24 (14)	48 (15)	29 (17)	77 (15)
American Indian or Alaska Native	n (%)	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Other	n (%)	8 (5)	7 (4)	15 (5)	6 (4)	21 (4)
Ethnicity	n	164	167	331	168	499
Hispanic or Latino	n (%)	8 (5)	6 (4)	14 (4)	9 (5)	23 (5)
Not Hispanic or Latino	n (%)	156 (95)	161 (96)	317 (96)	159 (95)	476 (95)
Geographic Region	n	164	167	331	168	499
North America	n (%)	67 (41)	72 (43)	139 (42)	63 (38)	202 (40)
Rest of World	n (%)	97 (59)	95 (57)	192 (58)	105 (63)	297 (60)
Africa	n (%)	20 (12)	18 (11)	38 (11)	18 (11)	56 (11)
Asia	n (%)	24 (15)	24 (14)	48 (15)	28 (17)	76 (15)
Europe	n (%)	53 (32)	53 (32)	106 (32)	59 (35)	165 (33)
Country	n	164	167	331	168	499
Czech Republic	n (%)	17 (10)	19 (11)	36 (11)	19 (11)	55 (11)
France	n (%)	4 (2)	4 (2)	8 (2)	5 (3)	13 (3)
India	n (%)	24 (15)	24 (14)	48 (15)	28 (17)	76 (15)
Romania	n (%)	4 (2)	3 (2)	7 (2)	9 (5)	16 (3)
Russia	n (%)	11 (7)	10 (6)	21 (6)	10 (6)	31 (6)

		Treatment Group				
	Statistic	Lurasidone 20-60 mg (N=164)	Lurasidone 80-120 mg (N=167)	Combined Lurasidone (N=331)	Placebo (N=168)	Total (N=499)
South Africa	n (%)	20 (12)	18 (11)	38 (11)	18 (11)	56 (11)
Ukraine	n (%)	17 (10)	17 (10)	34 (10)	16 (10)	50 (10)
United States	n (%)	67 (41)	72 (43)	139 (42)	63 (38)	202 (40)
Baseline MADRS Total Score	n	161	162	323	162	485
	Mean (SD)	30.3 (5.02)	30.6 (4.93)	30.5 (4.97)	30.5 (4.95)	30.5 (4.96)
	Median	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
	Min, Max	20, 50	20, 45	20, 50	20, 48	20, 50
Baseline CGI-BP-S Depression Score	n	161	162	323	162	485
	Mean (SD)	4.52 (0.623)	4.55 (0.641)	4.54 (0.631)	4.48 (0.613)	4.52 (0.625)
	Median	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
	Min, Max	3, 6	4, 6	3, 6	3, 6	3, 6
Baseline SDS Total Score	n	115	123	238	118	356
	Mean (SD)	19.7 (4.75)	19.8 (5.58)	19.7 (5.18)	19.8 (4.99)	19.8 (5.11)
	Median	20.0	21.0	20.0	21.0	20.0
	Min, Max	5, 30	2, 30	2, 30	0, 30	0, 30

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

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

Abbreviations:CGI-BP-S = Clinical Global Impressions Scale – Bipolar Version – Severity of Illness; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; SDS = Sheehan Disability Scale.

Source: Table 14

68.3 有効性

68.3.1 MADRS 合計スコア

表 2.7.6. 68-2 ベースラインからの MADRS 合計スコア変化量（MMRM、ITT Population）

Parameter	Estimate	SE	95% CI	p-value
Number of Subjects	485			
Lurasidone 20-60 mg	161			
Lurasidone 80-120 mg	162			
Placebo	162			
Repeated Measures Model:				
Pooled Center				<0.001
Visit				<0.001
Baseline Score				<0.001
Treatment				<0.001
Treatment*Visit				0.041
Model Estimates:				
Change from Baseline:				
Lurasidone 20-60 mg				
Week 1	-3.4	0.43	-4.2, -2.6	
Week 2	-7.3	0.56	-8.4, -6.2	
Week 3	-10.0	0.65	-11.2, -8.7	
Week 4	-12.1	0.71	-13.5, -10.7	
Week 5	-14.1	0.78	-15.6, -12.6	
Week 6	-15.4	0.83	-17.0, -13.7	
Change from Baseline:				
Lurasidone 80-120 mg				
Week 1	-4.0	0.42	-4.8, -3.2	
Week 2	-8.1	0.56	-9.2, -7.0	
Week 3	-10.8	0.65	-12.1, -9.6	
Week 4	-12.7	0.70	-14.1, -11.5	
Week 5	-14.3	0.77	-15.8, -12.8	
Week 6	-15.4	0.83	-17.0, -13.7	
Change from Baseline:				
Placebo				
Week 1	-3.0	0.43	-3.8, -2.1	
Week 2	-5.6	0.57	-6.7, -4.5	
Week 3	-7.9	0.66	-9.2, -6.6	
Week 4	-9.0	0.71	-10.4, -7.6	
Week 5	-10.0	0.78	-11.5, -8.5	
Week 6	-10.7	0.83	-12.4, -9.1	
Contrast: Lurasidone 20-60 mg vs. Placebo				
Change from Baseline:				
Week 1	-0.4	0.59	-1.6, 0.7	0.463

Parameter	Estimate	SE	95% CI	p-value
Week 2	-1.6	0.79	-3.2, -0.1	0.040
Week 3	-2.0	0.92	-3.8, -0.2	0.027
Week 4	-3.1	1.00	-5.1, -1.2	0.002
Week 5	-4.1	1.09	-6.2, -1.9	<0.001
Week 6	-4.6	1.17	-6.9, -2.3	<0.001 <0.001[a]
Contrast: Lurasidone 80-120 mg vs. Placebo				
Change from Baseline:				
Week 1	-1.0	0.59	-2.2, 0.1	0.085
Week 2	-2.5	0.79	-4.1, -0.9	0.002
Week 3	-2.9	0.92	-4.7, -1.1	0.001
Week 4	-3.7	1.00	-5.7, -1.7	<0.001
Week 5	-4.3	1.09	-6.5, -2.2	<0.001
Week 6	-4.6	1.17	-6.9, -2.3	<0.001 <0.001[a]
Tests of Dose-Response at Week 6:				
Linear Trend Test of 0, 20-60, 80-120 mg				<0.001
Lurasidone 80-120 mg vs. 20-60 mg	-0.0	1.17	-2.3, 2.3	0.998
Treatment*Pooled Center Interaction				0.649

Note: Estimates, SE, CI, and p-values were based on a repeated measures linear regression model of the change from Baseline score, with fixed effects for pooled center, visit as a categorical variable, Baseline score, treatment, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix. Adjusted p-values[a] were obtained with Hommel-based tree-gatekeeping procedures.

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

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

Abbreviations: CI = confidence interval; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; SE = standard error.

Source: Table 15

68.3.2 CGI-BP-S（depression）スコア

表 2.7.6. 68-3 ベースラインからの CGI-BP-S（depression）スコア変化量（MMRM、ITT Population)

Parameter	Estimate	SE	95% CI	p-value
Number of Subjects	485			
Lurasidone 20-60 mg	161			
Lurasidone 80-120 mg	162			
Placebo	162			
Repeated Measures Model:				
Pooled Center				<0.001
Visit				<0.001
Baseline Score				<0.001
Treatment				<0.001

Parameter	Estimate	SE	95% CI	p-value
Treatment*Visit				0.004
Model Estimates:				
Change from Baseline:				
Lurasidone 20-60 mg				
Week 1	-0.26	0.043	-0.35, -0.18	
Week 2	-0.71	0.067	-0.84, -0.58	
Week 3	-1.04	0.078	-1.20, -0.89	
Week 4	-1.32	0.085	-1.48, -1.15	
Week 5	-1.53	0.094	-1.72, -1.35	
Week 6	-1.83	0.102	-2.03, -1.63	
Change from Baseline:				
Lurasidone 80-120 mg				
Week 1	-0.30	0.043	-0.38, -0.21	
Week 2	-0.77	0.067	-0.90, -0.64	
Week 3	-1.06	0.077	-1.21, -0.91	
Week 4	-1.28	0.084	-1.45, -1.12	
Week 5	-1.55	0.093	-1.74, -1.37	
Week 6	-1.71	0.101	-1.91, -1.51	
Change from Baseline:				
Placebo				
Week 1	-0.17	0.043	-0.26, -0.09	
Week 2	-0.46	0.067	-0.59, -0.33	
Week 3	-0.71	0.078	-0.86, -0.55	
Week 4	-0.80	0.085	-0.97, -0.64	
Week 5	-0.98	0.094	-1.16, -0.79	
Week 6	-1.14	0.102	-1.34, -0.94	
Contrast: Lurasidone 20-60 mg vs. Placebo				
Change from Baseline:				
Week 1	-0.09	0.060	-0.21, 0.03	0.141
Week 2	-0.25	0.094	-0.43, -0.06	0.009
Week 3	0.34	0.110	-0.55, -0.12	0.002
Week 4	-0.51	0.119	-0.75, -0.28	<0.001
Week 5	-0.56	0.133	-0.82, -0.30	<0.001
Week 6	-0.69	0.143	-0.97, -0.41	<0.001, <0.001[a]
Contrast: Lurasidone 80-120 mg vs. Placebo				
Change from Baseline:				
Week 1	-0.12	0.060	-0.24, -0.01	0.041
Week 2	-0.31	0.094	-0.50, -0.13	<0.001
Week 3	-0.35	0.109	-0.56, -0.14	0.001
Week 4	-0.48	0.119	-0.71, -0.24	<0.001

Parameter	Estimate	SE	95% CI	p-value
Week 5	-0.58	0.132	-0.84, -0.32	<0.001
Week 6	-0.57	0.143	-0.85, -0.29	<0.001 <0.001[a]
Tests of Dose-Response at Week 6:				
Linear Trend Test of 0, 20-60, 80-120 mg				<0.001
Lurasidone 80-120 mg vs. 20-60 mg	0.12	0.143	-1.6, 0.40	0.403
Treatment*Pooled Center Interaction				0.573

Note: Estimates, SE, CI, and p-values were based on a repeated measures linear regression model of the change from Baseline score, with fixed effects for pooled center, visit as a categorical variable, Baseline score, treatment, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix. Adjusted p-values[a] were obtained with Hommel-based tree-gatekeeping procedures.

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

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

Abbreviations: CI = confidence interval; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; SE = standard error.

Source: Table 19

68.3.3 YMRS スコア

表 2.7.6. 68-4　ベースラインからの YMRS スコア変化量（ANCOVA、ITT Population）

Visit	Statistic	Treatment Group					
		Lurasidone 20-60 mg (N = 161)		Lurasidone 80-120 mg (N = 162)		Placebo (N=162)	
		Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
Baseline	n	161		162		162	
	Mean (SD)	4.4 (2.72)		4.1 (2.53)		4.3(2.95)	
	Median	4.0		4.0		4.0	
	Min, Max	0, 12		0, 12		0, 12	
	LS Mean (SE)	4.4 (0.17)		4.1 (0.17)		4.5(0.17)	
	Tmt Diff (SE)	-0.1 (0.24)		-0.4 (0.24)			
	95% CI (Tmt Diff)	(-0.5, 0.4)		(-0.9, 0.0)			
	p-value[1]	0.713		0.077			
Week 6	n	125		123		127	
	Baseline Mean (SD)	4.3 (2.62)		3.7 (2.27)		4.2 (2.76)	
	Mean (SD)	2.3 (2.61)	-2.0 (2.88)	2.7 (2.83)	-1.0 (2.65)	2.9 (2.60)	-1.4 (2.71)
	Within-group Effect Size		0.69		0.38		0.51
	Median	2.0	-2.0	2.0	-1.0	2.0	-1.0
	Min, Max	0, 17	-12, 8	0, 13	-10, 6	0, 13	-11, 4
	LS Mean (SE)		-1.9 (0.21)		-1.3 (0.21)		-1.3(0.21)
	95% CI (LS Mean)		(-2.3,-1.5)		(-1.7,-0.9)		(-1.7,-0.9)

Visit	Statistic	Treatment Group					
		Lurasidone 20-60 mg (N = 161)		Lurasidone 80-120 mg (N = 162)		Placebo (N=162)	
		Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-0.7 (0.28)		-0.0 (0.28)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-1.2, -0.1)		(-0.6, 0.6)		
	Between-group Effect Size		0.30		0.00		
	p-value[3]		0.020*		0.986		
LOCF Endpoint	N	161		162		162	
	Baseline Mean (SD)	4.4 (2.72)		4.1 (2.53)		4.3(2.95)	
	Mean (SD)	3.3 (4.23)	-1.1 (4.13)	3.4 (3.60)	-0.7 (3.47)	3.4(3.38)	-0.9 (3.32)
	Within-group Effect Size		0.27		0.19		0.27
	Median	2.0	-2.0	2.0	-1.0	3.0	-1.0
	Min, Max	0, 31	-12, 20	0, 18	-10, 16	0, 23	-11, 19
	LS Mean (SE)		-1.1 (0.26)		-0.7 (0.26)		-0.8 (0.26)
	95% CI (LS Mean)		(-1.6,-0.5)		(-1.3,-0.2)		(-1.3,-0.3)
	p-value[2]		<0.001**		0.004**		0.002**
	Tmt Diff (SE)		-0.2 (0.37)		0.1 (0.37)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-0.9, 0.5)		(-0.6, 0.8)		
	Between-group Effect Size		0.07		0.03		
	p-value[3]		0.536		0.820		

Visit	Statistic	Treatment Group					
		Lurasidone 20-60 mg (N = 161)		Lurasidone 80-120 mg (N = 162)		Placebo (N=162)	
		Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
Tests of Dose-Response at Week 6:							
Linear Trend Test of 0, 20-60, 80-120 mg	p-value[a]		0.986		--		--
Lurasidone 80-120 mg vs. 20-60 mg	Tmt Diff (SE)		0.7 (0.28)		--		--
	95% CI (Tmt Diff)		(0.1, 1.2)		--		--
	p-value[a]		0.022*		--		--
Tests of Dose-Response at LOCF Endpoint:							
Linear Trend Test of 0, 20-60, 80-120 mg	p-value[a]		0.820		--		--
Lurasidone 80-120 mg vs. 20-60 mg	Tmt Diff (SE)		0.3 (0.37)		--		--
	95% CI (Tmt Diff)		(-0.4, 1.0)		--		--
	p-value[a]		0.397		--		--

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

Note:Baseline is the last measurement on or before the date of first dose of study medication.LOCF endpoint is the last post-baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study.At post-baseline visits and LOCF endpoint, observed values are based on those subjects with both a baseline and post-baseline measurement.

Note:At baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, p-value[a] comparing lurasidone groups, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and baseline value as a covariate.

Note:Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD.Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).

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

Source: Table 14.2.5.2

68.4 安全性

68.4.1 有害事象

表 2.7.6.68-5　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）

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Lurasidone 20-60 mg N=164		Lurasidone 80-120 mg N=167		Combined Lurasidone N=331		Placebo N=168		Lurasidone 20-60 mg N=164		Lurasidone 80-120 mg N=167		Combined Lurasidone N=331		Placebo N=168	
	有害事象								副作用							
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
心臓障害	2	1.2	2	1.2	4	1.2	0		2	1.2	2	1.2	4	1.2	0	
動悸	2	1.2	1	<1	3	<1	0		2	1.2	1	<1	3	<1	0	
頻脈	0		1	<1	1	<1	0		0		1	<1	1	<1	0	
耳および迷路障害	1	<1	0		1	<1	2	1.2	1	<1	0		1	<1	1	<1
耳痛	1	<1	0		1	<1	1	<1	1	<1	0		1	<1	0	
耳鳴	0		0		0		1	<1	0		0		0		1	<1
眼障害	4	2.4	3	1.8	7	2.1	0		4	2.4	3	1.8	7	2.1	0	
霧視	3	1.8	3	1.8	6	1.8	0		3	1.8	3	1.8	6	1.8	0	
眼瞼痙攣	1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0	
胃腸障害	45	27.4	46	27.5	91	27.5	33	19.6	41	25.0	37	22.2	78	23.6	30	17.9
悪心	17	10.4	29	17.4	46	13.9	13	7.7	16	9.8	25	15.0	41	12.4	12	7.1
口内乾燥	10	6.1	6	3.6	16	4.8	7	4.2	10	6.1	6	3.6	16	4.8	7	4.2
嘔吐	4	2.4	10	6.0	14	4.2	3	1.8	4	2.4	7	4.2	11	3.3	3	1.8
下痢	8	4.9	5	3.0	13	3.9	3	1.8	6	3.7	5	3.0	11	3.3	3	1.8
便秘	5	3.0	4	2.4	9	2.7	7	4.2	5	3.0	3	1.8	8	2.4	7	4.2
上腹部痛	5	3.0	2	1.2	7	2.1	4	2.4	5	3.0	2	1.2	7	2.1	4	2.4
歯痛	4	2.4	2	1.2	6	1.8	3	1.8	0		0		0		0	
腹部不快感	1	<1	2	1.2	3	<1	0		1	<1	1	<1	2	<1	0	
排便回数増加	1	<1	2	1.2	3	<1	0		1	<1	2	1.2	3	<1	0	
鼓腸	2	1.2	0		2	<1	0		2	1.2	0		2	<1	0	

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Lurasidone 20-60 mg N=164		Lurasidone 80-120 mg N=167		Combined Lurasidone N=331		Placebo N=168		Lurasidone 20-60 mg N=164		Lurasidone 80-120 mg N=167		Combined Lurasidone N=331		Placebo N=168	
	有害事象								副作用							
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
流涎過多	1	<1	1	<1	2	<1	0		1	<1	1	<1	2	<1	0	
腹痛	1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0	
消化不良	1	<1	0		1	<1	1	<1	1	<1	0		1	<1	0	
嚥下障害	1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0	
胃食道逆流性疾患	1	<1	0		1	<1	0		0		0		0		0	
舌腫脹	0		1	<1	1	<1	0		0		1	<1	1	<1	0	
埋伏歯	1	<1	0		1	<1	0		0		0		0		0	
十二指腸潰瘍	0		0		0		1	<1	0		0		0		0	
歯肉痛	0		0		0		1	<1	0		0		0		0	
痔核	0		0		0		1	<1	0		0		0		1	<1
過敏性腸症候群	0		0		0		1	<1	0		0		0		1	<1
口腔内不快感	0		0		0		1	<1	0		0		0		1	<1
一般・全身障害および投与部位の状態	9	5.5	14	8.4	23	6.9	13	7.7	5	3.0	11	6.6	16	4.8	10	6.0
疲労	3	1.8	5	3.0	8	2.4	8	4.8	3	1.8	5	3.0	8	2.4	7	4.2
易刺激性	3	1.8	3	1.8	6	1.8	3	1.8	2	1.2	3	1.8	5	1.5	2	1.2
疼痛	0		2	1.2	2	<1	1	<1	0		1	<1	1	<1	0	
歩行障害	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0		0	
全身性浮腫	0		1	<1	1	<1	0		0		1	<1	1	<1	0	
空腹	0		1	<1	1	<1	0		0		1	<1	1	<1	0	
インフルエンザ様疾患	1	<1	0		1	<1	0		0		0		0		0	
非心臓性胸痛	1	<1	0		1	<1	0		0		0		0		0	
発熱	1	<1	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0	

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Lurasidone 20-60 mg N=164		Lurasidone 80-120 mg N=167		Combined Lurasidone N=331		Placebo N=168		Lurasidone 20-60 mg N=164		Lurasidone 80-120 mg N=167		Combined Lurasidone N=331		Placebo N=168	
	有害事象								副作用							
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
血管穿刺部位疼痛	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0		0	
末梢性浮腫	0		0		0		1	<1	0		0		0		1	<1
免疫系障害	1	<1	1	<1	2	<1	0		0		0		0		0	
過敏症	1	<1	0		1	<1	0		0		0		0		0	
季節性アレルギー	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0		0	
感染症および寄生虫症	24	14.6	23	13.8	47	14.2	19	11.3	1	<1	0		1	<1	0	
鼻咽頭炎	7	4.3	6	3.6	13	3.9	2	1.2	0		0		0		0	
上気道感染	3	1.8	3	1.8	6	1.8	3	1.8	0		0		0		0	
インフルエンザ	1	<1	4	2.4	5	1.5	2	1.2	0		0		0		0	
鼻炎	2	1.2	3	1.8	5	1.5	0		0		0		0		0	
尿路感染	3	1.8	2	1.2	5	1.5	1	<1	0		0		0		0	
気管支炎	2	1.2	0		2	<1	1	<1	1	<1	0		1	<1	0	
膀胱炎	2	1.2	0		2	<1	0		0		0		0		0	
外陰腟真菌感染	1	<1	1	<1	2	<1	0		0		0		0		0	
耳感染	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0		0	
ウイルス性胃腸炎	0		1	<1	1	<1	1	<1	0		0		0		0	
ＨＩＶ感染	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0		0	
乳頭腫ウイルス感染	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0		0	
副鼻腔炎	0		1	<1	1	<1	1	<1	0		0		0		0	
皮膚感染	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0		0	
ブドウ球菌感染	1	<1	0		1	<1	0		0		0		0		0	
皮下組織膿瘍	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0		0	
歯膿瘍	1	<1	0		1	<1	0		0		0		0		0	

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Lurasidone 20-60 mg N=164		Lurasidone 80-120 mg N=167		Combined Lurasidone N=331		Placebo N=168		Lurasidone 20-60 mg N=164		Lurasidone 80-120 mg N=167		Combined Lurasidone N=331		Placebo N=168	
	有害事象								副作用							
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ウイルス感染	1	<1	0		1	<1	0		0		0		0		0	
外陰部腟カンジダ症	1	<1	0		1	<1	0		0		0		0		0	
急性扁桃炎	0		0		0		1	<1	0		0		0		0	
無症候性細菌尿	0		0		0		1	<1	0		0		0		0	
レンサ球菌性咽頭炎	0		0		0		1	<1	0		0		0		0	
咽頭扁桃炎	0		0		0		1	<1	0		0		0		0	
慢性腎盂腎炎	0		0		0		1	<1	0		0		0		0	
ウイルス性上気道感染	0		0		0		3	1.8	0		0		0		0	
傷害、中毒および処置合併症	5	3.0	6	3.6	11	3.3	2	1.2	0		0		0		1	<1
節足動物咬傷	1	<1	1	<1	2	<1	0		0		0		0		0	
肉離れ	1	<1	1	<1	2	<1	0		0		0		0		0	
処置による疼痛	1	<1	1	<1	2	<1	1	<1	0		0		0		0	
転倒	1	<1	0		1	<1	0		0		0		0		0	
足骨折	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0		0	
外傷後疼痛	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0		0	
交通事故	0		1	<1	1	<1	1	<1	0		0		0		0	
軟部組織損傷	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0		0	
熱傷	1	<1	0		1	<1	0		0		0		0		0	
靭帯捻挫	0		0		0		1	<1	0		0		0		0	
歯牙破折	0		0		0		1	<1	0		0		0		1	<1
臨床検査	9	5.5	6	3.6	15	4.5	11	6.5	6	3.7	5	3.0	11	3.3	7	4.2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	1.2	2	1.2	4	1.2	3	1.8	1	<1	1	<1	2	<1	0	

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Lurasidone 20-60 mg N=164		Lurasidone 80-120 mg N=167		Combined Lurasidone N=331		Placebo N=168		Lurasidone 20-60 mg N=164		Lurasidone 80-120 mg N=167		Combined Lurasidone N=331		Placebo N=168	
	有害事象								副作用							
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
体重増加	2	1.2	2	1.2	4	1.2	5	3.0	2	1.2	2	1.2	4	1.2	5	3.0
Ｃ－反応性蛋白増加	3	1.8	0		3	<1	0		2	1.2	0		2	<1	0	
体重減少	1	<1	1	<1	2	<1	1	<1	1	<1	1	<1	2	<1	1	<1
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	<1	0		1	<1	0		0		0		0		0	
血中乳酸脱水素酵素増加	1	<1	0		1	<1	1	<1	1	<1	0		1	<1	1	<1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	<1	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0	
グリコヘモグロビン増加	0		1	<1	1	<1	0		0		1	<1	1	<1	0	
肝機能検査異常	1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0	
薬物スクリーニング陽性	0		0		0		1	<1	0		0		0		0	
代謝および栄養障害	6	3.7	6	3.6	12	3.6	8	4.8	5	3.0	4	2.4	9	2.7	7	4.2
食欲亢進	4	2.4	2	1.2	6	1.8	6	3.6	4	2.4	2	1.2	6	1.8	6	3.6
食欲減退	1	<1	3	1.8	4	1.2	1	<1	1	<1	2	1.2	3	<1	1	<1
食物渇望	1	<1	0		1	<1	0		0		0		0		0	
耐糖能障害	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0		0	
痛風	0		0		0		1	<1	0		0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	16	9.8	18	10.8	34	10.3	9	5.4	11	6.7	11	6.6	22	6.6	4	2.4
背部痛	5	3.0	1	<1	6	1.8	1	<1	2	1.2	0		2	<1	0	
筋痙縮	3	1.8	3	1.8	6	1.8	3	1.8	2	1.2	2	1.2	4	1.2	2	1.2
関節痛	3	1.8	2	1.2	5	1.5	3	1.8	1	<1	1	<1	2	<1	1	<1
筋骨格硬直	2	1.2	3	1.8	5	1.5	1	<1	2	1.2	2	1.2	4	1.2	1	<1
筋肉痛	1	<1	3	1.8	4	1.2	0		1	<1	3	1.8	4	1.2	0	
頚部痛	1	<1	2	1.2	3	<1	1	<1	0		1	<1	1	<1	0	

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Lurasidone 20-60 mg N=164		Lurasidone 80-120 mg N=167		Combined Lurasidone N=331		Placebo N=168		Lurasidone 20-60 mg N=164		Lurasidone 80-120 mg N=167		Combined Lurasidone N=331		Placebo N=168	
	有害事象								副作用							
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
四肢痛	1	<1	2	1.2	3	<1	2	1.2	0		0		0		0	
筋緊張	1	<1	1	<1	2	<1	0		1	<1	1	<1	2	<1	0	
筋攣縮	2	1.2	0		2	<1	2	1.2	2	1.2	0		2	<1	2	1.2
筋骨格痛	1	<1	1	<1	2	<1	0		0		0		0		0	
顎関節症候群	1	<1	1	<1	2	<1	0		1	<1	0		1	<1	0	
関節硬直	1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0	
筋萎縮	1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0	
筋固縮	0		1	<1	1	<1	0		0		1	<1	1	<1	0	
筋力低下	1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0	
筋骨格系胸痛	1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0	
筋炎	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0		0	
顎痛	1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0	
斜頚	0		1	<1	1	<1	0		0		1	<1	1	<1	0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0		0	
肛門性器疣贅	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0		0	
神経系障害	53	32.3	55	32.9	108	32.6	46	27.4	46	28.0	53	31.7	99	29.9	42	25.0
頭痛	23	14.0	15	9.0	38	11.5	20	11.9	18	11.0	10	6.0	28	8.5	14	8.3
アカシジア	13	7.9	18	10.8	31	9.4	4	2.4	13	7.9	18	10.8	31	9.4	4	2.4
傾眠	7	4.3	11	6.6	18	5.4	7	4.2	7	4.3	11	6.6	18	5.4	7	4.2
鎮静	5	3.0	12	7.2	17	5.1	3	1.8	5	3.0	11	6.6	16	4.8	3	1.8
浮動性めまい	4	2.4	10	6.0	14	4.2	13	7.7	4	2.4	10	6.0	14	4.2	13	7.7
振戦	4	2.4	8	4.8	12	3.6	2	1.2	3	1.8	8	4.8	11	3.3	2	1.2

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Lurasidone 20-60 mg N=164		Lurasidone 80-120 mg N=167		Combined Lurasidone N=331		Placebo N=168		Lurasidone 20-60 mg N=164		Lurasidone 80-120 mg N=167		Combined Lurasidone N=331		Placebo N=168	
	有害事象								副作用							
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
パーキンソニズム	4	2.4	5	3.0	9	2.7	2	1.2	4	2.4	5	3.0	9	2.7	2	1.2
構語障害	1	<1	2	1.2	3	<1	0		1	<1	2	1.2	3	<1	0	
運動失調	1	<1	1	<1	2	<1	0		1	<1	1	<1	2	<1	0	
嗜眠	2	1.2	0		2	<1	1	<1	1	<1	0		1	<1	1	<1
片頭痛	2	1.2	0		2	<1	1	<1	0		0		0		0	
緊張性頭痛	2	1.2	0		2	<1	0		2	1.2	0		2	<1	0	
失語症	1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0	
よだれ	0		1	<1	1	<1	0		0		1	<1	1	<1	0	
味覚異常	1	<1	0		1	<1	1	<1	1	<1	0		1	<1	1	<1
ジストニー	0		1	<1	1	<1	0		0		1	<1	1	<1	0	
記憶障害	1	<1	0		1	<1	1	<1	1	<1	0		1	<1	1	<1
口下顎ジストニー	0		1	<1	1	<1	0		0		1	<1	1	<1	0	
錯感覚	0		1	<1	1	<1	1	<1	0		1	<1	1	<1	1	<1
下肢静止不能症候群	0		1	<1	1	<1	1	<1	0		1	<1	1	<1	1	<1
ジスキネジー	0		0		0		1	<1	0		0		0		1	<1
蟻走感	0		0		0		1	<1	0		0		0		1	<1
過眠症	0		0		0		1	<1	0		0		0		1	<1
精神障害	27	16.5	29	17.4	56	16.9	26	15.5	20	12.2	24	14.4	44	13.3	15	8.9
不眠症	8	4.9	11	6.6	19	5.7	14	8.3	5	3.0	7	4.2	12	3.6	8	4.8
不安	6	3.7	8	4.8	14	4.2	2	1.2	5	3.0	6	3.6	11	3.3	0	
落ち着きのなさ	0		5	3.0	5	1.5	1	<1	0		5	3.0	5	1.5	1	<1
激越	3	1.8	1	<1	4	1.2	1	<1	3	1.8	1	<1	4	1.2	0	
リビドー減退	1	<1	3	1.8	4	1.2	1	<1	1	<1	3	1.8	4	1.2	1	<1