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	%
異常な夢	2	1.2	1	<1	3	<1	0		2	1.2	1	<1	3	<1	0	
うつ病	3	1.8	0		3	<1	4	2.4	1	<1	0		1	<1	2	1.2
中期不眠症	1	<1	2	1.2	3	<1	0		1	<1	2	1.2	3	<1	0	
軽躁	1	<1	1	<1	2	<1	0		1	<1	1	<1	2	<1	0	
パニック発作	1	<1	1	<1	2	<1	0		1	<1	0		1	<1	0	
急性ストレス反応	1	<1	0		1	<1	0		0		0		0		0	
無オルガズム症	0		1	<1	1	<1	0		0		1	<1	1	<1	0	
双極１型障害	0		1	<1	1	<1	1	<1	0		1	<1	1	<1	1	<1
情動障害	0		1	<1	1	<1	0		0		1	<1	1	<1	0	
恐怖	1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0	
せっかち	0		1	<1	1	<1	0		0		1	<1	1	<1	0	
初期不眠症	1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0	
言葉もれ	1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0	
躁病	1	<1	0		1	<1	1	<1	1	<1	0		1	<1	1	<1
悪夢	1	<1	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0	
睡眠障害	0		0		0		1	<1	0		0		0		1	<1
緊張	0		0		0		1	<1	0		0		0		1	<1
腎および尿路障害	4	2.4	4	2.4	8	2.4	2	1.2	3	1.8	1	<1	4	1.2	1	<1
尿失禁	1	<1	1	<1	2	<1	0		0		1	<1	1	<1	0	
膀胱痛	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0		0	
排尿困難	1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0	
血尿	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0		0	
尿意切迫	1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0		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	%
頻尿	1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0	
膿尿	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0		0	
蛋白尿	0		0		0		1	<1	0		0		0		0	
尿閉	0		0		0		1	<1	0		0		0		1	<1
生殖系および乳房障害	2	1.2	2	1.2	4	1.2	0		2	1.2	1	<1	3	<1	0	
乳房腫瘤	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0		0	
乳房痛	0		1	<1	1	<1	0		0		1	<1	1	<1	0	
乳房腫脹	0		1	<1	1	<1	0		0		1	<1	1	<1	0	
月経困難症	0		1	<1	1	<1	0		0		1	<1	1	<1	0	
勃起不全	1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0	
乳汁漏出症	1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	5.5	13	7.8	22	6.6	3	1.8	3	1.8	6	3.6	9	2.7	1	<1
鼻出血	2	1.2	3	1.8	5	1.5	0		0		1	<1	1	<1	0	
咳嗽	3	1.8	1	<1	4	1.2	1	<1	1	<1	0		1	<1	0	
呼吸困難	1	<1	3	1.8	4	1.2	0		1	<1	2	1.2	3	<1	0	
鼻閉	0		2	1.2	2	<1	0		0		2	1.2	2	<1	0	
口腔咽頭痛	0		2	1.2	2	<1	0		0		0		0		0	
副鼻腔うっ血	1	<1	1	<1	2	<1	2	1.2	0		0		0		0	
減呼吸	0		1	<1	1	<1	0		0		1	<1	1	<1	0	
気道うっ血	1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0	
咽喉刺激感	1	<1	0		1	<1	0		0		0		0		0	
咽喉絞扼感	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0		0	
発声障害	0		0		0		1	<1	0		0		0		1	<1

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	%
皮膚および皮下組織障害	6	3.7	7	4.2	13	3.9	4	2.4	5	3.0	2	1.2	7	2.1	4	2.4
そう痒症	3	1.8	0		3	<1	0		3	1.8	0		3	<1	0	
多汗症	0		2	1.2	2	<1	2	1.2	0		2	1.2	2	<1	2	1.2
発疹	0		2	1.2	2	<1	1	<1	0		0		0		1	<1
ざ瘡	0		1	<1	1	<1	1	<1	0		1	<1	1	<1	1	<1
脱毛症	1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0	
皮膚炎	1	<1	0		1	<1	0		0		0		0		0	
皮膚乾燥	1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0	
湿疹	1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0	
紅斑	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0		0	
乾癬	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0		0	
全身性皮疹	0		1	<1	1	<1	0		0		0		0		0	
丘疹性皮疹	1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0	
皮膚異常臭	1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0		1	<1	0	
全身性そう痒症	0		0		0		1	<1	0		0		0		1	<1
血管障害	2	1.2	0		2	<1	2	1.2	2	1.2	0		2	<1	2	1.2
ほてり	2	1.2	0		2	<1	2	1.2	2	1.2	0		2	<1	2	1.2

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

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

MedDRA/J ver. 14.1

Source: Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.6

68.4.2 死亡、重篤な有害事象

表 2.7.6. 68-6　重篤な有害事象（Safety population）

Subject Number	Country/ Gender/ Race/ Age	TATE	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	Frequency	Concomitant Therapy Introduced
[redacted]	USA/M/ W/ 4[redacted]	20	25	精神障害/うつ病/ Exacerbation of depression	25	24	Moderate/ UL	PD/ RD	ONE EPISODE	No
[redacted]	IND/M/A / 2[redacted]	60	21	精神障害/うつ病/ Worsening of depression	43	21	Severe/ PS	PD/ RD	CONTINUOUS	No
[redacted]	ZAF/F/W / 5[redacted]	20	4	精神障害/ パニック発作/ Panic attack	2	4	Severe/ PS	PD/ RD	CONTINUOUS	No
[redacted]	USA/M/ W/ 5[redacted]	40	3	傷害、中毒および処置合併症/ 足骨折/ Intraarticular Fracture of the Planter Surface of the Lateral Cuneiform	38	40	Moderate/ UN	NO/ RD	ONE EPISODE	No
[redacted]	USA/M/ W/ 3[redacted]	100	22	精神障害/ パニック発作/ Panic attack	7	26	Severe/ UN	NO/ RS	ONE EPISODE	
[redacted]	ZAF/F/W / 3[redacted]	80	15	神経系障害/ 下肢静止不能症候群/ Restless Legs	2	25	Severe/ RL	NO/ RD	CONTINUOUS	Yes
[redacted]	ZAF/F/B/ 3[redacted]	80	35	感染症および寄生虫症/ ＨＩＶ感染/ HIV		41	Moderate/ UN	NO/ NR	CONTINUOUS	No
[redacted]	ZAF/F/W / 4[redacted]	100	43	感染症および寄生虫症/ 皮下組織膿瘍/ Abscess left gluteal area	2	47	Mild/ UN	NO/ RD	ONE EPISODE	No
[redacted]	RUS/F/W / 4[redacted]	PBO	28	胃腸障害/ 十二指腸潰瘍/ Peptic ulcer duodenal	12	27	Severe/ UL	PD/ RD	CONTINUOUS	Yes

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.

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 60 mg/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 31

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。

69. 海外 P3（PREVAIL#3）試験（BP-P3-G292）

参考資料 5.3.5.1.04-B

69.1 概要

治験の標題：

リチウム又は divalproex 単独投与で症状が改善しなかった患者を対象とした双極 I 型障害のうつ症状に対するリチウム又は divalproex 併用下のルラシドン 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：

71 実施医療機関（被験者をランダム化した施設）（米国 22 施設、インド 10 施設、スロバキア 8 施設、ウクライナ 7 施設、リトアニア 5 施設、カナダ 4 施設、コロンビア 4 施設、チェコ共和国 4 施設、日本 4 施設、ペルー3 施設）

開発の相：

第 3 相

治験の目的：

主要目的：リチウム又は divalproex 単独投与で症状が改善しなかった患者を対象として、リチウム又は divalproex の併用下でルラシドン（20～120 mg/日の漸増漸減）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（リチウム又は divalproex と併用）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：リチウム又は divalproex の併用下でルラシドン（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
- 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
- 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）

- Last observation carried forward（LOCF）Endpoint 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（20～120 mg/日の漸増漸減投与）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
- 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。特定の向精神薬（リチウム及び divalproex を除く）を投与されていた場合は、スクリーニング期若しくは事前治験導入期又はその両期に、表示物に記載の推奨事項及び通常の医療行為に適合する方法で適宜漸減して中止することとした。

事前治験導入期が必要な被験者及びスクリーニング時にランダム化の基準に適合する被験者は、治験責任医師によりリチウム又は divalproex の投与に適切であると判断された被験者でなければならない。すべての被験者は、リチウム又は divalproex の投与を 28 日以上受ける必要があるとし、血清中濃度がランダム化前の 28 日間投与期間中少なくとも 1 回、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、divalproex：50～125 μg/mL）。スクリーニング時及び治験中のリチウム血清中濃度が下限値の 0.6 mEq/L より低い場合でも、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 以上は可とした。二重盲検下での治療開始前に、被験者がリチウム又は divalproex の服用を継続していたことの確認は、治験責任医師が行うこととした。

適格と判断された被験者を、ルラシドン群（20～120 mg/日でリチウム又は 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）～3 にルラシドン 20 mg/日、Day 4～6 に 40 mg/日を投与した。7 日目より後（Day 7 以降）は漸増漸減とした。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 7 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。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。

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。

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。リチウム又は divalproex（徐放製剤及び放出制御製剤を含む）は、各国で承認済みのすべての製剤（オロチン酸リチウム及びバルプロ酸マグネシウムを除く）が使用可であった。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又は手順書を参照することとした。

ロラゼパム、エスゾピクロン、テマゼパム又はゾルピデムは、スクリーニング期、事前治験導入期及び二重盲検期で治験責任医師の判断の下、以下の制限付きで併用可であった。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。エスゾピクロン（3 mg/日以下）、テマゼパム（30 mg/日以下）、ゾルピデム（10 mg/日以下）及びゾルピデム CR（12.5 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）。748 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 390 名を除く 356 名がランダム化され、このうち 288 名が試験を完了した。342 名を有効性の解析［Intent-to-Treat（ITT）population］、348 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、治療担当の医療従事者など）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) スクリーニング時及びベースライン visit で、評価者集計による MADRS 合計スコアが 20 以上かつコンピュータ集計による MADRS 合計スコアが 20 以上の患者。
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) 必要に応じて、スクリーニング/ウォッシュアウト期に患者がリチウム又は divalproex の服用を継続していたことの確認は、治験責任医師が行うこととした。
8) 事前治験導入期が必要な被験者及びスクリーニング時にランダム化の基準に適合する被験者は、治験責任医師によりリチウム又は divalproex の投与に適切であると判断された被験者でなければならない。すべての被験者は、リチウム又は divalproex の投与を 28 日以上受ける必要があるとし、血清中濃度がランダム化前の 28 日間投与期間中少なくとも 1 回、治験実施計画書で規定した治療域内であることとした。二重盲検下での治療開始前に、被験者がリチウム又は divalproex の服用を継続していたことの確認は、治験責任医師によるものとした。
9) 妊婦や授乳婦ではなく（スクリーニング時の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。
10) 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）、ホルモン剤による避妊又は禁欲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。
11) 既往歴、診察結果及び臨床検査値から、身体的な健康状態が良好であると判断された患者。
12) 以下の薬剤の併用が必要な場合、規定の期間一定の用量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。

13) （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、添付文書規定の治療量域内で十分な期間（6 週間）単独投与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。（注：カナダの修正 1B では、「重度の」から「重症度に関係なく」に変更）
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 2 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。Day 1～3 に開始用量 20 mg/日、Day 4～6 に 40 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
- LOCF Endpoint の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
- LOCF Endpoint の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
- 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

- LOCF Endpoint の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）
- LOCF Endpoint の寛解率（MADRS 合計スコアが 12 以下となった被験者の割合）

安全性評価項目：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
- 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、投与群、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。

有効性の主要評価項目の supportive analysis は、ITT population に対して共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて行い、Week 6 の欠測値は LOCF 法により補完した。ANCOVA モデルは、目的変数を endpoint（Week 6）のベースラインからの MADRS 変化量とし、説明変数には投与群、施設、層別因子（リチウム又は divalproex）及び MADRS 合計スコアのベースライン値を含めた。

有効性の主要な副次解析：

有効性の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 法により解析後、ANCOVA LOCF 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。

リチウム又は divalproex について層別した nonparametric 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 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（男性 450 msec 超、女性 470 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、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（変化量 ± 標準誤差、以下同様：−1.5 ± 1.08、p = 0.176、MMRM、ITT population）。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、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（−0.24 ± 0.141、p = 0.095、MMRM、ITT population）。ただし、Week 2～Week 5 の MADRS 合計スコア変化量及び CGI-BP-S スコア変化量については、プラセボ群に対するルラシドン群の統計学的優越性が共に示された。

安全性の結果：

双極 I 型障害のうつ症状の患者にルラシドン（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、概して安全であり、忍容性は良好であった。

- 発現割合の高い treatment-emergent adverse event（TEAE）（ルラシドン群で 5%以上、かつプラセボ群の発現割合の 2 倍以上）はアカシジア（14.1% 対 5.3%）及び傾眠（併合、11.9% 対 4.7%）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 8 名に 10 件認められ、このうち 5 名はルラシドン群（3 件の重篤な有害事象が 1 名に発現）、3 名はプラセボ群で認められた。
- TEAE による全体の中止割合は低く（5.6%）、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。
- 錐体外路系の TEAE の発現割合はルラシドン群（12.4%）の方がプラセボ群（7.6%）よりも高かった。
- 治験薬投与開始後の C-SSRS に基づく自殺念慮（9.7% 対 12.0%）又は自殺行動（0% 対 0%）の発現割合は、ルラシドン群がプラセボ群よりも高くなることはなかった。自殺念慮又は自殺行動に関連する重篤な有害事象はルラシドン群で 2 名に認められ、プラセボ群では認められなかった。
- ルラシドンとリチウム又は divalproex との併用群のベースラインからの体重、脂質、血糖コントロール及びプロラクチンの変化量は最小限であった。

- ルラシドン群で、心電図異常を示す所見はなく、QTc 間隔が 500 msec を超えた被験者もいなかった。

結論：

Week 6 の MADRS（主要評価項目）及び CGI-BP-S（主要な副次評価項目）では、ルラシドン群（リチウム又は divalproex を併用）とプラセボ群（リチウム又は divalproex を併用）とに統計学的に有意な差は認められなかった。ルラシドンの併用療法は、概して良好な忍容性と安全性プロファイルを示し、双極性うつ病患者を対象としたこれまで試験成績と同様であった。

69.2 被験者背景

表 2.7.6. 69-1　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		
		Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N = 177)	Placebo + Li/VPA (N = 171)	Total (N = 348)
Gender	n	177	171	348
Male	n (%)	86 (49%)	75 (44%)	161 (46%)
Female	n (%)	91 (51%)	96 (56%)	187 (54%)
Age (years)	n	177	171	348
	Mean (SD)	43.0 (11.93)	44.0 (11.95)	43.5 (11.94)
	Median	45.0	44.0	44.5
	Min, Max	18, 74	20, 71	18, 74
20 and Under	n (%)	7 (4%)	1 (< 1%)	8 (2%)
21 to 30	n (%)	23 (13%)	27 (16%)	50 (14%)
31 to 40	n (%)	42 (24%)	37 (22%)	79 (23%)
41 to 50	n (%)	61 (34%)	49 (29%)	110 (32%)
51 to 60	n (%)	32 (18%)	44 (26%)	76 (22%)
61 to 70	n (%)	11 (6%)	11 (6%)	22 (6%)
Over 70	n (%)	1 (< 1%)	2 (1%)	3 (< 1%)
< 55 years	n (%)	149 (84%)	135 (79%)	284 (82%)
≥ 55 Years	n (%)	28 (16%)	36 (21%)	64 (18%)
< 65 years	n (%)	170 (96%)	166 (97%)	336 (97%)
≥ 65 Years	n (%)	7 (4%)	5 (3%)	12 (3%)
Race	n	177	171	348
White	n (%)	113 (64%)	110 (64%)	223 (64%)
Black or African American	n (%)	21 (12%)	19 (11%)	40 (11%)
Asian	n (%)	27 (15%)	27 (16%)	54 (16%)
American Indian or Alaska Native	n (%)	0	0	0

	Statistic	Treatment Group		Total (N = 348)
		Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N = 177)	Placebo + Li/VPA (N = 171)	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0	1 (< 1%)	1 (< 1%)
Other	n (%)	16 (9%)	14 (8%)	30 (9%)
Ethnicity	n	177	171	348
Hispanic or Latino	n (%)	29 (16%)	23 (13%)	52 (15%)
Not Hispanic or Latino	n (%)	148 (84%)	148 (87%)	296 (85%)
Geographic Region - All Subjects	n	177	171	348
North America	n (%)	80 (45%)	75 (44%)	155 (45%)
Rest of World	n (%)	97 (55%)	96 (56%)	193 (55%)
Asia	n (%)	26 (15%)	26 (15%)	52 (15%)
Europe	n (%)	53 (30%)	52 (30%)	105 (30%)
South America	n (%)	18 (10%)	18 (11%)	36 (10%)
Geographic Region - Adjunctive Li Subjects	n	57	59	116
North America	n (%)	32 (56%)	33 (56%)	65 (56%)
Rest of World	n (%)	25 (44%)	26 (44%)	51 (44%)
Asia	n (%)	11 (19%)	10 (17%)	21 (18%)
Europe	n (%)	10 (18%)	13 (22%)	23 (20%)
South America	n (%)	4 (7%)	3 (5%)	7 (6%)
Geographic Region - Adjunctive VPA Subjects	n	120	112	232
North America	n (%)	48 (40%)	42 (38%)	90 (39%)
Rest of World	n (%)	72 (60%)	70 (63%)	142 (61%)
Asia	n (%)	15 (13%)	16 (14%)	31 (13%)
Europe	n (%)	43 (36%)	39 (35%)	82 (35%)
South America	n (%)	14 (12%)	15 (13%)	29 (13%)
Baseline MADRS Total Score (ITT population)	n	176	166	342
	Mean (SD)	29.1 (4.92)	29.1 (4.66)	29.1 (4.79)
	Median	29.0	29.0	29.0
	Min, Max	21, 45	20, 49	20, 49
Baseline CGI-BP-S Depression Score (ITT population)	n	176	166	342
	Mean (SD)	4.50 (0.659)	4.43 (0.575)	4.46 (0.620)
	Median	4.00	4.00	4.00
	Min, Max	3, 6	3, 6	3, 6
Baseline SDS Total Score (ITT population)	n	121	126	247
	Mean (SD)	18.8 (5.60)	19.2 (5.35)	19.0 (5.47)
	Median	18.0	19.0	19.0
	Min, Max	3, 30	6, 30	3, 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; SD = standard deviation; SDS = Sheehan Disability Scale; VPA = divalproex.

Source: Table 14

69.3 有効性

69.3.1 MADRS 合計スコア

表 2.7.6. 69-2 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	342			
Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA	176			
Placebo + Li/VPA	166			
Repeated Measures Model:				
Pooled Center				0.133
Visit				<0.001
Stratification Variable (Li/VPA)				0.661
Baseline Score				0.073
Treatment				0.011
Treatment*Visit				0.191
Model Estimates:				
Change from Baseline:				
Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA				
Week 1	-4.1	0.45	(-5.0, -3.3)	
Week 2	-8.1	0.55	(-9.2, -7.1)	
Week 3	-9.4	0.61	(-10.6, -8.2)	
Week 4	-11.3	0.66	(-12.6,-10.0)	
Week 5	-11.4	0.73	(-12.8, -10.0)	
Week 6	-11.8	0.76	(-13.3, -10.3)	
Change from Baseline:				
Placebo + Li/VPA				
Week 1	-3.2	0.45	(-4.1, -2.3)	
Week 2	-6.3	0.56	(-7.4, -5.2)	
Week 3	-7.3	0.63	(-8.6, -6.1)	
Week 4	-8.8	0.68	(-10.1, -7.4)	
Week 5	-8.9	0.75	(-10.4, -7.5)	
Week 6	-10.4	0.79	(-11.9, -8.8)	
Contrast: Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA vs. Placebo + Li/VPA				
Change from Baseline:				
Week 1	-0.9	0.61	(-2.1, 0.3)	0.134
Week 2	-1.8	0.76	(-3.3, -0.3)	0.019

Parameter	Estimate	SE	95% CI	p-value
Week 3	-2.0	0.86	(-3.7, -0.3)	0.018
Week 4	-2.6	0.92	(-4.4, -0.7)	0.006
Week 5	-2.5	1.03	(-4.5, -0.4)	0.018
Week 6	-1.5	1.08	(-3.6, 0.7)	0.176
Treatment*Pooled Center Interaction				0.872

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 15

69.3.2 CGI-BP-S（depression）スコア

表 2.7.6. 69-3 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	342			
Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA	176			
Placebo + Li/VPA	166			
Repeated Measures Model:				
Pooled Center				0.020
Visit				< 0.001
Stratification Variable (Li/VPA)				0.412
Baseline Score				< 0.001
Treatment				0.012
Treatment*Visit				0.530
Model Estimates:				
Change from Baseline:				
Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA				
Week 1	-0.36	0.051	(-0.46, -0.26)	
Week 2	-0.73	0.068	(-0.86, -0.60)	
Week 3	-1.00	0.076	(-1.15, -0.85)	
Week 4	-1.20	0.083	(-1.36, -1.04)	
Week 5	-1.24	0.090	(-1.42, -1.06)	
Week 6	-1.36	0.099	(-1.56, -1.17)	
Change from Baseline:				
Placebo + Li/VPA				
Week 1	-0.26	0.052	(-0.36, -0.15)	
Week 2	-0.55	0.070	(-0.69, -0.41)	

Parameter	Estimate	SE	95% CI	p-value
Week 3	-0.70	0.079	(-0.86, -0.55)	
Week 4	-0.91	0.085	(-1.08, -0.75)	
Week 5	-0.98	0.093	(-1.16, -0.80)	
Week 6	-1.13	0.102	(-1.33, -0.92)	
Contrast: Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA vs. Placebo + Li/VPA				
Change from Baseline:				
Week 1	-0.10	0.070	(-0.24, 0.04)	0.151
Week 2	-0.18	0.095	(-0.37, 0.01)	0.057
Week 3	-0.30	0.107	(-0.51, -0.09)	0.006
Week 4	-0.29	0.117	(-0.52, -0.06)	0.015
Week 5	-0.26	0.127	(-0.51, -0.01)	0.043
Week 6	-0.24	0.141	(-0.51, 0.04)	0.095
Treatment*Pooled Center Interaction				0.655

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 19

69.3.3 YMRS スコア

表 2.7.6. 69-4 ベースラインからの YMRS スコア変化量（ANCOVA、ITT population）

Visit	Statistic	Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N = 176)		Placebo+ Li/VPA (N = 166)	
		Observed	Change	Observed	Change
Baseline	n	176		166	
	Mean (SD)	3.6 (2.65)		3.8 (2.86)	
	Median	3.0		3.0	
	Min, Max	0, 12		0, 11	
	LS Mean (SE)	3.8 (0.18)		4.0 (0.19)	
	Tmt Diff (SE)	-0.1 (0.25)			
	95% CI (Tmt Diff)	(-0.6, 0.4)			
	p-value[1]	0.598			
Week 6	n	148		140	
	Baseline Mean (SD)	3.6 (2.55)		3.8 (2.85)	
	Mean (SD)	2.6 (2.97)	-1.0 (2.43)	2.8 (2.85)	-1.0 (2.75)
	Within-group Effect Size		0.41		0.36

Visit	Statistic	Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N = 176)		Placebo+ Li/VPA (N = 166)	
		Observed	Change	Observed	Change
	Median	2.0	-1.0	2.0	-1.0
	Min, Max	0, 21	-7, 10	0, 13	-10, 11
	LS Mean (SE)		-1.0 (0.20)		-1.0 (0.20)
	95% CI (LS Mean)		(-1.4, -0.6)		(-1.4, -0.6)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-0.1 (0.26)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-0.6, 0.5)		
	Between-group Effect Size		0.02		
	p-value[3]		0.837		
LOCF Endpoint	n	176		166	
	Baseline Mean (SD)	3.6 (2.65)		3.8 (2.86)	
	Mean (SD)	2.7 (3.01)	-0.9 (2.42)	3.1 (3.24)	-0.7 (2.94)
	Within-group Effect Size		0.38		0.22
	Median	2.0	-1.0	2.0	-0.5
	Min, Max	0, 21	-7, 10	0, 23	-10, 12
	LS Mean (SE)		-0.9 (0.19)		-0.6 (0.20)
	95% CI (LS Mean)		(-1.3, -0.6)		(-1.0, -0.2)
	p-value[2]		<0.001**		0.002**

* 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.

Source Data: 14.2.5.2

69.4 安全性

69.4.1 有害事象

表 2.7.6.69-5　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=177)		Placebo + Li/VPA (N=171)		Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N=177)		Placebo + Li/VPA (N=171)	
	有害事象				副作用			
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%
心臓障害	7	4.0	4	2.3	6	3.4	4	2.3
頻脈	4	2.3	3	1.8	4	2.3	3	1.8
左脚ブロック	1	<1	0		1	<1	0	
動悸	1	<1	1	<1	1	<1	1	<1
右房拡張	1	<1	0		1	<1	0	
洞性頻脈	1	<1	0		0		0	
耳および迷路障害	1	<1	2	1.2	1	<1	2	1.2
耳鳴	1	<1	2	1.2	1	<1	2	1.2
眼障害	3	1.7	7	4.1	3	1.7	7	4.1
霧視	2	1.1	6	3.5	2	1.1	6	3.5
視神経乳頭浮腫	1	<1	0		0		0	
視力低下	1	<1	0		1	<1	0	
深径覚の変化	0		1	<1	0		1	<1
胃腸障害	40	22.6	42	24.6	30	16.9	24	14.0
悪心	18	10.2	16	9.4	15	8.5	11	6.4
下痢	14	7.9	10	5.8	8	4.5	5	2.9
嘔吐	5	2.8	0		3	1.7	0	
上腹部痛	4	2.3	2	1.2	2	1.1	1	<1
流涎過多	4	2.3	0		4	2.3	0	
腹部不快感	3	1.7	0		0		0	
便秘	2	1.1	5	2.9	2	1.1	5	2.9
消化不良	2	1.1	1	<1	2	1.1	1	<1
腹部膨満	1	<1	1	<1	1	<1	1	<1
口唇炎	1	<1	0		1	<1	0	
口内乾燥	1	<1	2	1.2	1	<1	2	1.2
鼓腸	1	<1	3	1.8	1	<1	1	<1
歯肉痛	1	<1	0		0		0	
埋伏歯	1	<1	0		0		0	
腹痛	0		1	<1	0		0	
小腸炎	0		1	<1	0		0	
食中毒	0		1	<1	0		0	
排便回数増加	0		1	<1	0		1	<1
胃炎	0		2	1.2	0		1	<1
消化器痛	0		1	<1	0		1	<1
胃食道逆流性疾患	0		1	<1	0		0	

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N=177)		Placebo + Li/VPA (N=171)		Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N=177)		Placebo + Li/VPA (N=171)	
	有害事象				副作用			
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%
痔核	0		1	<1	0		1	<1
口唇痛	0		1	<1	0		1	<1
歯の知覚過敏	0		1	<1	0		0	
歯痛	0		1	<1	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	13	7.3	7	4.1	10	5.6	4	2.3
疲労	6	3.4	2	1.2	5	2.8	2	1.2
疾患進行	3	1.7	0		3	1.7	0	
易刺激性	2	1.1	1	<1	1	<1	0	
無力症	1	<1	0		0		0	
活力増進	1	<1	0		0		0	
口渇	1	<1	0		1	<1	0	
顔面浮腫	0		1	<1	0		1	<1
末梢性浮腫	0		3	1.8	0		1	<1
先行疾患の改善	0		1	<1	0		1	<1
血管穿刺部位血腫	0		1	<1	0		0	
肝胆道系障害	0		2	1.2	0		0	
脂肪肝	0		1	<1	0		0	
肝障害	0		1	<1	0		0	
免疫系障害	1	<1	3	1.8	0		0	
アナフィラキシーショック	1	<1	0		0		0	
季節性アレルギー	0		3	1.8	0		0	
感染症および寄生虫症	19	10.7	15	8.8	1	<1	0	
鼻咽頭炎	7	4.0	4	2.3	1	<1	0	
上気道感染	2	1.1	1	<1	0		0	
尿路感染	2	1.1	1	<1	0		0	
耳感染	1	<1	0		0		0	
ウイルス性胃腸炎	1	<1	1	<1	0		0	
麦粒腫	1	<1	0		0		0	
爪真菌症	1	<1	0		0		0	
乳頭腫ウイルス感染	1	<1	0		0		0	
副鼻腔炎	1	<1	0		0		0	
気管気管支炎	1	<1	0		0		0	
細菌性膣炎	1	<1	0		0		0	
ウイルス感染	1	<1	0		0		0	
気管支炎	0		2	1.2	0		0	
胃腸炎	0		1	<1	0		0	
帯状疱疹	0		1	<1	0		0	
インフルエンザ	0		4	2.3	0		0	
口腔ヘルペス	0		1	<1	0		0	

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N=177)		Placebo + Li/VPA (N=171)		Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N=177)		Placebo + Li/VPA (N=171)	
	有害事象				副作用			
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%
レンサ球菌性咽頭炎	0		1	<1	0		0	
鼻炎	0		1	<1	0		0	
歯膿瘍	0		2	1.2	0		0	
傷害、中毒および処置合併症	9	5.1	4	2.3	0		1	<1
靭帯捻挫	2	1.1	1	<1	0		0	
挫傷	1	<1	0		0		0	
企図的過量投与	1	<1	0		0		0	
裂傷	1	<1	0		0		0	
肉離れ	1	<1	0		0		0	
処置による疼痛	1	<1	0		0		0	
交通事故	1	<1	1	<1	0		0	
歯牙破折	1	<1	0		0		0	
角膜擦過傷	0		1	<1	0		0	
外傷後疼痛	0		1	<1	0		0	
サンバーン	0		1	<1	0		1	<1
臨床検査	16	9.0	6	3.5	13	7.3	3	1.8
体重増加	7	4.0	0		6	3.4	0	
体重減少	2	1.1	0		2	1.1	0	
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	
血圧上昇	1	<1	1	<1	1	<1	0	
心電図ＰＲ短縮	1	<1	0		1	<1	0	
心電図ＱＴ延長	1	<1	0		1	<1	0	
好中球数減少	1	<1	0		0		0	
起立時心拍数増加	1	<1	1	<1	1	<1	1	<1
洞調律	1	<1	0		1	<1	0	
ウエスト周囲径増加	1	<1	0		0		0	
血中重炭酸塩減少	0		2	1.2	0		2	1.2
血中ブドウ糖増加	0		1	<1	0		1	<1
血中インスリン増加	0		1	<1	0		1	<1
起立血圧低下	0		1	<1	0		1	<1
血中トリグリセリド増加	0		1	<1	0		0	
心電図Ｔ波逆転	0		1	<1	0		0	
肝酵素上昇	0		1	<1	0		0	
尿中蛋白陽性	0		1	<1	0		1	<1
代謝および栄養障害	10	5.6	6	3.5	7	4.0	6	3.5
食欲亢進	5	2.8	2	1.2	5	2.8	2	1.2

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N=177)		Placebo + Li/VPA (N=171)		Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N=177)		Placebo + Li/VPA (N=171)	
	有害事象				副作用			
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%
食欲減退	3	1.7	3	1.8	2	1.1	3	1.8
脂質異常症	2	1.1	0		0		0	
ラクトース不耐性	0		1	<1	0		1	<1
筋骨格系および結合組織障害	12	6.8	16	9.4	6	3.4	8	4.7
背部痛	3	1.7	3	1.8	1	<1	0	
四肢痛	3	1.7	1	<1	1	<1	0	
筋骨格硬直	2	1.1	0		0		0	
筋痙縮	1	<1	2	1.2	1	<1	1	<1
筋攣縮	1	<1	0		1	<1	0	
筋骨格痛	1	<1	1	<1	0		1	<1
頚部痛	1	<1	1	<1	0		0	
重感	1	<1	1	<1	1	<1	1	<1
開口障害	1	<1	0		1	<1	0	
関節痛	0		5	2.9	0		4	2.3
側腹部痛	0		1	<1	0		1	<1
筋肉痛	0		3	1.8	0		1	<1
腱炎	0		1	<1	0		0	
神経系障害	66	37.3	46	26.9	60	33.9	38	22.2
アカシジア	25	14.1	9	5.3	25	14.1	9	5.3
頭痛	15	8.5	15	8.8	9	5.1	12	7.0
傾眠	15	8.5	5	2.9	13	7.3	4	2.3
振戦	11	6.2	9	5.3	9	5.1	7	4.1
浮動性めまい	9	5.1	9	5.3	8	4.5	8	4.7
パーキンソニズム	8	4.5	3	1.8	7	4.0	3	1.8
鎮静	5	2.8	3	1.8	5	2.8	3	1.8
歯車様固縮	1	<1	0		1	<1	0	
注意力障害	1	<1	0		1	<1	0	
味覚異常	1	<1	0		1	<1	0	
ジスキネジー	1	<1	0		1	<1	0	
ジストニー	1	<1	0		1	<1	0	
過眠症	1	<1	0		1	<1	0	
感覚鈍麻	1	<1	0		1	<1	0	
企図振戦	1	<1	0		1	<1	0	
頭蓋内圧上昇	1	<1	0		0		0	
片頭痛	1	<1	1	<1	0		1	<1
運動障害	1	<1	0		1	<1	0	
神経圧迫	1	<1	0		0		0	
下肢静止不能症候群	1	<1	0		1	<1	0	
平衡障害	0		2	1.2	0		2	1.2

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N=177)		Placebo + Li/VPA (N=171)		Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N=177)		Placebo + Li/VPA (N=171)	
	有害事象				副作用			
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%
よだれ	0		2	1.2	0		2	1.2
嗜眠	0		1	<1	0		1	<1
錯感覚	0		1	<1	0		0	
外傷後頭痛	0		1	<1	0		0	
緊張性頭痛	0		1	<1	0		1	<1
一過性脳虚血発作	0		1	<1	0		0	
精神障害	39	22.0	41	24.0	28	15.8	28	16.4
不眠症	15	8.5	18	10.5	10	5.6	11	6.4
落ち着きのなさ	6	3.4	1	<1	6	3.4	1	<1
不安	5	2.8	8	4.7	1	<1	5	2.9
うつ病	4	2.3	5	2.9	1	<1	1	<1
悪夢	3	1.7	0		2	1.1	0	
激越	2	1.1	2	1.2	1	<1	1	<1
怒り	1	<1	0		1	<1	0	
注意欠陥多動性障害	1	<1	0		1	<1	0	
錯乱状態	1	<1	0		1	<1	0	
希死念慮を有するうつ病	1	<1	0		1	<1	0	
リビドー減退	1	<1	2	1.2	1	<1	2	1.2
パニック発作	1	<1	0		1	<1	0	
精神運動制止遅滞	1	<1	0		1	<1	0	
睡眠障害	1	<1	0		1	<1	0	
自殺念慮	1	<1	0		0		0	
緊張	1	<1	0		1	<1	0	
異常な夢	0		1	<1	0		1	<1
抑うつ気分	0		2	1.2	0		2	1.2
抑うつ症状	0		1	<1	0		1	<1
高揚状態	0		1	<1	0		1	<1
感情の平板化	0		1	<1	0		1	<1
幻聴	0		1	<1	0		0	
軽躁	0		1	<1	0		1	<1
錯覚	0		1	<1	0		1	<1
初期不眠症	0		2	1.2	0		1	<1
言葉もれ	0		1	<1	0		1	<1
躁病	0		1	<1	0		1	<1
中期不眠症	0		2	1.2	0		2	1.2
神経過敏	0		1	<1	0		0	
恐怖症	0		1	<1	0		0	
夢遊症	0		1	<1	0		1	<1
腎および尿路障害	3	1.7	4	2.3	1	<1	2	1.2

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N=177)		Placebo + Li/VPA (N=171)		Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA (N=177)		Placebo + Li/VPA (N=171)	
	有害事象				副作用			
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%
尿意切迫	1	<1	1	<1	0		1	<1
腎結石症	1	<1	0		0		0	
頻尿	1	<1	1	<1	1	<1	1	<1
血尿	0		1	<1	0		0	
多尿	0		1	<1	0		0	
尿失禁	0		1	<1	0		1	<1
生殖系および乳房障害	5	2.8	4	2.3	3	1.7	3	1.8
腺筋症	1	<1	0		0		0	
無月経	1	<1	0		1	<1	0	
勃起不全	1	<1	3	1.8	1	<1	3	1.8
性機能不全	1	<1	0		1	<1	0	
子宮ポリープ	1	<1	0		0		0	
射精遅延	0		1	<1	0		1	<1
膣出血	0		1	<1	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	2.8	3	1.8	2	1.1	2	1.2
咳嗽	2	1.1	2	1.2	0		1	<1
鼻漏	2	1.1	0		0		0	
呼吸困難	1	<1	0		1	<1	0	
鼻閉	1	<1	0		0		0	
喘鳴	1	<1	1	<1	1	<1	0	
口腔咽頭痛	0		1	<1	0		1	<1
皮膚および皮下組織障害	4	2.3	2	1.2	3	1.7	2	1.2
血管浮腫	1	<1	0		1	<1	0	
蝶形皮疹	1	<1	0		1	<1	0	
寝汗	1	<1	1	<1	1	<1	1	<1
そう痒症	1	<1	0		0		0	
多汗症	0		1	<1	0		1	<1
血管障害	2	1.1	1	<1	2	1.1	1	<1
ほてり	1	<1	0		1	<1	0	
低血圧	1	<1	0		1	<1	0	
高血圧	0		1	<1	0		1	<1

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: 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 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'.
Note: Subject 29266203 took incorrect study drug (lurasidone in place of placebo) during study week 2.
MedDRA/J ver. 14.1
Source Data: Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.6

69.4.2 死亡、重篤な有害事象

表 2.7.6. 69-6　重篤な有害事象（Safety population）

Subject Number	Country/ Gender/ Race/Age/ Adj Trt	TATE	Relatie Day of Onset	Reported Term/System Organ Class/ Preferred Term	Duration of AE (Days)#	Relative Day of Discontin-uation‡	Severity/ Drug Relation-ship	Action Taken/ Outcome	Frequency	Concomitant Therapy Introduced
Treatment = Lurasidone 20-120 mg + Li/VPA										
[redacted]	USA/F/O/ 2[redacted]/D	60	9	Exacerbation of Depression/ 精神障害/ うつ病	7	8	Severe/ UN	NO/ RD	CONTIN UOUS	No
		60	9	Intentional overdose/ 傷害、中毒および処置合併症/ 企図的過量投与	1	8	Moderate/ UN	NO/ RD	ONE EPISODE	No
		60	9	Suicidal ideation/ 精神障害/ 自殺念慮	7	8	Severe/ UN	PD/ RD	ONE EPISODE	Yes
[redacted]	IND/M/A/ 4[redacted]/D	NA	53	Anaphylactic shock/ 免疫系障害/ アナフィラキシーショック	5	41	Severe/ UN	NO/ RD	ONE EPISODE	Yes
[redacted]	UKR/F/W/ 5[redacted]/D	20	30	Worsening of Bipolar Depression/ 一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行	119	29	Moderate/ PS	PD/ RD	CONTIN UOUS	Yes
[redacted]	CZE/F/W/ 3[redacted]/D	60	21	Depression with suicidal activity/ 精神障害/ 希死念慮を有するうつ病	10	20	Severe/ PB	PD/ RD	CONTIN UOUS	Yes
[redacted]	USA/F/W/ 3[redacted]/D	20	1	Angioedema/ 皮膚および皮下組織障害/ 血管浮腫	4	2	Moderate/ RL	PD/ RD	ONE EPISODE	Yes
Treatment = Placebo + Li/VPA										
[redacted]	COL/M/W / 4[redacted]/D	PBO	5	Manic Episode/ 精神障害/ 躁病	17	5	Severe/ PB	PD/ RD	INTER-MITTENT	No
[redacted]	USA/M/W / 5[redacted]/L	PBO	27	Transient ischemic attack/ 神経系障害/ 一過性脳虚血発作	7	20	Severe/ UL	NO/ RD	CONTIN UOUS	No

Subject Number	Country/ Gender/ Race/Age/ Adj Trt	TATE	Relatie Day of Onset	Reported Term/System Organ Class/ Preferred Term	Duration of AE (Days)#	Relative Day of Discontin-uation‡	Severity/ Drug Relation-ship	Action Taken/ Outcome	Frequency	Concomitant Therapy Introduced
[redacted]	USA/F/W/ 4[redacted]/D	PBO	12	Flank Pain (Left)/ 筋骨格系および結合組織障害/ 側腹部痛		41	Severe/ PS	NO/ NR	INTER-MITTENT	Yes

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; NA = Not applicable.

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: Subject 29266203 took incorrect study drug (lurasidone in place of placebo) during study Week 2 (07Mar2011-13Mar2011).

Note: CAN = Canada, COL = Colombia, CZE = Czech Republic, IND = India, JPN = Japan, LTH = Lithuania, PER = Peru, SLK = Slovakia, UKR = Ukraine, USA = United States of America.

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。

70. 海外 P3（PREVAIL）継続長期試験（BP-P3E-G256）

参考資料 5.3.5.2.02-B

70.1 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 24 週間漸増漸減非盲検継続長期試験

実施医療機関：

129 実施医療機関（米国 54 施設、インド 16 施設、ウクライナ 10 施設、チェコ共和国 7 施設、スロバキア 7 施設、南アフリカ共和国 5 施設、コロンビア 4 施設、日本 4 施設、リトアニア 4 施設、カナダ 3 施設、ペルー3 施設、ポーランド 3 施設、ルーマニア 3 施設、ロシア連邦 3 施設、フランス 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：双極 I 型障害のうつ症状の患者を対象として、ルラシドン（20～120 mg/日の漸増漸減）を投与したときの長期的な安全性及び忍容性を評価する。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し、D1050235、D1050236 又は D1050292 試験を完了（6 週目の endpoint を完了）した双極性障害の患者を対象とする。

副次目的：

- 以下の項目によりルラシドンの長期的有効性を評価する。
  - Montgomery-Asberg Depression Rating Scale（MADRS）スコアの変化量
  - Clinical Global Impression Bipolar Version, Severity of Illness（CGI-BP-S）（depression）スコアの変化量
- Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire-Short Form（Q-LES-Q-SF）及び Sheehan Disability Scale（SDS）の評価尺度により評価する quality of life 及び機能障害
- Young Mania Rating Scale（YMRS）及び躁病又は軽躁の有害事象により評価する treatment-emergent mania の発現割合

治験方法：

本治験は、最も新しいエピソードがうつ病と診断された双極 I 型障害のうつ症状を有し、D1050235、D1050236 又は D1050292 試験を完了した患者を対象として、ルラシドンを投与したときの長期的な安全性及び忍容性を評価するためにデザインされた非盲検継続長期試験であった。ルラシドンは 20～120 mg/日を漸増漸減投与することとした。被験者は、

D1050235、D1050236 又は D1050292 試験（コア試験）の最終 visit で適格性を評価することとした。コア試験を完了した被験者（6 週目の endpoint visit、Day 42 を終了）を本試験に組入れ可とした。試験手順の開始前に全被験者から同意文書を得ることとした。コア試験を中止した被験者は、本治験に組入れ不可とした。

選択基準を満たした被験者は、D1050235、D1050236 又は D1050292 試験から本治験に直接移行することとした。ルラシドンは非盲検下で 60 mg/日から投与開始することとした。ルラシドンの用量は、有効性及び忍容性を最適化するために臨床的に適切とみなされる場合に漸増漸減した（20、40、60、80、100 又は 120 mg/日）。用量調節は継続長期試験の 2 日目（Day 1）に開始可能であった。用量を調節する場合は、有効性及び忍容性を最適化する目的で治験責任医師の判断に基づき 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。ただし、忍容性の理由により減量する場合は、1 週間よりも短い間隔での減量及び一度に 2 段階以上（最大一度に 2 段階まで）の減量が可であった。

被験者は治験期間を通じて、ベンゾジアゼピン系薬剤、気分安定薬（リチウム、divalproex、ラモトリギンなど）又は抗うつ薬を含む承認済みのすべての向精神薬が使用可であった。併用薬は、治験責任医師の判断の下、表示物に記載の推奨事項及び通常の医療行為に適合する方法で使用可であった。モノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAO 阻害薬）の使用及び抗精神病薬の追加は禁止した。

前治療及び併用薬：

被験者は治験期間を通じて、承認済みのすべてのベンゾジアゼピン系薬剤、気分安定薬（リチウム、divalproex、ラモトリギンなど）又は抗うつ薬が使用可であった。ただし、これらの薬剤は表示物に記載の推奨事項及び通常の医療行為に適合する方法で治験責任医師の判断に基づき使用可とした。MAO 阻害薬の使用及び抗精神病薬（ルラシドンを除く）の追加は禁止した。治験期間中はハーブ系サプリメント（例：イチョウの葉、カバカバ、セイヨウオトギリソウ）の使用も禁止した。

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

強力な CYP3A4 阻害薬又は誘導薬（治験実施計画書の別添資料 5、別添資料 16.1.1 参照）及び一貫して QTc を延長させる薬剤（治験実施計画書の別添資料 4、別添資料 16.1.1 参照）の併用は禁止した。

治験期間中いずれの評価時点でも、精神療法又は精神療法的介入を開始（又は D1050235、D1050236 又は D1050292 試験で許可されていた場合は継続）できることとした。

併用療法は visit ごとにレビューし、併用薬については有害事象を分類する際に治験責任医師が考慮することとした。

被験者数（計画時及び解析時）：

本治験の目標被験者数は約 651 名であった。817 名が治験参加に同意して非盲検の継続長期試験に参加した。試験に参加した被験者のうち 813 名に非盲検下で被験薬を投与し、安全性解析対象集団に含めた。

対象疾患及び組入れ基準：

年齢が 18～75 歳で、D1050235、D1050236 又は D1050292 試験で双極 I 型障害のうつ症状に対する治療を受け、コア試験で 6 週間の投与を完了（endpoint の評価を完了）した患者を組み入れた。

Visit 1E（ベースライン）で以下の選択基準を満たし、除外基準に合致しない患者を組み入れた。

選択基準：

1) 本治験への参加に関する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) 非盲検下でルラシドンの投与を受ける 24 週間の臨床試験への参加が適切であると治験責任医師によって判断された患者。
3) D1050235、D1050236 又は D1050292 試験で 6 週間の投与を完了し、最終 visit（Day 42）の評価がすべて完了している患者。
4) 妊婦ではなく（D1050235、D1050236 又は D1050292 試験の Day 42 で尿検体による妊娠検査が陰性）又は授乳婦でない（乳汁分泌がみられない）患者で、治験期間中の妊娠を計画していない患者。
5) 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。
6) 適切な避妊手段とはダブルバリア法（例：コンドームと殺精子剤の併用、ペッサリーと殺精子剤の併用）、ホルモン剤による避妊のいずれかを継続することである。本試験で許容するホルモン剤による避妊とは、a) 避妊用インプラント（例：Norplant®）をベースラインの 90 日以上前に埋め込む、b) 注射用避妊薬（例：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。
7) 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。
8) （D1050235、D1050236 又は D1050292 試験の Day 42 で実施した）診察に基づき健康状態が良好な患者。

除外基準：

1) 差し迫った自殺の危険がある、又は自傷・他傷行為若しく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。
2) ベースライン（D1050235、D1050236 又は D1050292 試験の Day 42）の MADRS の項目 10（自殺思考）のスコアが 4 以上の患者。
3) 治験期間中に強力なチトクロム P-450 酵素（CYP）3A4 阻害薬又は誘導薬の投与を要する患者（治験実施計画書の別添資料 5、別添資料 16.1.1 参照）。一貫して補正 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（治験実施計画書の別添資料 4、別添資料 16.1.1 参照）。

4) 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、肺疾患、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治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。血清中ヒト免疫不全ウイルス（HIV）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に及ぼすリスクが不明の場合は、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、組入れ前にメディカルモニターと協議すること。
5) 重度の遅発性ジスキネジア、ジストニア、又はその他の重度の運動機能障害を有する患者。重症度は治験責任医師の判断による。
6) D1050235、D1050236 又は D1050292 試験の Day 42 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。
7) 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）。
8) Body mass index（BMI）が 18 kg/m^2 未満、又は 40 kg/m^2 超の患者。

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、夕方に食事と共に、又は食後 30 分以内に経口投与した。漸増漸減投与は 60 mg/日から開始した。投与期間は 24 週間とした。

対照薬：該当なし

解析方法：

本治験は非対照非盲検継続長期試験であるため、記述的解析法を用いた。正式な統計的仮説検定を実施せず、投与群間差を比較する予定もなかった。

解析の主要対象集団は安全性解析対象集団であった。安全性解析対象集団は、二重盲検期を完了後、引き続き本長期試験に参加し、少なくとも 1 回非盲検で治験薬を投与された全被験者からなる集団とした。安全性解析対象集団の被験者数及び被験者の割合は、二重盲検期で受けた併用療法によって定義される投与群別に要約した。

主要解析：

本治験では、有害事象、重篤な有害事象及び有害事象による投与中止の発現割合の評価を主要解析とした。有害事象（又は重篤な有害事象）は、全被験者について有害事象（又は重篤な有害事象）別の発現被験者数及び発現割合を要約し、二重盲検試験で割り付けら

れた投与群別でも要約した。有害事象及び重篤な有害事象による投与中止については、全被験者を対象に有害事象又は重篤な有害事象により早期に投与を中止した被験者数及び被験者割合を要約し、二重盲検試験で割り付けられた投与群別でも要約した。

安全性の副次的な解析：

どの visit かを問わず YMRS スコアが 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 の発現割合を要約した。

体重、BMI、腹囲、バイタルサイン、血清中プロラクチン、血清中テストステロン、心電図、Barnes Akathisia Rating Scale（BARS）、Abnormal Involuntary Movement Scale（AIMS）及び Simpson-Angus Scale（SAS）により評価する運動機能障害並びに Columbia Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS)、診察結果及び検査値データ（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）からなる安全性評価項目について記述統計量を求めた。

有効性解析：

連続変数については、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値の要約統計量を算出した。カテゴリカル変数については頻度と割合を算出した。要約はすべて、全被験者別及び二重盲検試験で割り付けられた投与群別に示した。ベースラインからの変化量を算出する場合、D1050235、D1050236 又は D1050292 試験の大元のベースライン及び非盲検試験のベースラインに相当するこの 3 試験の endpoint の値を基準とした。

MADRS 合計スコア、CGI-BP-S（depression）スコア、Hamilton Rating Scale for Anxiety（HAM-A）合計スコア、YMRS 合計スコア、SDS スコア（合計）及び Q-LES-Q-SF 最大スコアのパーセンテージについては、二重盲検のベースライン及び非盲検のベースライン並びに last observation carried forward（LOCF） endpoint を含むすべての規定 visit における測定値並びに二重盲検のベースライン及び非盲検のベースラインからの変化量を要約した。二重盲検のベースライン及び非盲検のベースラインからの変化量については、Student の t 分布に従い 95%信頼区間（CI）を算出した。群内のエフェクトサイズには、ベースラインからの変化量の要約をすべて含め、各エフェクトサイズはスコア変化量の平均値を SD で除した絶対値として算出した。MADRS 合計スコア及び CGI-BP-S（depression）スコアについては、visit 別に非盲検のベースラインからの変化量をグラフにし、標準誤差をエラーバーで示した。

症状が寛解（MADRS 合計スコアが 12 以下と定義）した被験者については、二重盲検のベースライン、非盲検のベースライン並びに規定したすべての visit 及び LOCF endpoint で投与群別に要約し、頻度、パーセンテージ及び割合の 95% Clopper-Pearson CI を算出した。MADRS 合計スコアについては更に、10 以下及び 8 以下をカットポイントとして要約した。

すべての規定 visit 及び LOCF endpoint の MADRS 合計スコア及び CGI-BP-S（depression）スコアを指標として、実測値及び二重盲検のベースライン及び非盲検のベースラインからの変化量について部分集団解析を行い、地域、性、人種、民族及び年齢の影響を検討した。二重盲検のベースライン及び非盲検のベースラインからの変化量については、95%CI を算出した。SDS スコア（合計）については地域別に要約した。

結論：

被験者背景の結果：

817 名の同意取得が得られ、非盲検継続長期試験に参加した。

- 254 名がコア試験（D1050235 試験又は D1050292 試験）で、ルラシドンに加えてリチウム又はバルプロ酸の併用投与を受けていた（Adj-Lur 群）。
- 244 名がコア試験（D1050235 試験又は D1050292 試験）で、プラセボに加えてリチウム又はバルプロ酸の併用投与を受けていた（Adj- Pbo 群）。
- 212 名がコア試験（D1050236 試験）で、ルラシドンの単独投与を受けていた（Mono-Lur 群）。
- 107 名がコア試験（D1050236 試験）で、プラセボの単独投与を受けていた（Mono-Pbo 試験）。

Adj-Pbo 群の 1 名、Mono-Lur 群の 2 名及び Mono Pbo 群の 1 名が非盲検の治験薬の投与を受けなかったことから、安全性解析対象集団は、Adj-Lur 群 254 名、Adj-Pbo 群 243 名、Mono-Lur 群 210 名及び Mono Pbo 群 106 名からなる集団とした。

559 名（68.4%）が 24 週の継続長期試験を完了した。24 週の試験期を完了した被験者の割合は群間で同様であった（Adj-Lur 群 68.1%、Adj-Pbo 群 66.0%、Mono-Lur 群 71.2%及び Mono Pbo 群 69.2%）。

投与中止の理由で最も多かったのが同意書の撤回（82 名、10.0%）で、Adj-Lur 群 27 名（10.6%）、Adj-Pbo 群 27 名（11.1%）、Mono-Lur 群 19 名（9.0%）及び Mono Pbo 群 9 名（8.4%）で報告された。

有効性の結果：

本 24 週非盲検継続長期試験でルラシドンの漸増漸減投与を受けた被験者では、コアの二重盲検試験で割り付けられた群に関係なく、非盲検のベースラインからうつ症状が持続的に改善した。非盲検の継続長期試験を通じておおむね、二重盲検でプラセボにランダム化された被験者の方が、うつ症状及び他の評価項目が良好に改善する傾向があった。

最初の二重盲検試験の治療内容が異なることから、有効性の結果は全被験者別及び先行のコア二重盲検試験で割り付けられた Adj-Lur 群、Adj-Pbo 群、Mono-Lur 群及び Mono Pbo 群別に解析した。

主な有効性の結果（改善が示された）を以下に示した。

1) 非盲検のベースラインから LOCF Endpoint までの MADRS 合計スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は以下のとおりであった。
   - 全群（n=778）：−4.4 ± 10.60（95% CI：−5.2〜−3.7）
   - Adj-Lur 群（n=243）：−3.0 ± 10.72（95% CI：−4.3〜−1.6）
   - Adj-Pbo 群（n=234）：−5.5 ± 10.74（95% CI：−6.9〜−4.1）
   - Mono-Lur 群（n=202）：−3.3 ± 9.65（95% CI：−4.6〜−2.0）
   - Mono-Pbo 群（n=99）：−7.6 ± 10.94（95% CI：−9.8〜−5.5）
2) 非盲検のベースラインから LOCF Endpoint までの CGI-BP-S（depression）スコアの変

化量（平均値 ± 標準偏差）は以下のとおりであった。

- 全群（n=778）：−0.58 ± 1.325（95% CI：−0.67～−0.49）
- Adj-Lur 群（n=243）：−0.40 ± 1.364（95% CI：−0.57～−0.22）
- Adj-Pbo 群（n=234）：−0.68 ± 1.367（95% CI：−0.85～−0.50）
- Mono-Lur 群（n=202）：−0.50 ± 1.186（95% CI：−0.66～−0.33）
- Mono-Pbo 群（n=99）：−0.99 ± 1.305（95% CI：−1.25～−0.73）

3) 不安症状（HAM-A）、quality of life（Q-LES-Q-SF）及び機能障害（SDS）スコアについては、全群及び先行二重盲検試験で割り付けられた群別共に、改善が認められた。

安全性の結果：

最も新しいエピソードがうつ病の、双極 I 型障害患者にルラシドン（20～120 mg/日の漸増漸減）を最大 24 週間投与したときの安全性及び良好な忍容性が認められた。

最初の二重盲検試験の治療内容が異なることから、安全性の結果を全被験者別及び先行のコア二重盲検試験で割り付けられた群別に（併用投与群全体［Adj-All 群］及び単剤投与群全体［Mono All 群］）解析した。

1) 全体で発現割合が高かった treatment-emergent adverse event（TEAE）は、パーキンソニズム(10.7%)、アカシジア（8.1%）、傾眠（8.0%）、頭痛（7.7%）、悪心（7.6%）、不眠症（6.4%）及び不安（5.8%）であった。
   - Adj-All 群で発現割合が高かった TEAE は、パーキンソニズム（13.7%）、傾眠（9.9%）、アカシジア（9.5%）、悪心（7.8%）、不安（6.6%）、不眠症（6.4%）、うつ病（5.8%）及び頭痛（5.6%）であった。
   - Mono-All 群で発現割合の高かった TEAE は、頭痛（11.1%）、悪心（7.3%）、不眠症（6.3%）、パーキンソニズム（6.0%）、アカシジア（6.0%）及び傾眠（5.1%）であった。
2) 全体で、24/813 名（3.0%）に少なくとも 1 件の treatment-emergent SAE が発現し、内訳は Adj-All 群で 17/497 名（3.4%）、Mono-All 群で 7/316 名（2.2%）であった。基本語レベルで 2 名以上に発現した重篤な有害事象は以下のみであった。
   - うつ病が全体で 6 名報告され、内訳は Adj-All 群で 5 名（1.0%）、Mono-All 群で 1 名（0.3%）であった。
   - 希死念慮を有するうつ病が Adj-All 群で 2 名（0.4%）報告された。
   - 躁病が Adj-All 群で 2 名（0.4%）報告された。
   - 自殺企図が全体で 2 名報告され、内訳は Adj-All 群で 1 名（0.2%）、Mono-All 群で 1 名（0.3%）であった。
   - 本治験で死亡が 2 名報告され、内訳は Adj-All 群（交通事故）1 名及び Mono-All 群 1 名（42 日のプラセボ投与後非盲検でルラシドンを投与後 1 日目に自殺既遂）であった。いずれの死亡も、治験薬と関連なしと判断された。
3) 全体で、TEAE により 65 名（8.0%）が投与を中止した。内訳は Adj-All 群で 43 名（8.7%）、Mono-All 群で 22 名（7.0%）であった。
4) 全体で、92 名（11.3%）に錐体外路系の TEAE が発現した。発現割合は Adj-All 群［70

名（14.1%）］の方が Mono-All 群［22 名（7.0%）］よりも高かった。

5) 脈拍数、起立血圧（収縮期又は拡張期）の変動、呼吸数又は体温について臨床的に意義のある変化は認められなかった。
6) 血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査で、累積毒性や代謝系への悪影響を示す所見はなかった。
7) 体重又は BMI で臨床的に意義のある変化は認められなかった。
8) 脂質パラメータ、血糖、インスリン又は HbA_{1c} で非盲検のベースラインからの臨床的に意義のある変化又はシフトは認められなかった。
9) QTcB、QTcF 又は QTcS が 500 msec を超えた被験者はおらず、臨床的に意義のある心電図異常は認められなかった。
10) 全体で、躁病又は軽躁の TEAE 発現割合は低く、Adj-All 群のみに軽躁が 2 名（0.4%）及び躁病が 3 名（0.6%）認められた。

結論：

全体として、先行のコア試験のベースラインで最も新しいエピソードがうつ病の双極 I 型障害患者にルラシドンを最大 24 週間投与したとき、ルラシドンの漸増漸減投与（20～120 mg/日）は効果的で、概して安全性及び良好な忍容性が認められた。

70.2 被験者背景

表 2.7.6. 70-1　人口統計学的データ及び特定の有効性評価項目のベースライン値（Safety population）

	Statistic	Adj-Lur (N=254)	Adj-Pbo (N=243)	Mono-Lur (N=210)	Mono-Pbo (N=106)	Adj-All (N=497)	Mono-All (N=316)	All-Ext (N=813)
Gender	n	254	243	210	106	497	316	813
Male	n (%)	125 (49.2)	121 (49.8)	92 (43.8)	48 (45.3)	246 (49.5)	140 (44.3)	386 (47.5)
Female	n (%)	129 (50.8)	122 (50.2)	118 (56.2)	58 (54.7)	251 (50.5)	176 (55.7)	427 (52.5)
Age (years)	n	254	243	210	106	497	316	813
	Mean (SD)	42.3 (11.70)	43.9 (11.62)	42.5 (12.57)	41.1 (12.56)	43.1 (11.68)	42.0 (12.57)	42.7 (12.03)
	Median	42.0	45.0	43.0	42.0	44.0	42.0	43.0
	Min, Max	18, 70	19, 72	18, 74	20, 73	18, 72	18, 74	18, 74
20 and Under	n (%)	7 (2.8)	1 (0.4)	5 (2.4)	2 (1.9)	8 (1.6)	7 (2.2)	15 (1.8)
21 to 30	n (%)	39 (15.4)	35 (14.4)	41 (19.5)	25 (23.6)	74 (14.9)	66 (20.9)	140 (17.2)
31 to 40	n (%)	63 (24.8)	50 (20.6)	43 (20.5)	21 (19.8)	113 (22.7)	64 (20.3)	177 (21.8)
41 to 50	n (%)	84 (33.1)	83 (34.2)	57 (27.1)	29 (27.4)	167 (33.6)	86 (27.2)	253 (31.1)
51 to 60	n (%)	44 (17.3)	54 (22.2)	51 (24.3)	23 (21.7)	98 (19.7)	74 (23.4)	172 (21.2)
61 to 70	n (%)	17 (6.7)	18 (7.4)	11 (5.2)	5 (4.7)	35 (7.0)	16 (5.1)	51 (6.3)
Over 70	n (%)	0	2 (0.8)	2 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.4)	3 (0.9)	5 (0.6)
< 55 years	n (%)	213 (83.9)	198 (81.5)	172 (81.9)	89 (84.0)	411 (82.7)	261 (82.6)	672 (82.7)
≥ 55 Years	n (%)	41 (16.1)	45 (18.5)	38 (18.1)	17 (16.0)	86 (17.3)	55 (17.4)	141 (17.3)
< 65 years	n (%)	249 (98.0)	236 (97.1)	206 (98.1)	105 (99.1)	485 (97.6)	311 (98.4)	796 (97.9)
≥ 65 Years	n (%)	5 (2.0)	7 (2.9)	4 (1.9)	1 (0.9)	12 (2.4)	5 (1.6)	17 (2.1)
Race	n	254	243	210	106	497	316	813
White	n (%)	162 (63.8)	157 (64.6)	141 (67.1)	74 (69.8)	319 (64.2)	215 (68.0)	534 (65.7)
Black or African American	n (%)	30 (11.8)	25 (10.3)	26 (12.4)	13 (12.3)	55 (11.1)	39 (12.3)	94 (11.6)

	Statistic	Adj-Lur (N=254)	Adj-Pbo (N=243)	Mono-Lur (N=210)	Mono-Pbo (N=106)	Adj-All (N=497)	Mono-All (N=316)	All-Ext (N=813)
Asian	n (%)	49 (19.3)	47 (19.3)	26 (12.4)	13 (12.3)	96 (19.3)	39 (12.3)	135 (16.6)
American Indian or Alaska	n (%)	0	0	2 (1.0)	0	0	2 (0.6)	2 (0.2)
Native Hawaiian or Other	n (%)	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Other	n (%)	13 (5.1)	14 (5.8)	14 (6.7)	6 (5.7)	27 (5.4)	20 (6.3)	47 (5.8)
Ethnicity	n	254	243	210	106	497	316	813
Hispanic or Latino	n (%)	24 (9.4)	22 (9.1)	6 (2.9)	5 (4.7)	46 (9.3)	11 (3.5)	57 (7.0)
Not Hispanic or Latino	n (%)	230 (90.6)	221 (90.9)	204 (97.1)	101 (95.3)	451 (90.7)	305 (96.5)	756 (93.0)
Geographic Region	n	254	243	210	106	497	316	813
North America	n (%)	92 (36.2)	88 (36.2)	80 (38.1)	37 (34.9)	180 (36.2)	117 (37.0)	297 (36.5)
Rest of World	n (%)	162 (63.8)	155 (63.8)	130 (61.9)	69 (65.1)	317 (63.8)	199 (63.0)	516 (63.5)
Africa	n (%)	9 (3.5)	6 (2.5)	26 (12.4)	15 (14.2)	15 (3.0)	41 (13.0)	56 (6.9)
Asia	n (%)	48 (18.9)	47 (19.3)	26 (12.4)	13 (12.3)	95 (19.1)	39 (12.3)	134 (16.5)
Europe	n (%)	91 (35.8)	89 (36.6)	78 (37.1)	41 (38.7)	180 (36.2)	119 (37.7)	299 (36.8)
South America	n (%)	14 (5.5)	13 (5.3)	0	0	27 (5.4)	0	27 (3.3)
Open-Label Baseline MADRS Total Score	n	254	243	210	106	497	316	813
	Mean (SD)	14.1 (10.37)	17.1 (10.19)	13.4 (9.00)	17.7 (9.54)	15.6 (10.38)	14.8 (9.40)	15.3 (10.01)
	Median	12.0	16.0	12.0	17.0	14.0	14.0	14.0
	Min, Max	0, 42	0, 42	0, 46	0, 41	0, 42	0, 46	0, 46
Open-Label Baseline CGI-BP-S Depression Score	n	254	243	210	106	497	316	813
	Mean (SD)	2.72 (1.231)	3.05 (1.263)	2.61 (1.115)	3.12 (1.201)	2.88 (1.257)	2.78 (1.168)	2.85 (1.223)
	Median	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
	Min, Max	1, 6	1, 6	1, 6	1, 6	1, 6	1, 6	1, 6
Open-Label Baseline SDS Total	n	190	184	160	79	374	239	613

	Statistic	Adj-Lur (N=254)	Adj-Pbo (N=243)	Mono-Lur (N=210)	Mono-Pbo (N=106)	Adj-All (N=497)	Mono-All (N=316)	All-Ext (N=813)
Score	Mean (SD)	9.9 (7.38)	11.3 (7.53)	9.3 (7.09)	12.6 (8.15)	10.6 (7.47)	10.4 (7.59)	10.5 (7.52)
	Median	9.0	11.0	8.0	13.0	10.0	9.0	9.0
	Min, Max	0, 30	0, 30	0, 30	0, 30	0, 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: Adj-All = all subjects who received either lurasidone or placebo as adjunctive therapy during core study; Adj-Lur = adjunctive lurasidone therapy during core study; Adj-Pbo = adjunctive therapy during core study; All-Ext = all extension study-treated subjects; CGI-BP-S = Clinical Global Impressions Scale – Bipolar Version – Severity of Illness; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; Mono-All = all subjects who received either lurasidone or placebo monotherapy during core study; Mono-Lur = lurasidone monotherapy during core study; Mono-Pbo = placebo monotherapy during core study; SD = standard deviation; SDS = Sheehan Disability Scale.

Source: Table 15

70.3 有効性

70.3.1 MADRS 合計スコア

表 2.7.6. 70-2　ベースラインからの MADRS 合計スコア変化量（Safety population）

	Statistic	Adj-Lur (N=254)	Adj-Pbo (N=243)	Mono-Lur (N=210)	Mono-Pbo (N=106)	Adj-All (N=497)	Mono-All (N=316)	All-Ext (N=813)
DB Baseline	n	254	243	210	106	497	316	813
	Mean (SD)	29.9 (5.10)	30.1 (4.92)	30.1 (4.84)	30.2 (5.24)	30.0 (5.01)	30.1 (4.97)	30.0 (4.99)
	Median	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
	Min, Max	20, 44	20, 49	21, 45	20, 48	20, 49	20, 48	20, 49
OL Baseline	n	254	243	210	106	497	316	813
	Mean (SD)	14.1 (10.37)	17.1 (10.19)	13.4 (9.00)	17.7 (9.54)	15.6 (10.38)	14.8 (9.40)	15.3 (10.01)
	Median	12.0	16.0	12.0	17.0	14.0	14.0	14.0
	Min, Max	0, 42	0, 42	0, 46	0, 41	0, 42	0, 46	0, 46

	Statistic	Adj-Lur (N=254)	Adj-Pbo (N=243)	Mono-Lur (N=210)	Mono-Pbo (N=106)	Adj-All (N=497)	Mono-All (N=316)	All-Ext (N=813)
Month 6								
Observed	n	173	161	153	74	334	227	561
	Mean (SD)	7.8 (8.30)	8.4 (7.24)	7.6 (7.45)	7.3 (6.51)	8.1 (7.80)	7.5 (7.14)	7.9 (7.54)
	Median	5.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
	Min, Max	0, 37	0, 31	0, 42	0, 36	0, 37	0, 42	0, 42
Change from DB Baseline	Baseline mean (SD)	29.7 (4.66)	30.0 (5.01)	29.4 (4.39)	29.9 (4.98)	29.9 (4.83)	29.6 (4.58)	29.8 (4.73)
	Mean (SD)	-21.9 (8.97)	-21.6 (8.06)	-21.8 (7.47)	-22.6 (5.95)	-21.7 (8.53)	-22.1 (7.01)	-21.9 (7.94)
	Within group effect size	2.44	2.68	2.92	3.80	2.55	3.15	2.75
	Median	-23.0	-22.0	-22.0	-22.0	-22.0	-22.0	-22.0
	Min, Max	-42, 7	-39, 2	-39, 6	-35, -3	-42, 7	-39, 6	-42, 7
	95% CI	(-23.2, -20.5)	(-22.8, -20.3)	(-23.0, -20.6)	(-24.0, -21.3)	(-22.7, -20.8)	(-23.0, -21.1)	(-22.5, -21.2)
Change from OL Baseline	Baseline mean (SD)	12.7 (9.91)	16.6 (9.66)	12.7 (8.42)	18.1 (9.50)	14.6 (9.97)	14.4 (9.13)	14.5 (9.63)
	Mean (SD)	-4.9 (9.75)	-8.2 (8.90)	-5.0 (8.61)	-10.8 (8.89)	-6.5 (9.48)	-6.9 (9.09)	-6.7 (9.32)
	Within group effect size	0.50	0.92	0.58	1.21	0.69	0.76	0.71
	Median	-4.0	-6.0	-4.0	-11.5	-5.0	-6.0	-5.0
	Min, Max	-41, 35	-39, 18	-34, 26	-31, 20	-41, 35	-34, 26	-41, 35
	95% CI	(-6.4, -3.5)	(-9.6, -6.8)	(-6.4, -3.6)	(-12.8, -8.7)	(-7.5, -5.5)	(-8.1, -5.7)	(-7.4, -5.9)
LOCF Endpoint								
Observed	n	243	234	202	99	477	301	778
	Mean (SD)	11.1 (10.62)	11.6 (10.31)	10.0 (9.96)	9.8 (9.51)	11.3 (10.46)	9.9 (9.80)	10.8 (10.23)
	Median	8.0	9.0	8.0	7.0	8.0	7.0	8.0
	Min, Max	0, 40	0, 42	0, 42	0, 47	0, 42	0, 47	0, 47

	Statistic	Adj-Lur (N=254)	Adj-Pbo (N=243)	Mono-Lur (N=210)	Mono-Pbo (N=106)	Adj-All (N=497)	Mono-All (N=316)	All-Ext (N=813)
Change from DB Baseline	Baseline mean (SD)	29.8 (4.98)	30.1 (4.96)	30.1 (4.81)	29.8 (5.12)	30.0 (4.96)	30.0 (4.91)	30 (4.94)
	Mean (SD)	-18.7 (10.51)	-18.5 (10.50)	-20.1 (9.54)	-20.1 (9.18)	-18.6 (10.49)	-20.1 (9.40)	-19.2 (10.11)
	Within group effect size	1.78	1.77	2.11	2.18	1.78	2.14	1.90
	Median	-21.0	-20.0	-22.0	-21.0	-21.0	-22.0	-21.0
	Min, Max	-42, 7	-40, 13	-40, 13	-35, 15	-42, 13	-40, 15	-42, 15
	95% CI	(-20.1, -17.4)	(-19.9, -17.2)	(-21.5, -18.8)	(-21.9, -18.2)	(-19.6, -17.7)	(-21.2, -19.0)	(-19.9, -18.5)
Change from OL Baseline	Baseline mean (SD)	14.1 (10.32)	17.1 (10.20)	13.3 (8.76)	17.4 (9.59)	15.5 (10.36)	14.6 (9.23)	15.2 (9.94)
	Mean (SD)	-3.0 (10.72)	-5.5 (10.74)	-3.3 (9.65)	-7.6 (10.94)	-4.2 (10.80)	-4.7 (10.28)	-4.4 (10.60)
	Within group effect size	0.28	0.51	0.34	0.70	0.39	0.46	0.42
	Median	-2.0	-5.0	-3.0	-7.0	-4.0	-4.0	-4.0
	Min, Max	-41, 35	-39, 39	-34, 33	-31, 29	-41, 39	-34, 33	-41, 39
	95% CI	(-4.3, -1.6)	(-6.9, -4.1)	(-4.6, -2.0)	(-9.8, -5.5)	(-5.2, -3.2)	(-5.9, -3.6)	(-5.2, -3.7)

Note: Double-blind Baseline was the last measurement on or before the date of first dose of double-blind study medication. Open-label Baseline was the last measurement on or before the date of first dose of open-label study medication. The LOCF endpoint was the last post-OL Baseline measurement through the Month 6 visit day, or within 7 days after treatment discontinuation if terminating the study early. Within-group effect size was the absolute value of the mean change divided by the SD. Higher observed MADRS total scores indicate greater severity of depression.

Abbreviations: Adj-All = all subjects who received either lurasidone or placebo as adjunctive therapy during core study; Adj-Lur = adjunctive lurasidone therapy during core study; Adj-Pbo = adjunctive therapy during core study; All-Ext = all extension study-treated subjects; CI = confidence interval; DB = double-blind; LOCF = last observation carried forward; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; Max = maximum; Min = minimum; Mono-All = all subjects who received either lurasidone or placebo monotherapy during core study; Mono-Lur = lurasidone monotherapy during core study; Mono-Pbo = placebo monotherapy during core study; OL = open-label; SD = standard deviation.

Source: Table 16

70.3.2 CGI-BP-S（depression）スコア

表 2.7.6. 70-3　ベースラインからの CGI-BP-S（depression）スコア変化量（Safety population）

	Statistic	Adj-Lur (N=254)	Adj-Pbo (N=243)	Mono-Lur (N=210)	Mono-Pbo (N=106)	Adj-All (N=497)	Mono-All (N=316)	All-Ext (N=813)
DB Baseline	n	254	243	210	106	497	316	813
	Mean (SD)	4.51 (0.658)	4.50 (0.599)	4.54 (0.635)	4.44 (0.587)	4.51 (0.629)	4.51 (0.620)	4.51 (0.625)
	Median	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
	Min, Max	3, 7	3, 6	3, 6	3, 6	3, 7	3, 6	3, 7
OL Baseline	n	254	243	210	106	497	316	813
	Mean (SD)	2.72 (1.231)	3.05 (1.263)	2.61 (1.115)	3.12 (1.201)	2.88 (1.257)	2.78 (1.168)	2.85 (1.223)
	Median	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
	Min, Max	1, 6	1, 6	1, 6	1, 6	1, 6	1, 6	1, 6
Month 6								
Observed	n	173	161	153	74	334	227	561
	Mean (SD)	1.90 (1.087)	2.01 (0.971)	1.88 (0.966)	1.89 (1.001)	1.95 (1.033)	1.89 (0.975)	1.93 (1.010)
	Median	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
	Min, Max	1, 5	1, 5	1, 5	1, 6	1, 5	1, 6	1, 6
Change from DB Baseline	Baseline mean (SD)	4.48 (0.616)	4.47 (0.592)	4.42 (0.570)	4.46 (0.578)	4.47 (0.603)	4.44 (0.572)	4.46 (0.590)
	Mean (SD)	-2.58 (1.187)	-2.46 (1.151)	-2.54 (0.960)	-2.57 (0.994)	-2.52 (1.169)	-2.55 (0.969)	-2.53 (1.092)
	Within group effect size	2.173	2.137	2.649	2.582	2.156	2.632	2.320
	Median	-3.00	-3.00	-3.00	-3.00	-3.00	-3.00	-3.00
	Min, Max	-5, 1	-5, 0	-5, 1	-4, 0	-5, 1	-5, 1	-5, 1
	95% CI	(-2.76, -2.40)	(-2.64, -2.28)	(-2.70, -2.39)	(-2.80, -2.34)	(-2.65, -2.40)	(-2.68, -2.42)	(-2.62, -2.44)
Change from OL Baseline	Baseline mean (SD)	2.57 (1.197)	3.06 (1.185)	2.54 (1.039)	3.20 (1.260)	2.81 (1.213)	2.76 (1.155)	2.79 (1.189)

	Statistic	Adj-Lur (N=254)	Adj-Pbo (N=243)	Mono-Lur (N=210)	Mono-Pbo (N=106)	Adj-All (N=497)	Mono-All (N=316)	All-Ext (N=813)
	Mean (SD)	-0.67 (1.230)	-1.05 (1.182)	-0.66 (1.021)	-1.31 (1.181)	-0.85 (1.220)	-0.87 (1.116)	-0.86 (1.178)
	Within group effect size	0.545	0.888	0.647	1.110	0.699	0.782	0.731
	Median	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00
	Min, Max	-4, 4	-4, 2	-4, 3	-4, 3	-4, 4	-4, 3	-4, 4
	95% CI	(-0.86, -0.49)	(-1.23, -0.87)	(-0.82, -0.50)	(-1.58, -1.04)	(-0.98, -0.72)	(-1.02, -0.73)	(-0.96, -0.76)
LOCF Endpoint								
Observed	n	243	234	202	99	477	301	778
	Mean (SD)	2.32 (1.377)	2.37 (1.298)	2.11 (1.213)	2.11 (1.168)	2.34 (1.337)	2.11 (1.196)	2.25 (1.289)
	Median	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
	Min, Max	1, 7	1, 6	1, 7	1, 6	1, 7	1, 7	1, 7
Change from DB Baseline	Baseline mean (SD)	4.52 (0.645)	4.49 (0.595)	4.53 (0.640)	4.44 (0.575)	4.51 (0.620)	4.50 (0.620)	4.51 (0.620)
	Mean (SD)	-2.21 (1.369)	-2.12 (1.340)	-2.43 (1.153)	-2.33 (1.178)	-2.16 (1.354)	-2.40 (1.160)	-2.25 (1.287)
	Within group effect size	1.611	1.581	2.103	1.981	1.597	2.064	1.751
	Median	-2.00	-2.00	-3.00	-3.00	-2.00	-3.00	-2.00
	Min, Max	-5, 1	-5, 2	-5, 1	-4, 1	-5, 2	-5, 1	-5, 2
	95% CI	(-2.38, -2.03)	(-2.29, -1.95)	(-2.59, -2.27)	(-2.57, -2.10)	(-2.29, -2.04)	(-2.53, -2.26)	(-2.34, -2.16)
Change from OL Baseline	Baseline mean (SD)	2.71 (1.230)	3.04 (1.270)	2.60 (1.089)	3.10 (1.216)	2.87 (1.259)	2.77 (1.154)	2.83 (1.220)
	Mean (SD)	-0.40 (1.364)	-0.68 (1.367)	-0.50 (1.186)	-0.99 (1.305)	-0.53 (1.371)	-0.66 (1.246)	-0.58 (1.325)
	Within group effect size	0.290	0.494	0.418	0.758	0.388	0.528	0.439
	Median	0.00	-1.00	-0.50	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00
	Min, Max	-4, 5	-4, 5	-4, 5	-4, 3	-4, 5	-4, 5	-4, 5

	Statistic	Adj-Lur (N=254)	Adj-Pbo (N=243)	Mono-Lur (N=210)	Mono-Pbo (N=106)	Adj-All (N=497)	Mono-All (N=316)	All-Ext (N=813)
	95% CI	(-0.57, -0.22)	(-0.85, -0.50)	(-0.66, -0.33)	(-1.25, -0.73)	(-0.66, -0.41)	(-0.80, -0.52)	(-0.67, -0.49)

Note: Double-blind Baseline was the last measurement on or before the date of first dose of double-blind study medication. Open-label Baseline was the last measurement on or before the date of first dose of open-label study medication. The LOCF endpoint was the last post-OL Baseline measurement through the Month 6 visit day, or within 7 days after treatment discontinuation if terminating the study early. Within-group effect size was the absolute value of the mean change divided by the SD. Higher observed CGI BP S scores indicate greater severity of depression.

Abbreviations: Adj-All = all subjects who received either lurasidone or placebo as adjunctive therapy during core study; Adj-Lur = adjunctive lurasidone therapy during core study; Adj-Pbo = adjunctive therapy during core study; All-Ext = all extension study-treated subjects; CGI-BP-S = Clinical Global Impressions Bipolar version – Severity Scale; CI = confidence interval; DB = double-blind; LOCF = last observation carried forward; Max = maximum; Min = minimum; Mono All = all subjects who received either lurasidone or placebo monotherapy during core study; Mono Lur = lurasidone monotherapy during core study; Mono Pbo = placebo monotherapy during core study; OL = open-label; SD = standard deviation.

Source: Table 17

70.3.3 YMRS スコア

表 2.7.6. 70-4　ベースラインからの YMRS スコア変化量（Safety population）

	Statistic	Adj-Lur (N=254)	Adj-Pbo (N=243)	Mono-Lur (N=210)	Mono-Pbo (N=106)	Adj-All (N=497)	Mono-All (N=316)	All-Ext (N=813)
DB Baseline	n	254	243	210	106	497	316	813
	Mean (SD)	3.4 (2.58)	3.7 (2.82)	4.0 (2.47)	4.3 (2.79)	3.6 (2.70)	4.1 (2.58)	3.8 (2.67)
	Median	3.0	3.0	4.0	4.0	3.0	4.0	3.0
	Min, Max	0, 12	0, 11	0, 12	0, 12	0, 12	0, 12	0, 12
OL Baseline	n	254	243	210	106	497	316	813
	Mean (SD)	2.3 (2.82)	2.4 (2.63)	2.3 (2.56)	2.8 (2.57)	2.3 (2.73)	2.4 (2.56)	2.4 (2.66)
	Median	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	Min, Max	0, 21	0, 13	0, 17	0, 13	0, 21	0, 17	0, 21
Month 6								
Observed	n	173	161	153	74	334	227	561
	Mean (SD)	1.5 (2.42)	2.0 (2.96)	1.5 (2.35)	1.1 (1.57)	1.7 (2.70)	1.4 (2.13)	1.6 (2.49)

	Statistic	Adj-Lur (N=254)	Adj-Pbo (N=243)	Mono-Lur (N=210)	Mono-Pbo (N=106)	Adj-All (N=497)	Mono-All (N=316)	All-Ext (N=813)
	Median	0.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	Min, Max	0, 12	0, 18	0, 14	0, 7	0, 18	0, 14	0, 18
Change from DB Baseline	Baseline mean (SD)	3.2 (2.34)	3.7 (2.78)	3.8 (2.24)	3.8 (2.20)	3.4 (2.57)	3.8 (2.22)	3.6 (2.44)
	Mean (SD)	-1.7 (2.37)	-1.7 (3.05)	-2.2 (2.35)	-2.7 (1.96)	-1.7 (2.72)	-2.4 (2.23)	-2.0 (2.55)
	Median	-2.0	-2.0	-2.0	-3.0	-2.0	-2.0	-2.0
	Min, Max	-8, 8	-10, 15	-9, 6	-8, 2	-10, 15	-9, 6	-10, 15
	95% CI	(-2.1, -1.4)	(-2.2, -1.2)	(-2.6, -1.9)	(-3.2, -2.3)	(-2.0, -1.4)	(-2.7, -2.1)	(-2.2, -1.8)
Change from OL Baseline	Baseline mean (SD)	1.9 (2.31)	2.5 (2.68)	2.2 (2.42)	2.3 (1.82)	2.2 (2.51)	2.2 (2.24)	2.2 (2.40)
	Mean (SD)	-0.5 (2.35)	-0.5 (3.21)	-0.6 (2.29)	-1.1 (1.48)	-0.5 (2.79)	-0.8 (2.07)	-0.6 (2.53)
	Median	0.0	0.0	0.0	-1.0	0.0	-1.0	0.0
	Min, Max	-10, 10	-13, 17	-13, 17	-5, 4	-13, 17	-13, 17	-13, 17
	95% CI	(-0.8, -0.1)	(-1.0, 0.0)	(-1.0, -0.3)	(-1.5, -0.8)	(-0.8, -0.2)	(-1.1, -0.5)	(-0.8, -0.4)
LOCF Endpoint								
Observed	n	243	234	202	99	477	301	778
	Mean (SD)	2.3 (3.89)	2.4 (3.62)	1.9 (2.74)	1.8 (2.68)	2.3 (3.76)	1.8 (2.72)	2.1 (3.40)
	Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	Min, Max	0, 33	0, 20	0, 20	0, 13	0, 33	0, 20	0, 33
Change from DB Baseline	Baseline mean (SD)	3.4 (2.55)	3.7 (2.79)	3.9 (2.42)	4.3 (2.79)	3.5 (2.67)	4.0 (2.55)	3.7 (2.64)
	Mean (SD)	-1.1 (3.72)	-1.3 (3.62)	-2.0 (2.84)	-2.5 (2.57)	-1.2 (3.67)	-2.2 (2.76)	-1.6 (3.38)
	Median	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0
	Min, Max	-10, 31	-10, 19	-9, 16	-12, 4	-10, 31	-12, 16	-12, 31
	95% CI	(-1.6, -0.7)	(-1.7, -0.8)	(-2.4, -1.7)	(-3.0, -2.0)	(-1.5, -0.9)	(-2.5, -1.9)	(-1.8, -1.3)

	Statistic	Adj-Lur (N=254)	Adj-Pbo (N=243)	Mono-Lur (N=210)	Mono-Pbo (N=106)	Adj-All (N=497)	Mono-All (N=316)	All-Ext (N=813)
Change from OL Baseline	Baseline mean (SD)	2.3 (2.81)	2.4 (2.64)	2.3 (2.51)	2.7 (2.49)	2.3 (2.73)	2.4 (2.50)	2.3 (2.64)
	Mean (SD)	0.0 (3.55)	0.0 (3.62)	-0.4 (2.54)	-0.9 (1.94)	0.0 (3.58)	-0.6 (2.37)	-0.2 (3.18)
	Median	0.0	0.0	0.0	-1.0	0.0	-1.0	0.0
	Min, Max	-10, 33	-13, 18	-13, 14	-6, 7	-13, 33	-13, 14	-13, 33
	95% CI	(-0.4, 0.4)	(-0.4, 0.5)	(-0.8, 0.0)	(-1.3, -0.5)	(-0.3, 0.3)	(-0.8, -0.3)	(-0.4, 0.0)

Note: Double-blind (DB) Baseline is the last measurement on or before the date of first dose of double-blind study medication.
Open-Label (OL) Baseline is the last measurement on or before the date of first dose of open-label study medication.
LOCF endpoint is the last post-OL baseline measurement through the Month 6 visit day, or within 7 days after treatment discontinuation if terminating the study early.
Higher observed YMRS total scores indicate greater severity of mania.
Source Data: Table 14.2.4

70.4 安全性

70.4.1 有害事象

表 2.7.6.70-5　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）

	ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)		ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)	
	有害事象														副作用													
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
血液およびリンパ系障害	6	2.4	3	1.2	1	0.5	2	1.9	9	1.8	3	0.9	12	1.5	2	0.8	2	0.8	0		1	0.9	4	0.8	1	0.3	5	0.6
貧血	5	2.0	1	0.4	1	0.5	2	1.9	6	1.2	3	0.9	9	1.1	2	0.8	1	0.4	0		1	0.9	3	0.6	1	0.3	4	0.5
白血球増加症	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
血小板減少症	1	0.4	1	0.4	0		0		2	0.4	0		2	0.2	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
心臓障害	1	0.4	5	2.1	4	1.9	1	0.9	6	1.2	5	1.6	11	1.4	1	0.4	3	1.2	2	1.0	0		4	0.8	2	0.6	6	0.7
狭心症	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	

	ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)		ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)	
	有害事象														副作用													
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
不整脈	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
第一度房室ブロック	1	0.4	1	0.4	0		0		2	0.4	0		2	0.2	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
慢性心不全	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
高血圧性心疾患	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
心筋虚血	0		2	0.8	0		0		2	0.4	0		2	0.2	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
動悸	1	0.4	2	0.8	1	0.5	0		3	0.6	1	0.3	4	0.5	1	0.4	2	0.8	1	0.5	0		3	0.6	1	0.3	4	0.5
洞性不整脈	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
洞性徐脈	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
頻脈	1	0.4	0		1	0.5	0		1	0.2	1	0.3	2	0.2	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
心室性期外収縮	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1
耳および迷路障害	1	0.4	2	0.8	0		1	0.9	3	0.6	1	0.3	4	0.5	1	0.4	2	0.8	0		0		3	0.6	0		3	0.4
耳痛	0		1	0.4	0		1	0.9	1	0.2	1	0.3	2	0.2	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
耳鳴	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
回転性めまい	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
内分泌障害	6	2.4	4	1.6	1	0.5	1	0.9	10	2.0	2	0.6	12	1.5	5	2.0	2	0.8	0		1	0.9	7	1.4	1	0.3	8	1.0
甲状腺腫	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
高プロラクチン血症	0		2	0.8	0		0		2	0.4	0		2	0.2	0		2	0.8	0		0		2	0.4	0		2	0.2
甲状腺機能低下症	6	2.4	2	0.8	1	0.5	1	0.9	8	1.6	2	0.6	10	1.2	5	2.0	0		0		1	0.9	5	1.0	1	0.3	6	0.7
眼障害	3	1.2	2	0.8	3	1.4	2	1.9	5	1.0	5	1.6	10	1.2	3	1.2	1	0.4	2	1.0	2	1.9	4	0.8	4	1.3	8	1.0
眼瞼痙攣	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1
白内障	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
眼乾燥	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
瞬目過多	1	0.4	0		0		1	0.9	1	0.2	1	0.3	2	0.2	1	0.4	0		0		1	0.9	1	0.2	1	0.3	2	0.2

	ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)		ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)	
	有害事象														副作用													
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
緑内障	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
霧視	2	0.8	1	0.4	2	1.0	1	0.9	3	0.6	3	0.9	6	0.7	2	0.8	1	0.4	1	0.5	1	0.9	3	0.6	2	0.6	5	0.6
胃腸障害	46	18.1	54	22.2	44	21.0	17	16.0	100	20.1	61	19.3	161	19.8	37	14.6	40	16.5	34	16.2	12	11.3	77	15.5	46	14.6	123	15.1
腹部不快感	4	1.6	0		0		0		4	0.8	0		4	0.5	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
腹部膨満	1	0.4	2	0.8	0		1	0.9	3	0.6	1	0.3	4	0.5	1	0.4	1	0.4	0		1	0.9	2	0.4	1	0.3	3	0.4
腹痛	1	0.4	3	1.2	1	0.5	2	1.9	4	0.8	3	0.9	7	0.9	1	0.4	3	1.2	0		1	0.9	4	0.8	1	0.3	5	0.6
上腹部痛	4	1.6	1	0.4	3	1.4	1	0.9	5	1.0	4	1.3	9	1.1	3	1.2	1	0.4	0		0		4	0.8	0		4	0.5
肛門そう痒症	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
呼気臭	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
便秘	4	1.6	4	1.6	8	3.8	1	0.9	8	1.6	9	2.8	17	2.1	4	1.6	4	1.6	7	3.3	1	0.9	8	1.6	8	2.5	16	2.0
下痢	5	2.0	12	4.9	5	2.4	3	2.8	17	3.4	8	2.5	25	3.1	2	0.8	8	3.3	2	1.0	3	2.8	10	2.0	5	1.6	15	1.8
口内乾燥	6	2.4	4	1.6	7	3.3	1	0.9	10	2.0	8	2.5	18	2.2	5	2.0	3	1.2	6	2.9	1	0.9	8	1.6	7	2.2	15	1.8
消化不良	0		5	2.1	2	1.0	0		5	1.0	2	0.6	7	0.9	0		2	0.8	2	1.0	0		2	0.4	2	0.6	4	0.5
出血性腸炎	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
便失禁	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
鼓腸	0		1	0.4	0		1	0.9	1	0.2	1	0.3	2	0.2	0		1	0.4	0		1	0.9	1	0.2	1	0.3	2	0.2
食中毒	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
胃炎	2	0.8	0		0		0		2	0.4	0		2	0.2	2	0.8	0		0		0		2	0.4	0		2	0.2
胃食道逆流性疾患	1	0.4	2	0.8	0		1	0.9	3	0.6	1	0.3	4	0.5	1	0.4	1	0.4	0		1	0.9	2	0.4	1	0.3	3	0.4
痔出血	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
鼠径ヘルニア	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
悪心	14	5.5	25	10.3	16	7.6	7	6.6	39	7.8	23	7.3	62	7.6	13	5.1	21	8.6	14	6.7	6	5.7	34	6.8	20	6.3	54	6.6
排便痛	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1

	ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)		ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)	
	有害事象														副作用													
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
膵炎	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
直腸出血	0		1	0.4	1	0.5	0		1	0.2	1	0.3	2	0.2	0		0		0		0		0		0		0	
流涎過多	3	1.2	2	0.8	1	0.5	0		5	1.0	1	0.3	6	0.7	3	1.2	2	0.8	1	0.5	0		5	1.0	1	0.3	6	0.7
舌腫脹	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1
歯の脱落	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
歯痛	1	0.4	5	2.1	1	0.5	1	0.9	6	1.2	2	0.6	8	1.0	0		0		0		0		0		0		0	
嘔吐	7	2.8	14	5.8	7	3.3	6	5.7	21	4.2	13	4.1	34	4.2	7	2.8	11	4.5	6	2.9	3	2.8	18	3.6	9	2.8	27	3.3
一般・全身障害および投与部位の状態	20	7.9	20	8.2	19	9.0	2	1.9	40	8.0	21	6.6	61	7.5	12	4.7	12	4.9	14	6.7	2	1.9	24	4.8	16	5.1	40	4.9
無力症	3	1.2	2	0.8	0		0		5	1.0	0		5	0.6	2	0.8	2	0.8	0		0		4	0.8	0		4	0.5
胸部不快感	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
悪寒	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
疾患進行	1	0.4	2	0.8	0		0		3	0.6	0		3	0.4	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
薬剤離脱症候群	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
顔面浮腫	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
疲労	6	2.4	6	2.5	9	4.3	0		12	2.4	9	2.8	21	2.6	3	1.2	4	1.6	8	3.8	0		7	1.4	8	2.5	15	1.8
異常感	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
びくびく感	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
歩行障害	1	0.4	2	0.8	0		0		3	0.6	0		3	0.4	1	0.4	1	0.4	0		0		2	0.4	0		2	0.2
易刺激性	3	1.2	4	1.6	4	1.9	1	0.9	7	1.4	5	1.6	12	1.5	3	1.2	3	1.2	3	1.4	1	0.9	6	1.2	4	1.3	10	1.2
末梢性浮腫	2	0.8	1	0.4	0		0		3	0.6	0		3	0.4	1	0.4	1	0.4	0		0		2	0.4	0		2	0.2
疼痛	0		1	0.4	2	1.0	0		1	0.2	2	0.6	3	0.4	0		0		2	1.0	0		0		2	0.6	2	0.2
発熱	2	0.8	2	0.8	3	1.4	0		4	0.8	3	0.9	7	0.9	0		0		0		0		0		0		0	

	ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)		ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)	
	有害事象														副作用													
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
不活発	1	0.4	0		1	0.5	0		1	0.2	1	0.3	2	0.2	1	0.4	0		1	0.5	0		1	0.2	1	0.3	2	0.2
口渇	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1
肝胆道系障害	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
脂肪肝	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
肝腫大	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
免疫系障害	3	1.2	2	0.8	1	0.5	0		5	1.0	1	0.3	6	0.7	1	0.4	1	0.4	0		0		2	0.4	0		2	0.2
節足動物咬傷アレルギー	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
過敏症	1	0.4	1	0.4	0		0		2	0.4	0		2	0.2	0		0		0		0		0		0		0	
季節性アレルギー	2	0.8	1	0.4	0		0		3	0.6	0		3	0.4	1	0.4	1	0.4	0		0		2	0.4	0		2	0.2
感染症および寄生虫症	45	17.7	41	16.9	36	17.1	19	17.9	86	17.3	55	17.4	141	17.3	5	2.0	4	1.6	2	1.0	1	0.9	9	1.8	3	0.9	12	1.5
四肢膿瘍	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
眼瞼膿瘍	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
急性扁桃炎	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
虫垂炎	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
気管支炎	3	1.2	3	1.2	0		0		6	1.2	0		6	0.7	0		0		0		0		0		0		0	
クラミジア感染	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
膀胱炎	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
毛包炎	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
胃腸炎	1	0.4	2	0.8	0		1	0.9	3	0.6	1	0.3	4	0.5	0		0		0		0		0		0		0	
サルモネラ菌性胃腸炎	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
ウイルス性胃腸炎	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
帯状疱疹	2	0.8	0		0		0		2	0.4	0		2	0.2	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1

	ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)		ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)	
	有害事象														副作用													
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
咬傷感染	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
インフルエンザ	3	1.2	4	1.6	3	1.4	2	1.9	7	1.4	5	1.6	12	1.5	0		0		0		0		0		0		0	
迷路炎	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
鼻咽頭炎	9	3.5	9	3.7	14	6.7	7	6.6	18	3.6	21	6.6	39	4.8	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1
口腔ヘルペス	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
細菌性咽頭炎	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
レンサ球菌性咽頭炎	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
歯髄炎	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
気道感染	1	0.4	0		1	0.5	0		1	0.2	1	0.3	2	0.2	0		0		0		0		0		0		0	
ウイルス性気道感染	0		1	0.4	1	0.5	0		1	0.2	1	0.3	2	0.2	0		0		0		0		0		0		0	
鼻炎	1	0.4	0		2	1.0	2	1.9	1	0.2	4	1.3	5	0.6	0		0		0		0		0		0		0	
副鼻腔炎	3	1.2	3	1.2	1	0.5	1	0.9	6	1.2	2	0.6	8	1.0	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
皮膚感染	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
ブドウ球菌感染	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
股部白癬	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
レンサ球菌性扁桃炎	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
歯膿瘍	1	0.4	3	1.2	0		0		4	0.8	0		4	0.5	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
歯感染	2	0.8	0		1	0.5	0		2	0.4	1	0.3	3	0.4	0		0		0		0		0		0		0	
上気道感染	3	1.2	4	1.6	5	2.4	2	1.9	7	1.4	7	2.2	14	1.7	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
尿路感染	6	2.4	9	3.7	5	2.4	3	2.8	15	3.0	8	2.5	23	2.8	2	0.8	2	0.8	1	0.5	1	0.9	4	0.8	2	0.6	6	0.7
腟感染	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
ウイルス感染	1	0.4	2	0.8	0		0		3	0.6	0		3	0.4	0		0		0		0		0		0		0	
ウイルス性上気道感	3	1.2	2	0.8	2	1.0	2	1.9	5	1.0	4	1.3	9	1.1	0		0		0		0		0		0		0	

	ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)		ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)	
	有害事象														副作用													
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
染																												
傷害、中毒および処置合併症	9	3.5	5	2.1	6	2.9	2	1.9	14	2.8	8	2.5	22	2.7	0		0		0		0		0		0		0	
アルコール中毒	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
動物咬傷	1	0.4	1	0.4	0		0		2	0.4	0		2	0.2	0		0		0		0		0		0		0	
節足動物咬傷	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
挫傷	0		0		2	1.0	0		0		2	0.6	2	0.2	0		0		0		0		0		0		0	
擦過傷	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
手骨折	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
上腕骨骨折	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
関節脱臼	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
裂傷	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
靭帯捻挫	2	0.8	0		0		0		2	0.4	0		2	0.2	0		0		0		0		0		0		0	
筋損傷	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
肉離れ	2	0.8	1	0.4	1	0.5	0		3	0.6	1	0.3	4	0.5	0		0		0		0		0		0		0	
開放創	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
処置による疼痛	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
橈骨骨折	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
交通事故	2	0.8	0		0		0		2	0.4	0		2	0.2	0		0		0		0		0		0		0	
熱傷	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
歯牙破折	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
創傷	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
臨床検査	30	11.8	30	12.3	29	13.8	8	7.5	60	12.1	37	11.7	97	11.9	18	7.1	26	10.7	21	10.0	4	3.8	44	8.9	25	7.9	69	8.5

	ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)		ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)	
	有害事象														副作用													
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.8	0		0		2	1.9	2	0.4	2	0.6	4	0.5	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1
血中ビリルビン増加	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	0.8	3	1.2	3	1.4	0		5	1.0	3	0.9	8	1.0	1	0.4	3	1.2	2	1.0	0		4	0.8	2	0.6	6	0.7
血中ブドウ糖増加	3	1.2	0		4	1.9	0		3	0.6	4	1.3	7	0.9	2	0.8	0		1	0.5	0		2	0.4	1	0.3	3	0.4
血中インスリン増加	1	0.4	2	0.8	3	1.4	1	0.9	3	0.6	4	1.3	7	0.9	1	0.4	2	0.8	3	1.4	1	0.9	3	0.6	4	1.3	7	0.9
血中カリウム増加	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
血圧低下	0		0		2	1.0	0		0		2	0.6	2	0.2	0		0		2	1.0	0		0		2	0.6	2	0.2
拡張期血圧上昇	0		2	0.8	0		0		2	0.4	0		2	0.2	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
血圧上昇	2	0.8	1	0.4	1	0.5	0		3	0.6	1	0.3	4	0.5	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
血中プロラクチン増加	1	0.4	2	0.8	0		0		3	0.6	0		3	0.4	1	0.4	2	0.8	0		0		3	0.6	0		3	0.4
血中ナトリウム減少	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1
血中テストステロン減少	1	0.4	1	0.4	1	0.5	1	0.9	2	0.4	2	0.6	4	0.5	0		1	0.4	1	0.5	1	0.9	1	0.2	2	0.6	3	0.4
血中テストステロン増加	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	0.4	2	0.8	1	0.5	0		3	0.6	1	0.3	4	0.5	1	0.4	2	0.8	1	0.5	0		3	0.6	1	0.3	4	0.5
血中甲状腺刺激ホルモン増加	4	1.6	2	0.8	2	1.0	0		6	1.2	2	0.6	8	1.0	2	0.8	2	0.8	0		0		4	0.8	0		4	0.5

	ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)		ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)	
	有害事象														副作用													
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
血中トリグリセリド増加	0		0		2	1.0	0		0		2	0.6	2	0.2	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1
尿中血陽性	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1
Ｃ－反応性蛋白増加	0		1	0.4	0		1	0.9	1	0.2	1	0.3	2	0.2	0		0		0		0		0		0		0	
薬物スクリーニング陽性	1	0.4	1	0.4	0		0		2	0.4	0		2	0.2	0		0		0		0		0		0		0	
心筋虚血の心電図所見	1	0.4	0		1	0.5	0		1	0.2	1	0.3	2	0.2	1	0.4	0		1	0.5	0		1	0.2	1	0.3	2	0.2
心電図ＰＲ延長	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
心電図ＱＲＳ群延長	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
心電図異常Ｔ波	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
グリコヘモグロビン増加	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
肝酵素上昇	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
高比重リポ蛋白減少	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
肝機能検査異常	1	0.4	1	0.4	0		0		2	0.4	0		2	0.2	1	0.4	1	0.4	0		0		2	0.4	0		2	0.2
血小板数減少	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
ＱＲＳ軸異常	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
サイロキシン減少	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1
遊離サイロキシン増加	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
尿検査異常	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
体重減少	2	0.8	0		3	1.4	0		2	0.4	3	0.9	5	0.6	0		0		3	1.4	0		0		3	0.9	3	0.4

	ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)		ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)	
	有害事象														副作用													
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
体重増加	11	4.3	13	5.3	9	4.3	2	1.9	24	4.8	11	3.5	35	4.3	10	3.9	13	5.3	7	3.3	2	1.9	23	4.6	9	2.8	32	3.9
白血球数減少	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1
白血球数増加	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
代謝および栄養障害	14	5.5	16	6.6	6	2.9	2	1.9	30	6.0	8	2.5	38	4.7	10	3.9	11	4.5	6	2.9	1	0.9	21	4.2	7	2.2	28	3.4
食欲減退	4	1.6	2	0.8	2	1.0	0		6	1.2	2	0.6	8	1.0	2	0.8	2	0.8	2	1.0	0		4	0.8	2	0.6	6	0.7
糖尿病	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
体液貯留	0		2	0.8	0		0		2	0.4	0		2	0.2	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
痛風	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
高コレステロール血症	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
高血糖	1	0.4	1	0.4	1	0.5	0		2	0.4	1	0.3	3	0.4	0		1	0.4	1	0.5	0		1	0.2	1	0.3	2	0.2
高インスリン血症	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1
高脂血症	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
高トリグリセリド血症	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
低血糖症	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1
食欲亢進	6	2.4	6	2.5	2	1.0	1	0.9	12	2.4	3	0.9	15	1.8	5	2.0	6	2.5	2	1.0	1	0.9	11	2.2	3	0.9	14	1.7
肥満	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
多飲症	2	0.8	1	0.4	0		0		3	0.6	0		3	0.4	2	0.8	0		0		0		2	0.4	0		2	0.2
２型糖尿病	0		0		1	0.5	1	0.9	0		2	0.6	2	0.2	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1
ビタミンD欠乏	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
筋骨格系および結合組織障害	19	7.5	18	7.4	15	7.1	9	8.5	37	7.4	24	7.6	61	7.5	11	4.3	6	2.5	8	3.8	3	2.8	17	3.4	11	3.5	28	3.4
関節痛	3	1.2	1	0.4	2	1.0	3	2.8	4	0.8	5	1.6	9	1.1	2	0.8	1	0.4	1	0.5	1	0.9	3	0.6	2	0.6	5	0.6

	ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)		ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)	
	有害事象														副作用													
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
背部痛	6	2.4	3	1.2	2	1.0	2	1.9	9	1.8	4	1.3	13	1.6	1	0.4	0		1	0.5	0		1	0.2	1	0.3	2	0.2
肋軟骨炎	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
関節硬直	1	0.4	0		1	0.5	0		1	0.2	1	0.3	2	0.2	1	0.4	0		1	0.5	0		1	0.2	1	0.3	2	0.2
腰部脊柱管狭窄症	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
筋固縮	3	1.2	3	1.2	0		0		6	1.2	0		6	0.7	3	1.2	3	1.2	0		0		6	1.2	0		6	0.7
筋痙縮	0		1	0.4	3	1.4	0		1	0.2	3	0.9	4	0.5	0		1	0.4	2	1.0	0		1	0.2	2	0.6	3	0.4
筋緊張	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
筋攣縮	1	0.4	1	0.4	1	0.5	0		2	0.4	1	0.3	3	0.4	1	0.4	0		1	0.5	0		1	0.2	1	0.3	2	0.2
筋力低下	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
筋骨格系胸痛	0		1	0.4	1	0.5	1	0.9	1	0.2	2	0.6	3	0.4	0		0		0		0		0		0		0	
筋骨格痛	0		4	1.6	1	0.5	1	0.9	4	0.8	2	0.6	6	0.7	0		0		0		0		0		0		0	
筋骨格硬直	4	1.6	1	0.4	2	1.0	0		5	1.0	2	0.6	7	0.9	4	1.6	0		2	1.0	0		4	0.8	2	0.6	6	0.7
筋肉痛	3	1.2	1	0.4	0		1	0.9	4	0.8	1	0.3	5	0.6	1	0.4	1	0.4	0		1	0.9	2	0.4	1	0.3	3	0.4
筋炎	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
頚部痛	2	0.8	2	0.8	0		0		4	0.8	0		4	0.5	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
四肢痛	0		0		1	0.5	1	0.9	0		2	0.6	2	0.2	0		0		0		0		0		0		0	
顎痛	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1
顎関節症候群	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
腱炎	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
開口障害	0		0		1	0.5	1	0.9	0		2	0.6	2	0.2	0		0		1	0.5	1	0.9	0		2	0.6	2	0.2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0.4	1	0.4	0		0		2	0.4	0		2	0.2	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
肛門性器疣贅	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	

	ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)		ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)	
	有害事象														副作用													
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
口唇の悪性新生物、病期不明	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
メラノサイト性母斑	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
神経系障害	80	31.5	90	37.0	57	27.1	31	29.2	170	34.2	88	27.8	258	31.7	72	28.3	86	35.4	43	20.5	31	29.2	158	31.8	74	23.4	232	28.5
アカシジア	22	8.7	25	10.3	12	5.7	7	6.6	47	9.5	19	6.0	66	8.1	22	8.7	25	10.3	12	5.7	7	6.6	47	9.5	19	6.0	66	8.1
運動緩慢	0		2	0.8	0		0		2	0.4	0		2	0.2	0		2	0.8	0		0		2	0.4	0		2	0.2
手根管症候群	1	0.4	0		1	0.5	0		1	0.2	1	0.3	2	0.2	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
認知障害	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1
歯車様固縮	1	0.4	0		0		1	0.9	1	0.2	1	0.3	2	0.2	1	0.4	0		0		1	0.9	1	0.2	1	0.3	2	0.2
注意力障害	3	1.2	3	1.2	1	0.5	0		6	1.2	1	0.3	7	0.9	2	0.8	2	0.8	0		0		4	0.8	0		4	0.5
浮動性めまい	3	1.2	11	4.5	5	2.4	5	4.7	14	2.8	10	3.2	24	3.0	2	0.8	10	4.1	4	1.9	5	4.7	12	2.4	9	2.8	21	2.6
よだれ	0		2	0.8	0		0		2	0.4	0		2	0.2	0		2	0.8	0		0		2	0.4	0		2	0.2
構語障害	1	0.4	1	0.4	0		0		2	0.4	0		2	0.2	1	0.4	1	0.4	0		0		2	0.4	0		2	0.2
ジスキネジー	3	1.2	2	0.8	0		1	0.9	5	1.0	1	0.3	6	0.7	3	1.2	2	0.8	0		1	0.9	5	1.0	1	0.3	6	0.7
ジストニー	1	0.4	4	1.6	0		2	1.9	5	1.0	2	0.6	7	0.9	1	0.4	4	1.6	0		2	1.9	5	1.0	2	0.6	7	0.9
しかめ面	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1
頭痛	14	5.5	14	5.8	28	13.3	7	6.6	28	5.6	35	11.1	63	7.7	10	3.9	11	4.5	14	6.7	5	4.7	21	4.2	19	6.0	40	4.9
過眠症	2	0.8	2	0.8	1	0.5	1	0.9	4	0.8	2	0.6	6	0.7	1	0.4	2	0.8	1	0.5	1	0.9	3	0.6	2	0.6	5	0.6
感覚鈍麻	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1
運動低下	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1
嗜眠	2	0.8	1	0.4	0		0		3	0.6	0		3	0.4	1	0.4	1	0.4	0		0		2	0.4	0		2	0.2
記憶障害	1	0.4	2	0.8	2	1.0	0		3	0.6	2	0.6	5	0.6	1	0.4	2	0.8	2	1.0	0		3	0.6	2	0.6	5	0.6
片頭痛	2	0.8	0		0		1	0.9	2	0.4	1	0.3	3	0.4	1	0.4	0		0		1	0.9	1	0.2	1	0.3	2	0.2

	ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)		ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)	
	有害事象														副作用													
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
不随意性筋収縮	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
パーキンソニズム	16	6.3	16	6.6	7	3.3	4	3.8	32	6.4	11	3.5	43	5.3	16	6.3	16	6.6	7	3.3	4	3.8	32	6.4	11	3.5	43	5.3
下肢静止不能症候群	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
鎮静	11	4.3	8	3.3	1	0.5	4	3.8	19	3.8	5	1.6	24	3.0	11	4.3	8	3.3	1	0.5	2	1.9	19	3.8	3	0.9	22	2.7
傾眠	11	4.3	17	7.0	7	3.3	2	1.9	28	5.6	9	2.8	37	4.6	8	3.1	16	6.6	7	3.3	2	1.9	24	4.8	9	2.8	33	4.1
失神	0		2	0.8	0		0		2	0.4	0		2	0.2	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
遅発性ジスキネジー	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
緊張性頭痛	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
振戦	17	6.7	14	5.8	3	1.4	4	3.8	31	6.2	7	2.2	38	4.7	17	6.7	13	5.3	3	1.4	4	3.8	30	6.0	7	2.2	37	4.6
精神障害	56	22.0	59	24.3	32	15.2	15	14.2	115	23.1	47	14.9	162	19.9	32	12.6	35	14.4	23	11.0	10	9.4	67	13.5	33	10.4	100	12.3
異常な夢	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
攻撃性	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
激越	1	0.4	2	0.8	0		2	1.9	3	0.6	2	0.6	5	0.6	0		2	0.8	0		2	1.9	2	0.4	2	0.6	4	0.5
広場恐怖症	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
アルコール乱用	0		2	0.8	0		0		2	0.4	0		2	0.2	0		0		0		0		0		0		0	
アルコール症	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
無オルガズム症	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
不安	17	6.7	16	6.6	12	5.7	2	1.9	33	6.6	14	4.4	47	5.8	10	3.9	9	3.7	7	3.3	2	1.9	19	3.8	9	2.8	28	3.4
無感情	1	0.4	1	0.4	1	0.5	0		2	0.4	1	0.3	3	0.4	1	0.4	1	0.4	1	0.5	0		2	0.4	1	0.3	3	0.4
注意欠陥多動性障害	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
双極１型障害	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
情動鈍麻	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
精神緩慢	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1

	ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)		ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)	
	有害事象														副作用													
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
歯ぎしり	0		1	0.4	0		1	0.9	1	0.2	1	0.3	2	0.2	0		1	0.4	0		1	0.9	1	0.2	1	0.3	2	0.2
自殺既遂	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
錯乱状態	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
興味の減少	1	0.4	0		1	0.5	0		1	0.2	1	0.3	2	0.2	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1
抑うつ気分	3	1.2	0		1	0.5	0		3	0.6	1	0.3	4	0.5	0		0		0		0		0		0		0	
うつ病	12	4.7	17	7.0	6	2.9	2	1.9	29	5.8	8	2.5	37	4.6	5	2.0	9	3.7	4	1.9	2	1.9	14	2.8	6	1.9	20	2.5
希死念慮を有するうつ病	0		2	0.8	0		0		2	0.4	0		2	0.2	0		2	0.8	0		0		2	0.4	0		2	0.2
抑うつ症状	1	0.4	0		1	0.5	0		1	0.2	1	0.3	2	0.2	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1
薬物乱用	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
高揚状態	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
自己否定気分	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
幻視	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
軽躁	1	0.4	1	0.4	0		0		2	0.4	0		2	0.2	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
初期不眠症	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
不眠症	18	7.1	14	5.8	12	5.7	8	7.5	32	6.4	20	6.3	52	6.4	9	3.5	8	3.3	7	3.3	6	5.7	17	3.4	13	4.1	30	3.7
リビドー減退	2	0.8	2	0.8	1	0.5	0		4	0.8	1	0.3	5	0.6	2	0.8	1	0.4	1	0.5	0		3	0.6	1	0.3	4	0.5
リビドー亢進	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1
リビド消失	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
大うつ病	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
躁病	2	0.8	1	0.4	0		0		3	0.6	0		3	0.4	2	0.8	1	0.4	0		0		3	0.6	0		3	0.4
中期不眠症	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
気分変化	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1

	ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)		ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)	
	有害事象														副作用													
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
悪夢	0		0		1	0.5	1	0.9	0		2	0.6	2	0.2	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1
パニック発作	0		2	0.8	0		1	0.9	2	0.4	1	0.3	3	0.4	0		2	0.8	0		0		2	0.4	0		2	0.2
精神運動制止遅滞	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
落ち着きのなさ	4	1.6	7	2.9	4	1.9	1	0.9	11	2.2	5	1.6	16	2.0	3	1.2	7	2.9	4	1.9	1	0.9	10	2.0	5	1.6	15	1.8
睡眠障害	1	0.4	1	0.4	0		0		2	0.4	0		2	0.2	1	0.4	1	0.4	0		0		2	0.4	0		2	0.2
自殺念慮	4	1.6	0		1	0.5	0		4	0.8	1	0.3	5	0.6	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
自殺企図	0		1	0.4	1	0.5	0		1	0.2	1	0.3	2	0.2	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
精神活動過多	0		2	0.8	0		0		2	0.4	0		2	0.2	0		2	0.8	0		0		2	0.4	0		2	0.2
緊張	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
腎および尿路障害	3	1.2	7	2.9	2	1.0	2	1.9	10	2.0	4	1.3	14	1.7	3	1.2	2	0.8	0		1	0.9	5	1.0	1	0.3	6	0.7
尿路結石	1	0.4	0		0		1	0.9	1	0.2	1	0.3	2	0.2	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
排尿困難	0		3	1.2	0		1	0.9	3	0.6	1	0.3	4	0.5	0		1	0.4	0		1	0.9	1	0.2	1	0.3	2	0.2
血尿	1	0.4	1	0.4	1	0.5	0		2	0.4	1	0.3	3	0.4	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
緊張性膀胱	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
腎結石症	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
多尿	2	0.8	2	0.8	0		0		4	0.8	0		4	0.5	2	0.8	1	0.4	0		0		3	0.6	0		3	0.4
生殖系および乳房障害	4	1.6	7	2.9	1	0.5	0		11	2.2	1	0.3	12	1.5	3	1.2	6	2.5	0		0		9	1.8	0		9	1.1
無月経	2	0.8	2	0.8	0		0		4	0.8	0		4	0.5	2	0.8	2	0.8	0		0		4	0.8	0		4	0.5
射精遅延	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
勃起不全	1	0.4	2	0.8	0		0		3	0.6	0		3	0.4	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
月経過多	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
不規則月経	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
不正子宮出血	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1

	ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)		ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)	
	有害事象														副作用													
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
逆行性射精症	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	2.8	7	2.9	10	4.8	3	2.8	14	2.8	13	4.1	27	3.3	0		1	0.4	1	0.5	1	0.9	1	0.2	2	0.6	3	0.4
喘息	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
喘息クリーゼ	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
咳嗽	3	1.2	4	1.6	6	2.9	1	0.9	7	1.4	7	2.2	14	1.7	0		0		0		0		0		0		0	
呼吸困難	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1
鼻出血	0		0		2	1.0	1	0.9	0		3	0.9	3	0.4	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1
鼻閉	1	0.4	1	0.4	0		0		2	0.4	0		2	0.2	0		0		0		0		0		0		0	
口腔咽頭痛	2	0.8	1	0.4	1	0.5	1	0.9	3	0.6	2	0.6	5	0.6	0		0		0		0		0		0		0	
気道うっ血	1	0.4	0		1	0.5	0		1	0.2	1	0.3	2	0.2	0		0		0		0		0		0		0	
鼻漏	1	0.4	0		1	0.5	0		1	0.2	1	0.3	2	0.2	0		0		0		0		0		0		0	
副鼻腔うっ血	0		1	0.4	1	0.5	0		1	0.2	1	0.3	2	0.2	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
くしゃみ	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	6	2.4	13	5.3	9	4.3	7	6.6	19	3.8	16	5.1	35	4.3	3	1.2	8	3.3	4	1.9	7	6.6	11	2.2	11	3.5	22	2.7
ざ瘡	1	0.4	1	0.4	1	0.5	0		2	0.4	1	0.3	3	0.4	1	0.4	1	0.4	1	0.5	0		2	0.4	1	0.3	3	0.4
脱毛症	0		5	2.1	0		1	0.9	5	1.0	1	0.3	6	0.7	0		3	1.2	0		1	0.9	3	0.6	1	0.3	4	0.5
アレルギー性皮膚炎	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
薬疹	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
湿疹	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1
紅斑	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
毛質異常	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
多汗症	0		1	0.4	0		3	2.8	1	0.2	3	0.9	4	0.5	0		1	0.4	0		3	2.8	1	0.2	3	0.9	4	0.5

	ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)		ADJ-LUR (N=254)		ADJ-PBO (N=243)		MONO-LUR (N=210)		MONO-PBO (N=106)		ADJ-ALL (N=497)		MONO-ALL (N=316)		ALL-EXT (N=813)	
	有害事象														副作用													
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
光線過敏性反応	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1
そう痒症	3	1.2	0		0		0		3	0.6	0		3	0.4	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1
乾癬	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
発疹	0		4	1.6	2	1.0	1	0.9	4	0.8	3	0.9	7	0.9	0		2	0.8	0		1	0.9	2	0.4	1	0.3	3	0.4
全身性皮疹	0		0		1	0.5	0		0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
そう痒性皮疹	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
酒さ	1	0.4	0		0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
脂漏性皮膚炎	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
皮膚異常臭	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1
顔面腫脹	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
蕁麻疹	0		0		2	1.0	0		0		2	0.6	2	0.2	0		0		2	1.0	0		0		2	0.6	2	0.2
社会環境	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
死別	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
血管障害	1	0.4	5	2.1	1	0.5	5	4.7	6	1.2	6	1.9	12	1.5	0		3	1.2	0		2	1.9	3	0.6	2	0.6	5	0.6
本態性高血圧症	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
潮紅	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
ほてり	1	0.4	0		0		1	0.9	1	0.2	1	0.3	2	0.2	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1
高血圧	0		1	0.4	1	0.5	3	2.8	1	0.2	4	1.3	5	0.6	0		1	0.4	0		1	0.9	1	0.2	1	0.3	2	0.2
低血圧	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1
起立性高血圧	0		0		0		1	0.9	0		1	0.3	1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	
静脈不全	0		1	0.4	0		0		1	0.2	0		1	0.1	0		0		0		0		0		0		0	

Abbreviations: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first open-label dose and within 7 days (within 14 days for SAEs and

deaths) after treatment discontinuation.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population.
Subjects may be counted in more than one category if they had separate Preferred Terms with different maximum relationships.
Subjects are classified by their maximum relationship per SOC and Preferred Term in each category.
Related = ('Possibly Related', 'Probably Related', 'Related'). Not Related = ('Unrelated', 'Unlikely to be Related').
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 Data: Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.6

70.4.2 死亡、重篤な有害事象

死亡

本治験で死亡が 2 名報告され、内訳は Adj-All 群（交通事故）1 名及び Mono-All 群 1 名（42 日のプラセボ投与後非盲検でルラシドンを投与後 1 日目に自殺既遂）であった。いずれの死亡も、治験薬と関連なしと判断された。

重篤な有害事象

表 2.7.6. 70-6　重篤な有害事象（Safety population）

Treatment = ADJ-LUR										
Subject Number	Country/ Gender/ Race/Age	TATE	Reported Term/System Organ Class/ Preferred Term	Study Day Start†/Study Day Stop	Duration of AE (Days)#	Relative Day of Discontin-uation‡	Severity/ Drug Relation-ship	Action Taken/ Outcome	Frequency	Concomitant Therapy Introduced
[redacted]	IND/M/A/2[redacted]	60	Road traffic accident/ 傷害、中毒および処置合併症/ 交通事故	12/12	1	11	Severe/ UN	PD/ FT	One episode	No
[redacted]	FRA/F/W/3[redacted]	100	Suicidal risk/ 精神障害/ 自殺念慮	22/30	9	23	Severe/ PS	PD/ RD	Continuous	No
[redacted]	COL/F/O/3[redacted]	80	Depressive episode with pychotic symtoms/ 精神障害/ 大うつ病	111/	-	106	Moderate / RT	PD/ NR	Continuous	No
[redacted]	COL/F/O/2[redacted]	60	Maniac episode without psychotic symtoms/ 精神障害/ 躁病	73/100	28	83	Moderate / PS	PD/ RD	Continuous	Yes
[redacted]	CZE/M/W/3[redacted]	20	Depressive episode/ 精神障害/ うつ病	143/163	21	183	Moderate / PS	DI/ RD	Continuous	No
[redacted]	CZE/M/W/5[redacted]	60	Mania, hospitalization/ 精神障害/ 躁病	30/	-	29	Severe/ PB	PD/ NR	Continuous	Yes
[redacted]	USA/M/W/4[redacted]	80	Cancer on left lower bottom lip.(unknown)/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）/口唇の悪性新生物、病期不明	175/	-	182	Moderate / UN	NO/ NR	Continuous	No

Treatment = ADJ-PBO										
[redacted]	IND/M/A/4[redacted]	60	Suicidal Attempt/ 精神障害/ 自殺企図	3/3	1	6	Moderate / PS	PD/RD	One episode	Yes
[redacted]	IND/M/A/4[redacted]	80	Depression/ 精神障害/ うつ病	182/192	11	181	Moderate / UN	NO/RS	Continuous	Yes
[redacted]	UKR/F/W/4[redacted]	60	EXACERBATION OF BIPOLAR DISORDER(DEPRESSIVE SYMTOMS)/一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行	27/	-	26	Moderate / UN	PD/NR	Continuous	Yes
[redacted]	UKR/M/W/3[redacted]	60	Fracture of the left hand/ 傷害、中毒および処置合併症/ 手骨折	28/57	30	182	Mild/ UN	NO/ RD	One episode	Yes
[redacted]	ROU/F/W/4[redacted]	60	Depressive episode relapse/ 精神障害/ うつ病	127/149	23	188	Moderate / PB	DI/ RD	Continuous	No
[redacted]	LTH/F/W/5[redacted]	60	Left radius head fracture/ 傷害、中毒および処置合併症/ 橈骨骨折	4/58	55	187	Moderate / UL	NO/ RD	Continuous	No
		40	Acute allergy (unknown cause)/ 免疫系障害/ 過敏症	33/36	4	187	Severe/ UL	TD/ RD	Continuous	Yes
[redacted]	COL/M/O/4[redacted]	60	Exacerbation depression/ 精神障害/ うつ病	28/	-	27	Moderate / PS	PD/ NR	One episode	Yes
[redacted]	CZE/M/W/4[redacted]	60	Depression with suicidal activity/ 精神障害/ 希死念慮を有するうつ病	87/112	26	183	Severe/ PB	NO/ RD	One episode	No
[redacted]	USA/F/W/2[redacted]	40	Worsening of Depresion with Suicidal Ideation Plan and Intent/ 精神障害/ 希死念慮を有するうつ病	73/78	6	72	Severe/ PS	PD/ RD	One episode	Yes
[redacted]	USA/F/W/2[redacted]	-	Worsening of Depression leading to overdose/ 精神障害/ うつ病	93/97	5	80	Severe/ PS	NO/ RD	One episode	Yes

Treatment = MONO-LUR										
[redacted]	USA/F/ W/2[redacted]	60	Acute appendicitis/ 感染症および寄生虫症/ 虫垂炎	78/78	1	187	Severe/ UN	NO/ RD	One episode	Yes
[redacted]	IND/M/A/3[redacted]	60	Lumbar Canal stenosis/筋骨格系および結合組織障害/ 腰部脊柱管狭窄症	9/26	18	18	Moderate / UL	PD/ RD	Intermittent	No
[redacted]	RUS/F/W/5[redacted]	60	Bipolar I Disorder, Depressive episode/ 精神障害/ うつ病	109/	-	107	Severe/ RL	PD/ NR	One episode	Yes
[redacted]	ZAF/F/W/4[redacted]	60	Suicide Attempt/ 精神障害/ 自殺企図	100/102	3	182	Moderate / UN	NO/ RD	One episode	No
[redacted]	CZE/M/W/5[redacted]	80	Separation of greater tuberosity of humerus, left side/ 傷害、中毒および処置合併症/ 上腕骨骨折	139/181	43	181	Mild/ UL	NO/ RD	Continuous	Yes
Treatment = MONO-PBO										
[redacted]	USA/M/W/5[redacted]	20	Pancreatitis secondary to gallstones obstructing pancreatitic duct/ 胃腸障害/ 膵炎	148/171	24	154	Severe/ UN	PD/ RD	Continuous	Yes
[redacted]	IND/M/A/2[redacted]	60	Hang him self from Tree(Completed Suicide)/ 精神障害/ 自殺既遂	8/8	1	1	Severe/ UN	PD/ FT	One episode	No

Note: † Study Day Start = ((Date Started - study drug start date) + 1);
AE Duration = ((Date Stopped - Date Started) + 1);
‡ Study Day Last Dose = ((study drug stop date - study drug start date) + 1).

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. Ethnicity: H = Hispanic or Latino; NH = Not Hispanic or Latino. Gender: M = Male; F = Female.

Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first open-label dose and within 7 days (within 14 days for SAEs and deaths) after treatment discontinuation.

Adverse events are coded using MedDRA version 14.1.

TATE = treatment at time of event (through 7 days post treatment): 20 = Lurasidone 20 mg/day; 40 = Lurasidone 40 mg/day; 60 = Lurasidone 60 mg/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: COL = Colombia, CZE = Czech Republic, IND = India, LTH = Lithuania, UKR = Ukraine, USA = United States of America, FRA=France, ROU=Romania, RUS=Russian Federation, ZAF= South Africa

Source Data: Table 14.3.2.2

重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象の詳細を 2.7.6 別添に示した。

71. 国内 P3（PERSIST）試験（BP-P3-J296）

評価資料 5.3.5.1.05-B

71.1 概要

治験の標題：

双極 I 型障害患者の再発抑制を目的としたリチウム又は divalproex 併用下のルラシドンの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：

14 ヵ国 95 実施医療期間（米国、アルゼンチン、オーストラリア、ブルガリア、チリ、クロアチア、チェコ共和国、フランス、ハンガリー、日本、ポーランド、ロシア、セルビア、スロバキア）

開発の相：

第 3 相

治験の目的：

主要目的：以下の基準で定義される気分エピソードが、（二重盲検期ベースラインから）再発するまでの期間とした。

1) 躁病、混合性躁病、軽躁病又はうつ病のエピソードが、精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版改訂版（DSM-IV-TR）の診断基準を満たす。
2) 躁病、混合性躁病、軽躁病又はうつ病の症状に対して、抗精神病薬（治験薬を除く）、抗うつ薬、気分安定薬（リチウム及び divalproex を除く）、抗不安薬又はベンゾジアゼピン系薬剤（不安、激越及び不眠に対しては規定を上回る用量）による治療介入が必要。
3) 双極性障害の気分エピソードのため精神科に入院。
4) 10 日以内の連続した 2 回の評価で Young Mania Rating Scale（YMRS）又は Montgomery-Asberg Depression Rating Scale （MADRS）合計スコアが 18 以上、又は Clinical Global Impression Bipolar Version, Severity of Illness（CGI-BP-S）スコアが 4 以上。
5) 気分エピソード発現のため本治験を中止（治験責任医師の判断による）。

気分エピソードの基準に合致した被験者はすべて本治験を中止した。

副次目的：

- 理由を問わない中止までの期間。
- 躁病、混合性躁病、軽躁病又はうつ病のエピソード再発までの期間。
- 躁病、混合性躁病、軽躁病又はうつ病のエピソードを再発した被験者の割合。
- 二重盲検期（非盲検[OL]期の最終 visit）から endpoint までの CGI-BP-S スコア（overall, depression, mania）、YMRS 合計スコア、MADRS 合計スコア、Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report（QIDS-SR_{16}）合計スコア及び Positive and Negative Syndrome Scale Positive Subscale（PANSS-P）スコアにより評価する全般重症

度の変化量。

- Sheehan Disability Scale（SDS）合計スコア及び SDS 下位尺度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）。
- 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。
- Pittsburgh Insomnia Rating Scale（PIRS-2）の評価尺度により評価する睡眠の質。
- 健康状態に関する評価項目:Health Services Utilization Questionnaire（HSUQ）及び SF-12 Health Survey（SF-12）により評価。
- Medication Satisfaction Questionnaire（MSQ）。
- Intent-to-attend（ITA）による評価。

安全性の目的：

本治験の安全性の評価に以下の項目を含め、ルラシドン（20～80 mg/日の漸増漸減投与）の作用を評価する。

- 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）に基づく評価。
- 診察結果。
- 体重、臨床検査値、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。

治験方法：

本治験は非盲検の安定化期間（最長 20 週）と 28 週の二重盲検ランダム化投与中止期間からなる。両期間とも、ルラシドン（20～80 mg/日）及び気分安定薬（リチウム又は divalproex）は漸増漸減投与とした。

本治験は、二重盲検期に治験実施計画書で規定した気分エピソードの再発が約 120 件起こるまで継続することとした。治験依頼者は、盲検下で二重盲検期に発現した気分エピソード（再発）の総数を追跡した。最終的に、組入れた 965 名のうち、二重盲検期に 112 名が気分エピソードを再発した。治験依頼者が治験終了を宣言した時点で、治験に参加中の被験者が全員、別途実施される 3 ヵ月間の非盲検継続長期試験（D1050308）に参加可能であった。

スクリーニング／ウォッシュアウト期：

3～14 日間のスクリーニング／ウォッシュアウト期（フルオキセチン投与を受けた被験者では 28 日間）に適格性を評価した。リチウム及び divalproex 以外の向精神薬を投与されていた場合は、添付文書に記載の推奨事項及び通常の医療行為に適合する方法で漸減した。ウォッシュアウト期の来院頻度は、個別に治験責任医師が判断した。

すべての観察・検査・評価を実施するため、必要であれば最長 7 日間までの入院が可であった。ただし、事前にメディカルモニターの了解を得ることとした。スクリーニングの結果が不適格の場合でも治験責任医師が適切と判断した場合には、2 回まで再スクリーニン

グ可能であった。再度スクリーニングを受けた被験者はスクリーニングを受けるたびに固有の被験者番号を付与され、別の被験者には再使用しないようにした。

非盲検期：

組入れ基準に適合すると、Visit 2（非盲検期ベースライン）の夜から、非盲検でルラシドン（20～80 mg/日）とリチウム又は divalproex（これらの気分安定薬を現在服用していない場合）の併用投与を開始した。被験者がこれまでリチウム又は divalproex を服用したことがない場合、治験責任医師がどの気分安定薬を使用して開始するのが適切かを判断した。

ルラシドンは、Day 1～3 に 20 mg/日、Day 4～7 に 40 mg/日を投与し、それ以降は漸増漸減投与（20～80 mg/日）とした。Day 8 以降用量調節が必要な場合、有効性及び忍容性の最適化を目的として治験責任医師の判断に基づき、1 週間間隔で 1 段階（± 20 mg/日）ずつ増減してよいこととした。ただし、忍容性の理由により減量する場合は、1 週間以内の減量及び一度に 2 段階以上の減量（一度に最大 2 段階まで）を可とした。

リチウム及び divalproex は、トラフ血清中濃度をそれぞれ、0.4～1.2 mEq/L 及び 50～125 µg/mL の範囲内に維持するように投与された。

リチウム又は divalproex は使用国で承認済みの製剤（持続放出製剤及び徐放製剤を含む）を薬局又は同等の許可を受けた小売業者による供給を可とした（オロチン酸リチウム及びバルプロ酸マグネシウムを除く）。

被験者は症状が安定し維持されるまで最大 20 週間非盲検期に留まることとした。症状の安定は「YMRS 及び MADRS 合計スコアが 12 週間以上連続で 12 以下」と定義した。ただし、ランダム化の直前 4 週間は 12 以下を必須とするが、それ以外の期間では 2 回まで YMRS 合計スコアは 13、MADRS 合計スコアは 14 までを許容範囲として認めた。

症状の安定が予想される期間内に 3 回以上上記許容範囲を上回った場合、安定期の週をカウントし直すものとした（20 週の非盲検期内に、安定化に必要な 12 週以上が十分確保できる場合）。12 週以上の安定を達成するのに十分な時間がない場合、被験者は本治験を中止とした。

Visit 7 までにあるいは Visit 7 時点で症状が安定化できなかった場合は投与を中止し、治験責任医師の判断により適切な治療を継続した。

二重盲検期：

非盲検期に症状が安定した被験者は二重盲検期（最長 28 週間）のベースライン時に、ルラシドン群又はプラセボ群（識別不能なプラセボを使用）にランダム化された（1:1）（両群ともリチウム又は divalproex と併用投与）。ルラシドン群の被験者は、非盲検期の最終用量を維持して二重盲検期（Visit 13）に入った。プラセボ群にランダム化された被験者は、ルラシドンの投与を中止した。その後、治験責任医師の判断に基づき必要に応じて用量の調節を行い、1 週間間隔で、1 段階（± 20 mg）ずつ増減した。

層別ランダム化を二重盲検期のベースライン時に実施した。層別化には Interactive Voice Response System を使用して、気分安定薬投与（リチウム又は divalproex）に関連する 2 群間のバランスを確保した。

気分エピソードを発現した被験者（YMRS 若しくは MADRS 合計スコアが 18 以上、又は CGI-BP-S が 4 以上）は、10 日間以内に規定外の visit に来院するか本治験を中止した。10 日間以内に連続する 2 回の visit で YMRS 若しくは MADRS 合計スコアが 18 以上、又は CGI-BP-S が 4 以上となった被験者は、本治験を中止した。二重盲検期に発現した気分エピソードが約 120 件に至るまで治験を継続するものとした。

本治験の二重盲検期を終了したか、二重盲検期に治験実施計画書で規定した気分エピソードを再発した被験者は、3 ヵ月間の非盲検継続長期試験（D1050308）に参加可能とした。

事後観察：

本治験を完了した被験者全員及び本治験を早期に中止した被験者が治験中止後の有害事象の評価を行うため、治験薬の最終投与を受けてから約 7（± 2）日後に、事後観察 visit を完了した。この visit では、バイタルサイン、体重、運動機能障害評価尺度（SAS/BARS/AIMS）、併用薬及び有害事象を評価に含めた。被験者が引き続き継続長期試験（D1050308）に参加する場合、事後観察 visit は不要とした。

事後観察 visit 後又は治験の中止時は、治験責任医師の判断により被験者は治療を継続した。

前治療及び併用薬：

全治験期間を通じて、CYP3A4 の強力な誘導薬及び阻害薬の使用を禁止した。また、漢方薬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（例：精神療法の新たなコース）の使用を禁止した。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本治験を通じて継続可であった。

治験中のどの時点でも、被験者が摂取又は被験者に投与したすべての薬剤又は非薬物療法について eCRF に記録した。記録内容については、名称、投与経路、1 日当たりの総用量、単位、頻度、投与開始日/中止日、適応、治験薬の最終用量に関連して投与を開始したかどうかなどを入力した。

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、スクリーニング/ウォッシュアウト期間に耐えられる限り適宜漸減して中止した。ただし、ロラゼパム、テマゼパム、エスゾピクロン、ザレプロン、ゾルピデム及びゾルピデム CR は使用可であった。これらの薬剤が入手できない場合に代替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。フルオキセチン又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、非盲検期ベースラインの少なくとも 28 日前までに中止した。抗精神病薬のデポ剤は非盲検期ベースラインの少なくとも 1 ヵ月前までに 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、非盲検期ベースラインの 14 日以上前までに中止した。上記薬剤以外の向精神薬（本項で記載された薬剤は除く）を投与されていた場合は、漢方薬（例：イチョウの葉、カバカバ、セイヨウオトギリソウ）を含め、スクリーニング/ウォッシュアウト期間に耐えられる限り

適宜漸減して中止した。

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、使用可であった。安定した高血圧に対するβ遮断薬は、治験期間を通じて使用可であった。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（14 日間以内）の使用は、チトクロム P-450 酵素（CYP）3A4 阻害薬又は誘導薬若しくは QTc を持続的に延長させる薬剤を除いて許容した。

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可とした。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）を必要に応じて使用可とした。運動機能障害に対する薬剤は予防目的では使用しなかった。

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。規定の薬剤が入手できない地域で類似薬を同等の用量で使用することについては、手順書の記載に従うか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、エスゾピクロン、ザレプロン、ゾルピデム及びゾルピデム CR は、以下の制限付きで治験責任医師の判断により使用可であった。ロラゼパムは治療を要する不安・激越の症状に対して 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（又は同等のベンゾジアゼピン系薬剤）は、治験責任医師の判断に従って頓用で慎重に使用した。ゾルピデム（10 mg/日以下）、ゾルピデム CR（12.5 mg/日以下）、エスゾピクロン（3 mg/日以下）、ザレプロン（20 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、規定の有効性評価の前 8 時間以内の使用を禁止した。また、規定の有効性評価前に使用した薬剤の最終用量については、摂取日時を visit ごとに記録した。

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、ゾルピデムなどの薬剤が入手できない地域で類似薬を同等の用量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か、手順書に従って使用することとした。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して使用可であった。

1 つ以上の併用禁止薬［抗精神病薬（ルラシドン以外）、気分安定薬（リチウム及び divalproex 以外）、抗うつ剤又は抗不安薬（ロラゼパム又は上記で規定した制限と同等）］を必要とした被験者は除外又は治験を中止した。ただし、これらの禁止薬は、投与中止の直