前であれば使用可とし、治験実施計画書からの逸脱には含めなかった。

被験者がリストにない治療薬を提示したり、メディカルモニターに分かりやすい説明を求めた場合、治験実施計画書の別添資料 3 及び 4 が包括的ではないことから、治験責任医師が医学的に判断した。

被験者数（計画時及び解析時）：

二重盲検期終了時点（Week 28）でエピソードの発現があったルラシドン群の被験者の割合とプラセボ群の被験者の割合の差を 15%とし、検出力を 90%、有意水準を両側 5%として指数型最尤推定法を使用して生存曲線の同等性について検定したところ、必要なエピソードは 120 件となった。二重盲検期終了時点（Week 28）におけるエピソード再発以外の理由による脱落率を 20%と仮定すると、再発件数が 120 件となるランダム化に必要な被験者数は 1 群 225 名（合計 450 名）となった。450 名をランダム化するには、非盲検期で治療を要する被験者数が 1125 名（ランダム化する被験者数×2.5）、スクリーニングする必要がある被験者数が 2250 名（非盲検期の被験者数×2）となった。

1412 名の被験者それぞれから同意書を取得し、本治験に参加のためスクリーニング検査を受け、447 名（31.7%）が不適格と判断された。非盲検期に組入れた 965 名のうち、962 名が少なくとも 1 回治験薬を投与され、503 名（52.1%）が非盲検期の試験を完了した。496 名がランダム化後治験薬を投与され、246 名が 1 日 1 回ルラシドンを、250 名が 1 日 1 回プラセボを投与された。496 名を有効性の解析［Intent-to-Treat（ITT）population］、496 名を二重盲検期の安全性の解析（二重盲検安全性解析対象集団）に含めた。962 名を非盲検期の安全性の解析（非盲検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／非盲検期の選択基準：

1) 文書による同意が得られ、治験実施計画書を遵守する意思があり、遵守が可能であると治験責任医師が判断した患者
2) 18 歳以上の双極 I 型障害患者で、直近に躁病エピソード、混合性躁病エピソード、軽躁病エピソード又はうつ病エピソードがあり、急速交代型の疾患経過（過去 12 ヵ月に気分障害エピソードが 4 回以上 8 回未満）及び／又は精神病性の特徴（DSM-IV-TR 基準で診断され SCID-CT で確定されたもの）を伴う又は伴わない患者
3) 過去 2 年間に躁病、混合性、又はうつ病のエピソードを 1 回以上発現した患者。信頼できる情報提供者（家族、介護者、治療にあたる医療従事者など）からこの病歴を確認することを強く推奨する。
4) 現在大うつ病エピソードを発現している場合には、その期間が 12 ヵ月未満であること
5) スクリーニング時及び非盲検期のベースライン時の YMRS 又は MADRS の合計スコアが、リチウム又はバルプロ酸を服用中の場合 14 以上、リチウム又はバルプロ酸を服用中でない場合 18 以上の患者
6) スクリーニング時にリチウム又はバルプロ酸が投与されていなかった患者は、本治験

期間中にリチウム又はバルプロ酸の服用を開始する意思があること。

7) 妊娠中（スクリーニング時の血清妊娠検査で陰性であること）又は授乳中でなく、規定されている試験期間中に妊娠の予定がない患者
8) 妊娠する可能性のある女性は、試験期間中及びルラシドン最終投与後 30 日間、性行為を行わないもしくは十分で確実な避妊に同意しなければならない。患者は治験責任医師の判断に基づき、この要件を厳守する。
9) 十分な避妊法とは、二重遮断法（コンドームと殺精子剤又は殺精子剤付きペッサリーなど）又はホルモン避妊薬の継続的使用である。使用可能なホルモン避妊薬には a）スクリーニング前 90 日以内に埋め込んだ避妊インプラント（Norplant など）、b）スクリーニング前 14 日以内に注射した避妊注射剤（酢酸メドロキシプロゲステロン注射剤など）又は c）使用法のとおりにスクリーニング前 30 日以上にわたり服用した経口避妊薬が含まれる。
10) 妊娠する可能性のない患者、すなわち避妊手術又は卵管結紮術を受けているもしくは閉経後（無月経が 1 年以上又は無月経が 6～12 ヵ月で臨床検査によって測定した卵胞刺激ホルモン濃度が閉経後の範囲と定義）の患者は性行為をしない又は十分な避妊の必要はない。
11) 病歴、診察、及び臨床検査で健康状態が良好な患者
12) 以下の薬剤の併用が必要な患者は、規定の期間中用量が安定している場合には組み入れることができる：1）経口用の血糖降下薬及び抗高血圧薬（スクリーニング前 30 日以上にわたり安定していること）、2）甲状腺ホルモン補充薬（スクリーニング前 90 日以上にわたり安定していること）

スクリーニング／非盲検期の除外基準：

1) 双極 I 型障害以外に I 軸疾患又は II 軸疾患と診断されており、それがスクリーニング前 3 ヵ月以内の治療の主な焦点であった患者
2) 超急速交代型（過去 12 ヵ月間に 8 回以上気分エピソードが発現）の患者
3) C-SSRS の「自殺念慮」item 4 又は item 5 に「あり」と答えた患者（評価時点）
4) 治験責任医師と United BioSource Corporation（ボストン）との間で（Bipolarity Index に基づく）診断上の合意に達することができなかった患者
5) 現在のエピソードの期間中に抗うつ薬、抗精神病薬、リチウム又はバルプロ酸による適切な治療を 3 回以上試みたがそれに反応を示さなかった患者
6) 非盲検期のベースラインの前 3 日以内に抗うつ薬の投与を受けた患者（フルオキセチンは 28 日以内、モノアミンオキシダーゼ［MAO］阻害剤は 14 日以内）、又は 120 日以内にクロザピンの投与を受けた患者。その他すべての薬剤（リチウム、バルプロ酸、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 を除く）は 3 日間以上のウォッシュアウトが必要である（ロラゼパム、テマゼパム又はゾルピデムの投与制限はプロトコール参照）。神経遮断薬のデポ剤は、非盲検期のベースラインよりも 1 サイクル以上（最低 1 ヵ月以上）前に中止していなければ

ならない。

7) 不安定狭心症、うっ血性心不全（コントロールされていない）、中枢神経系（CNS）感染など臨床的に意義のある神経学的、内分泌系疾患（1 型糖尿病を含む）、肝疾患、腎疾患、血液疾患、呼吸器疾患、心血管系疾患、消化器系疾患及び／又は泌尿器障害を有する患者。これらの疾患では試験参加が被験者にとってリスクとなる可能性及び試験結果に影響を与える可能性がある。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）血清反応が陽性の（又は陽性の既往がある）患者も除外する。
8) 臨床評価又は臨床検査で急性肝炎、臨床的に意義のある慢性肝炎、もしくは臨床的に意義のある肝機能障害が認められた患者（臨床検査についてはスクリーニング時の値を用いる）。胃腸管手術の既往があるか、又は薬物の吸収、分布、代謝又は排泄の妨げとなり得るその他の病態を有する患者。黄斑疾患又は網膜色素の疾患の既往を有する患者。
9) 同意説明文書への署名前 5 年以内に悪性腫瘍を有していた患者（適切な治療を行った基底細胞癌、扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌を除く）。罹患期間を問わず下垂体腫瘍を有する患者は除外する。
10) 腫瘍、炎症、活動性の発作性疾患、血管疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病その他の認知症、重症筋無力症、又は他の変性疾患のような CNS の慢性の器質性疾患が認められる患者。加えて、精神遅滞の既往、又は重篤な頭部損傷に起因する神経学的症状の持続がみられないこと。熱性発作、薬物誘発性発作又はアルコール離脱発作の既往は除外の対象とはならない。
11) 神経遮断薬悪性症候群（NMS）の既往を有する患者
12) 重度の遅発性ジスキネジア、重度のジストニア、その他の重度の運動障害が認められる患者。重症度は治験責任医師が判断する。
13) 自殺、自傷、他傷、物損の差し迫った危険性があると治験責任医師が判断した患者
14) スクリーニング前 3 ヵ月以内にアルコール乱用もしくは物質乱用（DSM-IV-TR 基準）がみられた患者、又はスクリーニング前 12 ヵ月以内にアルコール依存もしくは物質依存（DSM-IV-TR 基準）がみられた患者。カフェイン又はニコチンの乱用／依存は例外とする。
15) スクリーニング時に乱用性薬物の検査が陽性であった患者。 カンナビノイド類（テトラヒドロカンナビノール）の検査が陽性であった患者については、本治験期間中に大麻を控える能力があるかどうかを治験責任医師が評価する。本治験への登録を検討がするにあたってはこの情報についてメディカルモニターと相談する。
16) 1 型糖尿病又はインスリン依存性糖尿病と診断された患者は除外する。2 型糖尿病患者は、スクリーニング時に以下の条件がすべて満たされていれば適格とする。
    - スクリーニング時の随時血糖値が 200 mg/dL（11.1 mmol/L）未満
    - ヘモグロビン A1c（HbA_{1c}）が 7.5%（NGSP）以下
    - 経口抗糖尿病薬による治療を現在受けている場合は、スクリーニング前 30 日以上に

わたり用量が安定していること。このような薬剤は臨床的必要性に応じて本治験期間中に調節又は中止が可能である。

- 過去 12 ヵ月間に糖尿病又は関連する合併症のための入院を要さなかった。

17) スクリーニング時に臨床検査値異常が認められ、治験責任医師がその異常は臨床的に意義のあると判断した患者。スクリーニング時の随時血糖値（非空腹時）が 200 mg/dL（11.1 mmol/L）以上であった患者は、空腹状態で再検査する。スクリーニング時の空腹時血糖値が 126 mg/dL（7.0 mmol/L）以上の患者は本治験から除外する。HbA_{1c} が 7.5%（NGSP）以上の患者は除外する。
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、又は下垂体腺腫の既往を有する患者
19) ECG 異常が認められ、治験責任医師がその ECG 異常は臨床的に意義があると判断した患者（臨床的意義の判断はメディカルモニターに助言を求める）。
20) 2 種類を超える化合物クラスの薬剤（サルファ剤とペニシリンなど）に対して過敏症の既往を有する患者
21) 神経遮断薬のデポ剤の投与を受けている患者（スクリーニング前に最後の注射が 1 サイクル以上あいている場合を除く）
22) 試験期間中に強力な CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の投与を必要とする患者。QT/QTc 間隔延長に関連する薬剤の投与を必要とする患者。
23) スクリーニング前 90 日以内に電気痙攣療法（ECT）を受けたか、又は本治験期間中に ECT を要すると予想される患者
24) 未承認もしくは市販の薬剤又は医療機器を用いる試験に同意説明文書への署名前 6 ヵ月以内に参加した又は現在参加している患者、又は同意説明文書への署名前 12 ヵ月以内に 3 つ以上の試験に参加した患者

二重盲検期の選択基準：

1) 継続的な臨床的安定が得られた患者。臨床的安定とは 12 週間以上にわたり YMRS 及び MADRS の合計スコアがそれぞれ 12 以下となることである。ただし、無作為化前 4 週間以内を除き、2 回の逸脱（YMRS 及び／又は MADRS の合計スコアをそれぞれ 13 以下又は 14 以下）は許容される。

二重盲検期の除外基準：

1) 安定化期に治験薬の服薬を遵守していなかったと治験責任医師が判断した患者
2) 非盲検期（20 週間以内）に安定化していなかった患者
3) 二重盲検期のベースラインの時点で乱用性薬物の検査が陽性であった患者。カンナビノイド類（テトラヒドロカンナビノール）の検査が陽性であった患者については、本治験期間中に大麻を控える能力があるかどうかを治験責任医師が評価する。本治験への登録を検討するにあたってはこの情報についてメディカルモニターと相談する。
4) 安定化期に重大な治験実施計画書違反となる投与を受けた患者

被験薬、投与量及び投与方法：

ルラシドンはブリスターカードに入った形で提供した。Visit 2～12 の非盲検期に被験者は服用指示書に従って、毎日 1 錠又は 2 錠（1 列分）を服用した。Visit 13～28 の二重盲検期に被験者は服用指示書に従って、毎日 3 錠（1 列分）を服用した。

対照薬、投与量及び投与方法：

識別不能なプラセボはブリスターカードに入った形で提供した。Visit 13～28 の二重盲検期に被験者は服用指示書に従って、毎日 3 錠（1 列分）を服用した。

治療期間：

非盲検期は最長 20 週、二重盲検期は最長 28 週

評価項目：

有効性の主要評価項目：

主要評価項目は（二重盲検期ベースラインから）気分エピソードが再発するまでの期間とした。気分エピソードは以下の定義に従った。

- 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
- 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（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
- 双極性障害の気分エピソードのため精神科に入院
- 10 日以内の連続した 2 回の評価で YMRS 又は MADRS 合計スコアが 18 以上、又は CGI-BP-S スコアが 4 以上
- 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。

有効性の副次評価項目：

- 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、QIDS-SR_{16} 合計スコア及び PANSS-P スコアにより評価する全般重症度の変化量
- 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）
- Q-LES-Q-SF の評価尺度により評価する quality of life
- 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：HSUQ 及び SF-12 により評価
- MSQ
- ITA による評価

安全性の評価項目：

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

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、二重盲検期で少なくとも 1 回治験薬を投与された被験者の集団とした。被験者集団はランダム化された治療法に基づいて解析された。非盲検安全性解析対象集団は、非盲検期に少なくとも 1 回治験薬を投与された被験者の集団とした。二重盲検安全性解析対象集団は、ランダム化され、二重盲検期に少なくとも 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気分エピソードを再発するまでの期間（[最初の気分エピソード再発日 – ランダム化した日] + 1）とした。再発するまでの期間は治験の完了時点又は早期中止時点で打ち切りとし、以下の場合は（[治験の完了日又は中止日 –ランダム化した日] + 1）と定義した。

- 気分エピソードの再発を認めず、二重盲検期を中止又は完了した場合。
- 治験依頼者が治験の中止を決定したため、治験進行中の被験者が気分エピソードの再発を認めず二重盲検期を中止した場合

主要解析では、ITT population を用いることとし、治療群を固定効果として扱い、併合した国で層別した Cox 比例ハザードモデルを用いて以下の仮説を検定した。

H_0：ハザード比（$\lambda L/\lambda P$） = 1 に対して

H_1：ハザード比（$\lambda L/\lambda P$） ≠ 1

λL 及び λP はルラシドン（L）群及びプラセボ（P）群の二重盲検期での気分エピソード再発までの期間のハザード率を表す。

プラセボに対するルラシドンのハザード比及びその 95% Wald 信頼区間は同一モデルを用いて推定した。更に、生存関数の推定値の 2 重対数と時間の対数をプロットし、Cox モデルで必要な比例ハザード性の仮説を検証した。比例ハザード性の仮説が無効であることが証明された場合、別の統計手法を検討するものとした。

併合した国で層別し、治療群を主効果、気分安定薬（リチウム又は divalproex）を固定効果として扱い、Cox 比例ハザードモデルを用いて supportive analysis を行った。

ITT population 及び Per-Protocol（PP）population について治療群別に再発までの時間をプロットして Kaplan-Meier 生存曲線を作成した。リスク被験者数、イベント発現数及び打ち切り数を visit ごとに治療群別に要約した。Kaplan-Meier 統計量及びその 95% CI を求め、25 パーセンタイル、中央値、及び 75 パーセンタイルで示した。また、気分エピソードを再発した被験者の割合を治療群別に要約した。

主要解析の結果の頑健性についてのさらなる情報を得るために、PP population でも主要解析と同様の解析を行った。更に、最初の 97 再発イベントまでを含む ITT 部分集団でも主要解析と同様の解析を行い、改訂前の治験実施計画書に基づく結果と、改訂後の治験実施計画書に基づく結果の間にどのような違いがあったかを評価した。改訂後の治験実施計画書では、ルラシドン群とプラセボ群の差 15%を検出するための検出力を 90%としたときに、120 再発イベントが必要であると規定した。97 再発イベントのサブグループでも Kaplan-Meier 生存曲線を作成した。また、比例ハザード性が成り立っているか確かめるために 2 重対数プロットを作成した。

有効性の副次解析：

有効性の副次評価項目は、ITT population を対象として、二重盲検期の終了時点を含む二重盲検期後のすべての visit［Week 28 に加えて、適宜二重盲検期の last observation carried forward（LOCF）endpoint を使用］について解析した。

更に、非盲検安全性解析対象集団と治療群別の ITT population に対して、非盲検期のデータについて記述統計量を示した。

安全性解析：

安全性解析はすべて、特に規定していない場合、非盲検期と二重盲検期別及び全体の試験ついて実施した。有害事象、有害事象による投与中止及び重篤な有害事象についてそれぞれ、治療群別、発現した各有害事象別並びに有害事象の器官別大分類及び基本語別に、発現被験者数と発現割合を要約した。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。有害事象の要約は treatment-emergent adverse event（TEAE）のみを対象とした。ノンパラメトリック rank 共分散分析（ANCOVA）により、総コレステロール（確認空腹時及び非空腹時）、血糖（確認空腹時及び非空腹時）、HDL コレステロール（確認空腹時及び非空腹時）、LDL コレステロール（確認空腹時及び非空腹時）、プロラクチン（非空腹時）、プロラクチン（男性）、プロラクチン（女性）、トリグリセリド（確認空腹時及び非空腹時）及び HbA1c の二重盲検期ベースラインから二重盲検期 LOCF endpoint までの変化量を解析した。心電図検査結果の異常所見並びに各 QTc 延長を発現した被験者数とその発現割合について、評価時間及び試験全体（非盲検期及び二重盲検期）別並びに治療群別に要約した。AIMS、BARS 及び SAS スコアについて、反復測定のための混合モデル（MMRM）及び ANCOVA モデルにより解析し、非盲検期及び二重盲検期別及び治療群別に記述統計量を示した。C-SSRS のデータを非盲検期及び二重盲検期の両方で要約した。

結論：

有効性の結果：

有効性の主要評価項目：気分エピソードの再発までの期間

双極 I 型障害の被験者を対象に気分エピソードの再発までの期間（Cox 比例ハザードモデル）を主要評価項目として解析したとき、リチウム又は divalproex 併用下のルラシドン（以下、ルラシドン群）とリチウム又は VPA 併用下のプラセボ（以下、プラセボ群）に統計学的な有意差は認められなかった（$p = 0.078$）。ハザード比は 0.71（95% CI Wald：0.49～1.04）

であり、ルラシドン群の方がプラセボ群よりも気分エピソードの発現リスクが 29%低かった。PP population と ITT population の結果は同様であった。

有効性の副次評価項目：

- 二重盲検期から理由を問わず中止する確率は、二重盲検期のどの時点でもルラシドン群の方がプラセボ群よりも低かった。層別Cox 比例ハザードモデルによる解析では、二重盲検期で理由を問わない中止の発生リスクはルラシドン群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に低かった（ハザード比 0.72、p = 0.034）。
- 躁病、混合性躁病、軽躁病又はうつ病のエピソード再発の確率は、二重盲検期のどの時点でもルラシドン群の方がプラセボ群よりも低かった。層別 Cox 比例ハザードモデルによる解析では、躁病、混合性躁病、軽躁病又はうつ病のエピソード発生リスクは、ルラシドン群の方がプラセボ群よりも数値の上で低かった（ハザード比 0.72、p = 0. 113）。
- 二重盲検期の CGI-BP-S（overall）及び CGI-BP-S（depression）スコアは、プラセボ群がルラシドン群よりも統計学的に有意に上昇（悪化）した（それぞれ、p = 0.033 及び p = 0.015、MMRM 解析）。
- 二重盲検期の YMRS 合計スコアは、プラセボ群がルラシドン群よりも統計学的に有意に上昇（悪化）した（p = 0.030、MMRM 解析）。
- 二重盲検期の MADRS 合計スコアは、プラセボ群がルラシドン群よりも統計学的に有意に上昇（悪化）した（p = 0.023、MMRM 解析）。
- QIDS-SR_{16}、PANSS-P、SDS、Q-LES-Q-SF、PIRS-2、SF-12 の Mental Component Score 及び Physical Component Score、並びに MSQ スコアについて、二重盲検期での群間差は統計学的に認められなかった。

安全性の結果：

双極 I 型障害患者を対象とした本治験のルラシドンの安全性プロファイルは、双極性うつ病患者を対象としたこれまでのルラシドンの試験成績と同様であった。新たな安全性の懸念は認められなかった。ルラシドンは以下の結果のとおり、概して安全で良好な忍容性を示した。

- 非盲検期で発現割合が高かった TEAE は、悪心（11.5%）、頭痛（9.1%）、アカシジア（8.3%）、不眠症（8.0%）及び傾眠（7.2%）であった。二重盲検期で少なくとも 1 件の TEAE が発現した被験者の割合はルラシドン群（62.2%）とプラセボ群（60.4%）で同様であった。二重盲検期で発現割合が高かった TEAE は体重増加（ルラシドン群 9.8%、プラセボ群 5.2%）、頭痛（ルラシドン群 8.5%、プラセボ群 7.2%）、不眠症（ルラシドン群 3.7%、プラセボ群 6.4%）及び鼻咽頭炎 （ルラシドン群 6.1%、プラセボ群 4.8%）であった。二重盲検期で、ルラシドン群とプラセボ群の発現割合の差が 4.6%を上回る TEAE はなかった。
- 本治験で treatment-emergent death は報告されなかった。脳浮腫及び脳ヘルニア（死亡原因となった基礎疾患は肝硬変であった）により 1 名が死亡した。死亡日は、二重盲

検試験の治験薬（プラセボ）の最終投与後 15 日目で、非盲検期のルラシドンの最終投与後 133 日目に相当し、治験責任医師は治験薬と関連なしと判断した。

- 非盲検期で重篤な有害事象を少なくとも 1 件発現した被験者は全体で 4.3%であった。二重盲検期では、重篤な有害事象の発現割合はルラシドン群（5.3%）の方がプラセボ群（4.4%）よりも高かった。
- ランダム化されなかった被験者のうち 12.7%が、TEAE を少なくとも 1 件発現したことにより非盲検期の中止となった。二重盲検期では、TEAE により投与中止となった被験者の割合はルラシドン群の方（3.3%）がプラセボ群よりも高かった（2.0%）。
- 非盲検期では錐体外路系の TEAE の発現割合は全体では 2.6%、最も発現割合の高い錐体外路系の TEAE はパーキンソニズムであった（全体で 2.0%）。二重盲検期で錐体外路系 TEAE の発現割合は非盲検期と同様（ルラシドン群及びプラセボ群でそれぞれ、2.0%及び 1.6%）であり、最も発現割合の高い錐体外路系の TEAE も同じくパーキンソニズムであった（ルラシドン群及びプラセボ群でそれぞれ、1.2%及び 0.4%）。
- 非盲検期で過敏症関連の TEAE の発現割合は 3.2%であり、個別の TEAE で被験者の割合が 1%を上回ることはなかった。二重盲検期で過敏症関連の TEAE の発現割合は非盲検期と同様（ルラシドン群及びプラセボ群でそれぞれ、0.8%及び 2.8%）であった。ルラシドン群で過敏症関連の TEAE を 2 件以上発現した被験者はいなかった。
- 非盲検期で代謝系の TEAE の発現割合は 3.1%であり、個別の TEAE の発現割合が 1%を上回ったのは体重増加（2.3%）のみであった。二重盲検期の代謝系 TEAE の発現割合は高く、ルラシドン群で 12.6%、プラセボ群で 8.8%であった。体重増加はルラシドン群（9.8%）の方がプラセボ群（5.2%）よりも高かった。糖尿病がルラシドン群の 1.2%に発現したが、プラセボ群（0%）では認められなかった。
- 非盲検期で気分エピソード関連の TEAE の発現割合は 1.1%であり、ランダム化されなかった被験者で最も発現割合の高い TEAE はうつ病（1.7%）であった。これに対して、ランダム化された被験者では、気分エピソード関連の TEAE の発現は認められなかった。二重盲検期で再発エピソード関連の TEAE の発現割合は、ルラシドン群で 3.7%、プラセボ群で 4.8%であった。個別の TEAE で被験者の割合が 1%を上回ったのはうつ病（ルラシドン群 1.2%及びプラセボ群 1.6%）のみであった。
- 非盲検期では全体で、血清中プロラクチン濃度に顕著な変化（平均値 ± 標準偏差）は認められなかった（非盲検期ベースラインから非盲検期 LOCF endpoint までの変化量：男性 0.6 ± 9.78 ng/mL、女性 3.6 ± 24.65 ng/mL）。二重盲検期では全体で、二重盲検期ベースラインから二重盲検期 LOCF endpoint までの血清中プロラクチン濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）はプラセボ群（−2.0 ± 15.72 ng/mL）の方がルラシドン群（−1.6 ± 27.27 ng/mL、p = 0.015）よりも統計学的に有意に低下した。
  - ランダム化された男性被験者では、二重盲検期ベースラインから二重盲検 LOCF endpoint までの血清中プロラクチン濃度の変化量に統計学的に有意な群間差が認められた（p = 0.011、rank ANCOVA）。

- ランダム化された女性被験者では、二重盲検期ベースラインから二重盲検 LOCF endpoint までの血清中プロラクチン濃度の変化量に統計学的に有意な群間差は認められなかった（p = 0.289、rank ANCOVA）。
- 本治験中、他の臨床検査パラメータについて臨床的に意義のある変化は認められなかった。
- バイタルサインの解析結果で、ルラシドン群において、臨床的に意義のある作用は認められなかった。
- 心電図検査の解析結果で、ルラシドン群において心電図異常の関連を示す所見はなかった。治験期間中、どの治療群でも、QTcB 又は QTcF が 500 msec を超えた被験者はいなかった。心関連の重篤な有害事象により投与中止となった被験者はいなかった。
- BARS、SAS 及び AIMS スコアの変化量を指標とした運動機能障害の徴候又は症状の変化は概して、変化がないか、あってもルラシドン投与群で軽度であった。両群とも、二重盲検期ベースラインからの BARS 合計スコア、SAS 平均スコア及び AIMS 合計スコアの変化量は二重盲検期全体を通じて比較的小さく、臨床的に意義はないと判断された。
- 非盲検期投与開始前の前歴として自殺傾向（自殺念慮又は自殺行動）をスクリーニング時の C-SSRS で確認したところ、ランダム化されなかった被験者（非ランダム化群）で 61.4%、ランダム化された被験者（ランダム化群）で 34.9%であった。非盲検期で非ランダム化群の 17.5%、ランダム化群の 5.2%が何らかの自殺傾向を示し、非ランダム化群の 17.3%、ランダム化群の 5.2%が少なくとも 1 項目の自殺念慮に該当すると報告した。二重盲検期ベースライン測定後では全体で、ルラシドン群の 11 名（4.5%）及びプラセボ群の 16 名（6.4%）が少なくとも 1 項目の自殺念慮に該当すると報告した。二重盲検期ベースライン後に、ルラシドン群の 1 名（0.4%）が自殺行動を報告したが、プラセボ群で報告した被験者はいなかった。治験中、自殺既遂は報告されなかった。

結論：

リチウム又は divalproex の併用下で、気分エピソードの再発までの期間をルラシドン群とプラセボ群とで比較したとき、統計学的に有意な差は認められず（p = 0.078、ハザード比 = 0.71、95% CI Wald：0.49～1.04）、本治験の主要目的を満たさなかった。一方で、ルラシドン群（20～80 mg/日を 1 日 1 回漸増漸減投与）の双極 I 型障害における気分エピソードの再発リスクは急速交代型や精神病性の特徴を有していたとしてもプラセボ群と比較して 29%低かった。リチウム又は VPA 併用下での 1 日 1 回のルラシドン（20～80 mg/日を漸増漸減）投与は、概して安全であり、良好な忍容性が認められた。

71.2 被験者背景

表 2.7.6. 71-1 人口統計学的データ（OL - Safety population）及び特定の有効性評価項目のベースライン値（ITT population）

Characteristics	Number of subjects (%)				
		Double-blind Randomized + Li/VPA			
	Open-label Nonrandomiz-ed + Li/VPA (N = 466)	Lurasidone + Li/VPA (N = 246)	Placebo + Li/VPA (N = 250)	All Randomized + Li/VPA (N = 496)	Open-label Total (N = 962)
Gender, n	466	246	250	496	962
Male	177 (38.0)	110 (44.7)	107 (42.8)	217 (43.8)	394 (41.0)
Female	289 (62.0)	136 (55.3)	143 (57.2)	279 (56.3)	568 (59.0)
Race, n	466	246	250	496	962
White	351 (75.3)	213 (86.6)	216 (86.4)	429 (86.5)	780 (81.1)
Black or African American	79 (17.0)	23 (9.3)	21 (8.4)	44 (8.9)	123 (12.8)
Asian	20 (4.3)	6 (2.4)	7 (2.8)	13 (2.6)	33 (3.4)
American Indian or Alaska Native	5 (1.1)	0	2 (0.8)	2 (0.4)	7 (0.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
Other	9 (1.9)	4 (1.6)	4 (1.6)	8 (1.6)	17 (1.8)
Age (years), n	466	246	250	496	962
Mean (SD)	40.6 (12.55)	45.7 (12.43)	43.2 (12.18)	44.4 (12.36)	42.6 (12.59)
Median	40.0	45.5	43.5	44.0	43.0
Minimum, maximum	18, 70	18, 71	19, 72	18, 72	18, 72
< 55	390 (83.7)	179 (72.8)	199 (79.6)	378 (76.2)	768 (79.8)
≥ 55	76 (16.3)	67 (27.2)	51 (20.4)	118 (23.8)	194 (20.2)
Region, n	466	246	250	496	962
North America	319 (68.5)	73 (29.7)	76 (30.4)	149 (30.0)	468 (48.6)
Rest of world	147 (31.5)	173 (70.3)	174 (69.6)	347 (70.0)	494 (51.4)
Asia	15 (3.2)	5 (2.0)	5 (2.0)	10 (2.0)	25 (2.6)
Europe	114 (24.5)	140 (56.9)	139 (55.6)	279 (56.3)	393 (40.9)
South America	18 (3.9)	28 (11.4)	30 (12.0)	58 (11.7)	76 (7.9)
OL/DB baseline YMRS total score, n	466[a]	246[b]	250[b]	496[b]	962[a]
Mean (SD)	13.5 (9.02)	2.2 (2.65)	2.2 (2.68)	2.2 (2.66)	12.9 (9.23)
Median	13.0	1.0	1.0	1.0	13.0
Minimum, maximum	0, 37	0, 12	0, 14	0, 14	0, 40
OL/DB baseline MADRS total score, n	466[a]	246[b]	250[b]	496[b]	962[a]
Mean (SD)	24.5 (10.26)	4.0 (3.44)	4.1 (3.68)	4.0 (3.56)	21.3 (10.35)
Median	26.0	3.0	3.0	3.0	22.0
Minimum, maximum	0, 49	0, 12	0, 15	0, 15	0, 49

Characteristics	Number of subjects (%)				
		Double-blind Randomized + Li/VPA			
	Open-label Nonrandomiz-ed + Li/VPA (N = 466)	Lurasidone + Li/VPA (N = 246)	Placebo + Li/VPA (N = 250)	All Randomized + Li/VPA (N = 496)	Open-label Total (N = 962)
OL/DB baseline CGI-BP-S overall score, n	466[a]	246[b]	250[b]	496[b]	962[a]
Mean (SD)	4.26 (0.710)	1.68 (0.716)	1.66 (0.672)	1.67 (0.694)	4.15 (0.720)
Median	4.00	2.00	2.00	2.00	4.00
Minimum, maximum	1, 6	1, 3	1, 4	1, 4	1, 6

Abbreviations: CGI-BP-S = Clinical Global Impression-Bipolar Version Severity of Illness; DB = double-blind; NA = not applicable; OL = open-label; SD = standard deviation; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; ITT = intent-to-treat; YMRS = Young Mania Rating Scale.

[a] Values in this column represent change from Open-label Baseline.

[b] Values in this column represent change from Double-blind Baseline.

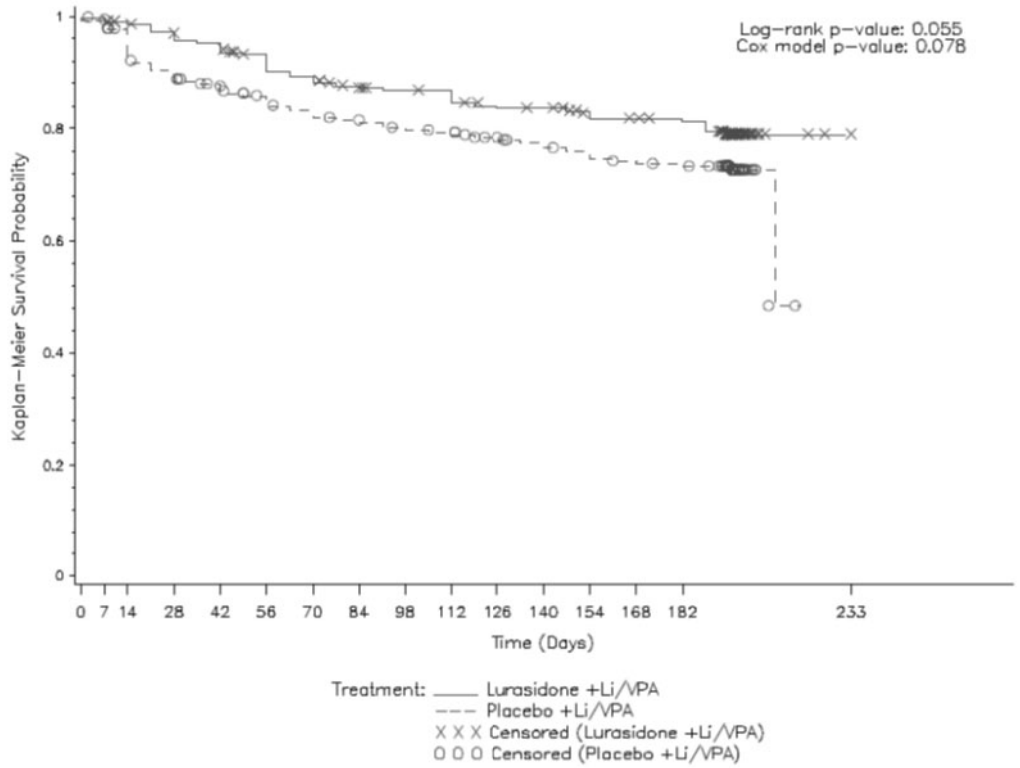
Note: All percentages are based on the number of subjects with corresponding variable assessment.

Reference: Table 14

71.3 有効性

71.3.1 気分エピソードが再発・再燃するまでの期間

図 2.7.6. 71-1　気分エピソードが再発・再燃するまでの期間：Kaplan-Meier 曲線（ITT population）



Source: Figure 3

表 2.7.6. 71-2 気分エピソードが再発・再燃するまでの期間（ITT population）

	Treatment Group		Total
	Lurasidone + Li/VPA (N = 246)	Placebo + Li/VPA (N = 250)	(N = 496)
Time to Recurrence of any mood event (Days), n(%)[a]			
Recurrence/Relapse	48 (19.5)	64 (25.6)	112 (22.6)
Censored	198 (80.5)	186 (74.4)	384 (77.4)
Kaplan-Meier 25th Percentile	NE	155	207
(95%CI)	(188, NE)	(93, NE)	(155, NE)
Kaplan-Meier Median	NE	207	NE
(95%CI)	(NE, NE)	(207, NE)	(207, NE)
Kaplan-Meier 75th Percentile	NE	NE	NE
(95%CI)	(NE, NE)	(207, NE)	(NE, NE)
Kaplan-Meier Estimate of probability of recurrence event			
DB Week 1 (up to DB Day 7)	0.004	0.004	0.004
DB Week 2 (up to DB Day 14)	0.008	0.049	0.029
DB Week 4 (up to DB Day 28)	0.029	0.106	0.068
DB Week 6 (up to DB Day 42)	0.058	0.123	0.091
DB Week 8 (up to DB Day 56)	0.071	0.149	0.110
DB Week 10 (up to DB Day 70)	0.105	0.170	0.138
DB Week 12 (up to DB Day 84)	0.126	0.183	0.155
DB Week 14 (up to DB Day 98)	0.131	0.197	0.164
DB Week 16 (up to DB Day 112)	0.140	0.205	0.173
DB Week 18 (up to DB Day 126)	0.157	0.214	0.186
DB Week 20 (up to DB Day 140)	0.162	0.224	0.193
DB Week 22 (up to DB Day 154)	0.176	0.242	0.209
DB Week 24 (up to DB Day 168)	0.180	0.261	0.221
DB Week 26 (up to DB Day 182)	0.185	0.261	0.223
DB Week 28 (up to DB Day 233)	0.209	0.515	0.349
Log-Rank Test for Treatment Effect[b]			
Z-statistic	1.917		
p-value	0.055		
Cox Proportional Hazard Model[c]			
Hazard Ratio lurasidone versus placebo			
Estimate	0.71		
(95% CI - Wald)	(0.49, 1.04)		
p-value	0.078		

Abbreviations: NE = not estimable, DB = double-blind, CI = confidence interval, Li = lithium; ITT = intent-to-treat, SAP = statistical analysis plan; VPA = valproate (divalproex).

a Percentages are based on the number of subjects in the population.

b The Z-statistic and p-value are based on the log-rank test with treatment as a fixed effect.

c Hazard ratio estimate, associated 95% CI, and p-value are based on a Cox proportional hazards model with treatment as the fixed effect, and stratified by pooled country.

Source: Table 21

表 2.7.6. 71-3 Summary of Recurrence Criteria（ITT population）

Recurrence Criteria, n (%)[a]	Treatment Group: Lurasidone + Li/VPA (N = 246)	Treatment Group: Placebo + Li/VPA (N = 250)	Total (N = 496)
Met Any Recurrence Criteria	48 (19.5)	64 (25.6)	112 (22.6)
1. Fulfilled DSM-IV-TR criteria for manic, mixed manic, hypomanic, or depressive episode.	41 (16.7)	54 (21.6)	95 (19.2)
Manic	11 (4.5)	10 (4.0)	21 (4.2)
Mixed manic	0	6 (2.4)	6 (1.2)
Hypomanic	1 (0.4)	4 (1.6)	5 (1.0)
Depressive Episode	29 (11.8)	34 (13.6)	63 (12.7)
2. Required treatment intervention for manic, mixed manic, hypomanic, or depressive symptoms with any antipsychotic (other than study drug), antidepressant, mood stabilizer (other than lithium or divalproex), anxiolytic agents, benzodiazepine (beyond dosage allowed for anxiety, agitation or insomnia).	12 (4.9)	12 (4.8)	24 (4.8)
3. Psychiatric hospitalization for any bipolar mood episode.	8 (3.3)	6 (2.4)	14 (2.8)
4. YMRS or MADRS total score ≥ 18 or CGI-BP-S ≥ 4 at two consecutive assessments no more than 10 days apart.	20 (8.1)	36 (14.4)	56 (11.3)
5. Discontinuation from the study because of a mood event (as determined by the Investigator).	43 (17.5)	58 (23.2)	101 (20.4)

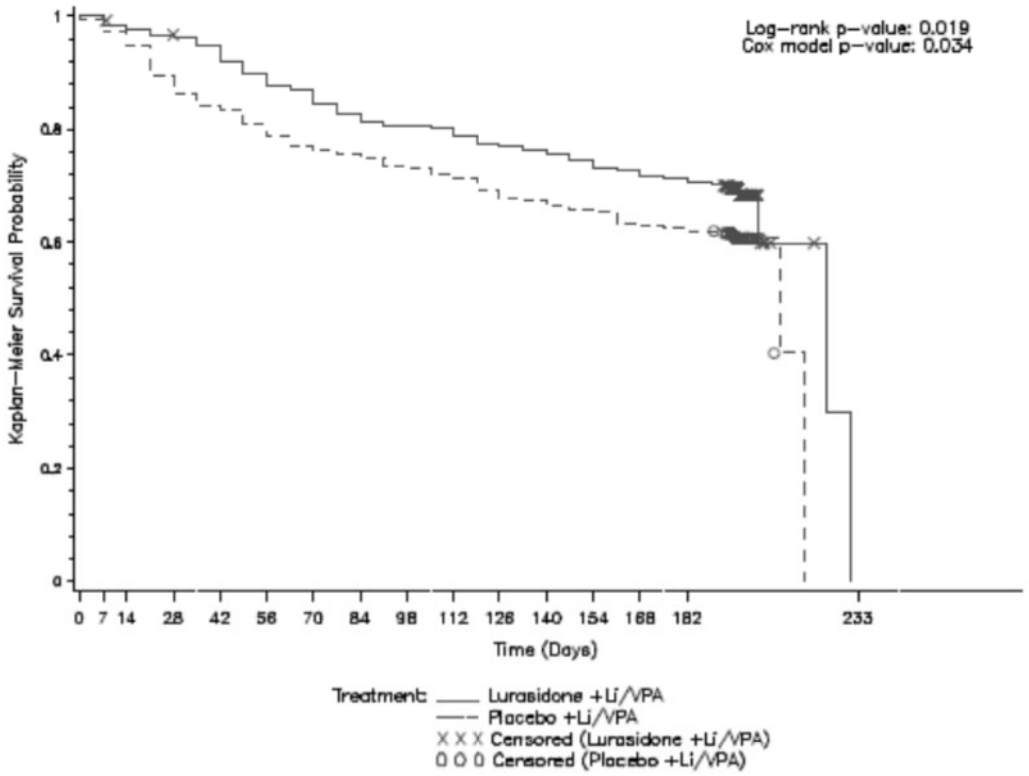
Abbreviation: CGI-BP-S = Clinical Global Impression-Bipolar Version Severity of Illness; DSM-IV-TR = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revisions; ITT = intent-to-treat; Li = lithium; MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale; VPA = valproate (divalproex); YMRS = Young Mania Rating Scale.

[a] Percentages are based on the number of subjects in the population. Note: Subjects could have met more than one recurrence criteria.

Source: Table 22

71.3.2 理由を問わない中止までの期間

図 2.7.6. 71-2　理由を問わない中止までの期間：Kaplan-Meier 曲線（ITT population）



Source: Figure 4

71.4 安全性

71.4.1 有害事象

表 2.7.6.71-4　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（OL 期、Safety population）

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Non-Randomized +Li/VPA (N=466)		Randomized +Li/VPA (N=496)		Total (N=962)		Non-Randomized +Li/VPA (N=466)		Randomized +Li/VPA (N=496)		Total (N=962)	
	有害事象						副作用					
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
心臓障害	4	0.9	4	0.8	8	0.8	1	0.2	2	0.4	3	0.3
頻脈	1	0.2	2	0.4	3	0.3	0		1	0.2	1	0.1
徐脈	1	0.2	1	0.2	2	0.2	0		0		0	
動悸	1	0.2	1	0.2	2	0.2	1	0.2	1	0.2	2	0.2
心房細動	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
耳および迷路障害	1	0.2	1	0.2	2	0.2	0		0		0	
耳痛	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
回転性めまい	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
内分泌障害	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
甲状腺機能低下症	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Non-Randomized +Li/VPA (N=466)		Randomized +Li/VPA (N=496)		Total (N=962)		Non-Randomized +Li/VPA (N=466)		Randomized +Li/VPA (N=496)		Total (N=962)	
	有害事象						副作用					
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
眼障害	9	1.9	7	1.4	16	1.7	6	1.3	4	0.8	10	1.0
霧視	4	0.9	1	0.2	5	0.5	4	0.9	0		4	0.4
眼瞼痙攣	1	0.2	1	0.2	2	0.2	1	0.2	1	0.2	2	0.2
結膜炎	1	0.2	1	0.2	2	0.2	0		0		0	
調節障害	0		1	0.2	1	0.1	0		1	0.2	1	0.1
白内障	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
眼部腫脹	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
羞明	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
光視症	0		1	0.2	1	0.1	0		1	0.2	1	0.1
瞳孔不同	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
視力障害	0		1	0.2	1	0.1	0		1	0.2	1	0.1
胃腸障害	133	28.5	110	22.2	243	25.3	102	21.9	66	13.3	168	17.5
悪心	70	15.0	41	8.3	111	11.5	55	11.8	29	5.8	84	8.7
嘔吐	34	7.3	25	5.0	59	6.1	20	4.3	6	1.2	26	2.7
下痢	32	6.9	21	4.2	53	5.5	22	4.7	8	1.6	30	3.1
口内乾燥	9	1.9	12	2.4	21	2.2	8	1.7	11	2.2	19	2.0
上腹部痛	7	1.5	10	2.0	17	1.8	5	1.1	5	1.0	10	1.0
便秘	10	2.1	7	1.4	17	1.8	10	2.1	6	1.2	16	1.7
流涎過多	3	0.6	5	1.0	8	0.8	3	0.6	4	0.8	7	0.7
腹痛	3	0.6	4	0.8	7	0.7	1	0.2	1	0.2	2	0.2
腹部不快感	5	1.1	1	0.2	6	0.6	4	0.9	1	0.2	5	0.5
消化不良	3	0.6	2	0.4	5	0.5	2	0.4	1	0.2	3	0.3
胃炎	2	0.4	3	0.6	5	0.5	1	0.2	1	0.2	2	0.2
腹部膨満	1	0.2	3	0.6	4	0.4	0		2	0.4	2	0.2
鼓腸	0		4	0.8	4	0.4	0		3	0.6	3	0.3
排便回数増加	2	0.4	2	0.4	4	0.4	2	0.4	1	0.2	3	0.3
歯痛	1	0.2	3	0.6	4	0.4	0		0		0	
胃食道逆流性疾患	1	0.2	2	0.4	3	0.3	0		0		0	
齲歯	0		2	0.4	2	0.2	0		0		0	
下腹部痛	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
腹部硬直	0		1	0.2	1	0.1	0		1	0.2	1	0.1
異常便	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
嚥下障害	0		1	0.2	1	0.1	0		1	0.2	1	0.1
歯肉出血	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
舌痛	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
血便排泄	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
裂孔ヘルニア	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
鼠径ヘルニア	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
過敏性腸症候群	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
口唇そう痒症	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Non-Randomized +Li/VPA (N=466)		Randomized +Li/VPA (N=496)		Total (N=962)		Non-Randomized +Li/VPA (N=466)		Randomized +Li/VPA (N=496)		Total (N=962)	
	有害事象						副作用					
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
口の錯感覚	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
耳下腺腫大	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
レッチング	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
唾液腺腫大	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
一般・全身障害および投与部位の状態	35	7.5	29	5.8	64	6.7	25	5.4	16	3.2	41	4.3
疲労	16	3.4	13	2.6	29	3.0	14	3.0	10	2.0	24	2.5
易刺激性	3	0.6	6	1.2	9	0.9	3	0.6	5	1.0	8	0.8
末梢性浮腫	3	0.6	3	0.6	6	0.6	2	0.4	1	0.2	3	0.3
びくびく感	3	0.6	1	0.2	4	0.4	3	0.6	1	0.2	4	0.4
口渇	2	0.4	2	0.4	4	0.4	2	0.4	1	0.2	3	0.3
無力症	0		2	0.4	2	0.2	0		0		0	
泣き	1	0.2	1	0.2	2	0.2	1	0.2	0		1	0.1
発熱	2	0.4	0		2	0.2	0		0		0	
胸部不快感	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
悪寒	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
医療機器不具合	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
顔面痛	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
酩酊感	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
歩行障害	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
重力性浮腫	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
ヘルニア痛	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
インフルエンザ様疾患	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
非心臓性胸痛	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
浮腫	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
疼痛	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
脊椎痛	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
肝胆道系障害	2	0.4	2	0.4	4	0.4	0		0		0	
胆石症	2	0.4	0		2	0.2	0		0		0	
急性胆嚢炎	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
慢性胆嚢炎	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
脂肪肝	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
免疫系障害	3	0.6	2	0.4	5	0.5	1	0.2	0		1	0.1
食物アレルギー	1	0.2	1	0.2	2	0.2	0		0		0	
季節性アレルギー	1	0.2	1	0.2	2	0.2	0		0		0	
薬物過敏症	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
感染症および寄生虫症	57	12.2	69	13.9	126	13.1	0		2	0.4	2	0.2
鼻咽頭炎	16	3.4	23	4.6	39	4.1	0		0		0	

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Non-Randomized +Li/VPA (N=466)		Randomized +Li/VPA (N=496)		Total (N=962)		Non-Randomized +Li/VPA (N=466)		Randomized +Li/VPA (N=496)		Total (N=962)	
	有害事象						副作用					
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
尿路感染	10	2.1	6	1.2	16	1.7	0		1	0.2	1	0.1
インフルエンザ	6	1.3	4	0.8	10	1.0	0		0		0	
上気道感染	6	1.3	4	0.8	10	1.0	0		0		0	
気管支炎	4	0.9	5	1.0	9	0.9	0		1	0.2	1	0.1
咽頭炎	3	0.6	5	1.0	8	0.8	0		0		0	
ウイルス性胃腸炎	2	0.4	5	1.0	7	0.7	0		0		0	
副鼻腔炎	2	0.4	3	0.6	5	0.5	0		0		0	
胃腸炎	2	0.4	2	0.4	4	0.4	0		0		0	
鼻炎	0		3	0.6	3	0.3	0		0		0	
扁桃炎	1	0.2	2	0.4	3	0.3	0		0		0	
ウイルス性上気道感染	1	0.2	2	0.4	3	0.3	0		0		0	
耳感染	0		2	0.4	2	0.2	0		0		0	
中耳炎	1	0.2	1	0.2	2	0.2	0		0		0	
歯感染	1	0.2	1	0.2	2	0.2	0		0		0	
ウイルス感染	1	0.2	1	0.2	2	0.2	0		0		0	
唾液腺膿瘍	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
ダニ皮膚炎	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
蜂巣炎	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
子宮頚管炎	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
クラミジア感染	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
膀胱炎	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
憩室炎	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
陰部ヘルペス	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
ヘリコバクター感染	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
帯状疱疹	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
麦粒腫	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
腎感染	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
喉頭炎	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
限局性感染	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
下気道感染	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
ライム病	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
口腔ヘルペス	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
ウイルス性気道感染	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
足部白癬	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
歯膿瘍	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
トリコモナス症	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
尿道炎	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Non-Randomized +Li/VPA (N=466)		Randomized +Li/VPA (N=496)		Total (N=962)		Non-Randomized +Li/VPA (N=466)		Randomized +Li/VPA (N=496)		Total (N=962)	
	有害事象						副作用					
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
膣感染	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
細菌性膣炎	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
ウイルス性鼻炎	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
外陰部膣カンジダ症	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
外陰膣真菌感染	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
傷害、中毒および処置合併症	15	3.2	16	3.2	31	3.2	0		1	0.2	1	0.1
挫傷	2	0.4	3	0.6	5	0.5	0		1	0.2	1	0.1
肉離れ	3	0.6	2	0.4	5	0.5	0		0		0	
靭帯捻挫	2	0.4	2	0.4	4	0.4	0		0		0	
裂傷	1	0.2	2	0.4	3	0.3	0		0		0	
足関節部骨折	1	0.2	1	0.2	2	0.2	0		0		0	
半月板障害	0		2	0.4	2	0.2	0		0		0	
節足動物咬傷	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
鎖骨骨折	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
顔面骨骨折	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
転倒	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
靭帯断裂	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
四肢外傷性切断	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
下肢骨折	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
爪損傷	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
眼窩周囲血腫	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
処置による疼痛	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
処置による嘔吐	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
肋骨骨折	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
歯牙破折	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
各種物質毒性	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
臨床検査	28	6.0	22	4.4	50	5.2	19	4.1	11	2.2	30	3.1
体重増加	11	2.4	11	2.2	22	2.3	11	2.4	6	1.2	17	1.8
血圧上昇	1	0.2	4	0.8	5	0.5	1	0.2	1	0.2	2	0.2
血中インスリン増加	4	0.9	0		4	0.4	3	0.6	0		3	0.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	0.4	0		2	0.2	1	0.2	0		1	0.1
血中ブドウ糖増加	2	0.4	0		2	0.2	1	0.2	0		1	0.1
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	0.4	0		2	0.2	0		0		0	
心拍数増加	1	0.2	1	0.2	2	0.2	0		1	0.2	1	0.1
体重減少	0		2	0.4	2	0.2	0		2	0.4	2	0.2

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Non-Randomized +Li/VPA (N=466)		Randomized +Li/VPA (N=496)		Total (N=962)		Non-Randomized +Li/VPA (N=466)		Randomized +Li/VPA (N=496)		Total (N=962)	
	有害事象						副作用					
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
抗精神病薬濃度治療量以上	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
抗精神病薬濃度増加	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
血中コレステロール増加	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
血中クレアチニン増加	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
拡張期血圧低下	0		1	0.2	1	0.1	0		1	0.2	1	0.1
拡張期血圧上昇	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
血中トリグリセリド増加	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
心電図ＱＴ延長	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
心電図ＳＴ部分下降	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
心電図Ｔ波逆転	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
肝酵素上昇	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
代謝および栄養障害	30	6.4	22	4.4	52	5.4	21	4.5	13	2.6	34	3.5
食欲亢進	18	3.9	12	2.4	30	3.1	15	3.2	8	1.6	23	2.4
食欲減退	5	1.1	8	1.6	13	1.4	3	0.6	5	1.0	8	0.8
高血糖	2	0.4	0		2	0.2	0		0		0	
脱水	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
体液貯留	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
耐糖能障害	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
高アンモニア血症	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
過食	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
多飲症	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
食塩渇望	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
筋骨格系および結合組織障害	46	9.9	32	6.5	78	8.1	19	4.1	7	1.4	26	2.7
背部痛	11	2.4	9	1.8	20	2.1	1	0.2	0		1	0.1
筋痙縮	3	0.6	8	1.6	11	1.1	2	0.4	4	0.8	6	0.6
関節痛	6	1.3	3	0.6	9	0.9	1	0.2	0		1	0.1

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Non-Randomized +Li/VPA (N=466)		Randomized +Li/VPA (N=496)		Total (N=962)		Non-Randomized +Li/VPA (N=466)		Randomized +Li/VPA (N=496)		Total (N=962)	
	有害事象						副作用					
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
四肢痛	6	1.3	3	0.6	9	0.9	3	0.6	0		3	0.3
筋肉痛	6	1.3	1	0.2	7	0.7	4	0.9	0		4	0.4
筋攣縮	3	0.6	2	0.4	5	0.5	0		1	0.2	1	0.1
筋骨格痛	5	1.1	0		5	0.5	2	0.4	0		2	0.2
頚部痛	4	0.9	1	0.2	5	0.5	1	0.2	0		1	0.1
筋骨格硬直	2	0.4	2	0.4	4	0.4	2	0.4	1	0.2	3	0.3
筋固縮	2	0.4	1	0.2	3	0.3	1	0.2	0		1	0.1
筋緊張	1	0.2	2	0.4	3	0.3	0		1	0.2	1	0.1
関節炎	1	0.2	1	0.2	2	0.2	0		0		0	
筋力低下	1	0.2	1	0.2	2	0.2	0		0		0	
筋骨格系胸痛	2	0.4	0		2	0.2	2	0.4	0		2	0.2
滑液包炎	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
軟骨軟化症	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
肋軟骨炎	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
外骨腫	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
側腹部痛	0		1	0.2	1	0.1	0		1	0.2	1	0.1
関節硬直	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
関節腫脹	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
足底筋膜炎	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
滑膜炎	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
腱炎	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0.2	1	0.2	2	0.2	0		0		0	
卵巣良性腫瘍	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
脳新生物	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
神経系障害	163	35.0	163	32.9	326	33.9	132	28.3	119	24.0	251	26.1
頭痛	32	6.9	56	11.3	88	9.1	21	4.5	19	3.8	40	4.2
アカシジア	50	10.7	30	6.0	80	8.3	48	10.3	29	5.8	77	8.0
傾眠	37	7.9	32	6.5	69	7.2	30	6.4	28	5.6	58	6.0
振戦	21	4.5	22	4.4	43	4.5	14	3.0	18	3.6	32	3.3
鎮静	20	4.3	14	2.8	34	3.5	18	3.9	14	2.8	32	3.3
浮動性めまい	10	2.1	14	2.8	24	2.5	6	1.3	9	1.8	15	1.6
パーキンソニズム	8	1.7	11	2.2	19	2.0	8	1.7	10	2.0	18	1.9
味覚異常	5	1.1	2	0.4	7	0.7	2	0.4	2	0.4	4	0.4
ジストニー	2	0.4	4	0.8	6	0.6	2	0.4	4	0.8	6	0.6
ジスキネジー	3	0.6	2	0.4	5	0.5	3	0.6	2	0.4	5	0.5
過眠症	2	0.4	3	0.6	5	0.5	2	0.4	2	0.4	4	0.4
嗜眠	3	0.6	2	0.4	5	0.5	3	0.6	0		3	0.3
感覚鈍麻	1	0.2	3	0.6	4	0.4	1	0.2	1	0.2	2	0.2

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Non-Randomized +Li/VPA (N=466)		Randomized +Li/VPA (N=496)		Total (N=962)		Non-Randomized +Li/VPA (N=466)		Randomized +Li/VPA (N=496)		Total (N=962)	
	有害事象						副作用					
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
坐骨神経痛	1	0.2	3	0.6	4	0.4	0		0		0	
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	0.2	2	0.4	3	0.3	0		0		0	
運動失調	2	0.4	0		2	0.2	1	0.2	0		1	0.1
平衡障害	1	0.2	1	0.2	2	0.2	1	0.2	1	0.2	2	0.2
構語障害	0		2	0.4	2	0.2	0		2	0.4	2	0.2
企図振戦	2	0.4	0		2	0.2	2	0.4	0		2	0.2
記憶障害	2	0.4	0		2	0.2	2	0.4	0		2	0.2
片頭痛	1	0.2	1	0.2	2	0.2	0		0		0	
遅発性ジスキネジー	1	0.2	1	0.2	2	0.2	0		0		0	
緊張性頭痛	1	0.2	1	0.2	2	0.2	0		0		0	
無動	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
灼熱感	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
痙攣	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
協調運動異常	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
注意力障害	0		1	0.2	1	0.1	0		1	0.2	1	0.1
よだれ	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
書字障害	0		1	0.2	1	0.1	0		1	0.2	1	0.1
ラクナ梗塞	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
意識消失	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
眼振	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
口下顎ジストニー	0		1	0.2	1	0.1	0		1	0.2	1	0.1
錯感覚	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
精神障害	113	24.2	63	12.7	176	18.3	64	13.7	22	4.4	86	8.9
不眠症	43	9.2	34	6.9	77	8.0	16	3.4	8	1.6	24	2.5
不安	22	4.7	19	3.8	41	4.3	9	1.9	6	1.2	15	1.6
うつ病	12	2.6	2	0.4	14	1.5	6	1.3	0		6	0.6
異常な夢	6	1.3	3	0.6	9	0.9	6	1.3	3	0.6	9	0.9
パニック発作	8	1.7	1	0.2	9	0.9	3	0.6	0		3	0.3
激越	8	1.7	0		8	0.8	5	1.1	0		5	0.5
落ち着きのなさ	6	1.3	1	0.2	7	0.7	6	1.3	1	0.2	7	0.7
リビドー減退	4	0.9	2	0.4	6	0.6	4	0.9	1	0.2	5	0.5
初期不眠症	4	0.9	1	0.2	5	0.5	3	0.6	0		3	0.3
躁病	4	0.9	1	0.2	5	0.5	0		0		0	
錯乱状態	3	0.6	1	0.2	4	0.4	3	0.6	0		3	0.3
悪夢	3	0.6	1	0.2	4	0.4	3	0.6	1	0.2	4	0.4
自殺念慮	4	0.9	0		4	0.4	1	0.2	0		1	0.1
精神緩慢	2	0.4	1	0.2	3	0.3	2	0.4	1	0.2	3	0.3
歯ぎしり	2	0.4	1	0.2	3	0.3	1	0.2	1	0.2	2	0.2

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Non-Randomized +Li/VPA (N=466)		Randomized +Li/VPA (N=496)		Total (N=962)		Non-Randomized +Li/VPA (N=466)		Randomized +Li/VPA (N=496)		Total (N=962)	
	有害事象						副作用					
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
抑うつ症状	3	0.6	0		3	0.3	1	0.2	0		1	0.1
中期不眠症	3	0.6	0		3	0.3	3	0.6	0		3	0.3
双極１型障害	2	0.4	0		2	0.2	0		0		0	
情動鈍麻	2	0.4	0		2	0.2	1	0.2	0		1	0.1
感情の貧困	1	0.2	1	0.2	2	0.2	1	0.2	1	0.2	2	0.2
睡眠障害	1	0.2	1	0.2	2	0.2	0		0		0	
自殺企図	2	0.4	0		2	0.2	0		0		0	
急性精神病	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
快感消失	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
無オルガズム症	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
無感情	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
離人症	0		1	0.2	1	0.1	0		1	0.2	1	0.1
抑うつ気分	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
自傷性皮膚症	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
ディスフェミア	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
幻覚	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
軽躁	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
短時間睡眠	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
妄想症	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
精神運動制止遅滞	0		1	0.2	1	0.1	0		1	0.2	1	0.1
身体表現性障害	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
緊張	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
早朝覚醒型不眠症	0		1	0.2	1	0.1	0		1	0.2	1	0.1
思考異常	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
腎および尿路障害	10	2.1	15	3.0	25	2.6	5	1.1	4	0.8	9	0.9
頻尿	6	1.3	10	2.0	16	1.7	4	0.9	3	0.6	7	0.7
多尿	1	0.2	2	0.4	3	0.3	0		0		0	
腎仙痛	1	0.2	1	0.2	2	0.2	0		0		0	
着色尿	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
血尿	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
尿意切迫	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
腎結石症	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
夜間頻尿	0		1	0.2	1	0.1	0		1	0.2	1	0.1
腎臓痛	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
尿失禁	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
生殖系および乳房障害	13	2.8	9	1.8	22	2.3	6	1.3	6	1.2	12	1.2
月経困難症	4	0.9	0		4	0.4	1	0.2	0		1	0.1
乳房圧痛	2	0.4	1	0.2	3	0.3	2	0.4	1	0.2	3	0.3
勃起不全	0		3	0.6	3	0.3	0		3	0.6	3	0.3

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Non-Randomized +Li/VPA (N=466)		Randomized +Li/VPA (N=496)		Total (N=962)		Non-Randomized +Li/VPA (N=466)		Randomized +Li/VPA (N=496)		Total (N=962)	
	有害事象						副作用					
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
射精遅延	1	0.2	1	0.2	2	0.2	1	0.2	1	0.2	2	0.2
不規則月経	1	0.2	1	0.2	2	0.2	1	0.2	1	0.2	2	0.2
無月経	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
乳房不快感	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
乳房痛	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
乳汁漏出症	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
過少月経	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
機能性子宮出血	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
月経過多	0		1	0.2	1	0.1	0		1	0.2	1	0.1
月経障害	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
不正子宮出血	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
卵巣嚢胞	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
月経前症候群	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
子宮脱	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	3.2	14	2.8	29	3.0	5	1.1	1	0.2	6	0.6
口腔咽頭痛	2	0.4	6	1.2	8	0.8	1	0.2	0		1	0.1
咳嗽	2	0.4	4	0.8	6	0.6	0		0		0	
アレルギー性鼻炎	2	0.4	2	0.4	4	0.4	0		0		0	
呼吸困難	2	0.4	0		2	0.2	2	0.4	0		2	0.2
鼻閉	2	0.4	0		2	0.2	0		0		0	
副鼻腔うっ血	0		2	0.4	2	0.2	0		1	0.2	1	0.1
喘息	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
労作性呼吸困難	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
季節性鼻炎	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
いびき	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
喘鳴	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	16	3.4	20	4.0	36	3.7	11	2.4	13	2.6	24	2.5
脱毛症	3	0.6	9	1.8	12	1.2	2	0.4	6	1.2	8	0.8
そう痒症	4	0.9	4	0.8	8	0.8	3	0.6	4	0.8	7	0.7
発疹	1	0.2	3	0.6	4	0.4	1	0.2	1	0.2	2	0.2
皮膚乾燥	1	0.2	2	0.4	3	0.3	1	0.2	2	0.4	3	0.3
ざ瘡	1	0.2	1	0.2	2	0.2	1	0.2	1	0.2	2	0.2
そう痒性皮疹	1	0.2	1	0.2	2	0.2	1	0.2	0		1	0.1
蕁麻疹	2	0.4	0		2	0.2	1	0.2	0		1	0.1
頭部粃糠疹	0		1	0.2	1	0.1	0		1	0.2	1	0.1
皮膚嚢腫	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
アレルギー性皮膚炎	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Non-Randomized +Li/VPA (N=466)		Randomized +Li/VPA (N=496)		Total (N=962)		Non-Randomized +Li/VPA (N=466)		Randomized +Li/VPA (N=496)		Total (N=962)	
	有害事象						副作用					
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
薬疹	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
爪甲離床症	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
光線過敏性反応	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
全身性そう痒症	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
全身性皮疹	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
斑状皮疹	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
斑状丘疹状皮疹	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	
皮膚変色	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
皮膚障害	1	0.2	0		1	0.1	1	0.2	0		1	0.1
皮膚刺激	0		1	0.2	1	0.1	0		1	0.2	1	0.1
血管障害	9	1.9	7	1.4	16	1.7	2	0.4	2	0.4	4	0.4
高血圧	6	1.3	3	0.6	9	0.9	1	0.2	0		1	0.1
ほてり	3	0.6	2	0.4	5	0.5	1	0.2	1	0.2	2	0.2
低血圧	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
血栓性閉塞性血管炎	0		1	0.2	1	0.1	0		0		0	
血栓性静脈炎	0		1	0.2	1	0.1	0		1	0.2	1	0.1
静脈不全	1	0.2	0		1	0.1	0		0		0	

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event; Li = lithium; VPA = Valproate (divalproex).

Note: TEAEs are defined as any adverse event started on or after the first study medication of the OL phase through the day before the first dose of DB phase for subjects who are randomized, or 7 (14 for serious TEAEs) days after the last study medication for subjects who discontinue from the OL phase or complete the OL phase but not get randomized.

Note: Adverse events are coded using MedDRA® version 15.0. 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 might be counted in more than one category if they had separate Preferred Terms with different maximum relationships. Although a subject may have had two or more adverse events, the subject is counted only once within each SOC or Preferred Term category. Subjects are classified by their maximum relationship per SOC and Preferred Term. Adverse events are sorted alphabetically by SOC, followed by preferred term.

Note: For determining maximum relationship, response values were ranked in order from minimum relationship to maximum as values: 'not specified', 'not related', and 'related', where Related = ('Possibly Related', 'Probably Related', 'Related'); and, Not Related = ('Unrelated', 'Unlikely to be Related').

MedDRA/J ver. 15.0

Source Data: Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.6.1

表 2.7.6.71-5　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（DB 期、Safety population）

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Lurasidone +Li/VPA (N=246)		Placebo +Li/VPA (N=250)		Lurasidone +Li/VPA (N=246)		Placebo +Li/VPA (N=250)	
	有害事象				副作用			
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%
血液およびリンパ系障害	5	2.0	0		2	0.8	0	
貧血	2	0.8	0		0		0	
血小板減少症	2	0.8	0		2	0.8	0	
鉄欠乏性貧血	1	0.4	0		0		0	
心臓障害	4	1.6	11	4.4	2	0.8	1	0.4
徐脈	2	0.8	2	0.8	0		0	
頻脈	1	0.4	5	2.0	1	0.4	1	0.4
第一度房室ブロック	1	0.4	1	0.4	1	0.4	0	
右脚ブロック	0		1	0.4	0		0	
洞性頻脈	0		1	0.4	0		0	
心室性期外収縮	0		1	0.4	0		0	
内分泌障害	1	0.4	7	2.8	0		3	1.2
甲状腺機能低下症	1	0.4	5	2.0	0		2	0.8
甲状腺腫	0		1	0.4	0		0	
甲状腺機能亢進症	0		1	0.4	0		1	0.4
眼障害	3	1.2	3	1.2	0		0	
霧視	1	0.4	1	0.4	0		0	
潰瘍性角膜炎	1	0.4	0		0		0	
視力障害	1	0.4	0		0		0	
霰粒腫	0		1	0.4	0		0	
眼刺激	0		1	0.4	0		0	
胃腸障害	29	11.8	29	11.6	13	5.3	11	4.4
悪心	7	2.8	4	1.6	5	2.0	2	0.8
下痢	5	2.0	7	2.8	1	0.4	1	0.4
嘔吐	5	2.0	4	1.6	2	0.8	2	0.8
口内乾燥	4	1.6	2	0.8	4	1.6	1	0.4
歯痛	3	1.2	3	1.2	0		0	
上腹部痛	3	1.2	2	0.8	0		0	
胃炎	2	0.8	2	0.8	1	0.4	0	
流涎過多	1	0.4	3	1.2	1	0.4	3	1.2
歯不快感	1	0.4	0		0		0	
便秘	0		3	1.2	0		0	
消化不良	0		2	0.8	0		0	
胃食道逆流性疾患	0		2	0.8	0		0	
腹部不快感	0		1	0.4	0		1	0.4
呼気臭	0		1	0.4	0		0	
排便回数増加	0		1	0.4	0		1	0.4
一般・全身障害および投与部位の状態	7	2.8	9	3.6	3	1.2	3	1.2
疲労	3	1.2	3	1.2	2	0.8	1	0.4
無力症	1	0.4	2	0.8	0		1	0.4

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Lurasidone +Li/VPA (N=246)		Placebo +Li/VPA (N=250)		Lurasidone +Li/VPA (N=246)		Placebo +Li/VPA (N=250)	
	有害事象				副作用			
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%
悪寒	1	0.4	0		0		0	
易刺激性	1	0.4	0		1	0.4	0	
疼痛	1	0.4	0		0		0	
発熱	1	0.4	0		0		0	
末梢性浮腫	0		2	0.8	0		1	0.4
胸痛	0		1	0.4	0		0	
インフルエンザ様疾患	0		1	0.4	0		0	
肝胆道系障害	2	0.8	3	1.2	0		1	0.4
胆石症	2	0.8	1	0.4	0		0	
慢性胆嚢炎	0		1	0.4	0		1	0.4
脂肪肝	0		1	0.4	0		0	
免疫系障害	1	0.4	0		0		0	
アレルギー性浮腫	1	0.4	0		0		0	
感染症および寄生虫症	58	23.6	51	20.4	1	0.4	2	0.8
鼻咽頭炎	15	6.1	12	4.8	0		0	
インフルエンザ	7	2.8	6	2.4	0		0	
鼻炎	5	2.0	3	1.2	0		0	
胃腸炎	4	1.6	1	0.4	0		0	
咽頭炎	3	1.2	2	0.8	0		0	
ウイルス性気道感染	3	1.2	0		0		0	
上気道感染	2	0.8	9	3.6	0		0	
尿路感染	2	0.8	6	2.4	0		0	
肺炎	2	0.8	1	0.4	0		0	
歯膿瘍	2	0.8	0		0		0	
細菌性膣炎	2	0.8	0		0		0	
外陰膣真菌感染	2	0.8	0		0		0	
気管支炎	1	0.4	4	1.6	0		0	
ウイルス性胃腸炎	1	0.4	4	1.6	0		1	0.4
副鼻腔炎	1	0.4	2	0.8	0		0	
麦粒腫	1	0.4	1	0.4	0		0	
術後創感染	1	0.4	1	0.4	0		0	
歯感染	1	0.4	1	0.4	0		0	
ダニ皮膚炎	1	0.4	0		0		0	
急性扁桃炎	1	0.4	0		0		0	
虫垂炎	1	0.4	0		1	0.4	0	
膀胱炎	1	0.4	0		0		0	
子宮内膜炎	1	0.4	0		0		0	
喉頭炎	1	0.4	0		0		0	
シラミ寄生	1	0.4	0		0		0	
限局性感染	1	0.4	0		0		0	
腹膜炎	1	0.4	0		0		0	
レンサ球菌性咽頭炎	1	0.4	0		0		0	
腟感染	1	0.4	0		0		0	

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Lurasidone +Li/VPA (N=246)		Placebo +Li/VPA (N=250)		Lurasidone +Li/VPA (N=246)		Placebo +Li/VPA (N=250)	
	有害事象				副作用			
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%
ウイルス性鼻炎	1	0.4	0		0		0	
蜂巣炎	0		2	0.8	0		1	0.4
中耳炎	0		2	0.8	0		0	
眼感染	0		1	0.4	0		0	
下気道感染	0		1	0.4	0		0	
口腔感染	0		1	0.4	0		0	
咽頭扁桃炎	0		1	0.4	0		0	
扁桃炎	0		1	0.4	0		0	
ウイルス性上気道感染	0		1	0.4	0		0	
傷害、中毒および処置合併症	11	4.5	8	3.2	0		0	
処置による疼痛	2	0.8	2	0.8	0		0	
転倒	1	0.4	1	0.4	0		0	
節足動物咬傷	1	0.4	0		0		0	
脳振盪	1	0.4	0		0		0	
挫傷	1	0.4	0		0		0	
角膜擦過傷	1	0.4	0		0		0	
切開部位痛	1	0.4	0		0		0	
関節脱臼	1	0.4	0		0		0	
熱傷	1	0.4	0		0		0	
歯牙破折	1	0.4	0		0		0	
動物咬傷	0		2	0.8	0		0	
裂傷	0		1	0.4	0		0	
靱帯捻挫	0		1	0.4	0		0	
肉離れ	0		1	0.4	0		0	
臨床検査	42	17.1	31	12.4	24	9.8	21	8.4
体重増加	24	9.8	13	5.2	16	6.5	9	3.6
体重減少	4	1.6	3	1.2	2	0.8	2	0.8
血圧上昇	4	1.6	1	0.4	1	0.4	0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	1.2	4	1.6	2	0.8	3	1.2
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3	1.2	2	0.8	1	0.4	1	0.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	0.8	2	0.8	1	0.4	1	0.4
肝機能検査異常	2	0.8	0		2	0.8	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.4	2	0.8	0		1	0.4
血中ブドウ糖増加	1	0.4	2	0.8	0		2	0.8
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	0.4	1	0.4	0		1	0.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.4	0		0		0	
グリコヘモグロビン増加	1	0.4	0		1	0.4	0	
心拍数増加	1	0.4	0		1	0.4	0	
トランスアミナーゼ上昇	1	0.4	0		0		0	
血中インスリン増加	0		3	1.2	0		2	0.8

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Lurasidone +Li/VPA (N=246)		Placebo +Li/VPA (N=250)		Lurasidone +Li/VPA (N=246)		Placebo +Li/VPA (N=250)	
	有害事象				副作用			
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%
心電図Ｔ波逆転	0		2	0.8	0		2	0.8
抗痙攣剤濃度減少	0		1	0.4	0		0	
抗精神病薬濃度増加	0		1	0.4	0		0	
血中乳酸脱水素酵素増加	0		1	0.4	0		1	0.4
血圧低下	0		1	0.4	0		0	
血中トリグリセリド増加	0		1	0.4	0		1	0.4
心拍数不整	0		1	0.4	0		0	
好中球数増加	0		1	0.4	0		1	0.4
遊離サイロキシン増加	0		1	0.4	0		1	0.4
白血球数増加	0		1	0.4	0		1	0.4
代謝および栄養障害	10	4.1	9	3.6	3	1.2	4	1.6
糖尿病	3	1.2	0		2	0.8	0	
高血糖	2	0.8	2	0.8	1	0.4	1	0.4
高トリグリセリド血症	1	0.4	2	0.8	0		0	
脂質異常症	1	0.4	1	0.4	0		0	
２型糖尿病	1	0.4	1	0.4	0		0	
耐糖能障害	1	0.4	0		0		0	
高コレステロール血症	1	0.4	0		0		0	
低カリウム血症	1	0.4	0		1	0.4	0	
肥満	1	0.4	0		0		0	
過体重	1	0.4	0		0		0	
高脂血症	0		2	0.8	0		1	0.4
食欲亢進	0		2	0.8	0		1	0.4
異常体重増加	0		1	0.4	0		1	0.4
高インスリン血症	0		1	0.4	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	17	6.9	17	6.8	5	2.0	3	1.2
背部痛	6	2.4	5	2.0	0		1	0.4
筋骨格痛	2	0.8	2	0.8	0		0	
筋痙縮	2	0.8	0		2	0.8	0	
関節痛	1	0.4	5	2.0	0		1	0.4
筋肉痛	1	0.4	2	0.8	0		0	
筋骨格硬直	1	0.4	1	0.4	1	0.4	1	0.4
頚部痛	1	0.4	1	0.4	0		0	
四肢痛	1	0.4	1	0.4	0		0	
滑液包炎	1	0.4	0		0		0	
側腹部痛	1	0.4	0		1	0.4	0	
関節腫脹	1	0.4	0		0		0	
筋拘縮	1	0.4	0		0		0	
筋緊張	1	0.4	0		0		0	
筋力低下	1	0.4	0		1	0.4	0	
関節炎	0		1	0.4	0		0	
膝蓋大腿関節痛症候群	0		1	0.4	0		0	
変形性脊椎症	0		1	0.4	0		0	

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Lurasidone +Li/VPA (N=246)		Placebo +Li/VPA (N=250)		Lurasidone +Li/VPA (N=246)		Placebo +Li/VPA (N=250)	
	有害事象				副作用			
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0		3	1.2	0		0	
肛門性器疣贅	0		1	0.4	0		0	
卵巣癌	0		1	0.4	0		0	
下垂体の良性腫瘍	0		1	0.4	0		0	
神経系障害	57	23.2	44	17.6	36	14.6	27	10.8
頭痛	21	8.5	18	7.2	4	1.6	5	2.0
振戦	15	6.1	11	4.4	14	5.7	11	4.4
アカシジア	9	3.7	8	3.2	8	3.3	8	3.2
傾眠	4	1.6	2	0.8	3	1.2	2	0.8
浮動性めまい	3	1.2	3	1.2	1	0.4	1	0.4
パーキンソニズム	3	1.2	1	0.4	3	1.2	1	0.4
過眠症	3	1.2	0		3	1.2	0	
片頭痛	3	1.2	0		1	0.4	0	
ジスキネジー	2	0.8	1	0.4	2	0.8	1	0.4
ジストニー	1	0.4	1	0.4	1	0.4	1	0.4
錐体外路障害	1	0.4	1	0.4	1	0.4	1	0.4
頚腕症候群	1	0.4	0		0		0	
よだれ	1	0.4	0		1	0.4	0	
記憶障害	1	0.4	0		0		0	
失神	1	0.4	0		1	0.4	0	
緊張性頭痛	1	0.4	0		0		0	
錯感覚	0		2	0.8	0		0	
脳損傷	0		1	0.4	0		0	
手根管症候群	0		1	0.4	0		0	
構語障害	0		1	0.4	0		0	
脳神経炎	0		1	0.4	0		0	
鎮静	0		1	0.4	0		0	
椎骨脳底動脈不全	0		1	0.4	0		0	
精神障害	24	9.8	40	16.0	10	4.1	11	4.4
不眠症	9	3.7	16	6.4	3	1.2	2	0.8
不安	4	1.6	11	4.4	1	0.4	3	1.2
うつ病	4	1.6	5	2.0	1	0.4	0	
躁病	2	0.8	4	1.6	1	0.4	2	0.8
自殺念慮	2	0.8	0		1	0.4	0	
双極１型障害	1	0.4	2	0.8	1	0.4	0	
双極性障害	1	0.4	0		1	0.4	0	
歯ぎしり	1	0.4	0		1	0.4	0	
失見当識	1	0.4	0		0		0	
短時間睡眠	1	0.4	0		0		0	
故意の自傷行為	1	0.4	0		1	0.4	0	
リビドー減退	1	0.4	0		1	0.4	0	
精神病性障害	1	0.4	0		0		0	

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Lurasidone +Li/VPA (N=246)		Placebo +Li/VPA (N=250)		Lurasidone +Li/VPA (N=246)		Placebo +Li/VPA (N=250)	
	有害事象				副作用			
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%
自殺企図	1	0.4	0		1	0.4	0	
自動症	0		1	0.4	0		1	0.4
感情の貧困	0		1	0.4	0		1	0.4
軽躁	0		1	0.4	0		0	
初期不眠症	0		1	0.4	0		1	0.4
中期不眠症	0		1	0.4	0		1	0.4
精神運動制止遅滞	0		1	0.4	0		1	0.4
腎および尿路障害	5	2.0	4	1.6	0		0	
緊張性膀胱	2	0.8	0		0		0	
腎結石症	2	0.8	0		0		0	
腎性糖尿	1	0.4	0		0		0	
排尿困難	0		1	0.4	0		0	
頻尿	0		1	0.4	0		0	
腎仙痛	0		1	0.4	0		0	
腹圧性尿失禁	0		1	0.4	0		0	
生殖系および乳房障害	1	0.4	3	1.2	0		1	0.4
出血性卵巣嚢胞	1	0.4	0		0		0	
良性前立腺肥大症	0		1	0.4	0		0	
不規則月経	0		1	0.4	0		1	0.4
卵巣嚢胞	0		1	0.4	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	3.7	8	3.2	0		0	
咳嗽	3	1.2	2	0.8	0		0	
口腔咽頭痛	3	1.2	1	0.4	0		0	
副鼻腔うっ血	2	0.8	1	0.4	0		0	
喘息	1	0.4	1	0.4	0		0	
鼻漏	1	0.4	1	0.4	0		0	
呼吸困難	1	0.4	0		0		0	
気道うっ血	1	0.4	0		0		0	
アレルギー性鼻炎	0		3	1.2	0		0	
皮膚および皮下組織障害	5	2.0	15	6.0	1	0.4	3	1.2
脱毛症	2	0.8	4	1.6	0		1	0.4
乾癬	1	0.4	1	0.4	0		0	
皮膚乾燥	1	0.4	0		1	0.4	0	
斑状出血	1	0.4	0		0		0	
そう痒症	0		3	1.2	0		1	0.4
ざ瘡	0		1	0.4	0		1	0.4
接触性皮膚炎	0		1	0.4	0		0	
湿疹	0		1	0.4	0		0	
多汗症	0		1	0.4	0		0	
神経皮膚炎	0		1	0.4	0		0	
発疹	0		1	0.4	0		0	
斑状皮疹	0		1	0.4	0		0	
ひび・あかぎれ	0		1	0.4	0		0	

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	Lurasidone +Li/VPA (N=246)		Placebo +Li/VPA (N=250)		Lurasidone +Li/VPA (N=246)		Placebo +Li/VPA (N=250)	
	有害事象				副作用			
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%
血管障害	4	1.6	6	2.4	0		1	0.4
高血圧	3	1.2	3	1.2	0		0	
血腫	1	0.4	0		0		0	
低血圧	0		2	0.8	0		0	
起立性低血圧	0		1	0.4	0		1	0.4

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event; Li = lithium; VPA = Valproate (divalproex).

Note: TEAEs are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose in the DB phase up through the date of last dose in the DB phase for subjects continuing into the extension study, or up through 7 days (14 for serious TEAEs) after last dose for subjects who do not continue into the extension study.

Note: Adverse events are coded using MedDRA® version 15.0. 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 might be counted in more than one category if they had separate Preferred Terms with different maximum relationships. Although a subject may have had two or more adverse events, the subject is counted only once within each SOC or Preferred Term category. Subjects are classified by their maximum relationship per SOC and Preferred Term. Adverse events are sorted alphabetically by SOC, followed by preferred term.

Note: For determining maximum relationship, response values were ranked in order from minimum relationship to maximum as values: 'not specified', 'not related', and 'related', where Related = ('Possibly Related', 'Probably Related', 'Related'); and, Not Related = ('Unrelated', 'Unlikely to be Related').

MedDRA/J ver. 15.0

Source Data: Table 14.3.1.2.2, Table 14.3.1.6.2

71.4.2 死亡、重篤な有害事象

表 2.7.6. 71-6　重篤な有害事象（Entire Study、Safety population）

Suject Number	Country/Gender/ Race/Age/Adj-Trt (a)	Phase/ TATE (b)	Relative Day of Onset†	Reported Term/ System Organ Class/ Preferred Term/	Duration of AE (Days)#	OL/ DB Study Drug Exposure‡	Severity/Drug(c) Relationship	Action Taken/ Outcome (d)	Frequency	Con-comitant Therapy
Treatment: Lurasidone+Li/VPA										
[redacted]	USA/F/W/4[redacted]/Li	DB/ DB60	190	Kidney Stones/ 腎および尿路障害/ 腎結石症	3	140 / 197	Severe / UN	DN / RD	One Episode	Yes
[redacted]	USA/F/W/5[redacted]/VPA	DB/ DB80	254	Hypokalemia/ 代謝および栄養障害/ 低カリウム血症	6	139 / 116	Moderate / PS	DW / RD	Continuous	Yes
[redacted]	USA/F/W/3[redacted]/Li	OL/ OL40	131	Acute Cholecystitis/ 肝胆道系障害/ 急性胆嚢炎	13	138 / 199	Severe / UN	DIT / RD	Continuous	Yes
[redacted]	USA/M/W/1[redacted]/Li	DB/ DB40	317	Suicidal Ideation / 精神障害/ 自殺念慮	3	126 / 191	Moderate / UN	DIT / RD	One Episode	No
[redacted]	USA/F/B/3[redacted]/Li	DB/ DB60	126	Bipolar I Manic With Hospitalization /精神障害 /躁病	5	112 / 13	Severe / UN	NA / RD	Continuous	No
[redacted]	BGR/M/W/3[redacted]/VPA	OL/ OL40	75	Bone Fracture (right Clavicula) /傷害、中毒および処置合併症 /鎖骨骨折	94	139 / 43	Moderate / UN	DN / RD	One Episode	Yes
		OL/ OL40	75	Bone Fracture (right Crus)./傷害、中毒および処置合併症/ 下肢骨折	94	139 / 43	Moderate / UN	DN / RD	One Episode	Yes
[redacted]	CZE/F/W/3[redacted]/VPA	DB/ DB60	301	Worsening of Depression/ 精神障害/ うつ病		113 / 187	Severe / PS	NA / RG	Intermittent	Yes
[redacted]	CZE/F/W/6[redacted]/VPA	DB/ DB60	170	Swelling Og Ankles/ 筋骨格系および結合組織障害/ 関節腫脹	40	140 / 56	Mild / UL	DN / RD	Intermittent	No
[redacted]	CZE/F/W/5[redacted]/VPA	DB/ DB20	153	Cholecystolithiasis/ 肝胆道系障害/ 胆石症	5	126 / 194	Mild / UN	DN / RD	One Episode	No
		DB/ DB20	141	Appendicitis/ 感染症および寄生虫症/ 虫垂炎	9	126 / 194	Severe / PS	DN / RD	One Episode	No

Suject Number	Country/Gender/ Race/Age/Adj-Trt (a)	Phase/ TATE (b)	Relative Day of Onset†	Reported Term/ System Organ Class/ Preferred Term/	Duration of AE (Days)#	OL/ DB Study Drug Exposure‡	Severity/Drug(c) Relationship	Action Taken/ Outcome (d)	Frequency	Con-comitant Therapy
[redacted]	FRA/F/W/6[redacted]/VPA	DB/ DB40	162	Back Pain/ 筋骨格系および結合組織障害/ 背部痛	12	126 / 70	Severe / UN	DW / RD	One Episode	Yes
		OL/ OL60	17	Benign Ovarian Tumor, With Annexectomy and Curettage/ 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）/ 卵巣良性腫瘍	3	126 / 70	Moderate / UN	DN / RD	One Episode	No
[redacted]	HUN/F/W/5[redacted]/Li	DB/ DB20	200	Mood Event Bipolar Mania/ 精神障害/ 躁病		127 / 71	Moderate / PS	DN / NR	Continuous	Yes
[redacted]	POL/M/W/6[redacted]/VPA	DB/ DB60	211	Sucidal Ideation/ 精神障害/ 自殺念慮		99 / 111	Moderate / PS	DN / NR	Intermittent	Yes
		DB/ DB60	211	Suicidal Attempt/ 精神障害/ 自殺企図	1	99 / 111	Severe / PS	DN / RD	One Episode	Yes
[redacted]	RUS/F/W/4[redacted]/VPA	DB/ DB20	149	Depressive Episode/ 精神障害/ うつ病		112 / 41	Severe / UN	DIT / RG	Intermittent	Yes
[redacted]	RUS/F/W/5[redacted]/VPA	OL/ OL40	86	Left Malleolar Fracture/ 傷害、中毒および処置合併症/ 足関節部骨折	37	112 / 196	Mild / UN	DN / RD	One Episode	No
[redacted]	SRB/M/W/5[redacted]/VPA	DB/ DB80	225	Worsening of Bipolar Disorder Depressive Episode/ 精神障害/ 双極１型障害		113 / 111	Severe / PS	NA / NR	Continuous	Yes
[redacted]	JPN/F/A/4[redacted]/Li	DB/ DB80	216	Aggravation of Bipolar Disorder/ 精神障害/ 双極性障害		126 / 92	Severe / PB	DN / NR	Continuous	Yes
		DB/ DB80	217	Self Mutilation/ 精神障害/ 故意の自傷行為		126 / 92	Severe / PB	DN / NR	Intermittent	No
Treatment: Placebo+Li/VPA										
[redacted]	USA/F/W/2[redacted]/Li	DB/ PBO	114	Acute Gastroenteritis/ 感染症および寄生虫症/ 胃腸炎	15	98 / 196	Severe / UN	DN / RD	One Episode	No

Suject Number	Country/Gender/ Race/Age/Adj-Trt (a)	Phase/ TATE (b)	Relative Day of Onset†	Reported Term/ System Organ Class/ Preferred Term/	Duration of AE (Days)#	OL/ DB Study Drug Exposure‡	Severity/Drug(c) Relationship	Action Taken/ Outcome (d)	Frequency	Con-comitant Therapy
[redacted]	USA/F/W/4[redacted]/VP A	DB/ PBO	94	Chronic Cholecystitis/ 肝胆道系障害/ 慢性胆嚢炎	8	93 / 2	Moderate / PS	DN / RD	Continuous	No
		DB/ PBO	94	Elevated Alt Levels In Serum/ 臨床検査/ アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14	93 / 2	Severe / PS	DW / RD	Continuous	No
		DB/ PBO	94	Elevated Ast Levels In Serum/ 臨床検査/ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	93 / 2	Severe / PS	DN / RD	Continuous	No
[redacted]	USA/M/W/2[redacted]/VP A	OL/ OL40	73	Exacerbation of Chronic Cholecystitis/ 肝胆道系障害/ 慢性胆嚢炎	48	98 / 196	Moderate / UN	DN / RD	Continuous	No
[redacted]	CZE/M/W/2[redacted]/Li	DB/ PBO	148	Chondromalatia of Patella/ 筋骨格系および結合組織障害/ 膝蓋大腿関節痛症候群	2	114 / 146	Mild / UN	DN / RD	Continuous	Yes
[redacted]	CZE/F/W/4[redacted]/VP A	OL/ OL40	54	Worsening of Chondromalacia of Trochleae of Right Femur/ 筋骨格系および結合組織障害/ 軟骨軟化症	3	111 / 195	Mild / UN	DN / RD	Continuous	Yes
[redacted]	CZE/F/W/3[redacted]/VP A	DB/ PBO	207	Hospitalization Due To Manic Symptoms/ 精神障害/ 躁病		100 / 106	Moderate / PS	NA / RG	One Episode	No
[redacted]	HUN/F/W/4[redacted]/Li	DB/ PBO	133	Hospitalization for Observation for Depressive Episode/ 精神障害/ うつ病		99 / 35	Moderate / UL	DN / RG	Continuous	Yes
		OL/ OL40	3	Feelings of Mania/ 精神障害/ 躁病	7	99 / 35	Moderate / UN	DN / RD	One Episode	Yes
[redacted]	HUN/F/W/4[redacted]/Li	OL/ OL40	57	Anxiety/ 精神障害/ 不安	12	124 / 16	Mild / UN	DI / RD	Continuous	Yes
		DB/ PBO	139	Bipolar Affective Disorder Mixed Episode/ 精神障害/ 双極１型障害		124 / 16	Severe / UL	DN / NR	Continuous	Yes

Suject Number	Country/Gender/ Race/Age/Adj-Trt (a)	Phase/ TATE (b)	Relative Day of Onset†	Reported Term/ System Organ Class/ Preferred Term/	Duration of AE (Days)#	OL/ DB Study Drug Exposure‡	Severity/Drug(c) Relationship	Action Taken/ Outcome (d)	Frequency	Con-comitant Therapy
		OL/ OL40	57	Insomnia/ 精神障害/ 不眠症	12	124 / 16	Mild / UN	DI / RD	Intermittent	Yes
[redacted]	HUN/F/W/5[redacted]/Li	DB/ PBO	297	Infection (inflammation) of Surgical Wound./ 感染症および寄生虫症/ 術後創感染	8	140 / 181	Moderate / UN	DN / RD	Continuous	Yes
		DB/ PBO	268	Ovarial Carcinoma/ 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）/ 卵巣癌		140 / 181	Moderate / UN	DW / NR	Continuous	No
		DB/ PBO	290	Hospitalization Due To Removal of Ovarial Cyst./ 生殖系および乳房障害/ 卵巣嚢胞	2	140 / 181	Moderate / UN	DN / RD	Continuous	No
[redacted]	POL/M/W/7[redacted]/VPA	DB/ PBO	178	Diabetes Type 2/ 代謝および栄養障害/ ２型糖尿病	5	137 / 40	Mild / UN	DW / RS	Continuous	Yes
		DB/ PBO	178	Headache/ 神経系障害/ 頭痛	9	137 / 40	Mild / UN	DIT / RD	Continuous	No
		DB/ PBO	178	Low Blood Pressure/ 血管障害/ 低血圧	9	137 / 40	Mild / UN	DIT / RD	Intermittent	No
[redacted]	RUS/M/W/5[redacted]/Li	DB/ PBO	228	Exacerbation of Mania/ 精神障害/ 躁病		128 / 106	Severe / UL	DN / NR	One Episode	Yes
[redacted]	RUS/F/W/3[redacted]/Li	DB/ PBO	204	Mixed Mood Episode/ 精神障害/ 双極１型障害		116 / 92	Severe / UL	DN / RG	One Episode	Yes
[redacted]	SVK/F/W/3[redacted]/VPA	DB/ PBO	227	Manic Episode/ 精神障害/ 躁病		112 / 114	Severe / PS	DN / RG	Continuous	Yes
Treatment: Nonrandomized+Li/VPA										
[redacted]	USA/F/W/6[redacted]/Li	OL/ OL80	63	Suicidal Ideation/ 精神障害/ 自殺念慮	6	56	Moderate / UN	NA / RD	Continuous	No

Suject Number	Country/Gender/ Race/Age/Adj-Trt (a)	Phase/ TATE (b)	Relative Day of Onset†	Reported Term/ System Organ Class/ Preferred Term/	Duration of AE (Days)#	OL/ DB Study Drug Exposure‡	Severity/Drug(c) Relationship	Action Taken/ Outcome (d)	Frequency	Con-comitant Therapy
		OL/ OL80	34	Prolapsed Uterus/ 生殖系および乳房障害/ 子宮脱	1	56	Moderate / UN	DN / RD	One Episode	Yes
[redacted]	USA/F/W/2[redacted]/Li	OL/ OL40	49	Abdominal Pain/ 胃腸障害/ 腹痛		56	Severe / PS	DW / NR	Intermittent	No
[redacted]	USA/F/B/5[redacted]/Li		22	Worsening of Depression/ 精神障害/ うつ病		14	Severe / PS	DW / NR	Continuous	No
[redacted]	USA/F/W/4[redacted]/Li	OL/ OL40	28	Left Ankle Fracture (In a Skiing Accident)/ 傷害、中毒および処置合併症/ 足関節部骨折		44	Severe / UL	DN / RG	One Episode	Yes
[redacted]	USA/F/I/4[redacted]/VPA	OL/ OL40	96	Seizures/ 神経系障害/ 痙攣	1	102	Severe / UN	DW / RD	One Episode	No
[redacted]	USA/M/W/4[redacted]/VPA	OL/ OL80	65	Episodic Atrial Fibrillation/ 心臓障害/ 心房細動	2	70	Moderate / UL	DN / RD	One Episode	Yes
[redacted]	USA/F/W/6[redacted]/Li	OL/ OL80	98	Depressive Episode/ 精神障害/ うつ病	8	97	Severe / UN	DW / RD	Continuous	Yes
		OL/ OL80	98	Suicidal Ideation/ 精神障害/ 自殺念慮	8	97	Severe / UN	NA / RD	Continuous	Yes
[redacted]	USA/F/B/5[redacted]/VPA	OL/ OL60	25	Depression (mood Event)with Hospitalization/ 精神障害/ うつ病	6	24	Severe / UN	NA / RD	Continuous	Yes
[redacted]	USA/F/W/3[redacted]/VPA	OL/ OL40	27	Suicide attempt/ 精神障害/ 自殺企図	6	27	Severe / UL	DW / RD	One Episode	No
[redacted]	USA/M/B/4[redacted]/Li	OL/ OL60	53	Chest Pressure Non-cardiac / 一般・全身障害および投与部位の状態/ 胸部不快感	2	55	Moderate / UN	DN / RD	One Episode	No
[redacted]	USA/F/W/2[redacted]/VPA	OL/ OL40	20	Agitation/ 精神障害/ 激越	2	83	Severe / UN	DN / RD	One Episode	No

Suject Number	Country/Gender/ Race/Age/Adj-Trt (a)	Phase/ TATE (b)	Relative Day of Onset†	Reported Term/ System Organ Class/ Preferred Term/	Duration of AE (Days)#	OL/ DB Study Drug Exposure‡	Severity/Drug(c) Relationship	Action Taken/ Outcome (d)	Frequency	Con-comitant Therapy
[redacted]	ARG/F/W/4[redacted]/VP A	OL/ OL80	71	Mood Event (Depression)/ 精神障害/ うつ病		70	Moderate / PB	DW / NR	One Episode	Yes
[redacted]	BGR/M/W/2[redacted]/VP A	OL/ OL80	50	Acute Psychosis/ 精神障害/ 急性精神病	9	50	Severe / PS	DW / RD	Continuous	Yes
[redacted]	HRV/F/W/3[redacted]/VP A	OL/ OL60	49	Depressive Decompensation/ 精神障害/ うつ病	15	76	Mild / PS	DI / RD	One Episode	No
[redacted]	CZE/M/W/4[redacted]/VP A	OL/ OL60	47	Depressive Symptoms Worsened/ 精神障害/ 抑うつ症状		48	Severe / UL	DN / RG	Continuous	No
[redacted]	CZE/F/W/3[redacted]/VP A	OL/ OL40	48	Suicidal Attempt/ 精神障害/ 自殺企図	12	47	Moderate / UN	DN / RD	One Episode	No
[redacted]	CZE/M/W/4[redacted]/Li	OL/ OL40	6	Intoxication Per Medicaments/ 傷害、中毒および処置合併症/ 各種物質毒性	50	6	Moderate / UN	DW / RD	One Episode	No
[redacted]	CZE/F/W/6[redacted]/VP A		52	Brain Tumor/ 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）/ 脳新生物	31	40	Moderate / UN	DW / RD	Intermittent	Yes
[redacted]	FRA/M/W/5[redacted]/Li	OL/ OL40	37	Depression/ 精神障害/ うつ病		33	Severe / PS	NA / NR	One Episode	No
[redacted]	HUN/M/W/4[redacted]/Li	OL/ OL80	75	Depression/ 精神障害/ うつ病		68	Moderate / UN	NA / NR	Continuous	Yes
		OL/ OL60	48	Mania/ 精神障害/ 躁病	10	68	Moderate / UN	DI / RD	One Episode	Yes
[redacted]	HUN/M/W/5[redacted]/VP A	OL/ OL60	19	Bipolar Affective Disorder Mixed Episode/ 精神障害/ 双極１型障害	7	41	Moderate / UN	DN / RD	One Episode	Yes
[redacted]	HUN/F/W/4[redacted]/Li	OL/ OL60	52	Worsering Depression/ 精神障害/ うつ病		51	Moderate / UL	DN / RG	One Episode	Yes

Suject Number	Country/Gender/ Race/Age/Adj-Trt (a)	Phase/ TATE (b)	Relative Day of Onset†	Reported Term/ System Organ Class/ Preferred Term/	Duration of AE (Days)#	OL/ DB Study Drug Exposure‡	Severity/Drug(c) Relationship	Action Taken/ Outcome (d)	Frequency	Con-comitant Therapy
[redacted]	HUN/M/W/5[redacted]/VP A	OL/ OL60	13	Worsening of Mania/ 精神障害/ 躁病		11	Moderate / UL	DW / NR	One Episode	Yes
[redacted]	HUN/M/W/4[redacted]/VP A	OL/ OL40	81	Panic Attack/ 精神障害/ パニック発作	1	83	Moderate / UN	DN / RD	One Episode	Yes
[redacted]	HUN/F/W/5[redacted]/VP A	OL/ OL80	41	Worsening of Somatic Status/ 精神障害/ 身体表現性障害		49	Mild / UL	DW / RG	Continuous	No
[redacted]	HUN/M/W/3[redacted]/VP A	OL/ OL40	6	Agitation/ 精神障害/ 激越	15	47	Moderate / PS	DI / RD	Continuous	Yes
		OL/ OL80	48	Depression/ 精神障害/ うつ病		47	Severe / PS	DN / RG	Continuous	No
[redacted]	HUN/M/W/3[redacted]/VP A	OL/ OL80	111	Bipolar Affective Disorder Depressive Episode./ 精神障害/ 双極１型障害		109	Severe / UN	NA / RG	Continuous	Yes
[redacted]	POL/M/W/5[redacted]/VP A	OL/ OL40	53	Right Zygomatico - Orbitral Fracture/ 傷害、中毒および処置合併症/ 顔面骨骨折	75	137	Moderate / UN	DN / RD	One Episode	Yes
		OL/ OL60	59	Hopsitalisation Due To Right Zygomatico - Orbitral Farcture/ 傷害、中毒および処置合併症/ 顔面骨骨折	5	137	Moderate / UN	DN / RD	One Episode	Yes
[redacted]	RUS/M/W/5[redacted]/VP A	OL/ OL40	39	Worsening Depressive Simptoms/ 精神障害/ 抑うつ症状		51	Moderate / PS	DR / NR	Continuous	No
[redacted]	RUS/M/W/2[redacted]/VP A	OL/ OL40	74	Manic Episode/ 精神障害/ 躁病		78	Moderate / UL	DN / RG	Intermittent	Yes
[redacted]	RUS/F/W/4[redacted]/VP A	OL/ OL60	12	Mood Episode (Mania)/ 精神障害/ 躁病		12	Severe / UL	DW / RG	One Episode	Yes

Suject Number	Country/Gender/ Race/Age/Adj-Trt (a)	Phase/ TATE (b)	Relative Day of Onset†	Reported Term/ System Organ Class/ Preferred Term/	Duration of AE (Days)#	OL/ DB Study Drug Exposure‡	Severity/Drug(c) Relationship	Action Taken/ Outcome (d)	Frequency	Con-comitant Therapy
[redacted]	RUS/F/W/5[redacted]/VPA	OL/ OL60	107	Depressive Episode/ 精神障害/ うつ病		106	Moderate / UN	NA / NR	One Episode	No
[redacted]	SRB/M/W/6[redacted]/VPA	OL/ OL40	46	Asthma Attack/ 呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 喘息	20	46	Severe / PS	DW / RD	Intermittent	Yes

Note: †Day of onset relative to the start of study drug = ((AE onset date – OL study drug start date) + 1); # duration of AE = ((AE end date – AE start date) + 1); ‡ Study drug exposure = ((study drug stop date – study drug start date) + 1).

(a) Adj Trt: adjunctive treatment; Li = Lithium; VPA = Valproate (divalproex); Country: USA = United States of America; ARG = Argentina; AUS = Australia; BGR = Bulgaria; CHL = Chile; HRV = Croatia; CZE = Czech Republic; FRA = France; HUN = Hungary; JPN = Japan; POL = Poland; RUS = Russia; SRB = Serbia; SVK = Slovakia; Gender: M = Male; F = Female; 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.

(b) Phase = Treatment phase. OL: open-label, DB: double-blind. TATE = treatment at time of event. OL20/40/60/80: open-label Lurasidone 20/40/60/80 mg/day respectively. DB20/40/60/80: double-blind Lurasidone 20/40/60/80 mg/day respectively, PBO=Placebo.

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

(d) Action Taken with study treatment: NA = Not applicable; DW = Drug withdrawn; DIT = Drug interrupted; DN = Dose not changed; DR = Dose reduced; DI = Dose increased. Outcome: RD = Recovered/Resolved; RS = Recovered/Resolved with sequelae; RG = Recovering/Resolving; NR = Not Recovered/Not Resolved; FT = Fatal; UNK = Unknown.

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。

72. 国内 P3（PERSIST）継続試験（BP-P3E-J308）

参考資料 5.3.5.2.03-B

72.1 概要

治験の標題：

双極 I 型障害を対象としたリチウム又は divalproex 併用下のルラシドン多施設共同、非盲検、漸増漸減継続長期試験

実施医療機関：

12 ヵ国 76 実施医療機関

開発の相：

第 3 相

治験の目的：

D1050296 試験の二重盲検期を完了又は D1050296 試験の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双極性障害の患者を対象として、ルラシドンの 20、40、60 又は 80 mg/日を漸増漸減投与するときの長期的安全性、忍容性及び有効性を評価する。

治験方法：

本治験は、ルラシドンの D1050296 試験に参加した双極 I 型障害の外来患者の治療を目的として、ルラシドンの安全性、忍容性及び有効性をモニターするためにデザインされた外来患者非盲検継続長期試験であった。D1050296 試験の二重盲検期を完了した患者又は D1050296 試験の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患者が、本治験に参加可能であった。また、治験依頼者が治験（D1050296 試験）を中止した時に、少なくとも D1050296 試験の非盲検期に参加していた被験者は組入れ可能であった。その他の理由で D1050296 試験を早期に中止した被験者は、本治験への組入れが不適格であった。

Day 1 の最初の visit（D1050296 試験の最終 visit と同じ日）に来院した被験者は以降、Week 2、4、8、12 及び 13（事後観察）に来院した。更に、Week 1、3、5、6、7、9、10 及び 11 に毎週電話で連絡を受けた。

初回は非盲検でルラシドン 40 mg/日（Day 1）を服用した。用量調節（20、40、60 又は 80 mg/日）は規定の visit 時に行うこととし、1 段階（±20 mg）ずつ増減してよいこととした。規定の visit 間で用量調節が必要な場合は、被験者は規定外に来院し、用量調節時に使用済み・未使用の治験薬キットをすべて返却した。忍容性又は安全性上の理由により減量する場合は、継続長期試験の投与 2 日目（Day 2）以降の減量が可であった。治験責任医師の判断で、規定の visit 間よりも短い間隔での減量及び一度に 2 段階の減量（一度に最大 2 段階まで）を可とし、有効性及び忍容性が最適となるようにした。

治験期間中、被験者は非盲検でリチウム又は divalproex の投与を受け、D1050296 試験で投与されたのと同じ薬剤（リチウム又は divalproex）の投与を受けた。リチウム又は divalproex は、トラフ血清中濃度をリチウムの場合 0.4～1.2 mEq/L（0.4～1.2 mmol/L）、divalproex の場合 50～125 μg/mL（346.5～866.3 μmol/L）の範囲内に維持するように投与した。

前治療及び併用薬：

治験期間を通じて、チトクロム P-450 酵素（CYP）3A4 酵素系の強力な誘導薬及び阻害薬並びに持続的に QTc を延長する薬剤の使用を禁止した。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、新たな精神療法的介入（例：精神療法の新たなコース）の使用を禁止した。D1050296 試験で使用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、用量、用法、投与経路、適応及び使用日を入力した。

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、D1050296 試験で用法・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、CYP3A4 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：

承認済みベンゾジアゼピン系薬剤又は抗うつ薬の治療を受けてきた被験者の場合、治験中に CYP3A4 阻害薬や誘導薬以外の薬剤は可とした。この場合、治験責任医師の判断のもと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投与した。MAO 阻害薬の使用及び抗精神病薬（ルラシドンを除く）の追加を禁止した。

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。

ロラゼパム又は同等のベンゾジアゼピン系薬剤は、治療を要する不安・激越の症状に対して、治験責任医師の判断により使用可であった（6 mg/日以下）。ベンゾジアゼピン系薬剤は経口又は即効性の筋肉内注射により頓用で、治験責任医師の判断により治療を要する場合に限り慎重に投与した。ゾルピデム（10 mg/日以下）、ゾルピデム放出制御剤（CR）（12.5 mg/日以下）、エスゾピクロン（3 mg/日以下）、zaleplon（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。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、限られた期間のみ使用可であった。

ロラゼパム、エスゾピクロン、テマゼパム、ゾルピデム CR 又はゾルピデム（又は同等のベンゾジアゼピン系薬剤）については、最新の摂取日時を visit ごとに記録した。また、これらの薬剤については規定の有効性評価の前 8 時間以内の使用を禁止した。

被験者数（計画時及び解析時）：

登録被験者数を約 500 名と推定した。

本継続長期試験に参加した 377 名が少なくとも 1 回治験薬を投与され、全被験者を安全性解析対象集団に含めた。

対象疾患及び組入れ基準：

D1050296 試験に組入れた時点で年齢が 18 歳以上で 28 週の二重盲検期を終了した外来患者、又は D1050296 試験の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外来患者を組入れた。また、治験依頼者が治験（D1050296 試験）を中止した時に、少なくとも D1050296 試験の非盲検期に参加していた被験者が本試験に参加可能であった。全被験者は D1050296 試験の最終 visit（Week 28）で評価を受けることとした。

被験薬、投与量及び投与方法：

ルラシドンは、20 mg 又は 40 mg のルラシドン錠を含むブリスターパックに入った形で提供した。各投与時期（投与日）に、非盲検でルラシドン（20 mg 又は 40 mg）を含有する 1 錠又は 2 錠を服用することにより、ルラシドンの 1 日総投与量（20、40、60 又は 80 mg）を服用することとした。初回は非盲検でルラシドン 40 mg/日（Day 1）を服用した。用量調節（20、40、60 又は 80 mg/日）は規定の visit 時に行うこととし、1 段階（± 20 mg）ずつ増減してよいこととした。規定の visit 間で用量調節が必要な場合は、被験者は規定外に来院し、用量調節時に使用済み・未使用の治験薬キットをすべて返却した。忍容性又は安全性上の理由により減量する場合は、継続長期試験の投与 2 日目（Day 2）以降の減量が可であった。治験責任医師の判断で、規定の visit 間よりも短い間隔での減量及び一度に 2 段階の減量（一度に最大 2 段階まで）を可とし、有効性及び忍容性が最適となるようにした。

治験期間を通じて、被験者は非盲検でリチウム又は divalproex の投与を受け、D1050296 試験で投与されたのと同じ薬剤（リチウム又は divalproex）の投与を受けた。被験者は治験期間を通じてリチウムと divalproex を切り替えることは不可であった。リチウム又は divalproex の用量調節はメディカルモニターの承認を不要とし、トラフ血清中濃度に基づき治験責任医師が行った。

リチウム又は divalproex は治験期間を通じて、トラフ血清中濃度をリチウムの場合 0.4～1.2 mEq/L（0.4～1.2 mmol/L）、divalproex の場合 50～125 μg/mL（346.5～866.3 μmol/L）の範囲内に維持できるように投与した。

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）。

治療期間：

12 週間

対照薬、投与量及び投与方法：

該当なし

評価基準：

安全性の評価項目：

- 臨床症状及び臨床検査値の treatment-emergent adverse events（TEAE）、投与中止に至った TEAE 並びに重篤な有害事象の発現割合
- TEAE 及び臨床検査値（血清中プロラクチン濃度を含む）の臨床的評価
- 心電図所見、診察、体重及びバイタルサイン
- Columbia Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）に基づく自殺に関する評価
- Simpson Angus Scale（SAS）、Barnes Akathisia Rating Scale（BARS）及び Abnormal Involuntary Movement Scale（AIMS）により評価する運動機能障害

有効性の評価項目：

- Montgomery-Asberg Depression Rating Scale（MADRS）合計スコア
- Clinical Global Impression Bipolar Version, Severity of Illness（CGI-BP-S）（overall、depression、mania）スコア
- Young Mania Rating Scale（YMRS）合計スコア
- Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Self Report（QIDS-SR_{16}）合計スコア
- Positive and Negative Syndrome Scale - Positive Subscale（PANSS-P）スコア
- Sheehan Disability Scale（SDS）合計スコア及び SDS 下位尺度
- Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Short Form（Q-LES-Q-SF）
- Pittsburgh Insomnia Rating Scale（PIRS-2）
- Health Services Utilization Questionnaire（HSUQ）（米国の施設のみ）
- SF-12 Health Survey（SF-12）
- Medication Satisfaction Questionnaire（MSQ）
- Intent-to-attend（ITA）

統計解析方法：

安全性解析対象集団は、継続長期試験で少なくとも 1 回治験薬を投与された被験者の集団とした。安全性解析対象集団を本治験のすべての評価項目の集計に用いた。安全性解析対象集団の被験者については、先行試験（D1050296）及び本治験で実際受けた治療に基づき集計した。有効性解析では、先行試験（D1050296）及び本治験で実際受ける予定であった治療に基づき被験者を集計した。

有効性解析：

安全性解析対象集団を用いて、すべての有効性の endpoint について記述統計量を示した。有効性解析では、ルラシドンの漸増漸減投与の有効性について、治験終了時点［Week 12 及び必要に応じて last observation carried forward（LOCF）法を使用］を含むすべてのベースライン後 visit とベースラインとを比較して解析した。

安全性解析：

安全性解析対象集団を用いて、すべての安全性解析を行い要約した。安全性データには有害事象、臨床検査値、心電図及びバイタルサインを含めて、記述統計量を求めた。有害事象の要約は、TEAE に限定した。TEAE は、治験薬の投与開始日又は初回投与開始後から、非重篤な有害事象の場合は最終投与日後 7 日まで、重篤な有害事象の場合は最終投与日後 14 日までに発現した有害事象と定義した。

結論：

継続長期試験に参加した 377 名の全被験者が少なくとも 1 回継続長期試験の治験薬を投与され、この 377 名を安全性解析対象集団に含めた。このうち 338 名（89.7%）が試験を完了し、39 名（10.3%）が投与を中止した。投与中止の主な理由で最も多かったのが同意の撤回（11 名、2.9%）で、次に多かったのが順に、有害事象（9 名、2.4%）、症状の改善が不十分（8 名、2.1%）であった。

投与したルラシドンの 1 日用量の平均値（± 標準偏差）は全被験者及び投与完了被験者でそれぞれ、48.2 ± 12.27 mg 及び 48.3 ± 12.17 mg であった。最頻投与量は多い順に、40 mg（全被験者の 55.7%及び投与完了した被験者の 55.3%）、60 mg（全被験者の 26.0%及び投与完了した被験者の 26.9%）、80 mg（全被験者の 14.6%及び投与完了した被験者の 14.2%）であった。

有効性の結果：

気分安定薬（リチウム又は divalproex）とルラシドンを併用投与した全被験者を対象にしたこの 12 週間非盲検継続長期試験では、先行試験で割り付けた治験薬に関係なく、本試験を通じてうつ症状の改善が維持された。

全被験者を対象とした解析及び先行試験で割り付けた治験薬別の解析に基づき有効性の結果を評価した。すなわち、Lur-Lur 群（先行試験でルラシドン群）（n = 190）、Pbo-Lur（先行試験でプラセボ群）群（n = 182）及び NR–Lur 群（先行試験でランダム化されなかった）（n = 5）の 3 群とした。NR–Lur 群は被験者数が少ないため、以下の要約には含めなかった。

主な有効性の結果（改善の持続性を示す）は以下のとおりであった。

- 継続長期試験ベースラインから LOCF Endpoint までの MADRS 合計スコア変化量の平均値（± 標準偏差）
  - 全体（n = 377）では−1.9 ± 6.82（95% CI：−2.6〜−1.2）
  - Lur-Lur 群（n = 190）では−1.6 ± 6.23（95% CI：−2.5〜−0.7）
  - Pbo-Lur 群（n = 182）では−2.3 ± 7.05（95% CI：−3.4〜−1.3）
- 継続長期試験のベースラインから LOCF Endpoint までの CGI-BP-S（depression）スコア変化量の平均値（± 標準偏差）
  - 全体（n = 377）では−0.31 ± 1.068（95% CI：−0.42〜−0.21）
  - Lur-Lur 群（n = 190）では−0.30 ± 1.031（95% CI：−0.45〜−0.15）
  - Pbo-Lur 群（n = 182）では−0.34 ± 1.107（95% CI：−0.50〜−0.18）

躁症状（YMRS）、自己評価によるうつ症状（QIDS-SR_{16}）、quality of life （Q-LES-Q-SF）、睡眠の質（PIRS-2）、精神病症状（PANSS-P）、健康状態（SF-12）及び機能障害（SDS）を

指標とした場合も、改善が維持されることが示された。

安全性の結果：

本治験のルラシドンの安全性プロファイルは双極 I 型障害患者を対象としたこれまでのルラシドンの試験成績と同様であった。新たな安全性上の懸念は見つからなかった。ルラシドンは以下の結果のとおり、概して安全で良好な忍容性を示した。

- 全体で発現割合が高かった TEAE は、頭痛（4.0%）、鼻咽頭炎（3.4%）及びアカシジア（3.2%）であった。
- 本治験で死亡は報告されなかった。重篤な有害事象を少なくとも 1 件発現した被験者は 14/377 名（3.7%）であった。発現割合が高かった重篤な有害事象はうつ病（4 名、1.1%）及び躁病（2 名、0.5%）であった。
- 投与中止に至った TEAE を少なくとも 1 件発現した被験者は 9/377 名（2.4%）であった。発現割合が高かった投与中止に至った TEAE はうつ病及び躁病（各 2 名、0.5%）であった。
- 全体では、錐体外路系の TEAE の発現割合は 4.8%で、最も発現割合の高い錐体外路系の TEAE はアカシジアであった（3.2%）。
- 過敏症関連の TEAE の発現割合は 1.1%であり、個別の TEAE で発現割合が 1%を上回ることはなかった。
- 代謝系の TEAE の発現割合は 2.4%であり、個別の TEAE で発現割合が 1%を上回ったのは体重増加（1.3%）のみであった。全体に、継続長期試験のベースラインから LOCF endpoint までの体重増加量の平均値は 0.3 kg であった。
- 全体で血清中プロラクチン濃度に顕著な変化（平均値 ± 標準偏差）は認められなかった（継続長期試験のベースラインから LOCF endpoint までの変化量：男性 1.1 ± 6.83 ng/mL、女性 0.9 ± 21.0 ng/mL）。
- 本治験中、他の臨床検査パラメータでは臨床的に意義のある変化は認められなかった。
- バイタルサインの解析結果で、臨床的に意義のあるリチウム又は VPA 併用下のルラシドンの作用は認められなかった。
- SAS、BARS 及び AIMS スコアの変化量を指標とした運動機能障害の徴候又は症状の変化は概して、変化がないかあっても軽度であった。継続長期試験のベースラインからの SAS 平均スコア、BARS 合計スコア及び AIMS 合計スコアの変化量は本治験を通じて比較的小さく、臨床的に意義はないと判断された。
- 治験期間を通じて、C-SSRS に基づく自殺念慮の発現割合は 2.1%であった。自殺行動を発現した被験者はおらず、自殺既遂に至った被験者もいなかった。

結論：

D1050296 試験でみられた双極 I 型障害に伴う症状の改善は、本継続長期試験でも維持された。リチウム又は VPA 併用下での 1 日 1 回のルラシドンの漸増漸減投与（20～80 mg/日）は、概して安全であり、良好な忍容性が認められた。

72.2 被験者背景

表 2.7.6. 72-1 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（Safety population）

Characteristics	Number of Subjects (%)			
	LUR-LUR + Li/VPA (N=190)	PBO-LUR + Li/VPA (N=182)	NR-LUR + Li/VPA (N=5)	EXT-LUR + Li/VPA (N=377)
Gender, n	190	182	5	377
Male	87 (45.8)	82 (45.1)	2 (40.0)	171 (45.4)
Female	103 (54.2)	100 (54.9)	3 (60.0)	206 (54.6)
Race, n	190	182	5	377
White	167 (87.9)	160 (87.9)	0	327 (86.7)
Black or African American	13 (6.8)	15 (8.2)	0	28 (7.4)
Asian	6 (3.2)	4 (2.2)	5 (100.0)	15 (4.0)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Other	4 (2.1)	2 (1.1)	0	6 (1.6)
Age (years), n	190	182	5	377
Mean (SD)	46.4 (12.26)	44.5 (12.20)	47.8 (15.12)	45.5 (12.27)
Median	46.5	46.0	57.0	46.0
Minimum, maximum	18, 71	20, 71	29, 62	18, 71
< 55	133 (70.0)	136 (74.7)	2 (40.0)	271 (71.9)
≥ 55	57 (30.0)	46 (25.3)	3 (60.0)	106 (28.1)
Region, n	190	182	5	377
North America	45 (23.7)	50 (27.5)	0	95 (25.2)
Rest of world	145 (76.3)	132 (72.5)	5 (100.0)	282 (74.8)
Asia	5 (2.6)	3 (1.6)	5 (100.0)	13 (3.4)
Europe	119 (62.6)	103 (56.6)	0	222 (58.9)
South America	21 (11.1)	26 (14.3)	0	47 (12.5)
Baseline YMRS total score, n	190	182	5	377
Mean (SD)	3.2 (5.44)	3.5 (5.52)	2.6 (2.19)	3.3 (5.44)
Median	1.0	2.0	2.0	1.0
Minimum, maximum	0, 27	0, 28	0, 6	0, 28
Baseline MADRS total score, n	190	182	5	377
Mean (SD)	6.1 (7.37)	7.2 (8.34)	17.6 (12.97)	6.8 (8.03)
Median	4.0	4.0	12.0	4.0
Minimum, maximum	0, 34	0, 33	6, 39	0, 39
Baseline CGI-BP-S overall score, n	190	182	5	377
Mean (SD)	2.00 (1.195)	2.06 (1.213)	3.60 (1.517)	2.05 (1.218)
Median	2.00	2.00	3.00	2.00
Minimum, maximum	1, 6	1, 5	2, 6	1, 6

Abbreviations: AE = adverse events; CGI-BP-S = Clinical Global Impression-Bipolar Version Severity of Illness; Li = lithium; VPA = valproate (divalproex); LUR-LUR = Randomized to receive lurasidone in Study D1050296, received lurasidone in the extension study; PBO-LUR = Randomized to receive placebo in Study D1050296, received lurasidone in the extension study; NR-LUR = Not randomized in Study D1050296, received lurasidone in the extension study (includes those in the open-label phase when Study D1050296 was terminated); EXT-LUR = Received lurasidone in the extension study; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; SD = standard deviation; YMRS = Young Mania Rating Scale.
Note: All percentages are based on the number of subjects with corresponding variable assessment.
Source: Table 11

72.3 有効性

72.3.1 MADRS 合計スコア

表 2.7.6. 72-2 ベースラインからの MADRS 合計スコア変化量（Safety population）

Visit	LUR-LUR +Li/VPA (N=190)	PBO-LUR +Li/VPA (N=182)	NR-LUR +Li/VPA (N=5)	EXT-LUR +Li/VPA (N=377)
Week 12, n	175	159	4	338
Baseline Mean (SD)	5.6 (6.72)	6.6 (7.92)	17.0 (14.90)	6.2 (7.51)
Mean Change (SD)	-1.5 (6.15)	-2.6 (6.68)	-3.8 (5.50)	-2.1 (6.41)
Median Change	0.0	0.0	-2.5	0.0
Min, Max Change	-27, 18	-26, 14	-11, 1	-27, 18
95% CI of Change	(-2.4, -0.6)	(-3.7, -1.6)	(-12.5, 5.0)	(-2.8, -1.4)
LOCF, n	189	181	5	375
Baseline Mean (SD)	6.1 (7.37)	7.3 (8.35)	17.6 (12.97)	6.8 (8.03)
Mean Change (SD)	-1.6 (6.23)	-2.3 (7.05)	3.0 (15.83)	-1.9 (6.82)
Median Change	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max Change	-27, 18	-30, 22	-11, 30	-30, 30
95% CI of Change	(-2.5, -0.7)	(-3.4, -1.3)	(-16.7, 22.7)	(-2.6, -1.2)

Note: Baseline is the last measurement on or before the first dose of extension study drug. LOCF endpoint is the last post-baseline measurement up through 7 days after last dose.
Note: MADRS total score ranges from 0-60. A higher score indicates greater severity of depression.
Note: 95% CI for mean change results is based on Student's t distribution.
Source: Table 14

72.3.2 CGI-BP-S スコア

表 2.7.6. 72-3 ベースラインからの CGI-BP-S スコア変化量（Safety population）

Visit	LUR-LUR +Li/VPA (N=190)	PBO-LUR +Li/VPA (N=182)	NR-LUR +Li/VPA (N=5)	EXT-LUR +Li/VPA (N=377)
Week 12, n	175	159	4	338
Baseline Mean (SD)	1.95 (1.171)	1.94 (1.151)	3.50 (1.732)	1.96 (1.177)
Mean Change (SD)	-0.31 (1.050)	-0.38 (0.980)	-0.25 (0.500)	-0.35 (1.011)
Median Change	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max Change	-4.0, 2.0	-4.0, 2.0	-1.0, 0.0	-4.0, 2.0
95% CI of Change	(-0.47, -0.16)	(-0.54, -0.23)	(-1.05, 0.55)	(-0.45, -0.24)
LOCF, n	189	181	5	375
Baseline Mean (SD)	2.00 (1.198)	2.07 (1.214)	3.60 (1.517)	2.05 (1.220)
Mean Change (SD)	-0.30 (1.031)	-0.34 (1.107)	0.20 (1.095)	-0.31 (1.068)
Median Change	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max Change	-4.0, 2.0	-4.0, 5.0	-1.0, 2.0	-4.0, 5.0
95% CI of Change	(-0.45, -0.15)	(-0.50, -0.18)	(-1.16, 1.56)	(-0.42, -0.21)

Note: Baseline is the last measurement on or before the first dose of extension study drug. LOCF endpoint is the last post-baseline measurement up through 7 days after last dose.
Note: YMRS total score ranges from 0-60. A higher score indicates greater severity of mania.
Note: 95% CI for mean change results is based on Student's t distribution.
Source: Table 15

72.3.3 YMRS スコア

表 2.7.6. 72-4　ベースラインからの YMRS スコアの変化量（Safety population）

Visit	Statistic	Treatment Group									
		LUR-LUR+Li/VPA (N=190)		PBO-LUR+Li/VPA (N=182)		RND-LUR+Li/VPA (N=372)		NR-LUR+Li/VPA (N=5)		EXT-LUR+Li/VPA (N=377)	
		Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
Baseline	n	189		182		371		5		376	
	Mean (SD)	3.2 (5.45)		3.5 (5.52)		3.3 (5.48)		2.6 (2.19)		3.3 (5.45)	
	Median	1.0		2.0		1.0		2.0		1.0	
	Min, Max	0, 27		0, 28		0, 28		0, 6		0, 28	
Week 12	n	175		159		334		4		338	
	Baseline Mean (SD)	3.2 (5.62)		2.8 (4.63)		3.0 (5.17)		1.8 (1.26)		3.0 (5.14)	
	Mean (SD)	2.0 (3.22)	-1.2 (4.86)	1.7 (2.48)	-1.1 (4.21)	1.9 (2.89)	-1.2 (4.55)	3.8 (4.79)	2.0 (4.32)	1.9 (2.92)	-1.1 (4.56)
	Median	1.0	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0	2.5	1.0	1.0	0.0
	Min, Max	0, 23	-27, 15	0, 11	-24, 11	0, 23	-27, 15	0, 10	-2, 8	0, 23	-27, 15
	95% CI		(-1.9, -0.5)		(-1.8, -0.5)		(-1.7, -0.7)		(-4.9, 8.9)		(-1.6, -0.7)
LOCF Endpoint	n	189		181		370		5		375	
	Baseline Mean (SD)	3.2 (5.45)		3.5 (5.53)		3.3 (5.48)		2.6 (2.19)		3.3 (5.45)	
	Mean (SD)	2.0 (3.15)	-1.2 (4.70)	2.6 (4.49)	-0.8 (5.65)	2.3 (3.88)	-1.0 (5.18)	3.4 (4.22)	0.8 (4.60)	2.3 (3.88)	-1.0 (5.17)
	Median	1.0	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0	2.0	0.0	1.0	0.0
	Median	0, 23	-27, 15	0, 32	-24, 32	0, 32	-27, 32	0, 10	-4, 8	0, 32	-27, 32
	95% CI		(-1.9, -0.5)		(-1.7, 0.0)		(-1.6, -0.5)		(-4.9, 6.5)		(-1.5, -0.5)

CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; SD = standard deviation; Li = lithium; VPA = Valproate (divalproex).

Note: Baseline is the last measurement on or before the first dose of extension study drug. LOCF endpoint is the last post-baseline measurement up through 7 days after last dose.

Note: YMRS total score ranges from 0-60. A higher score indicates greater severity of mania.

Note: 95% CI for mean change results is based on Student's t distribution.

Source Data: Table 14.2.1.1

72.4 安全性

72.4.1 有害事象

表 2.7.6.72-5　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	LUR-LUR+ Li/VPA (N=190)		PBO-LUR+ Li/VPA (N=182)		RND-LUR+ Li/VPA (N=372)		NR-LUR+Li/VPA (N=5)		EXT-LUR+ Li/VPA (N=377)		LUR-LUR+ Li/VPA (N=190)		PBO-LUR+ Li/VPA (N=182)		RND-LUR+ Li/VPA (N=372)		NR-LUR+Li/VPA (N=5)		EXT-LUR+ Li/VPA (N=377)	
	有害事象										副作用									
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
血液およびリンパ系障害	3	1.6	0		3	0.8	0		3	0.8	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3
貧血	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
巨赤芽球性貧血	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
血小板減少症	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3
心臓障害	4	2.1	4	2.2	8	2.2	0		8	2.1	2	1.1	1	0.5	3	0.8	0		3	0.8
第一度房室ブロック	1	0.5	2	1.1	3	0.8	0		3	0.8	1	0.5	1	0.5	2	0.5	0		2	0.5
徐脈	2	1.1	0		2	0.5	0		2	0.5	0		0		0		0		0	
右脚ブロック	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3
伝導障害	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
洞性徐脈	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3
心室性期外収縮	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
内分泌障害	1	0.5	3	1.6	4	1.1	0		4	1.1	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3
甲状腺機能低下症	1	0.5	3	1.6	4	1.1	0		4	1.1	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3
眼障害	0		0		0		2	40.0	2	0.5	0		0		0		0		0	
眼乾燥	0		0		0		1	20.0	1	0.3	0		0		0		0		0	
羞明	0		0		0		1	20.0	1	0.3	0		0		0		0		0	
胃腸障害	8	4.2	23	12.6	31	8.3	1	20.0	32	8.5	3	1.6	11	6.0	14	3.8	0		14	3.7
悪心	1	0.5	7	3.8	8	2.2	0		8	2.1	1	0.5	6	3.3	7	1.9	0		7	1.9
嘔吐	3	1.6	3	1.6	6	1.6	0		6	1.6	2	1.1	2	1.1	4	1.1	0		4	1.1
下痢	2	1.1	3	1.6	5	1.3	0		5	1.3	0		0		0		0		0	

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	LUR-LUR+ Li/VPA (N=190)		PBO-LUR+ Li/VPA (N=182)		RND-LUR+ Li/VPA (N=372)		NR-LUR+Li/VPA (N=5)		EXT-LUR+ Li/VPA (N=377)		LUR-LUR+ Li/VPA (N=190)		PBO-LUR+ Li/VPA (N=182)		RND-LUR+ Li/VPA (N=372)		NR-LUR+Li/VPA (N=5)		EXT-LUR+ Li/VPA (N=377)	
	有害事象										副作用									
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
便秘	0		3	1.6	3	0.8	1	20.0	4	1.1	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3
歯痛	1	0.5	3	1.6	4	1.1	0		4	1.1	0		0		0		0		0	
上腹部痛	1	0.5	1	0.5	2	0.5	0		2	0.5	0		0		0		0		0	
齲歯	1	0.5	0		1	0.3	1	20.0	2	0.5	0		0		0		0		0	
口内乾燥	1	0.5	1	0.5	2	0.5	0		2	0.5	1	0.5	1	0.5	2	0.5	0		2	0.5
腹部ヘルニア	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
アフタ性口内炎	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
便失禁	0		0		0		1	20.0	1	0.3	0		0		0		0		0	
胃炎	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
痔核	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
鼠径ヘルニア	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
流涎過多	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3
一般・全身障害および投与部位の状態	2	1.1	4	2.2	6	1.6	0		6	1.6	1	0.5	1	0.5	2	0.5	0		2	0.5
疲労	1	0.5	2	1.1	3	0.8	0		3	0.8	1	0.5	1	0.5	2	0.5	0		2	0.5
易刺激性	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
倦怠感	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
発熱	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
免疫系障害	1	0.5	1	0.5	2	0.5	0		2	0.5	0		0		0		0		0	
季節性アレルギー	1	0.5	1	0.5	2	0.5	0		2	0.5	0		0		0		0		0	
感染症および寄生虫症	18	9.5	18	9.9	36	9.7	3	60.0	39	10.3	0		0		0		0		0	
鼻咽頭炎	6	3.2	5	2.7	11	3.0	2	40.0	13	3.4	0		0		0		0		0	
インフルエンザ	3	1.6	0		3	0.8	0		3	0.8	0		0		0		0		0	

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	LUR-LUR+ Li/VPA (N=190)		PBO-LUR+ Li/VPA (N=182)		RND-LUR+ Li/VPA (N=372)		NR-LUR+Li/VPA (N=5)		EXT-LUR+ Li/VPA (N=377)		LUR-LUR+ Li/VPA (N=190)		PBO-LUR+ Li/VPA (N=182)		RND-LUR+ Li/VPA (N=372)		NR-LUR+Li/VPA (N=5)		EXT-LUR+ Li/VPA (N=377)	
	有害事象										副作用									
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
上気道感染	1	0.5	2	1.1	3	0.8	0		3	0.8	0		0		0		0		0	
気管支炎	1	0.5	1	0.5	2	0.5	0		2	0.5	0		0		0		0		0	
ウイルス性胃腸炎	0		2	1.1	2	0.5	0		2	0.5	0		0		0		0		0	
喉頭炎	0		1	0.5	1	0.3	1	20.0	2	0.5	0		0		0		0		0	
ウイルス性気道感染	0		2	1.1	2	0.5	0		2	0.5	0		0		0		0		0	
副鼻腔炎	0		2	1.1	2	0.5	0		2	0.5	0		0		0		0		0	
尿路感染	1	0.5	1	0.5	2	0.5	0		2	0.5	0		0		0		0		0	
急性扁桃炎	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
膀胱炎	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
中耳炎	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
レンサ球菌性咽頭炎	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
鼻炎	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
歯膿瘍	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
尿道炎	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
ウイルス感染	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
傷害、中毒および処置合併症	2	1.1	5	2.7	7	1.9	1	20.0	8	2.1	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3
頭蓋脳損傷	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
大腿骨骨折	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
企図的過量投与	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
靭帯捻挫	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
肉離れ	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3
過量投与	0		0		0		1	20.0	1	0.3	0		0		0		0		0	
眼窩周囲血腫	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	LUR-LUR+ Li/VPA (N=190)		PBO-LUR+ Li/VPA (N=182)		RND-LUR+ Li/VPA (N=372)		NR-LUR+Li/VPA (N=5)		EXT-LUR+ Li/VPA (N=377)		LUR-LUR+ Li/VPA (N=190)		PBO-LUR+ Li/VPA (N=182)		RND-LUR+ Li/VPA (N=372)		NR-LUR+Li/VPA (N=5)		EXT-LUR+ Li/VPA (N=377)	
	有害事象										副作用									
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
処置による疼痛	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
臨床検査	8	4.2	12	6.6	20	5.4	1	20.0	21	5.6	6	3.2	7	3.8	13	3.5	0		13	3.4
体重増加	3	1.6	1	0.5	4	1.1	1	20.0	5	1.3	2	1.1	1	0.5	3	0.8	0		3	0.8
血中プロラクチン増加	3	1.6	1	0.5	4	1.1	0		4	1.1	3	1.6	1	0.5	4	1.1	0		4	1.1
血中インスリン増加	0		2	1.1	2	0.5	0		2	0.5	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3
血圧上昇	1	0.5	1	0.5	2	0.5	0		2	0.5	0		0		0		0		0	
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	0.5	1	0.5	2	0.5	0		2	0.5	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3
抗痙攣剤濃度減少	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
血中ブドウ糖増加	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3
心電図Ｔ波逆転	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3
心電図異常	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
遊離サイロキシン増加	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3
体重減少	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3
代謝および栄養障害	3	1.6	0		3	0.8	1	20.0	4	1.1	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3
食欲減退	0		0		0		1	20.0	1	0.3	0		0		0		0		0	
過食	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
食欲亢進	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3
２型糖尿病	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	6	3.2	3	1.6	9	2.4	1	20.0	10	2.7	0		0		0		0		0	
背部痛	2	1.1	0		2	0.5	0		2	0.5	0		0		0		0		0	

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	LUR-LUR+ Li/VPA (N=190)		PBO-LUR+ Li/VPA (N=182)		RND-LUR+ Li/VPA (N=372)		NR-LUR+Li/VPA (N=5)		EXT-LUR+ Li/VPA (N=377)		LUR-LUR+ Li/VPA (N=190)		PBO-LUR+ Li/VPA (N=182)		RND-LUR+ Li/VPA (N=372)		NR-LUR+Li/VPA (N=5)		EXT-LUR+ Li/VPA (N=377)	
	有害事象										副作用									
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
筋肉痛	1	0.5	1	0.5	2	0.5	0		2	0.5	0		0		0		0		0	
骨痛	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
滑液包炎	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
関節腫脹	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
頚部痛	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
滑液嚢腫	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
弾発指	0		0		0		1	20.0	1	0.3	0		0		0		0		0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
基底細胞癌	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
神経系障害	21	11.1	21	11.5	42	11.3	4	80.0	46	12.2	14	7.4	18	9.9	32	8.6	4	80.0	36	9.5
頭痛	8	4.2	6	3.3	14	3.8	1	20.0	15	4.0	1	0.5	2	1.1	3	0.8	0		3	0.8
アカシジア	5	2.6	4	2.2	9	2.4	3	60.0	12	3.2	5	2.6	4	2.2	9	2.4	3	60.0	12	3.2
振戦	3	1.6	3	1.6	6	1.6	0		6	1.6	3	1.6	3	1.6	6	1.6	0		6	1.6
鎮静	2	1.1	3	1.6	5	1.3	0		5	1.3	2	1.1	3	1.6	5	1.3	0		5	1.3
傾眠	0		4	2.2	4	1.1	1	20.0	5	1.3	0		3	1.6	3	0.8	1	20.0	4	1.1
浮動性めまい	1	0.5	1	0.5	2	0.5	2	40.0	4	1.1	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3
パーキンソニズム	0		2	1.1	2	0.5	0		2	0.5	0		2	1.1	2	0.5	0		2	0.5
平衡障害	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3
ジスキネジー	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3
過眠症	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3
失神寸前の状態	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3
精神障害	12	6.3	16	8.8	28	7.5	1	20.0	29	7.7	4	2.1	6	3.3	10	2.7	0		10	2.7

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	LUR-LUR+ Li/VPA (N=190)		PBO-LUR+ Li/VPA (N=182)		RND-LUR+ Li/VPA (N=372)		NR-LUR+Li/VPA (N=5)		EXT-LUR+ Li/VPA (N=377)		LUR-LUR+ Li/VPA (N=190)		PBO-LUR+ Li/VPA (N=182)		RND-LUR+ Li/VPA (N=372)		NR-LUR+Li/VPA (N=5)		EXT-LUR+ Li/VPA (N=377)	
	有害事象										副作用									
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
不眠症	4	2.1	7	3.8	11	3.0	0		11	2.9	1	0.5	3	1.6	4	1.1	0		4	1.1
うつ病	6	3.2	4	2.2	10	2.7	0		10	2.7	2	1.1	0		2	0.5	0		2	0.5
不安	1	0.5	3	1.6	4	1.1	0		4	1.1	0		2	1.1	2	0.5	0		2	0.5
躁病	0		2	1.1	2	0.5	0		2	0.5	0		0		0		0		0	
異常な夢	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3
激越	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3
双極性障害	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
ディスフェミア	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3
感情的苦悩	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
混合性幻覚	0		0		0		1	20.0	1	0.3	0		0		0		0		0	
初期不眠症	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
リビドー亢進	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3
悪夢	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3
パニック発作	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
被害妄想	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
落ち着きのなさ	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
腎および尿路障害	1	0.5	1	0.5	2	0.5	0		2	0.5	0		0		0		0		0	
頻尿	0		1	0.5	1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
腹圧性尿失禁	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	1.1	1	0.5	3	0.8	0		3	0.8	0		0		0		0		0	
口腔咽頭痛	1	0.5	1	0.5	2	0.5	0		2	0.5	0		0		0		0		0	
咳嗽	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	1	0.5	2	1.1	3	0.8	1	20.0	4	1.1	0		0		0		1	20.0	1	0.3

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term	LUR-LUR+ Li/VPA (N=190)		PBO-LUR+ Li/VPA (N=182)		RND-LUR+ Li/VPA (N=372)		NR-LUR+Li/VPA (N=5)		EXT-LUR+ Li/VPA (N=377)		LUR-LUR+ Li/VPA (N=190)		PBO-LUR+ Li/VPA (N=182)		RND-LUR+ Li/VPA (N=372)		NR-LUR+Li/VPA (N=5)		EXT-LUR+ Li/VPA (N=377)	
	有害事象										副作用									
Number of Subjects	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
発疹	0		2	1.1	2	0.5	0		2	0.5	0		0		0		0		0	
脱毛症	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
紅斑	0		0		0		1	20.0	1	0.3	0		0		0		1	20.0	1	0.3
血管障害	2	1.1	3	1.6	5	1.3	0		5	1.3	0		0		0		0		0	
高血圧	0		3	1.6	3	0.8	0		3	0.8	0		0		0		0		0	
進行性高血圧	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	
低血圧	1	0.5	0		1	0.3	0		1	0.3	0		0		0		0		0	

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event; Li = lithium; VPA = Valproate (divalproex).

Note: TEAEs are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose up through 7 days (14 for serious TEAEs) after last dose.

(a) Adverse events are coded using MedDRA version 15.0. 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 might be counted in more than one category if they had separate Preferred Terms with different maximum relationships. Although a subject may have had two or more adverse events, the subject is counted only once within each SOC or Preferred Term category. Subjects are classified by their maximum relationship per SOC and Preferred Term. Adverse events are sorted alphabetically by SOC, followed by preferred term.

Note: For determining maximum relationship, response values were ranked in order from minimum relationship to maximum as values: 'not specified', 'not related', and 'related', where Related = ('Possibly Related', 'Probably Related', 'Related'); and, Not Related = ('Unrelated', 'Unlikely to be Related').

MedDRA/J ver. 15.0

Source Data: Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.8

72.4.2 死亡、重篤な有害事象

表 2.7.6. 72-6　重篤な有害事象（Safety population）

Suject Number	Country/Gender/ Race/Age/Adj-Trt (a)	TATE (b)	Relative Day of Onset†	Reported Term/ System Organ Class/ Preferred Term/	Duration of AE (Days)#	Study Drug Exposure‡	Severity/Drug Relationship (c)	Action Taken/ Outcome(d)	Frequency	Con-comitant Therapy
LUR-LUR+Li/VPA										
[redacted]	USA/M/W/3[redacted]/Li	40	46	Basal cell carcinoma/ 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）/ 基底細胞癌		84	Moderate / UN	DN / NR	One episode	No
[redacted]	USA/F/B/3[redacted]/Li	40	31	Accelerated hypertension/ 血管障害/ 進行性高血圧		84	Severe / UN	DN / RG	Continuous	Yes
[redacted]	BGR/F/W/4[redacted]/VPA	40	85	Megaloblastic anemia/ 血液およびリンパ系障害/ 巨赤芽球性貧血	21	83	Severe / UN	NA / RD	Continuous	Yes
[redacted]	CZE/F/W/4[redacted]/VPA	40	1	Worsening of depression/ 精神障害/ うつ病	21	86	Severe / PS	DN / RD	Intermittent	Yes
[redacted]	RUS/M/W/2[redacted]/VPA	60	29	Hospitalization for treatment of depression/精神障害/うつ病		28	Moderate / UL	NA / NR	Continuous	Yes
[redacted]	JPN/F/A/4[redacted]/Li	60	68	Intentional overdose/ 傷害、中毒および処置合併症/ 企図的過量投与	9	68	Severe / UN	NA / RD	One episode	No
PBO-LUR+Li/VPA										
[redacted]	USA/F/A/2[redacted]/Li	40	11	Depression/ 精神障害/うつ病		24	Moderate / UN	DN / RG		No
		40	11	Persecutory hallucinations/精神障害/ 被害妄想	4	24	Moderate / UN	DN / RD	One episode	No
		40	25	Emotional breakdown/ 精神障害/ 感情的苦悩	7	24	Mild / UL	DW / RD	Intermittent	No
		40	25	Panic attack/ 精神障害/パニック発作	7	24	Mild / UL	DN / RD	Intermittent	No
[redacted]	ARG/F/W/5[redacted]/Li	40	32	Femoral fracture right/ 傷害、中毒および処置合併症/ 大腿骨骨折	47	91	Moderate / UN	DN / RD	Continuous	Yes

Suject Number	Country/Gender/ Race/Age/Adj-Trt (a)	TATE (b)	Relative Day of Onset†	Reported Term/ System Organ Class/ Preferred Term/	Duration of AE (Days)#	Study Drug Exposure‡	Severity/Drug Relationship (c)	Action Taken/ Outcome(d)	Frequency	Con-comitant Therapy
[redacted]	CZE/F/W/5[redacted]/VPA		24	Relapse of bipolar disease/ 精神障害/ 双極性障害	17	15	Moderate / UN	NA / RD	Intermittent	Yes
[redacted]	CZE/F/W/3[redacted]/Li	40	84	Hospitalisation due to worsening of depression/ 精神障害/ うつ病	43	83	Severe / UL	DW / RD	Intermittent	Yes
[redacted]	HUN/F/W/4[redacted]/Li	80	25	Manic episode with psychotic features/ 精神障害/ 躁病	15	28	Severe / UN	DW / RD	One episode	Yes
[redacted]	RUS/F/W/3[redacted]/Li	20	49	Mood episode(mania)/ 精神障害/ 躁病		52	Severe / UL	DW / NR	One episode	No
[redacted]	RUS/M/W/2[redacted]/Li	20	40	Traumatic brain injury (concussion of the brain)/ 傷害、中毒および処置合併症/ 頭蓋脳損傷	6	58	Severe / UN	DN / RD	One episode	No
NR-LUR+Li/VPA										
[redacted]	JPN/F/A/2[redacted]/Li	60	21	Drug overdose/ 傷害、中毒および処置合併症/ 過量投与		21	Moderate / UN	DW / NR	One episode	Yes

Li = lithium; VPA = Valproate (divalproex).

Note: †Day of onset relative to the start of study drug = (AE onset date – study drug start date) if before dosing, or otherwise ((AE onset date – study drug start date) + 1); # duration of AE = ((AE end date – AE start date) + 1); ‡ Study drug exposure = ((study drug stop date – study drug start date) + 1).

(a) Adj Trt: adjunctive treatment; Li = Lithium; VPA = Valproate (divalproex); Country: USA = United States of America; ARG = Argentina; AUS = Australia; BGR = Bulgaria; CHL = Chile; HRV = Croatia; CZE = Czech Republic; FRA = France; HUN = Hungary; JPN = Japan; POL = Poland; RUS = Russia; SRB = Serbia; SVK = Slovakia; Gender: M = Male; F = Female; 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.

(b) TATE = treatment at time of event. 20/40/60/80: Lurasidone 20/40/60/80 mg/day respectively (extension study), OL20/40/60/80: open-label Lurasidone 20/40/60/80 mg/day respectively, DB20/40/60/80: double-blind Lurasidone 20/40/60/80 mg/day respectively, PBO = Placebo.

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

(d) Action Taken with study treatment: NA = Not applicable; DW = Drug withdrawn; DIT = Drug interrupted; DN = Dose not changed; DR = Dose reduced; DI = Dose increased. Outcome: RD = Recovered/Resolved; RS = Recovered/Resolved with Sequelae; RG = Recovering/Resolving; NR = Not Recovered/Not Resolved; FT = Fatal; UNK = Unknown.

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。