

統合失調症の新しい治療概念における
新規抗精神病薬ルラシドンの役割

小笠 昌秋

平成 25 年 7 月

博士論文

統合失調症の新しい治療概念における 新規抗精神病薬ルラシドンの役割

金沢大学大学院自然科学研究科

生命科学専攻

分子作用学講座

学 生 番 号 **1023032529**

氏 名 小笠 昌秋

主任指導教員名 米田 幸雄

目次

要旨	1
諸言	2
治験方法	4
- 対象	4
- 治験デザイン及び治験薬投与	4
- 併用薬	4
- 評価	5
- 統計解析	5
結果	6
- 治験薬の投与状況	6
- 有効性	6
- 忍容性及び安全性	8
考察	10
文献	13
図表	17

図 1：被験者の内訳

表 1：患者人口統計学的特性及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

図 2：BPRSd スコアのベースラインからの変化量

表 2：有効性評価項目のベースラインから 6 週目（LOCF）までの変化量（ITT 集団）

図 3：レスポンド率

表 3：いずれかのルラシドン群で発現率 5%以上の有害事象（安全性解析対象集団）

表 4：錐体外路症状尺度スコアの変化量及び併用抗コリン薬の使用率（安全性解析対象集団）

表 5：主要安全性評価項目のベースラインから 6 週目（LOCF）までの変化量

統合失調症の新しい治療概念における新規抗精神病薬ルラシドンの役割

要旨

根拠：統合失調症に対する有効で副作用の少ない治療薬が必要とされている。

目的：統合失調症に対する新規抗精神病薬ルラシドンの有効性及び安全性を評価する。

方法：急性増悪期にある統合失調症患者をルラシドン 40 mg/日群（50 例）、ルラシドン 120 mg/日群（49 例）又はプラセボ群（50 例）に無作為割り付けし、二重盲検下で 6 週間投与を行った。有効性の主要評価項目は、陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）に基づく簡易精神症状評価尺度（BPRSd）のベースラインから 42 日目（途中脱落の場合は最終観測値で補完）までの変化量の平均値とした。

結果：BPRSd の平均変化量は、プラセボ群（-3.8）よりもルラシドン 40 mg/日群（-9.4）及び 120 mg/日群（-11.0）の方が有意に大きかった（それぞれ $p=0.018$ 、 $p=0.004$ ）。

ルラシドン 120 mg/日は、PANSS 合計スコア（ $p=0.009$ ）、陽性症状スコア（ $p=0.005$ ）、陰性症状スコア（ $p=0.011$ ）、一般精神病理スコア（ $p=0.023$ ）及び臨床全般印象-重症度（CGI-S）スコア（ $p=0.001$ ）を含むすべての副次評価項目の改善度でプラセボよりも優れていた。ルラシドン 40 mg/日は、PANSS 陽性症状スコア（ $p=0.018$ ）及び CGI-S スコア（ $p=0.002$ ）でプラセボよりも優れていた。ルラシドン投与群で発現頻度の高かった有害事象は、悪心（16.2%、プラセボ群では 4.0%）及び鎮静（16.2%、プラセボ群では 10.0%）であった。体重、コレステロール値、トリグリセド値及び血糖値の変動は小さかった。

結論：本治験では、中止率が比較的高かったものの、ルラシドンは急性増悪期にある慢性統合失調症患者の治療に有効であり、体重及び各種代謝指標に対する影響が少なかった。

緒言

統合失調症は幻覚や妄想などの陽性症状を主症状とする精神疾患であり、思春期以降人口の約 1%に発症すると推定される (Regier et al 1993)。経過は長期に及ぶことが多く、疾患のため認知機能、情動機能、社会機能など広範な領域の能力が障害される。統合失調症患者に見られる社会認知機能の低下は極めて重要な中核的特徴のひとつである。

統合失調症の治療目標も精神症状の軽減から社会認知機能の回復を意味するリカバリーへと変わりつつある。急性期治療と維持期治療の適切な治療プログラムの開発が必要である。統合失調症の急性期に見られる興奮状態の軽減に主眼をおいた鎮静作用の強い薬物療法は、その後の維持期の社会機能の回復を目指す治療としては決して望ましいものではない。

注意や集中、記憶、問題解決などの認知機能障害は統合失調症における独立した中核症状の 1 つで、社会認知機能の転帰や自立した生活能と関連するリカバリー概念の重要な要素である (Green et al 2004)。薬理的介入による認知機能の改善効果は、これまでのところ限定的である。一方、治療ゴールに向けての最終段階で実施される心理社会的介入は、認知矯正療法による認知機能の改善効果により、その後に実施される社会技能訓練などの効果を増強する (Bowie et al 2012)。心理社会的介入との組み合わせで、リカバリーへの治療効果を最適化する薬物治療が望まれる。

定型抗精神病薬は統合性失調症の陽性症状を改善するものの、錐体外路症状などの重篤な副作用を引き起こすことも多い (Schotte et al 1996)。非定型抗精神病薬が定型抗精神病薬に取って代わり、今では統合失調症治療薬の中心となっている (Sernyak and Rosenheck 2008)。これらの新しい治療薬は、ドパミン D2 受容体及びセロトニン 2A (5-HT_{2A}) 受容体での拮抗作用により、抗精神病作用を有しながらも定型抗精神病薬よりも錐体外路系症状の発現が少ない (Leucht et al 2009a ; Meltzer et al 2003 ; Schott et al 1996)。

ほとんどの非定型抗精神病薬は、 α_2 アドレナリン受容体、ムスカリン受容体及び H1 ヒスタミン受容体に対する親和性が比較的高い (Ishibashi et al 2010 ; Kroeze et al 2003)。一部の非定型抗精神病薬において鎮静、認知機能障害及び体重増加が認められるのは、これらの受容体に対する作用が関係していると考えられる (Ishibashi et al 2010 ; Kroeze et al 2003)。また、統合失調症に罹患した患者集団は、一般人口に比べ平均寿命が短く、心血管系疾患による死亡率やメタボリック症候群の罹患率が高いこととの関連性が報告されている (American Diabetes Association et al 2004)。非定型抗精神病薬の中には心血管系疾患のリスクを高める脂質代謝や糖代謝に悪影響を及ぼすものもあり (American Diabetes Association et al 2004 ; Henderson et al 2005)、体重増加や代謝への影響は非定型抗精神病薬でも薬剤によって大きく異なる (Newcomer 2007)。

副作用の発現は服薬率の低下につながる。米国国立精神衛生研究所が実施した無作為化二

重盲検試験の結果から、外来治療を受ける慢性統合失調症患者の約 65%~80%が、効果不十分又は副作用などの理由で抗精神病薬の服用を中止していた (Lieberman et al 2005)。服薬中止の原因となる副作用のうちもっとも多かったのは体重増加、代謝への影響、錐体外路症状、そして鎮静である。このことから、長期にわたる服薬治療が必要な統合失調症患者に対する新たな治療法の必要性は高い。

ルラシドンは統合失調症患者の治療薬として 2010 年 10 月に米国食品医薬品局 (FDA) の認可を得た非定型抗精神病薬で (Latuda®, 2010)、2013 年 6 月には成人の双極 I 型障害うつに対する単剤療法ならびにリチウムまたはバルプロ酸との併用療法の 2 つの適応追加の承認を FDA より取得した (Latuda®, 2013)。in vitro の受容体結合試験及び前臨床の行動薬理学的試験において、ルラシドンは D2 受容体、5-HT_{2A} 受容体及び 5-HT₇ 受容体に高い親和性、 α 2C 受容体に中程度の親和性、 α 2A 受容体に低い親和性を示す拮抗薬であることが示されている。さらに、ルラシドンは 5-HT_{1A} 受容体に対して中程度の親和性を示し、部分作動薬として作用する。ルラシドンはヒスタミン H1 受容体及びムスカリン M1 受容体に対しては親和性をほとんど示さない (Ishibashi et al 2010)。

ルラシドンの受容体プロフィールで特徴的な 5-HT₇ 受容体への高い親和性とその拮抗作用に関して、認知機能および抗うつ作用に関与していることが報告されている (Roberts et al 2011 ; Nikiforuk 2012 ; Hedlund et al 2005)。ルラシドンは、MK-801 による学習記憶障害モデル (Ishiyama et al 2007 ; Enomoto et al 2008) と PCP による認知障害モデル (Horiguchi et al 2011 ; Meltzer et al 2011) でそれぞれ改善効果を示した。また、それらの効果が 5-HT₇ 受容体拮抗作用を介していることが示唆された (Horiguchi et al 2011 ; Horiguchi et al 2011 ; Horisawa et al 2011 ; Horisawa et al 2013 ; Yuen et al 2012)。また、ルラシドンの抗うつ作用は、ラット嗅球摘出モデル (Ishibashi et al 2010) と 5-HT₇ 受容体のノックアウトマウスを用いた尾懸垂試験および強制水泳試験で確認された (Cates et al 2013)。さらに、慢性期の統合失調症患者を対象にジブラシドンを比較対照薬として探索的に実施された臨床試験では、包括的神経心理学的テストバッテリー (MATRICS Consensus Cognitive Battery, MCCB) で評価された神経認知機能および統合失調症認知評価尺度 (Schizophrenia Cognition Rating Scale, SCoRS) で評価された認知機能に対する改善効果が示唆された (Harvey et al 2011)。

統合失調症患者を対象としてルラシドンの有効性と安全性を検討する一連のプラセボ対照試験が実施されており (Nakamura et al 2009 ; Meltzer et al 2011 ; Ogasa et al 2013 ; Loebel et al 2013 ; Nasrallah et al 2013)、その最初の試験の結果をここに報告する。本治験は 6 週間の二重盲検プラセボ対照第 II 相試験として実施し、統合失調症の急性増悪で入院中の被験者にルラシドンを固定用量 (40 mg/日又は 120 mg/日) で投与し、その有効性と安全性を評価した。

治験方法

対象

精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 改訂版 (DSM-IV) の主要診断基準を満たすことが、DSM-IV の精神科構造化診断面接臨床用 (SCID-CV) (First et al 1997) で確認され、急性期症状のために入院中の 18 歳から 64 歳までの男性及び女性の統合失調症患者を対象とした。他に、罹患期間が 1 年以上、試験開始前 3 ヶ月以内に精神科の入院がない、陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) に基づく簡易精神症状評価尺度 (BPRSd) スコアが 42 以上 (Guy 1976 ; Kay et al 1987)、PANSS 陽性症状尺度の 2 項目以上でスコアが 4 以上、臨床全般印象尺度-重症度 (CGI-S) スコアが 4 (中等度) 以上 (Guy 1976) であることを選択基準とした。急性又は不安定な病状を有する者、DSM-IV 診断基準による統合失調症様障害、統合失調感情障害又は緊張型か残遺型統合失調症の診断を受けている者、他の慢性中枢神経系疾患を有する者、運動障害を有する者は除外した。また、抗精神病薬に対して過去に治療抵抗性を示した者 (十分量で十分期間投与された異なるクラスの 2 つ以上の抗精神病薬又はクロザピンに不応であった者)、及び通常の 1 回の治療サイクル期間内に持効性抗精神病薬を服用していた者も除外した。

治験実施に先立ち、すべての被験者から書面によるインフォームドコンセントを得た。治験実施計画書、関連書式及び改訂はすべて、各治験実施施設の独立倫理委員会による承認を得ている。本治験は、医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) に関する FDA ガイドライン、並びに GCP に関する日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) のガイドライン (1996) 及びヘルシンキ宣言の倫理原則を遵守して実施した。

治験デザイン及び治験薬投与

本治験は、6 週間の多施設共同無作為化用量固定二重盲検並行群間プラセボ対照試験として 2001 年 2 月から 12 月にかけて米国内の 16 施設で実施された。最長 14 日間のスクリーニング期、最長 7 日間の単盲検休薬 (プラセボ投与) 期及び 6 週間の二重盲検投与期を設定した。休薬期終了時に選択基準を満たす被験者を、ルラシドン 40 mg 1 日 1 回投与群、ルラシドン 120 mg 1 日 1 回投与群及びプラセボ群に同数ずつ無作為に割り付けた。120 mg/日群では開始用量を 80 mg/日とし、6 日目までに 120 mg に増量した。スクリーニング期と休薬期及び二重盲検投与期の最初の 2~4 週間はすべての被験者を入院させた。その後は、臨床全般印象尺度-改善度 (CGI-I) スコアが 4 以下であれば退院を認め、その後は外来による治験参加とした。二重盲検投与期の 4 週目までに十分な改善を認めず退院できなかった場合は治験参加を中止した。

服薬率は、来院ごとの服用錠数 (薬袋から減っていた錠数) から算出した。

併用薬

錐体外路症状の治療としてメシル酸ベンズトロピン又はビペリデン（1～2 mg、1日2回）の使用を認めたが、錐体外路症状を予防するための使用は禁止した。症状悪化時の救済薬として、ロラゼパム（最高 8 mg/日）、ゾルピデム（最高 10 mg/日）、テマゼパム（最高 30 mg/日）又は抱水クロラール（最高 1500 mg/日）を使用した。これらの併用薬の使用は有効性評価の 8 時間前までとし、二重盲検期間中に連続して最長 5 日間までの頓用を認めた。その他の向精神薬の使用は禁止した。

評価

有効性

有効性の主要評価項目は、BPRSd スコアのベースラインから 6 週目までの変化量の平均値とし、欠測は最終観測値で補完した（LOCF）。BPRSd は PANSS 評価後にその 18 項目から算出した。各項目は 1 点（なし）から 7 点（重度）までの 7 段階で評価するため、BPRSd スコアの最低は 18 点で最高が 126 点である。有効性の副次的評価項目は、PANSS 合計スコア、並びに PANSS 陽性症状スコア、陰性症状スコア、一般精神病理スコア（Lindenmayer et al 1995）、CGI-S（Guy 1976）及び CGI-I のベースラインから 6 週目までの変化量（LOCF）の平均値とした。スクリーニング時、ベースライン、投与 3 日目、7 日目、その後は 1 週間ごと（又は中止時）に全有効性項目の評価を実施した。

安全性及び忍容性

被験者からの報告も含め試験中に認められたすべての有害事象を、それぞれの重症度及び発現期間とともに記録した。来院ごと（又は中止時）に運動障害の評価を実施し、10 項目からなるシンプソン・アンガス評価尺度（SAS）でパーキンソニズムの評価（正常：0 点～重度：4 点）、4 項目からなる Barnes アカシジア尺度（BAS、Barnes 1989）でアカシジアの評価（正常：0 点～重度：5 点）、12 項目からなる異常不随意運動評価尺度（AIMS、Guy 1976）でジスキネジアの評価（正常：0 点～重度：4 点）を行った。この他に 12 誘導心電図、体重、バイタルサイン、臨床検査値（血液学的検査、血清化学検査、尿検査）も安全性評価項目とした。臨床検査用の検体採取は可能な限り空腹時に実施した。

統計解析

初回有効性評価前の脱落率を 10%とした場合に、ルラシドン群とプラセボ群の標準化平均差 0.730 を検出力 90%（両側検定）、 α 値 0.05（両側検定）で検出するための必要症例数は各群 44 例（全体で 132 例）と推定された。休薬期の脱落率を 35%と予測し、132 例を無作為割り付けするために、休薬期に入る被験者数を約 205 例に設定した。

有効性の解析は、無作為割り付け後に治験薬を規定の 1 日用量（ルラシドン 40 mg、120 mg 又はプラセボ）で 1 回以上服用し、かつ 3 日目以降に有効性評価を 1 度でも受けた被験者

全員を含む ITT 集団を対象として実施した。6 週間の投与期間を完了し 42 日目のデータの得られた被験者集団についても、主要及び有効性の副次的評価項目の解析を実施した。安全性の解析はすべて、治験薬を 1 回以上服用した被験者全員を対象集団として実施した。

ベースラインでの群間比較は、治療群を要因とした一元配置分散分析を用いて実施した。有効性の主要評価項目である BPRSd のベースラインから 6 週目 (LOCF) までの変化量の解析には、治験実施施設、治療群、施設-治療群相互作用を効果とし、ベースラインの BPRSd を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いた。施設-治療群相互作用は、有意差を認めなかった場合 ($p \geq 0.10$) はモデルから削除した。ベースラインから最終評価までのスコア変化量の全体的な ANCOVA で有意差を認めた場合は、Dunnett の t-検定を用いてペアワイズ比較を実施した。ANCOVA でも Dunnett 検定でも、帰無仮説を棄却するタイプ I エラーの確率を 0.050 (両側検定) に設定した。

有効性の副次的評価項目である PANNS 合計スコア及び下位尺度スコア、CGI-S 及び CGI-I のベースラインからの変化量の解析は ANCOVA モデルを用いて実施した。PANSS 及び CGI-I の解析モデルでは相互作用の項を削除した。

6 週目の BPRSd スコアがベースラインから 20%以上改善した被験者、又は 6 週目の CGI-I スコアが 1 又は 2 の被験者をレスポンドと定義した。非レスポンドに対するレスポンドの割合について、施設で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。主要及び有効性の副次的評価項目について、ルラシドン群 (40 mg/日又は 120 mg/日) とプラセボ群 (LOFT) のスコア変化量の最小二乗 (LS) 平均の差を総合標準偏差で割って、治療群の効果量 (Cohen's *d*) を求めた。

安全性解析の統計解析はすべて、 α 値 0.05 で両側検定とした。SAS、BAS 及び AIMS の合計スコアのベースラインからの変化量の解析には一元配置 ANCOVA を使用した。有害事象発現率の群間比較には Fisher の正確確率検定を用いた。

結果

スクリーニングした 223 例中 149 例が休薬期終了時に選択基準を満たしており、二重盲検投与期に無作為に割り付けられた [ルラシドン 40 mg/日群 (50 例)、ルラシドン 120 mg/日群 (49 例) 又はプラセボ群 (50 例)] (図 1)。ベースラインの被験者背景は治療群間で同様だった (表 1)。各群とも、妄想型統合失調症の診断基準を満たす男性被験者が大半を占めた。有効性解析対象である ITT 集団にはルラシドン 40 mg/日群の 49 例、ルラシドン 120 mg/日群の 47 例及びプラセボ群の 49 例が含まれた。安全性解析対象集団には無作為割り付けた全被験者を含めた。二重盲検期を完了した被験者はルラシドン 40 mg/日群 16 例 (32.0%)、ルラシドン 120 mg/日群 20 例 (40.8%) 及びプラセボ群 15 例 (30.0%) の計 51 例であった。

中止理由で最も多かったのは同意の撤回であった（無作為割り付けした被験者全体の24.8%）（図1）。プラセボ群では効果不十分による中止が最も多く（32.0%）、ルラシドン 40 mg/日群（22.0%）及びルラシドン 120 mg/日群（12.2%）ではやや少なかった。有害事象による中止率はプラセボ群が最も低く（4.0%）、ルラシドン 40 mg/日群（12.0%）と 120 mg/日群（12.2%）ではやや高かった。

治験薬の投与状況

治験薬投与期間の平均（標準偏差）はルラシドン 40 mg/日群が 23.4 日（15.9 日）、ルラシドン 120 mg/日群が 23.0 日（16.7 日）、プラセボ群が 22.2 日（15.8 日）と 3 群とも同様であった。服薬率はルラシドン 40 mg/日群が 97.5%、ルラシドン 120 mg/日群が 99.5%、プラセボ群が 98.9%であった。被験者の大半が治験中にベンゾジアゼピン系薬剤を 1 回以上服用していた（ルラシドン 40 mg/日群が 90.0%、ルラシドン 120 mg/日群が 87.8%、プラセボ群が 82.0%）。週ごとに計算したロラゼパムの 1 日平均用量は、ルラシドン 40 mg/日群が 0.5~1.3 mg/日、ルラシドン 120 mg/日群が 0.9~1.7 mg/日、プラセボ群が 1.2~2.6 mg/日であった。

有効性

有効性の主要評価項目である BPRSd スコアのベースラインから 6 週目までの変化量（LOCF）の最小二乗平均は、プラセボ群（-3.8）と比較してルラシドン 40 mg/日群（-9.4、 $p=0.018$ ）及びルラシドン 120 mg/日群（-11.0、 $p=0.004$ ）で有意に改善方向に変化した（図2）。治験完了例（42 日目のデータ）の結果も図2に示す。ルラシドン投与群の完了例では全体解析（LOCF）よりも BPRSd スコアの減少が大きかったものの、両用量群ともプラセボ群の完了例と比較した場合に有意差はなく、これは解析対象例数が少ないためと考えられた。

有効性の副次的評価項目である PANSS 合計スコアのベースラインから 6 週目までの変化量（LOCF）の最小二乗平均は、プラセボ群と比べてルラシドン 120 mg/日群で有意に改善方向に変化し（ $p=0.009$ ）、ルラシドン 40 mg/日群では有意差はないものの改善傾向を認めた（ $p=0.076$ ）（表2）。PANSS 陽性症状スコア、CGI-S 及び CGI-I のベースラインからの改善度はプラセボ群よりも両ルラシドン投与群で有意に高かった。PANSS 陰性症状スコア及び一般精神病理スコアの改善率は、プラセボ群よりルラシドン 120 mg/日群で有意に高かった（ルラシドン 40 mg/日群では有意差なし）。全体解析（LOCF）と比べて完了例の解析では、PANSS 及び CGI の改善率がプラセボ群よりもルラシドン群（40 及び 120 mg/日）で高かったものの、統計学的な有意差はなかった（データ未掲載）。

BPRSd スコアのベースラインから 6 週目（LOCF）までの改善率が 20%以上であった反応率は、プラセボ群（18.4%）と比べてルラシドン 40 mg/日群（51.0%）及び 120 mg/日群（44.7%）で有意に高かった（いずれも $p<0.005$ ）（図3）。同様に、6 週目（LOCF）の CGI-I スコアが 1 又は 2（非常に大きな改善又は大きな改善）であった反応率もプラセボ群（12.2%）と比

べてルラシドン 40 mg/日群 (36.7%) 及び 120 mg/日群 (30.4%) で高かった (いずれも $p < 0.05$)。BPRSd スコアに基づく効果量 (LOCF) はルラシドン 40 mg/日が 0.53、ルラシドン 120 mg/日が 0.65 であった。有効性の副次的評価項目に基づく効果量を表 2 に示す。

忍容性及び安全性

有害事象

発現率 5%以上の有害事象を表 3 にまとめる。ルラシドン投与群で発現率が最も高かった有害事象は悪心 (16.2%)、鎮静 (16.2%)、アカシジア (11.1%)、浮動性めまい (11.1%) 及び頭痛 (11.1%) であった。悪心及びアカシジアはルラシドン 40 mg/日群 (それぞれ 10.0%と 8.0%) よりもルラシドン 120 mg/日群 (それぞれ 22.4%と 14.3%) で多く報告された。有害事象のほとんどが軽度又は中等度であった。重度の有害事象の発現率はルラシドン群とプラセボ群とで同程度だった (6.0~6.1%)。

有害事象の理由で治験中止の理由となったのは、ルラシドン 40 mg/日群 6 例 (12.0%)、ルラシドン 120 mg/日群 6 例 (12.2%) 及びプラセボ群 2 例 (4.0%) の計 14 例であった。治験中止の原因として最も多かった有害事象は、統合失調症その他の精神病の悪化 (5 例)、運動障害症状 (3 例) 及びプロラクチン高値 (2 例) であった。重篤な有害事象はルラシドン 40 mg/日群 4 例 (8.0%)、ルラシドン 120 mg/日群 2 例 (4.1%) 及びプラセボ群 4 例 (8.0%) で報告され、いずれも統合失調症その他の精神病の悪化であった。治験中の死亡例はなかった。

錐体外路系症状

錐体外路系症状の評価スコアのベースラインから 6 週目までの変化量及び併用された抗コリン薬の使用率を表 4 に示す。SAS 及び AIMS スコアの平均値はすべての評価時点で有意な群間差を認めなかった。ただし、BAS スコアのベースラインからの平均変化量は、2 週目 (プラセボ群-0.3、ルラシドン 40 mg/日群-0.3、120 mg/日群 1.4, $p=0.013$)、4 週目 (プラセボ群-0.6、ルラシドン 40 mg/日群 0.0、120 mg/日群 1.9, $p=0.003$)、5 週目 (プラセボ群-0.3、ルラシドン 40 mg/日群-0.4、120 mg/日群 1.0, $p=0.047$) ではルラシドン 120 mg/日よりも 40 mg/日の方が有意に優れていたが、6 週目 (LOCF) では有意差がなかった ($p=0.490$)。プラセボ群よりもルラシドン 40 mg/日群又は 120 mg/日群で多く報告された運動障害の有害事象は、振戦 (ルラシドン 40 mg/日群 6.0%、ルラシドン 120 mg/日群 8.2%、プラセボ群 0.0%)、筋痙攣 (2.0%、6.1%、0.0%)、錐体外路障害 (4.0%、6.1%、0.0%) 及びアカシジア (8.0%、14.3%、0.0%) であった。錐体外路系症状又はアカシジアによる中止例は、ルラシドン 40 mg/日群 1 例、ルラシドン 120 mg/日群 2 例の計 3 例であった。運動障害の治療のためにベンズトロピンを併用した被験者の割合はプラセボ群 (18.0%) よりもルラシドン群 (40 mg/日群 24.0%、120 mg/日群 24.5%) で高かった (表 4)。

体重

6週目（LOCF）における平均体重の変化量はいずれの群でも小さかった（表5）。

代謝及びその他の臨床検査値

総コレステロール中央値のベースラインから6週目までの変化量（LOCF）はルラシドン群（40 mg/日群-13 mg/dL、120 mg/日群-3 mg/dL）とプラセボ群（-11.0 mg/dL）とで同様であった（表5）。トリグリセリド中央値のベースラインから6週目までの変化量（LOCF）は、ルラシドン40 mg/日群では変化なし、ルラシドン120 mg/日群では16.5 mg/dLの上昇、プラセボ群では-11 mg/dLの減少であった（表5）。血糖値の中央値はいずれの治療群でもベースラインから6週目（LOCF）までに変化なし又はわずかに減少した（表5）。血液学的検査又は尿検査では臨床的に問題となる変動はみられなかった。血清化学検査では臨床的に意味のある異常変動がルラシドン120 mg/日群の1例（アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ATL）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加及びトリグリセリド増加）及びプラセボ群の1例（ATL増加及びAST増加）で認められた。ルラシドン40 mg/日の1例で治験薬投与開始前のベースラインで高血糖（糖尿+3）及びATL増加が認められた。

プロラクチン

プロラクチン値中央値のベースラインから6週目までの変化量（LOCF）はルラシドン40 mg/日群（3.5 ng/mL）及び120 mg/日群（7.7 ng/mL）でやや増加したが、プラセボ群（-1.3 ng/mL）には見られなかった（表5）。ルラシドンによるプロラクチン値の上昇には性差が認められ、男性よりも女性で上昇傾向が強かった。女性被験者における6週目のプロラクチン値の変化量（LOCF）の中央値はルラシドン40 mg/日群で3.8 ng/mL、ルラシドン120 mg/日群で21.1 ng/mL、プラセボ群で0.4 ng/mLであった。男性被験者におけるプロラクチン値の変化量の中央値は、ルラシドン40 mg/日群で3.4 ng/mL、ルラシドン120 mg/日群で5.6 ng/mLと比較的小さく、プラセボ群では1.4 ng/mLであった。あらかじめ規定した上限（200 ng/mL）を超えるプロラクチン高値により2例が治験を中止した（ルラシドン40 mg/日群及び120 mg/日群でそれぞれ女性1例ずつ）。プロラクチンに関連した臨床症状（乳汁漏出症など）の発現はみられなかった。

身体的診察及びバイタルサイン

いずれの評価時点でもルラシドン群（40mg又は120 mg/日）とプラセボ群間にバイタルサインの変化量で臨床的に意味のある違いはみられなかった。

心電図

ルラシドン投与に関連した臨床介入を必要とする心電図異常は認められなかった。心電図

測定の結果はすべての評価時点で同様であった。補正 QT 間隔 (QTc 間隔) の平均値はルラシドン 120 mg/日群でわずかに減少 (-3.3 ミリ秒)、ルラシドン 40 mg/日群とプラセボ群ではわずかに増加したが (それぞれ 3.0 ミリ秒と 2.2 ミリ秒) (表 5)、ベースラインからの変化量は臨床的に意味のあるものではなかった。いずれの治療群にも QTc 間隔が 60 ミリ秒以上延長した被験者はいなかった。プラセボ群の 56 歳の女性被験者 1 例が非特異性の心電図 ST-T 部分異常により治験を中止した。

考察

本治験は統合失調症患者を対象としてルラシドンの評価した最初の第 II 相プラセボ対照試験であり、本治験の結果から、急性症状を呈する慢性統合失調症患者に対してルラシドン 40 mg 又は 120 mg を 1 日 1 回固定用量で 6 週間投与した際の有効性が示され、その治療効果は他の非定型抗精神病薬の臨床試験成績 (Leucht et al 2009b) と同等以上であった。有効性の主要評価項目であるベースラインから 6 週目までの BPRSd スコアの変化量 (LOCF) において、ルラシドン 40 mg/日及び 120 mg/日はプラセボと比べて有意に高い改善効果を示した。有効性の副次的評価項目に関しては、PANSS 陽性症状スコア、CGI-S スコア及び CGI-I スコアにおいてルラシドン 40 mg/日又は 120 mg/日がプラセボよりも有意に高い改善効果を示した。ルラシドン 120 mg/日は PANSS 合計スコア、陰性症状スコア、一般精神病理スコアでも改善率が有意に高かった。レスポンスの割合はルラシドン 40 mg/日群と 120 mg/日群は同程度であったが、プラセボ群よりも有意に高かった。

本治験成績は、同様の被験者集団を対象に実施されたより大規模な第 III 相試験においても確認されている (Meltzer et al 2011)。この 6 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、アッセイ感度を確保するために実薬対照としてオランザピン群も設定した。その結果、PANSS 合計スコア (有効性の主要評価項目)、PANSS 下位尺度スコア及び CGI-S スコアにおいて、ルラシドン 40 mg/日及び 120 mg/日はプラセボよりも有意に高い改善効果を示した (Meltzer et al 2011)。事後解析では、ルラシドンとオランザピンとで有効性に有意差はなかった (Meltzer et al 2011)。

今回報告した治験では、PANSS 合計スコア (副次評価項目) において、プラセボと比較してルラシドン 120 mg/日で有意な改善効果が ($p=0.009$)、ルラシドン 40 mg/日では有意差はないものの改善傾向が認められた ($p=0.076$)。本治験では被験者数が少なかったため、PANSS 合計スコアではルラシドン 40 mg/日の効果に有意差が認められなかった可能性がある。

統合失調症患者を対象に中用量 (80 mg/日) のルラシドン进行评估した治験でも統合失調症に対するルラシドンの有効性が示されている (Nakamura et al 2009)。この 6 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (Study 180) では、BPRSd スコアのベースラインから 6 週目 (LOCF)

までの改善がプラセボを投与した被験者よりもルラシドン 80 mg/日を投与した被験者で有意に高かった (Nakamura et al 2009)。PANSS 合計スコア、PANSS 下位尺度 (陽性症状、陰性症状及び一般精神病理) スコア、CGI-S スコアなどの副次的評価項目でも、ルラシドン 80 mg/日はプラセボよりも有意に高い改善効果を示した (Nakamura et al 2009)。

非定型抗精神病薬では、体重増加、脂質や血糖値の変動など代謝系の副作用が大きな懸念である。統合失調症患者において非定型抗精神病薬の投与は肥満、糖尿病及び脂質代謝異常のリスクを高めるとされてきた (American Diabetes Association 2004)。9種類の非定型抗精神病薬 (アミスルプリド、アリピプラゾール、クロザピン、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、セルチンドール、ジプラシドン及びゾテピン) を比較したメタアナリシスによれば、一部の薬剤はその他の薬剤よりも体重増加及び代謝系副作用がかなり強かった (Rummel-Kluge et al 2010)。具体的には、クロザピンとオランザピンで体重増加、コレステロール値及び血糖値の上昇が最も大きかった。クエチアピン、リスペリドン及びセルチンドールではこれらの代謝指標の上昇は中程度であった。アリピプラゾール、アミスルプリド及びジプラシドンでは体重及び代謝指標の変動が最も少なかった (Rummel-Kluge et al 2010)。

今回報告する治験で得られた重要な所見は、ルラシドンでは体重及び代謝系への影響が小さいことである。ベースラインからの体重の平均変化量は小さく、ルラシドンの他の治験結果とも一致する (Melter et al 2011 ; Nakamura et al 2009 ; Nashrallah et al 2013)。コレステロール値、トリグリセリド値及び血糖値などの代謝指標は減少又は変化せず、これもルラシドンの他の治験結果と一致する (Melter et al 2011 ; Nakamura et al 2009 ; Nashrallah et al 2013 ; Loebel et al 2013 ; Potkin et al 2011)。これらの所見を総合すると、一部の非定型抗精神病薬の短期投与で認められるような臨床的に問題となる体重増加や代謝系の変化が (Leucht et al 2009a)、ルラシドンでは起こりにくいと考えられる。特に統合失調症患者では代謝異常の発症率が高いことを考えると (Correll et al 2010 ; Newcomer 2007)、体重増加や糖・脂質代謝指標への影響が少ないルラシドンの特性は治療上重要である。抗精神病薬投与中に体重増加、脂質代謝異常及び高脂血症が発症するおそれのある被験者にはルラシドンが特に適していると考えられる。

本治験で認められた有害事象は、ルラシドンの他の治験でこれまでに報告されたものとはほぼ同等で (Meltzer et al 2011 ; Nakamura et al 2009)、ほとんどの有害事象が軽度から中等度であった。重度と判定された有害事象の発現率はルラシドン群でもプラセボ群でも同様に低かった (6.0~6.1%)。

本治験ではルラシドン 120 mg/日よりも 40 mg/日の方が忍容性は良好であった。ルラシドン 40 mg/日よりも 120 mg/日で悪心の発現が多かった。本治験の結果では、ルラシドンは 40 mg/日と 120 mg/日のいずれの用量でも錐体外路症状の発現が少なかったものの、アカシジアの

発現率は用量依存性の傾向がみられた。ルラシドンの投与によりプロラクチン値が用量依存性に小幅な上昇を示し、この傾向は女性被験者でより顕著であった。ルラシドンの他の短期間試験でも同様にプロラクチン値の上昇が認められている (Meltzer et al 2011; Nakamura et al 2009; Potkin et al 2011)。ルラシドン 120 mg/日でみられたプロラクチン値上昇率の平均は、後に実施されたリスペリドン、パリペリドン又は従来型抗精神病薬の短期間投与で報告された上昇率よりも低かった (Botswick et al 2009)。本治験では、乳汁漏出症その他の臨床的に重要なプロラクチン関連有害事象は報告されていない。

本治験は投与期間が短く、被験者数が少なく、中止率が高かったため、ルラシドンの治療効果について確実な結論を出すことはできない。原因を問わない中止率はルラシドン投与群で 59~68%、プラセボ群では 70%であった。非定型抗精神病薬の短期間 (4~12 週間) のプラセボ対照試験で報告されている原因を問わない中止率の平均は実薬群で 48%、プラセボ群では 60%である (Kemmler et al 2005)。本治験とは大きく異なり、ルラシドンの他の治験では中止率が平均よりも低かった (Meltzer et al 2011; Nakamura et al 2009; Loebel et al 2013)。6 週間の大規模試験での原因を問わない中止率はルラシドン 40 mg/日群で 36%、120 mg/日群で 45%、プラセボ群で 39%と報告されている (Meltzer et al 2011)。本治験では 4 週目までに十分な改善を認めず退院できなかった場合に治験参加を中止するよう規定されていたため、効果不十分による中止率が比較的高くなった可能性がある。新規薬剤の初期の治験であったことから、治験責任医師は治験薬の有効性及び忍容性に懸念をもち、後に実施される治験よりも中止率が高くなり救済薬の使用頻度も高かった可能性がある。ルラシドン群とプラセボ群の両方でベンゾジアゼピン系薬剤の使用率が高かったこともこの可能性を支持している。

結論として、本治験では中止率が比較的高かったため限定的ではあるが、ルラシドン 40 mg/日又は 120 mg/日の短期投与が慢性統合失調症患者の急性増悪期の治療に有効であることが示唆された。体重及び代謝指標に対する影響も少なかった。ルラシドンは統合失調症の治療薬として 1 日 1 回の投与で効果があり代謝系の合併症も少ないと考えられる。

ルラシドンは、臨床試験により確認された安全性と忍容性および陽性・陰性症状の改善に加え、5-HT₇ 受容体拮抗作用による認知機能改善および抗うつ作用を併せ持つことにより、急性期治療から続く維持期においても機能的リカバリーを目的とする新しい治療概念に貢献できる薬物治療として期待される。

文献

- American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity (2004) Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 65:267–272
- Barnes TR (1989) A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 154:672–676
- Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL (2009) Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy* 29:64–73
- Bowie CR, McGurk SR, Mausbach B, Patterson TL, Harvey PD (2012) Combined cognitive remediation and functional skills training for schizophrenia: effects on cognition, functional competence, and real-world behavior. *Am J Psychiatry*. Jul 1;169(7):710-8
- Cates LN, Roberts AJ, Huitron-Resendiz S, Hedlund PB. (2013) Effects of lurasidone in behavioral models of depression. Role of the 5-HT₇ receptor subtype. *Neuropharmacology*. Jul;70:211-7
- Correll CU, Druss BG, Lombardo I, O’Gorman C, Harnett JP, Sanders KN, Alvir JM, Cuffel BJ (2010) Findings of a U.S. national cardiometabolic screening program among 10,084 psychiatric outpatients. *Psychiatr Serv* 61:892–898
- Enomoto T, Ishibashi T, Tokuda K, et al. (2008) Lurasidone reverses MK-801-induced impairment of learning and memory in the Morris water maze and radial-arm maze tests in rats. *Behav Brain Res*. 186(2):197–207
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW (1997) Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID). American Psychiatric Press, Washington, DC
- Green MF, Kern RS, Heaton RK (2004) Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res*. 72(1):41–51
- Guy W (ed.) (1976) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised. US Department of Health, Education, and Welfare Pub. No. (ADM) 76-338. National Institute of Mental Health, Rockville, MD
- Harvey PD, Ogasa M, Cucchiari J, Loebel A, Keefe RS (2011) Performance and interview-based assessments of cognitive change in a randomized, double-blind comparison of lurasidone vs. ziprasidone. *Schizophr Res*. Apr;127(1-3):188-94
- Hedlund PB, Huitron-Resendiz S, Henriksen SJ, Sutcliffe JG. (2005) 5-HT₇ receptor inhibition and inactivation induce antidepressantlike behavior and sleep pattern. *Biol Psychiatry*. 58(10):831–837
- Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Borba CP, Evins E, Hayden D, Weber MT, Anderson EJ, Allison DB, Daley TB, Schoenfeld D, Goff DC (2005) Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *Arch Gen Psychiatry* 62:19-28

- Horiguchi M, Huang M, Meltzer HY. (2011) The role of 5-hydroxytryptamine 7 receptors in the phencyclidine-induced novel object recognition deficit in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 338(2):605–614
- Horiguchi M, Huang M, Meltzer HY. (2011) Interaction of mGlu2/3 agonism with clozapine and lurasidone to restore novel object recognition in subchronic phencyclidine-treated rats. *Psychopharmacology (Berl).* 217(1):13–24
- Horisawa T, Ishibashi T, Nishikawa H, et al. (2011) The effects of selective antagonists of serotonin 5-HT7 and 5-HT1A receptors on MK-801-induced impairment of learning and memory in the passive avoidance and Morris water maze tests in rats: mechanistic implications for the beneficial effects of the novel atypical antipsychotic lurasidone. *Behav Brain Res.* 220(1):83–90
- Horisawa T, Nishikawa H, Toma S, Ikeda A, Horiguchi M, Ono M, Ishiyama T, Taiji M. (2013) The role of 5-HT7 receptor antagonism in the amelioration of MK-801-induced learning and memory deficits by the novel atypical antipsychotic drug lurasidone *Behav Brain Res.* May 1;244:66-9
- International Conference on Harmonisation (ICH) (1996) ICH harmonised tripartite guideline: guideline for good clinical practice. Available at http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step_4/E6_R1__Guideline.pdf. Accessed 17 Jan 2012
- Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, Ishiyama T, Ogasa M, Tagashira R, Matsumoto K, Nishikawa H, Ueda Y, Toma S, Oki H, Tanno N, Saji I, Ito A, Ohno Y, Nakamura M (2010) Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A receptor activity. *J Pharmacol Exp Ther* 334:171–181
- Ishiyama T, Tokuda K, Ishibashi T, et al. (2007) Lurasidone (SM-13496), a novel atypical antipsychotic drug, reverses MK-801-induced impairment of learning and memory in the rat passive-avoidance test. *Eur J Pharmacol.* 572(2–3):160–170
- Kay SR, Fiszbein A, Opler L (1987) The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:261–276
- Kemmler G, Hummer M, Widschwendter C, Fleischhacker WW (2005) Dropout rates in placebo-controlled and active-control clinical trials of antipsychotic drugs: a meta-analysis. *Arch Gen Psych* 62:1305–1312
- Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, Jayathilake K, Meltzer HY, Roth BL (2003) H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 28:519–526
- Latuda® (lurasidone HCl) Tablets US Prescribing Information. <http://www.latuda.com/LatudaPrescribingInformation.pdf> (accessed 28 October 2010, 28 June

2013)

- Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM (2009a) Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 373:31–41
- Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM (2009b) How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 14:429–447
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK, Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators (2005) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353:1209–1223
- Lindenmayer J-P, Grochowski S, Hyman RB (1995). Five factor model of schizophrenia: replication across samples. *Schizophr Res* 14:229–234
- Loebel A, Cucchiaro J, Sarma K, Xu L, Hsu C, Kalali AH, Pikalov A, Potkin SG. (2013) Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial *Schizophr Res*. Apr;145(1-3):101-9. Epub 2013 Feb 13
- Meltzer HY, Cucchiaro J, Silva R, Ogasa M, Phillips D, Xu J, Kalali AH, Schweizer E, Pikalov A, Loebel A (2011) Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo and olanzapine-controlled study. *Am J Psychiatry* 168:957–967
- Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J (2003) Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27:1159–1172
- Meltzer HY, Horiguchi M, Massey BW. (2011) The role of serotonin in the NMDA receptor antagonist models of psychosis and cognitive impairment. *Psychopharmacology (Berl)*. 213(2–3):289–305.
- Nakamura M, Ogasa M, Guarino J, Phillips D, Severs J, Cucchiaro J, Loebel A (2009) Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 70:829–836
- Nasrallah HA, Silva R, Phillips D, Cucchiaro J, Hsu J, Xu J, Loebel A. (2013) Lurasidone for the treatment of acutely psychotic patients with schizophrenia: a 6-week, randomized, placebo-controlled study *J Psychiatr Res*. May;47(5):670-7. Epub 2013 Feb 17
- Newcomer JW (2007) Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 68(suppl 4):8–13
- Nikiforuk A. (2012) Selective blockade of 5-HT7 receptors facilitates attentional set-shifting in stressed and control rats. *Behav Brain Res*. 226(1):118–123
- Potkin SG, Ogasa M, Cucchiaro J, Loebel A (2011) Double-blind comparison of the safety and efficacy of lurasidone and ziprasidone in clinically stable outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 132:101–107

- Regier DA, Narrow WE, Rae DS, Manderscheid RW, Locke BZ, Goodwin FK (1993) The de facto US mental and addictive disorders service system. Epidemiologic catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services. *Arch Gen Psychiatry* 50:85–94
- Roberts AJ, Hedlund PB. (2011) The 5-HT(7) receptor in learning and memory. *Hippocampus*. April 11 [Epub ahead of print.]
- Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, Kissling W, Davis JM, Leucht S (2010) Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 123:225–233
- Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, Luyten WH, Van Gompel P, Lesage AS, De Loore K, Leysen JE (1996) Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl)* 124:57–73
- Sernyak MJ, Rosenheck RA (2008) Antipsychotic use in the treatment of outpatients with schizophrenia in the VA from fiscal years 1999 to 2006. *Psychiatr Serv* 59:567–569
- Simpson GM, Angus JW (1970) A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 212:11–19
- Wu EQ, Birnbaum HG, Shi L, Ball DE, Kessler RC, Moulis M, Aggarwal J (2005) The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. *J Clin Psychiatry* 66:1122–1129
- Yuen EY, Li X, Wei J, Horiguchi M, Meltzer HY, Yan Z. (2012) The novel antipsychotic drug lurasidone enhances NMDA receptor-mediated synaptic responses. *Mol Pharmacol*. 81(2):113–119

図 1：被験者の内訳

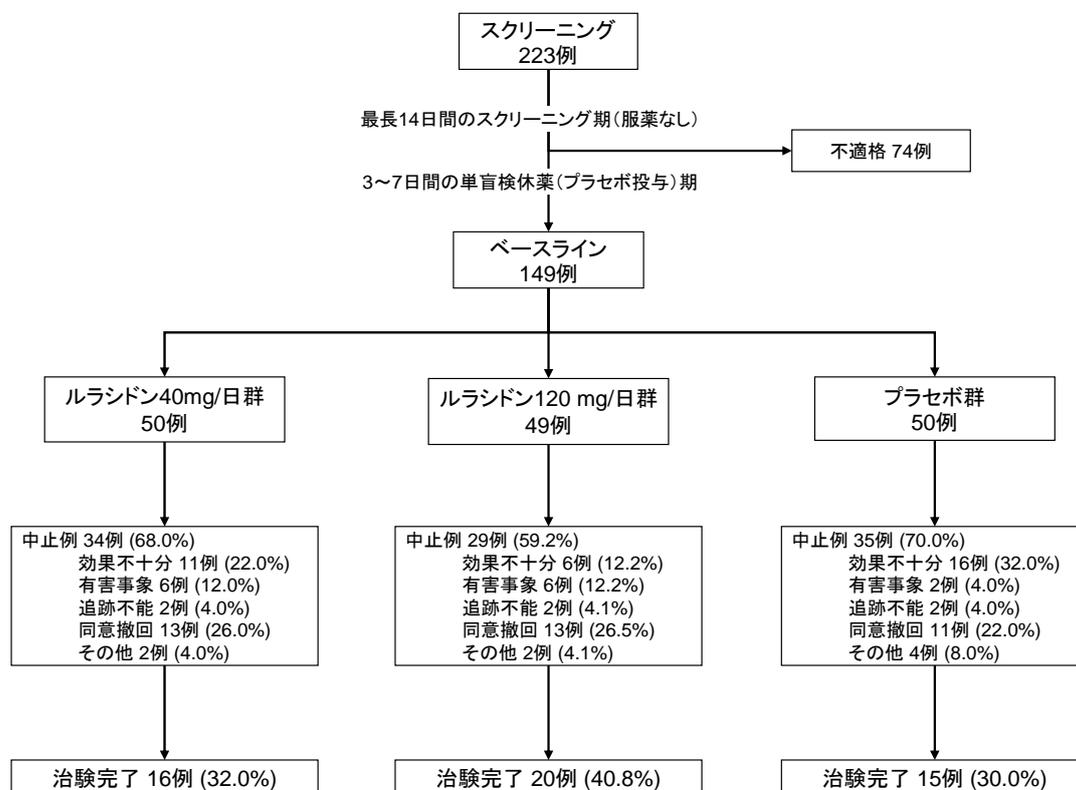


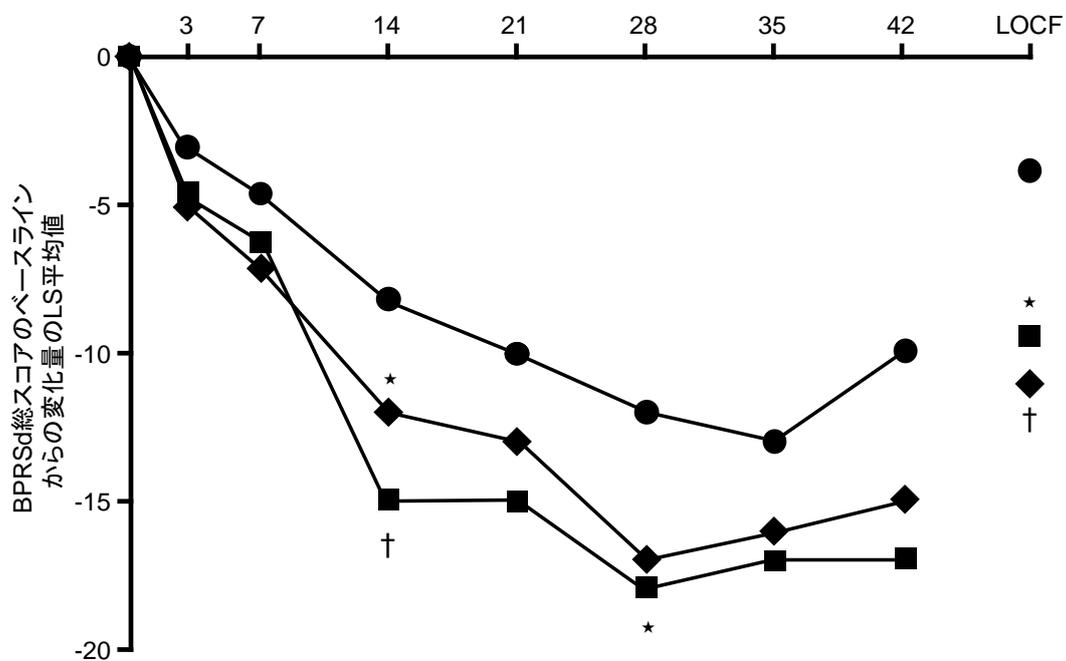
表 1：患者人口統計学的特性及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

特性	ルラシドン 40 mg/日群 (50 例)	ルラシドン 120 mg/日群 (49 例)	プラセボ群 (50 例)
性別：男性被験者数 (%)	36 (72.0)	36 (73.5)	42 (84.0)
人種：被験者数 (%)			
白人	20 (40.0)	22 (44.9)	20 (40.0)
黒人	25 (50.0)	24 (49.0)	25 (50.0)
その他	5 (10.0)	3 (6.1)	5 (10.0)
年齢 (歳)：平均値 (SD)	39.8 (9.5)	41.0 (9.0)	38.1 (9.7)
BMI (kg/m ²)：平均値 (SD)	29.5 (7.3)	29.6 (7.6)	29.4 (5.6)
統合失調症の病型：被験者数 (%)			
妄想型	45 (90.0)	44 (89.8)	45 (90.0)
鑑別不能型	4 (8.0)	4 (8.2)	4 (8.0)
解体型 (破瓜型)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
BPRSd			
平均値 (SD)	54.6 (9.1)	52.5 (7.6)	54.4 (8.3)
中央値 (範囲)	53.0 (41.0～73.0)	52.0 (38.0～72.0)	53.5 (39.0～74.0)
PANSS 総スコア：平均 (SD)	92.8 (16.1)	89.6 (13.4)	93.3 (16.4)
CGI-S スコア：平均 (SD)	4.8 (0.7)	4.7 (0.6)	4.6 (0.7)

性別、人種、及び統合失調症病型に関する群間比較には Fisher の正確確率検定を用いた。年齢、BMI、BPRSd、PANSS、及び CGI-S の群間比較には治療群を要因とした分散分析を用いた。前治療については統計解析を行わなかった。実施したすべての検定で有意差を認めなかった ($p < 0.25$)。

BPRSd：PANSS に基づく簡易精神症状評価尺度、CGI-S：臨床全般印象-重症度、PANSS：陽性・陰性症状評価尺度、SD：標準偏差

図 2 : BPRSd スコアのベースラインからの変化量



BPRSd スコアのベースラインからの変化量の最小二乗 (LS) 平均。ベースラインの BPRSd スコアを共変量とした共分散分析モデル。最終観測値で欠測を補完し (LOCF)、Dunnnett の両側 t-検定によりプラセボと比較。* $p < 0.05$ 、† $p < 0.01$ 。

BPRS d : PANSS に基づく簡易精神症状評価尺度、PANSS : 陽性・陰性症状評価尺度。

丸 : プラセボ (LOCF が 49 例、42 日目が 17 例)、四角 : ルラシドン 40mg (LOCF が 49 例、42 日目が 17 例)、菱形 : ルラシドン 120mg (LOCF が 47 例、42 日目が 19 例)

表 2：有効性評価項目のベースラインから 6 週目（LOCF）までの変化量（ITT 集団）

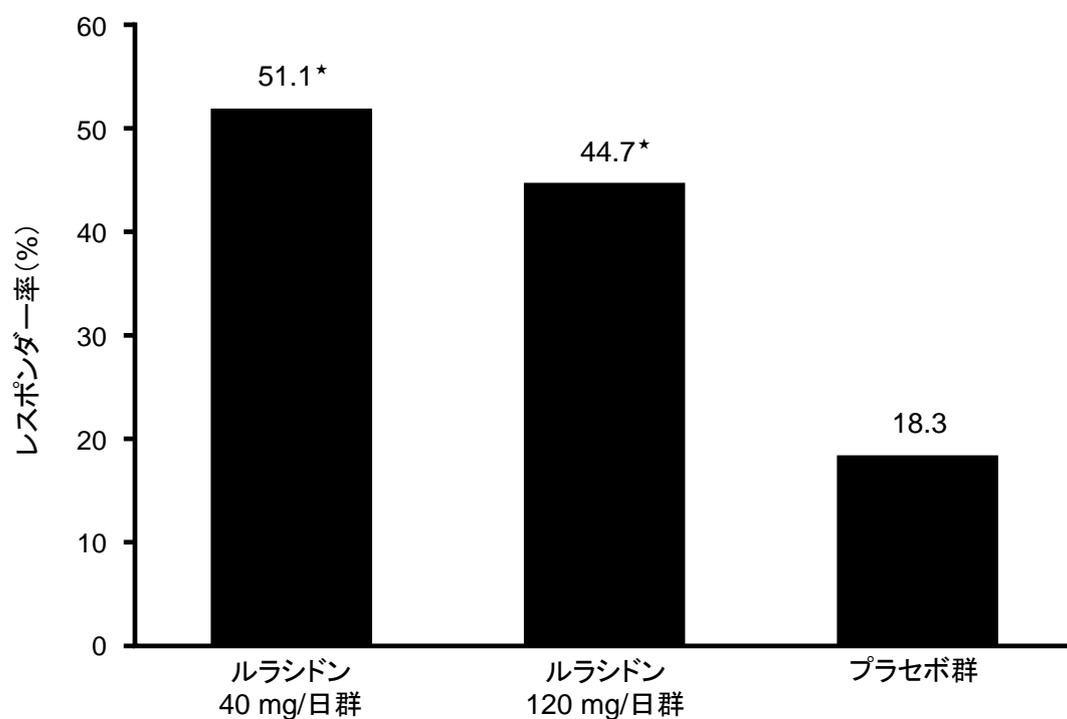
有効性評価項目	ルラシドン 40 mg/日群 (49 例)	ルラシドン 120 mg/日群 (47 例)	プラセボ群 (49 例)
BPRSd			
変化量 LS 平均値 (SE)	-9.4 (1.6)	-11 (1.6)	-3.8 (1.6)
群間差 LS 平均値 (SE)	-5.6 (2.1)	-6.7 (2.2)	
効果量	0.53	0.65	
p 値	0.018	0.004	
PAMSS 総スコア			
変化量 LS 平均値 (SE)	-14 (2.7)	-17 (2.7)	-6.2 (2.7)
群間差 LS 平均値 (SE)	-7.6 (3.7)	-11 (3.7)	
効果量	0.42	0.60	
p 値	0.076	0.009	
PANSS 陽性症状スコア			
変化量 LS 平均値 (SE)	-4.6 (0.8)	-5.1 (0.8)	-1.8 (0.8)
群間差 LS 平均値 (SE)	-2.8 (1.1)	-3.3 (1.1)	
効果量	0.53	0.63	
p 値	0.018	0.005	
PANSS 陰性症状スコア			
変化量 LS 平均値 (SE)	-2.7 (0.8)	-4.0 (0.8)	-1.0 (0.8)
群間差 LS 平均値 (SE)	-1.7 (1.0)	-2.9 (1.1)	
効果量	0.33	0.56	
p 値	0.177	0.011	
PANSS 一般精神病理スコア			
変化量 LS 平均値 (SE)	-5.8 (1.5)	-7.8 (1.5)	-2.5 (1.5)
群間差 LS 平均値 (SE)	-3.3 (2.0)	-5.3 (2.1)	
効果量	0.33	0.53	
p 値	0.185	0.023	
CGI-S スコア			
変化量 LS 平均値 (SE)	-0.8 (0.2)	-0.8 (0.1)	-0.1 (0.1)
群間差 LS 平均値 (SE)	-0.7 (0.2)	-0.7 (0.2)	
効果量	0.67	0.68	
p 値	0.002	0.001	
CGI-I スコア			
変化量 LS 平均値 (SE)	3.3 (0.2)	3.2 (0.2)	4.1 (0.2)
群間差 LS 平均値 (SE)	-0.8 (0.3)	-0.9 (0.3)	
効果量	0.62	0.68	
p 値	0.006	0.002	

最終観測値で欠測を補完し、治験実施施設と治療群を効果とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデル。

Dunnett の両側 t-検定 (0.05) を用いてプラセボと比較。

BPRSd：PANSS に基づく簡易精神症状評価尺度、CGI-I：臨床全般印象-改善度、CGI-S：臨床全般印象-重症度、CI：信頼区間、LS：最小二乗、PANSS：陽性・陰性症状評価尺度、SE：標準誤差

図 3 : レスポンダー率



レスポンダー率は、BPRSd スコアのベースラインから 6 週目 (LOCF) までの改善率が 20%以上の被験者の割合と定義した。ルラシドン 40 mg/日群 (49 例)、ルラシドン 120 mg/日群 (47 例)、プラセボ群 (49 例)。* プラセボとの比較で $p < 0.01$ 。

BPRSd : PANSS に基づく簡易精神症状評価尺度、LOCF : 最終観測値による欠測の補完、PANSS : 陽性・陰性症状評価尺度。

表 3：いずれかのルラシドン群で発現率 5%以上の有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象：発現例数 (%)	ルラシドン 40 mg/日群 (50 例)	ルラシドン 120 mg/日群 (49 例)	プラセボ群 (50 例)
すべての有害事象	40 (80.0)	38 (77.6)	36 (72.0)
悪心	5 (10.0)	11 (22.4)*	2 (4.0)
鎮静	9 (18.0)	7 (14.3)	5 (10.0)
頭痛 NOS	8 (16.0)	3 (6.1)	5 (10.0)
アカシジア	4 (8.0)	7 (14.3)*	0 (0)
浮動性めまい (回転性を除く)	6 (12.0)	5 (10.2)	3 (6.0)
消化不良	4 (8.0)	2 (4.1)	6 (12.0)
傾眠	4 (8.0)	5 (10.2)	2 (4.0)
嘔吐 NOS	4 (8.0)	4 (8.2)	3 (6.0)
疲労	4 (8.0)	1 (2.0)	4 (8.0)
振戦	3 (6.0)	4 (8.2)	0 (0)
不眠症	3 (6.0)	4 (8.2)	0 (0)
下痢	3 (6.0)	0 (0)	4 (8.0)
便秘	4 (8.0)	0 (0)	3 (6.0)
背部痛	2 (4.0)	3 (6.1)	1 (2.0)
錐体外路障害	2 (4.0)	3 (6.1)	0 (0)
四肢痛	3 (6.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
筋痙攣	1 (2.0)	3 (6.1)	0 (0)
重度の有害事象	3 (6.0)	3 (6.1)	3 (6.0)

Fisher の正確確率検定を用いてプラセボと比較。

NOS：他に特定されない

* プラセボに対して $P < 0.05$ 。

表 4：錐体外路症状尺度スコアの変化量及び併用抗コリン薬の使用率（安全性解析対象集団）

	ルラシドン 40 mg/日群 (50 例)	ルラシドン 120 mg/日群 (49 例)	プラセボ群 (50 例) ^a
尺度：変化量 平均値 (SD)			
SAS	0.1 (1.2)	0.0 (1.1)	-0.1 (0.9)
BAS	0.3 (2.9)	0.8 (2.7)	0.1 (2.6)
AIMS	0.6 (2.8)	0.3 (2.4)	0.7 (2.6)
頓用抗コリン薬の使用率：例数 (%)			
ベンズトロピン ^b	12 (24.0)	12 (24.5)	9 (18.0)

一元配置分散分析を用いて SAS、BAS、及び AIMS スコアのベースラインからの変化量を解析。

SD：標準偏差、SAS：シンプソン・アングス評価尺度、BAS：Barnes アカシジア尺度、AIMS：異常不随意運動尺度

^a 尺度スコアの欠測が 1 又は 2 例あった。

^b この他の抗パーキンソン薬は使用されなかった。

表 5：主要安全性評価項目のベースラインから 6 週目（LOCF）までの変化量

安全性評価項目	ルラシドン 40 mg/日群 (50 例)	ルラシドン 120 mg/日群 (49 例)	プラセボ群 (50 例)
体重 (kg)			
ベースライン 平均値 (SD)	87.4 (22.0) ^a	90.2 (25.7) ^b	89.3 (20.2) ^b
変化量 平均値 (SD)	0.3 (2.2)	0.2 (2.6)	0.0 (2.9)
総コレステロール値 (mg/dL)			
ベースライン 平均値 (SD)	212(45.8) ^c	194 (62.8) ^d	219 (38.9) ^c
変化量 中央値	-13.0	-3.0	-11.0
トリグリセリド値 (mg/dL)			
ベースライン 平均値 (SD)	190 (137) ^c	272 (379) ^d	275 (187) ^c
変化量 中央値	0.0	16.5	-11.0
血糖値 (mg/dL)			
ベースライン 平均値 (SD)	105 (42.0) ^c	113 (46.8) ^d	98.1 (19.2) ^c
変化量 中央値	0.0	-2.0	-0.5
プロラクチン値 (ng/mL)			
ベースライン 平均値 (SD)	9.0 (4.7) ^c	10.8 (8.0) ^d	14.8 (23.7) ^c
変化量 中央値	3.5	7.7	-1.3
QTc 間隔 (ミリ秒)			
ベースライン 平均値 (SD)	421.2 (20.0)	420.8 (24.5) ^a	416.8 (20.0)
変化量 平均値 (SD)	3.0 (23.6)	-3.3 (19.9)	2.2 (21.2)
60 ミリ秒以上延長 被験者数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

脂質、血糖、及びプロラクチンの臨床検査用検体の採取は可能であれば空腹時に実施した。

QTc 間隔：補正 QT 間隔、SD：標準偏差

^a 48 例

^b 49 例

^c 41 例

^d 40 例