

※個々の用語・表現につき、イートモ検索で得られた対訳を 1 件のみ提示します。

※実際にはたくさんのイートモ対訳がヒットしますので、文脈に応じて対訳を選択して適当に改変して利用してください。

## 和文原稿

### 17. 臨床成績

#### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

##### <統合失調症>

##### 17.1.1 国際共同第 3 相試験(1)

急性期の統合失調症患者 457 例(日本人患者 197 例を含む)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤 40mg、80mg 又はプラセボを 1 日 1 回食後に 6 週間投与したとき、mITT 集団の Positive and Negative Syndrome Scale(以下、PANSS)合計スコア変化量は下表のとおりであった(Mixed Model for Repeated Measures(以下、MMRM)解析)22)。

##### 17.1.2 国際共同第 3 相試験(2)

急性期の統合失調症患者 483 例(日本人患者 107 例を含む)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤 40mg 又はプラセボを 1 日 1 回夕食後に 6 週間投与したとき、本剤 40mg 群のベースラインからの PANSS 合計スコアは投与 6 週後でプラセボと比較して有意に改善した[p<0.001、MMRM 解析]23)。なお、二重盲検試験の本剤 40mg 群で PANSS 合計スコアの改善が 20%未満であった患者のうち、本剤 40mg 又は 80mg を可変用量で 12 週間継続投与した長期投与試験での最頻投与量が 40mg 及び 80mg であった患者集団では、長期投与試験のベースラインから最終評価(LOCF)までの PANSS 合計スコア変化量は-6.2±16.67 及び-10.7±13.83 であった24)。

二重盲検試験の本剤 40mg 群の副作用発現頻度は 27.9%(69/247 例)、主な副作用はアカシジア(4.0%)、頭痛(4.0%)、統合失調症(4.0%)、不眠症(3.6%)、傾眠(2.8%)等であった。長期投与試験の本剤の副作用発現頻度は全体で 34.6%(100/289 例)、主な副作用はアカシジア(6.6%)、悪心(3.5%)、血中プロラクチン増加(3.5%)、頭痛(2.8%)、統合失調症(2.4%)、便秘(2.4%)、不眠症(2.1%)、パーキンソニズム(2.1%)等であった。

##### <双極性障害におけるうつ症状の改善>

##### 17.1.3 国際共同第 3 相試験

大うつ病エピソードを有する双極 I 型障害患者 525 例(日本人患者 179 例を含む)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤 20~60mg、80~120mg 注 1) 又はプラセボを 1 日 1 回夕食後に 6 週間投与したとき、ベースラインから投与 6 週後の Montgomery-Asberg Depression Rating Scale(以下、MADRS)合計スコア変化量は下表のとおりであった。本剤 20~60mg 群で MADRS 合計スコアの変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった(20~60mg 群 調整 p=0.007、MMRM 解析)25)。

本剤 20~60mg 群の副作用発現頻度は 38.6%(71/184 例)、主な副作用はアカシジア(13.0%)、悪心(6.5%)等であった。

### 17.3 その他

#### 17.3.1 QT 間隔に対する影響

統合失調症患者又は統合失調感情障害患者(外国人)にルラシドン 120mg/日又は 600mg/日注 2) (600mg/日は漸増投与)を 1 日 1 回 11 日間経口投与したとき、QTc 間隔のベースラインからの変化量の 90%信頼区間の上限値は、ルラシドン 120mg/日及び 600mg/日でそれぞれ最大 14.7msec(投与 2 時間後)及び 11.5msec(投与 4 時間後)であった26)。

注 1)本剤の双極性障害におけるうつ症状の改善で承認された用量は 1 日 1 回 20~60mg である。

注2)本剤の承認された用量は1日1回20~80mgである。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### <統合失調症>

#### 17.1.1 国際共同第3相試験(1)

急性期の統合失調症患者 457 例(日本人患者 197 例を含む)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤 40mg、80mg 又はプラセボを1日1回食後に6週間投与したとき、mITT 集団の Positive and Negative Syndrome Scale(以下、PANSS)合計スコア変化量は下表のとおりであった(Mixed Model for Repeated Measures(以下、MMRM)解析)22)。

However, as it is difficult to say that the baseline was appropriately controlled in this nonclinical pharmacology study, the possibility of exacerbation of arrhythmias during acute phase of myocardial infarction, as expected from the mode of action of Drug A, cannot be excluded, based only on this study.

しかし、この非臨床薬理試験においてベースラインが適切にコントロールされていたとは言い難いので、薬剤 A の作用機序から予想されるように、本試験のみに基づいて心筋梗塞急性期に不整脈が悪化する可能性を否定することはできない。

In the ABC Study, 10,000 Japanese patients with hypercholesterolemia were randomly assigned to receive either low-intensity statin therapy plus 1.8 g of eicosapentaenoic acid daily or statin therapy alone.

この ABC Study では、高コレステロール血症の日本人患者 10,000 例が低強度スタチン療法+エイコサペンタエン酸 1.8g の連日投与又はスタチン療法単独のどちらかにランダムに割り付けられた。

In the 2 Japanese clinical studies, the changes in BPRS total score (mean  $\pm$  SD) at the end of the study (after 20 weeks of treatment or at withdrawal [Study A], after 30 weeks of treatment or at withdrawal [Study B]) in paranoid type and disorganized type were  $-20.0 \pm 11.0$  and  $-14.0 \pm 15.0$ , respectively, in Study A and  $-10.0 \pm 11.0$  and  $-13.0 \pm 8.0$ , respectively, in Study B, showing no consistent trend in the efficacy by disease subtype.

国内の2臨床試験では、試験終了時(試験Aでは20週間の投与後又は中止時、試験Bでは30週間の投与後又は中止時)の妄想型及び解体型におけるBPRS 合計スコアの変化量(平均値 $\pm$ 標準偏差)が試験Aでそれぞれ $-20.0 \pm 11.0$ 及び $-14.0 \pm 15.0$ 、試験Bでそれぞれ $-10.0 \pm 11.0$ 及び $-13.0 \pm 8.0$ であり、病型別で有効性に一定の傾向は認められなかった。

#### 17.1.2 国際共同第3相試験(2)

急性期の統合失調症患者 483 例(日本人患者 107 例を含む)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤 40mg 又はプラセボを1日1回夕食後に6週間投与したとき、本剤 40mg 群のベースラインからの PANSS 合計スコアは投与 6 週後でプラセボと比較して有意に改善した[p<0.001、MMRM 解析]23)。なお、二重盲検試験の本剤 40mg 群で PANSS 合計スコアの改善が 20%未満であった患者のうち、本剤 40mg 又は 80mg を可変用量で 12 週間継続投与した長期投与試験での最頻投与量が 40mg 及び 80mg であった患者集団では、長期投与試験のベースラインから最終評価(LOCF)までの PANSS 合計スコア変化量は $-6.2 \pm 16.67$  及び $-10.7 \pm 13.83$  であった24)。

二重盲検試験の本剤 40mg 群の副作用発現頻度は 27.9%(69/247 例)、主な副作用はアカシジア(4.0%)、頭痛(4.0%)、統合失調症(4.0%)、不眠症(3.6%)、傾眠(2.8%)等であった。長期投与試験の本剤の副作用発現頻度

は**全体**で 34.6%(100/289 例)、**主な副作用**はアカシジア(6.6%)、悪心(3.5%)、血中プロラクチン増加(3.5%)、頭痛(2.8%)、統合失調症(2.4%)、便秘(2.4%)、不眠症(2.1%)、パーキンソニズム(2.1%)等であった。

投与 6 週後→週後	
The cure rate was 80% at 12 weeks post-treatment.	治癒率は投与 12 <b>週後</b> に 80%であった。
Retroperitoneal bleeding was also seen more commonly with Drug A compared to placebo.	薬剤 A では腹膜後出血もプラセボと <b>比較して</b> 多くみられた。
A direct link between antiviral therapy and clinical outcome was established in a 32-month study in which continuous treatment with Drug A approximately halved the rate of hepatic decompensation and reduced the risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic HBV infection and advanced fibrosis or cirrhosis at baseline.	慢性 HBV 感染で、ベースライン時に進行線維症又は肝硬変のある患者を対象とした 32 ヶ月間試験において、薬剤 A の <b>継続投与</b> により、肝臓代償不全の割合がほぼ半分になり、肝細胞癌のリスクが低下したことから、抗ウイルス治療と臨床成績に直接的な関係があることが確認された。
最頻投与量→最も頻度の高い	
Cardiovascular disease is identified as the most frequent cause of death in renal transplant recipients.	心血管系疾患は、腎移植患者における <b>最も頻度の高い</b> 死因であることが確認されている。
Among subjects who achieved SVR12 with 10-week treatment with Drug A, 50% had an improvement or no change in MELD score from baseline to post-treatment Week 12.	薬剤 A の 10 週間投与で SVR12 を達成した被験者のうち、50%が <b>ベースライン</b> から投与後 12 週目にかけて MELD スコアの改善又不変を示した。
Based on this background, the influence of the baseline performance status (PS) on the frequency of adverse events was analyzed separately for patients with PS < 80 or ≥ 80.	こうした背景に基づき、ベースラインのパフォーマンスステータス(PS)が有害事象の <b>発現頻度</b> に及ぼす影響を PS 80 未満の患者と 80 以上の患者について別々に解析した。
In total, 1000 subjects were exposed via the ophthalmic route to Drug A in seven clinical studies and 500 subjects were exposed to Drug A via a topical skin patch in the skin sensitization study.	<b>全体</b> で、1000 例の被験者が 7 つの臨床試験で点眼による薬剤 A の投与を受け、500 例の被験者が皮膚感作試験で局所皮膚パッチによる薬剤 A の投与を受けた。
The main adverse reaction to Drug A was dyskinesia, but most of the reported dyskinesias were mild or moderate in severity.	薬剤 A の <b>主な副作用</b> はジスキネジアであったが、報告されたジスキネジアのほとんどが軽度又は中等度であった。

## <双極性障害におけるうつ症状の改善>

### 17.1.3 国際共同第 3 相試験

大うつ病エピソードを有する双極Ⅰ型障害患者 525 例(日本人患者 179 例を含む)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤 20~60mg、80~120mg 注 1) 又はプラセボを 1 日 1 回**夕食後**に 6 週間投与したとき、ベースラインから投与 6 週後の Montgomery-Asberg Depression Rating Scale(以下、MADRS)合計スコア変化量は下表のとおりであった。本剤 20~60mg 群で MADRS 合計スコアの変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった(20~60mg 群 調整 p=0.007、MMRM 解析)25)。

本剤 20~60mg 群の副作用発現頻度は 38.6%(71/184 例)、主な副作用はアカシジア(13.0%)、悪心(6.5%)**等であった。**

Each patient in the Drug A group will take one Drug A tablet and one Drug B placebo tablet after breakfast and evening meal.	薬剤 A 群の各患者は薬剤 A 錠 1 錠と薬剤 B プラセボ錠 1 錠を朝食後及び <b>夕食後</b> に服用する。
--	--

等であった→などであった	
The most common reasons for ineligibility were refusal to participate by the patient and others.	不適格の理由として最も多かったのが患者による参加の拒否 <b>などであった。</b>

### 17.3 その他

#### 17.3.1 QT 間隔に対する影響

統合失調症患者又は統合失調感情障害患者(外国人)にルラシドン 120mg/日又は 600mg/日注 2)(600mg/日は**漸増投与**)を 1 日 1 回 11 日間経口投与したとき、QTc 間隔のベースラインからの変化量の**90%信頼区間の上限値**は、ルラシドン 120mg/日及び 600mg/日でそれぞれ最大 14.7msec(**投与 2 時間後**)及び 11.5msec(投与 4 時間後)であった 26)。

注 1)本剤の双極性障害におけるうつ症状の改善で**承認された用量**は 1 日 1 回 20~60mg である。

注 2)本剤の承認された用量は **1 日 1 回** 20~80mg である。

A phase II study with ascending doses of Drug A up to 200 mg twice daily over 4 weeks did not yield any clinically important changes in testosterone, follicle-stimulating hormone, or luteinizing hormone levels.	200mg まで薬剤 A を 1 日 2 回 4 週間 <b>漸増投与</b> した第 II 相試験では、テストステロン、卵胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモンの濃度に臨床的に重要な変化は認められなかった。
--	---

Moreover, the upper limit of the 90% CI for mean change in QTcF was less than 10 msec over the range of Drug A concentrations.	その上、QTcF の平均変化量の <b>90%信頼区間の上限値</b> は、薬剤 A の濃度範囲において 10msec 未満であった。
--	---

The upper bound of the 90% confidence interval was below 10 ms for both doses	90%信頼区間の <b>上限値</b> は両用量とも 10ms を下回った。
---	--

投与 2 時間後→時間後	
Concentrations of Drug A were maximal at 24 hours after dosing, while serum concentrations of Drug B reached a maximum 36 hours after dosing.	薬剤 A の濃度は投与 24 <b>時間後</b> に最大となったのに対して、薬剤 B の血清中濃度は投与 36 時間後に最高値に達した。

承認された用量→承認用量	
Drug A has been shown to improve motor function at the approved dose of 100 mg, but its effect in reducing OFF time has not been demonstrated.	薬剤 A は承認用量の 100mg で運動機能を改善させることが示されているが、オフ時間を減らす効果は証明されていない。
Accordingly, Drug A was developed and was first approved in Canada in 2015 as a topical product to be used once daily.	そこで、薬剤 A が開発され、1 日 1 回の外用剤として 2015 年にカナダで初めて承認された。