

レキサルティ錠 1 mg

レキサルティ錠 2 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
略号一覧	4
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法	6
2.7.1.1 背景及び概観	6
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯	6
2.7.1.1.2 生物薬剤学の検討	9
2.7.1.1.2.1 バイオアベイラビリティ試験	9
2.7.1.1.2.2 生物学的同等性試験	9
2.7.1.1.2.3 食事の影響試験	9
2.7.1.1.2.4 試験条件及び分析法バリデーション	9
2.7.1.2 個々の試験結果の要約	10
2.7.1.2.1 <i>In vitro</i> 溶出同等性試験	10
2.7.1.2.1.1 市販予定製剤 1 mg 錠と治験用製剤 1 mg 錠の生物学的同等性（溶出試験）	10
2.7.1.2.1.2 市販予定製剤 2 mg 錠と治験用製剤 2 mg 錠の生物学的同等性（溶出試験）	10
2.7.1.2.1.3 海外市販製剤 4 mg 錠と治験用製剤 4 mg 錠の生物学的同等性（溶出試験）	10
2.7.1.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ試験	10
2.7.1.2.2.1 静注液（0.25 mg）と錠剤（2 mg）の絶対的バイオアベイラビリティ試験（331-10-241）【参考資料】	10
2.7.1.2.3 生物学的同等性試験	12
2.7.1.2.3.1 市販用錠剤（3 mg / 2 mg）と治験用錠剤（1 mg）の生物学的同等性試験（331-10-243）【参考資料】	12
2.7.1.2.3.2 市販用錠剤（3 mg）と治験用錠剤（3 mg）の生物学的同等性試験（331-13-209）【参考資料】	13
2.7.1.2.3.3 含量違いの市販用錠剤の生物学的同等性試験（331-10-245）【参考資料】	14
2.7.1.2.4 食事の影響試験	15
2.7.1.2.4.1 食事の影響の予備検討試験（331-07-201 Arm 3）【参考資料】	15
2.7.1.2.4.2 市販用錠剤での食事の影響試験（331-10-246）【参考資料】	16
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析	18
2.7.1.3.1 バイオアベイラビリティ	18

2.7.1.3.2	生物学的同等性試験.....	18
2.7.1.3.3	食事の影響.....	19
2.7.1.4	付録.....	20

略号一覧

略号	省略していない表現
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _t	投与後 0 時間から最終測定可能時間までの AUC
AUC _∞	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC _{72h}	投与後 0 時間から 72 時間までの AUC
C _{max}	最高血漿中濃度
CL	血漿全身クリアランス
CL/F	血管外投与時の血漿全身クリアランス
t _{1/2,z}	最終相の血漿中消失半減期
t _{max}	最高血漿中濃度到達時間
V _z	最終相の分布容積
V _z /F	血管外投与時の最終相の分布容積

名称 (由来)	構造式
ブレクスピプラゾール (JAN) OPC-34712 (OPC-331, Lu AF41156)	
スルホキンド体 DM-3411 (主要代謝物, Lu AF59163)	
トランス-3,4-ジヒドロ-3,4-ジオール体 DM-3412 (代謝物, 鏡像異性体を含む)	
シス-3,4-ジヒドロ-3,4-ジオール体 DM-3413 (代謝物, 鏡像異性体を含む)	
7-ヒドロキシベンゾチオフェン体 DM-3404 (代謝物)	
脱ベンゾチオフェンピペラジン-カルボン酸体 OPC-3952 (代謝物)	
ピペラジン-1-オキシド体 OPC-34835 FRE (代謝物)	
スルホン体 OPC-54050 (代謝物)	
脱キノリノン-カルボン酸体 MOP-54522 (代謝物)	
ベンゾチオフェンピペラジン体 SFO-34318 (代謝物, MOP-34318FRE)	

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

国内第 I 相単回投与試験 (331-07-002) では 0.05 mg, 0.25 mg, 1 mg 及び 5 mg 錠が用いられ, 統合失調症患者を対象とした反復投与試験 (331-10-001) では 1 mg 及び 5 mg 錠を用いた。国内プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) では 1 mg, 2 mg 及び 4 mg 錠, 国内長期投与試験 (331-10-003) では 1 mg 錠を用いた。また, 評価資料として用いた海外第 III 相プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-230 及び 331-10-231) では 0.25 mg, 1 mg, 2 mg 及び 4 mg 錠を使用した。3 mg 錠については, 日本人少数例が組み入れられた海外長期投与試験 (331-10-237, 参考資料) で使用された。

本剤は, 米国においては臨床推奨用量 2~4 mg で 2015 年 7 月 FDA に承認されている。一方, 国内では申請時用法・用量において維持用量を 2 mg としており, 日本と米国で用量が異なっている。したがって, ブレクスピプラゾールの市販予定製剤は, 日本では 1 mg 及び 2 mg のフィルムコーティング錠であるが, 米国の市販製剤は 1 mg 及び 2 mg に加えて 3 mg 及び 4 mg のフィルムコーティング錠も含まれている。しかしながら, これまで生物学的同等性については 3 mg 及び 4 mg 錠も含めて検討されてきたこと, また治験用製剤については 3 mg 及び 4 mg 錠を含めて, 開発期間を通して使用された錠剤はすべて同じ製法によるものであることを踏まえ, 本項においても, 国内の市販予定製剤の 1 mg 及び 2 mg 錠に加えて, 海外の市販製剤 3 mg 及び 4 mg 錠, 及び治験用製剤 1, 2, 3 及び 4 mg 錠を含めた生物学的同等性を説明することとした。

市販予定製剤の 1 及び 2 mg 錠, 海外市販製剤 3 及び 4 mg 錠は, それぞれ治験用製剤 1, 2, 3 及び 4 mg 錠に対する [REDACTED] と [REDACTED] を変更した製剤である。治験用製剤, 市販予定製剤及び海外市販製剤の製剤処方を表 2.7.1.1-1 及び表 2.7.1.1-2 に示す。

表 2.7.1.1-1 レキサルティ錠（治験用製剤）の製剤処方

成分名	規格	配合目的	配合量 (mg/錠)			
			0.05 mg	0.25 mg	0.5 mg	5 mg
ブレスピプラゾール	別紙規格	有効成分	0.05	0.25	0.5	5.0
乳糖水和物	日局	賦形剤	■	■	■	■
トウモロコシデンプン	日局	賦形剤	■	■	■	■
結晶セルロース	日局	賦形剤	■	■	■	■
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	日局	崩壊剤	■	■	■	■
ヒドロキシプロピルセルロース	日局	結合剤	■	■	■	■
ステアリン酸マグネシウム	日局	滑沢剤	■	■	■	■
核錠子の合計			■	■	■	■
ヒプロメロース	日局	コーティング剤	■	■	■	■
タルク	日局	コーティング剤	■	■	■	■
酸化チタン	日局	着色剤	■	■	■	■
三酸化鉄	薬添規	着色剤	■	■	■	■
合計			■	■	■	■

表 2.7.1.1-2 レキサルティ錠（治験用製剤，市販予定製剤及び海外市販製剤）の製剤処方

成分名	規格	配合目的	配合量 (mg/錠)							
			治験用製剤				市販予定製剤		海外市販製剤	
			1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg
ブレスピプラゾール	別紙規格	有効成分	1.0	2.0	3.0	4.0	1.0	2.0	3.0	4.0
乳糖水和物	日局	賦形剤	■	■	■	■	■	■	■	■
トウモロコシデンプン	日局	賦形剤	■	■	■	■	■	■	■	■
結晶セルロース	日局	賦形剤	■	■	■	■	■	■	■	■
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	日局	崩壊剤	■	■	■	■	■	■	■	■
ヒドロキシプロピルセルロース	日局	結合剤	■	■	■	■	■	■	■	■
ステアリン酸マグネシウム	日局	滑沢剤	■	■	■	■	■	■	■	■
核錠子の合計			■	■	■	■	■	■	■	■
ヒプロメロース	日局	コーティング剤	■	■	■	■	■	■	■	■
タルク	日局	コーティング剤	■	■	■	■	■	■	■	■
酸化チタン	日局	着色剤	■	■	■	■	■	■	■	■
三酸化鉄	薬添規	着色剤	■	■	■	■	—	—	■	—
黄色三酸化鉄	薬添規	着色剤	—	—	—	—	■	■	—	—
黒酸化鉄	薬添規	着色剤	—	—	—	—	—	■	■	—
合計			■	■	■	■	■	■	■	■

2.7.1.1.2 生物薬剤学の検討

生物薬剤学の臨床試験として実施した試験の一覧を表 2.7.1.1-3 に示した。

表 2.7.1.1-3 生物薬剤学の臨床試験一覧表

分類	試験番号	添付資料番号	試験名略称	対象被験者	実施国
BA 試験	331-10-241	5.3.1.1-01	静注液と錠剤の絶対的バイオアベイラビリティ試験	健康成人	米国
BE 試験	331-10-243	5.3.1.2-01	市販用錠剤 (3 mg, 2 mg) と治験用錠剤 (1 mg) の生物学的同等性試験	健康成人	米国
	331-13-209	5.3.1.2-03	市販用錠剤 (3 mg) と治験用錠剤 (3 mg) の生物学的同等性試験	健康成人	米国
	331-10-245	5.3.1.2-02	含量違いの市販用錠剤 (1 mg, 4 mg) の生物学的同等性試験	健康成人	米国
食事 の影 響試 験	331-07-201 Arm 3	5.3.3.1-02	治験用錠剤での食事の影響の予備検討試験	健康成人	米国
	331-10-246	5.3.1.1-02	市販用錠剤での食事の影響試験	健康成人	米国

2.7.1.1.2.1 バイオアベイラビリティ試験

ブレクスピプラゾールの注射剤及び錠剤による絶対的バイオアベイラビリティ試験 (331-10-241) を海外で実施した。

2.7.1.1.2.2 生物学的同等性試験

市販用錠剤 (3 mg / 2 mg) と治験用錠剤 (1 mg 錠 × 3 / 1 mg 錠 × 2) の生物学的同等性試験 (331-10-243) , 市販用錠剤 (3 mg) と治験用錠剤 (3 mg) の生物学的同等性試験 (331-13-209) を海外で実施した。

また, 含量違いの市販用錠剤 (1 mg 錠 × 4 vs. 4 mg 錠 × 1) の生物学的同等性試験 (331-10-245) を海外で実施した。

2.7.1.1.2.3 食事の影響試験

健康成人を対象として, ブレクスピプラゾール治験用錠剤の経口投与後の薬物動態に対する食事の影響を検討した食事の影響の予備検討試験 (331-07-201 Arm 3) 及び市販用錠剤を用いた食事の影響試験 (331-10-246) をいずれも海外で実施した。

2.7.1.1.2.4 試験条件及び分析法バリデーション

ヒト生体試料中における薬物濃度測定に用いた分析方法及び定量分析バリデーション試験成績の一覧を表 2.7.1.4-1 に示した。いずれの方法においても, 特異性, 直線性, 真度及び精度とも良好な成績を示した。また, 溶出比較試験で用いた試験条件及び分析法バリデーションは CTD 2.3.P.2.2.1 (5)に示した。いずれの条件においても, 特異性, 直線性, 真度及び精度とも良好な成

ールの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-1 に示し、ブレクスピプラゾール 2 mg の単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティを表 2.7.1.2-2 に示した。

以上より、ブレクスピプラゾール経口錠の絶対的バイオアベイラビリティは 102%であることが示された。

表 2.7.1.2-1 ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ブレクスピプラゾール 0.25 mg 静脈内投与 (N = 16)	ブレクスピプラゾール 2 mg 経口投与 (N = 16)
C_{max} (ng/mL)	5.51 (2.22)	23.7 (6.88)
t_{max} (h) ^a	1.00 (0.75-1.50)	5.00 (2.00-6.00)
AUC_t (ng·h/mL)	158 (89.9)	1320 (645)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	222 (118) ^b	1670 (1090) ^c
$t_{1/2,z}$ (h)	64.9 (25.8) ^b	82.1 (30.8) ^c
CL 又は CL/F (mL/h/kg) ^d	19.8 (10.0) ^b	21.8 (11.1) ^c
V_z 又は V_z/F (L/kg) ^e	1.56 (0.418) ^b	2.20 (0.722) ^c
$AUC_{partial\ oral}$ (ng·h/mL) ^f	-	1220 (718)

平均値 (標準偏差), - : 設定なし又は算出不可

^a : 中央値 (最小値-最大値)

^b : N = 13

^c : N = 15

^d : 静脈内投与では CL, 経口投与では CL/F

^e : 静脈内投与では V_z , 経口投与では V_z/F

^f : 各被験者において静脈投与時の最終測定可能時点までの時間で算出した経口投与時の AUC

<資料番号 5.3.1.1-01 : Table 9.2.3.2.1-1 から抜粋>

表 2.7.1.2-2 ブレクスピプラゾールの絶対的バイオアベイラビリティ

薬物動態パラメータ	ブレクスピプラゾール	
	2 mg 錠経口投与	0.25 mg 静注液静脈内投与
用量補正した AUC _t の幾何平均値 (ng·h/mL)/mg	520 ^a	547 ^b
F ^c (90%信頼区間)	0.951 (0.897-1.009)	
用量補正した AUC _∞ の幾何平均値 (ng·h/mL)/mg	819 ^d	806 ^e
F ^f (90%信頼区間)	1.016 (0.961 - 1.074)	

^a : 静脈内投与時の最終測定可能時間までの時間で算出した経口投与時の AUC (AUC_{partial oral}) の用量補正值

^b : 静脈内投与後 0 時間から最終測定可能時間までの AUC (AUC_{t IV}) の用量補正值

^c : $F = (AUC_{\text{partial oral}}/Dose_{\text{oral}})/(AUC_{t IV}/Dose_{IV})$

^d : 経口投与時の投与後 0 時間から無限大時間までの AUC (AUC_{∞ oral}) の用量補正值

^e : 静脈内投与後 0 時間から無限大時間までの AUC (AUC_{∞ IV}) の用量補正值

^f : $F = (AUC_{\infty \text{ oral}}/Dose_{\text{oral}})/(AUC_{\infty IV}/Dose_{IV})$

Dose_{oral} : 経口投与量, Dose_{IV} : 静脈内投与量

<資料番号 5.3.1.1-01 : Table 9.2.3.3-1, PKT-6 及び PKT-8>

2.7.1.2.3 生物学的同等性試験

2.7.1.2.3.1 市販用錠剤 (3 mg / 2 mg) と治験用錠剤 (1 mg) の生物学的同等性試験 (331-10-243) 【参考資料】

健康成人を対象として、ブレクスピプラゾール市販用 3 mg 錠 1 錠と治験用 1 mg 錠 3 錠との生物学的同等性、並びにブレクスピプラゾール市販用 2 mg 錠 1 錠と治験用 1 mg 錠 2 錠との生物学的同等性を評価する目的で、単施設、非盲検、無作為化、2 Arm、2 剤 2 期のクロスオーバー試験を実施した。Arm 1 ではブレクスピプラゾール市販用 3 mg 錠 1 錠 (試験製剤) 又は治験用 1 mg 錠 3 錠 (対照製剤) を、Arm 2 ではブレクスピプラゾール市販用 2 mg 錠 1 錠 (試験製剤) 又は治験用 1 mg 錠 2 錠 (対照製剤) を、それぞれ 1 日目及び 16 日目にクロスオーバー法にて空腹下で単回経口投与した。各 Arm について、ブレクスピプラゾールの C_{max}、AUC_∞ 及び AUC_t の対数値を用いて分散分析を行い、それぞれの幾何平均値の比の 90%信頼区間が 0.8~1.25 の範囲にあるとき、生物学的同等性が検証されたとした。

ブレクスピプラゾール市販用 3 mg 錠 1 錠及び治験用 1 mg 錠 3 錠を (Arm 1)、ブレクスピプラゾール市販用 2 mg 錠 1 錠及び治験用 1 mg 錠 2 錠を (Arm 2)、それぞれ空腹下で単回経口投与した際のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-3 に示し、Arm 1 及び Arm 2 におけるブレクスピプラゾールの C_{max}、AUC_∞ 及び AUC_t の幾何平均値の比、並びにそれらの 90%信頼区間を表 2.7.1.2-4 に示した。Arm 1, Arm 2 共に、ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び 90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準である 0.8~1.25 の範囲内であった。

以上より、ブレクスピプラゾール市販用 3 mg 錠 1 錠と治験用 1 mg 錠 3 錠との、及びブレクスピプラゾール市販用 2 mg 錠 1 錠と治験用 1 mg 錠 2 錠との生物学的同等性が認められた。

表 2.7.1.2-3 市販用 3 mg 錠 1 錠及び治験用 1 mg 錠 3 錠投与後 (Arm 1) 並びに市販用 2 mg 錠 1 錠及び治験用 1 mg 錠 2 錠投与後 (Arm 2) のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	Arm 1 (3 mg) 市販用 3 mg 錠 × 1 (N = 42) ^a	Arm 1 (3 mg) 治験用 1 mg 錠 × 3 (N = 42) ^a	Arm 2 (2 mg) 市販用 2 mg 錠 × 1 (N = 40) ^a	Arm 2 (2 mg) 治験用 1 mg 錠 × 2 (N = 40) ^a
C _{max} (ng/mL)	37.7 (8.47)	40.0 (7.55)	23.8 (5.94)	25.2 (5.59)
t _{max} (h) ^b	5.00 (1.00-24.00)	4.00 (1.00-8.00)	5.00 (2.00-8.02)	4.02 (1.00-12.00)
AUC _t (ng·h/mL)	2320 (870)	2470 (1010)	1570 (629)	1640 (697)
AUC _∞ (ng·h/mL)	2470 (1020) ^c	2640 (1160) ^c	1750 (759) ^d	1800 (838) ^e
t _{1/2,z} (h)	89.1 (27.2) ^c	89.4 (31.0) ^c	88.7 (33.6) ^d	93.9 (34.5) ^e
CL/F (mL/h/kg)	18.9 (8.84) ^c	18.4 (9.85) ^c	18.2 (9.13) ^d	17.3 (7.19) ^e

平均値 (標準偏差)

^a : 第 2 期の投与前血漿中濃度が第 2 期の C_{max} の 5% 超の被験者は記述統計量の算出及び解析から除外

^b : 中央値 (最小値-最大値)

^c : N = 41

^d : N = 37

^e : N = 38

<資料番号 5.3.1.2-01 : Table 9.2.3.2.1-1, 9.2.3.2.2-1 より作成>

表 2.7.1.2-4 市販用 3 mg 錠 1 錠及び治験用 1 mg 錠 3 錠投与後 (Arm 1) 並びに市販用 2 mg 錠 1 錠及び治験用 1 mg 錠 2 錠投与後 (Arm 2) のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び 90%信頼区間

比較対象	薬物動態パラメータ	幾何平均値の比	90%信頼区間
市販用 3 mg 錠 × 1 (試験製剤) vs. 治験用 1 mg 錠 × 3 (対照製剤) (Arm 1)	C _{max}	0.9391	0.8861-0.9952
	AUC _∞	0.9667	0.9239-1.0114
	AUC _t	0.9596	0.9190-1.0019
市販用 2 mg 錠 × 1 (試験製剤) vs. 治験用 1 mg 錠 × 2 (対照製剤) (Arm 2)	C _{max}	0.9338	0.8928-0.9766
	AUC _∞	0.9358	0.8825-0.9923
	AUC _t	0.9580	0.9064-1.0124

注 : 第 2 期の投与前血漿中濃度が第 2 期の C_{max} の 5% 超の被験者は記述統計量の算出及び解析から除外した。

<資料番号 5.3.1.2-01 : Table 9.2.3.2.5.1-1>

2.7.1.2.3.2 市販用錠剤 (3 mg) と治験用錠剤 (3 mg) の生物学的同等性試験 (331-13-209)

【参考資料】

健康成人を対象として、ブレクスピプラゾール市販用 3 mg 錠 1 錠と治験用 3 mg 錠 1 錠の生物学的同等性を検討する目的で、単施設、非盲検、無作為化、2 剤 2 期のクロスオーバー試験を実施した。ブレクスピプラゾール市販用 3 mg 錠 1 錠 (試験製剤) 又は治験用 3 mg 錠 1 錠 (対照製剤) を 1 日目及び 22 日目にクロスオーバー法にて空腹下で単回経口投与した。ブレクスピプラゾールの C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞ の対数値を用いて分散分析を行い、それぞれの幾何平均値の比の 90%信頼区間が 0.8~1.25 の範囲にあるとき、生物学的同等性が検証されたとした。

ブレクスピプラゾール市販用 3 mg 錠 1 錠及び治験用 3 mg 錠 1 錠を空腹下で単回経口投与した際のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-5 に示し、ブレクスピプラゾールの C_{max} 、 AUC_t 、 AUC_{72h} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比、並びにそれらの 90%信頼区間を表 2.7.1.2-6 に示した。

ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータ (C_{max} 、 AUC_t 、 AUC_{∞} 及び AUC_{72h}) の幾何平均値の比及び 90%信頼区間は 0.8~1.25 の範囲にあり、ブレクスピプラゾール市販用 3 mg 錠と治験用 3 mg 錠との生物学的同等性が認められた。

表 2.7.1.2-5 ブレクスピプラゾール市販用 3 mg 錠 1 錠及び治験用 3 mg 錠 1 錠投与後のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	市販用 3 mg 錠 (N = 29)	治験用 3 mg 錠 (N = 29)
C_{max} (ng/mL)	40.8 (11.8)	38.9 (10.0)
t_{max} (h) ^a	4.00 (1.00-8.00)	4.00 (1.00-8.00)
AUC_t (ng·h/mL)	2335 (1055)	2310 (912)
AUC_{72h} (ng·h/mL)	1415 (474)	1387 (393)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	2508 (1202)	2488 (1074)
$t_{1/2,z}$ (h)	82.0 (23.3)	80.4 (18.2)
CL/F (mL/h/kg)	19.7 (8.74)	20.1 (10.4)

平均値 (標準偏差)

^a : 中央値 (最小値-最大値)

<資料番号 5.3.1.2-03 : Table 11.5.2.3.2.1-1>

表 2.7.1.2-6 市販用 3 mg 錠 1 錠及び治験用 3 mg 錠 1 錠投与後のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び 90%信頼区間

比較対象	薬物動態パラメータ	幾何平均値の比	90%信頼区間
市販用 3 mg 錠 (試験製剤) vs. 治験用 3 mg 錠 (対照製剤)	C_{max}	1.0464	0.9591-1.1417
	AUC_t	1.0133	0.9604-1.0692
	AUC_{72h}	1.0177	0.9594-1.0796
	AUC_{∞}	1.0154	0.9626-1.0710

<資料番号 5.3.1.2-03 : Table 11.5.2.3.3.1-1>

2.7.1.2.3.3 含量違いの市販用錠剤の生物学的同等性試験 (331-10-245) 【参考資料】

健康成人を対象として、ブレクスピプラゾールの含量が異なる 2 種類の市販用錠剤 (1 mg 錠及び 4 mg 錠) の生物学的同等性を検討する目的で、単施設、非盲検、無作為化、2 剤 2 期のクロスオーバー試験を実施した。ブレクスピプラゾール 1 mg 錠 4 錠 (試験製剤) 又は 4 mg 錠 1 錠 (対照製剤) を 1 日目及び 18 日目にクロスオーバー法にて空腹下で単回経口投与した。ブレクスピプラゾールの C_{max} 、 AUC_t 及び AUC_{∞} の対数値を用いて分散分析を行い、それぞれの幾何平均値の比の 90%信頼区間が 0.8~1.25 の範囲にあるとき、生物学的同等性が検証されたとした。

ブレクスピプラゾール 1 mg 錠 4 錠及び 4 mg 錠 1 錠を空腹下で単回経口投与した際のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-7 に示し、ブレクスピプラゾールの C_{max} 、 AUC_t 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比、並びにそれらの 90%信頼区間を表 2.7.1.2-8 に示した。

ブレクスピプラゾール市販用 4 mg 錠 1 錠と市販用 1 mg 錠 4 錠投与後のブレクスピプラゾールの C_{max} 、 AUC_{∞} 及び AUC_t の幾何平均値の比、並びにそれらの 90%信頼区間は 0.8~1.25 の範囲にあり、生物学的同等性が認められた。

表 2.7.1.2-7 市販用 1 mg 錠 4 錠及び市販用 4 mg 錠 1 錠投与後のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	市販用 1 mg 錠 4 錠 (N = 25)	市販用 4 mg 錠 1 錠 (N = 26)
C_{max} (ng/mL)	61.3 (17.0)	57.7 (18.4)
t_{max} (h) ^a	5.00 (2.00-6.00)	5.00 (2.00-6.02)
AUC_t (ng·h/mL)	3840 (1520)	3720 (1810)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	4230 (1800) ^b	3710 (1730) ^b
$t_{1/2,z}$ (h)	89.4 (31.2) ^b	90.7 (26.3) ^b
CL/F (mL/h/kg)	15.4 (9.30) ^b	17.4 (10.4) ^b

平均値 (標準偏差)

注：第 2 期の投与前血漿中濃度が第 2 期の C_{max} の 5%超の被験者は記述統計量の算出及び解析から除外した。

^a：中央値 (最小値-最大値)

^b：N = 24

<資料番号 5.3.1.2-02：Table 9.2.3.2.1-1>

表 2.7.1.2-8 市販用 1 mg 錠 4 錠及び市販用 4 mg 錠 1 錠投与後のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び 90%信頼区間

比較対象	薬物動態パラメータ	幾何平均値の比	90%信頼区間
市販用 1 mg 錠 × 4 (試験製剤) vs. 市販用 4 mg 錠 × 1 (対照製剤)	C_{max}	1.0514	0.9736-1.1355
	AUC_t	1.0441	0.9918-1.0990
	AUC_{∞}	1.0595	1.0016-1.1208

注：第 2 期の投与前血漿中濃度が第 2 期の C_{max} の 5%超の被験者は記述統計量の算出及び解析から除外した。

<資料番号 5.3.1.2-02：Table 9.2.3.3.1-1>

2.7.1.2.4 食事の影響試験

2.7.1.2.4.1 食事の影響の予備検討試験 (331-07-201 Arm 3) 【参考資料】

健康成人を対象として、ブレクスピプラゾール及びその代謝物の薬物動態に及ぼす高脂肪食の影響を検討する目的で、単施設、非盲検、無作為化、2 群 2 期のクロスオーバー試験を実施した。1 日目及び 15 日目にブレクスピプラゾール 2 mg (治験用 1 mg 錠 2 錠) をクロスオーバー法にて空腹時又は食後に単回経口投与した。ブレクスピプラゾールの C_{max} 及び AUC_t の対数値を用いて分散分析を行い、 C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比 (食後 / 空腹時) 及び 90%信頼区間が 0.8~

1.25 の範囲にあるとき、空腹時投与及び食後投与のブレクスピプラゾールの薬物動態に差がないことが検証されたとした。

ブレクスピプラゾール 2 mg を空腹時及び食後に経口投与した際のブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-9 に示した。

ブレクスピプラゾール治験用錠剤 (1 mg 錠 2 錠) 投与後の薬物動態パラメータの幾何平均値の比 (食後 / 空腹時) 及びその 90%信頼区間がほぼ 0.8~1.25 の範囲内であったことから、食後投与と空腹時投与でブレクスピプラゾールの薬物動態に差はほとんどなく、高脂肪食による影響は認められなかった。

表 2.7.1.2-9 ブレクスピプラゾール 2 mg の空腹時及び食後投与後のブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ブレクスピプラゾール		DM-3411	
	空腹時投与 (N = 8)	食後投与 (N = 8)	空腹時投与 (N = 8)	食後投与 (N = 8)
C _{max} (ng/mL)	29.0 (9.01)	26.2 (8.42)	10.7 (3.90)	10.8 (3.53)
t _{max} (h) ^a	3.00 (2.00-6.00)	4.00 (1.50-8.00)	24.00 (16.00-48.00)	24.00 (16.00-72.00)
AUC _t (ng·h/mL)	1510 (644)	1510 (570)	1040 (366)	1020 (247)
AUC _∞ (ng·h/mL)	1650 (720)	1710 (683)	1160 (421)	1160 (276)
t _{1/2,z} (h)	62.4 (8.19)	69.8 (21.2)	59.7 (6.98)	67.4 (14.8)
CL/F (mL/h)	1450 (682)	1360 (589)	-	-
C _{max} 比 ^b	0.90 (0.79-1.04)		-	
AUC _t 比 ^b	1.03 (0.94-1.12)		-	
AUC _∞ 比 ^b	1.05 (0.95-1.16)		-	

平均値 (標準偏差), -: 設定なし又は算出不可

^a: 中央値 (最小値-最大値)

^b: 食後投与 / 空腹時投与の幾何平均値の比 (90%信頼区間)

<資料番号 5.3.3.1-02 : Table 3.9.2.3.1.2-1>

2.7.1.2.4.2 市販用錠剤での食事の影響試験 (331-10-246) 【参考資料】

健康成人を対象として、ブレクスピプラゾール市販用 4 mg 錠の薬物動態に及ぼす高脂肪食の影響を検討する目的で、単施設、非盲検、無作為化、2群2期のクロスオーバー試験を実施した。1日目及び16日目にブレクスピプラゾール市販用 4 mg 錠をクロスオーバー法にて空腹時又は食後に単回経口投与した。ブレクスピプラゾールの C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞ の対数値を用いて分散分析を行い、パラメータの幾何平均値の比 (食後 / 空腹時) 及び 90%信頼区間が 0.8~1.25 の範囲にあるとき、空腹時投与及び食後投与のブレクスピプラゾールの薬物動態に差がないことが検証されたとした。

ブレクスピプラゾール市販用 4 mg 錠 1 錠を食後及び空腹時に経口投与した際のブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-10 に、薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び 90%信頼区間を表 2.7.1.2-11 に示した。

ブレクスピプラゾール市販用錠剤 (4 mg 錠) 投与後の薬物動態パラメータの幾何平均値の比 (食後 / 空腹時) 及びその 90%信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であったことから、食後投与と空腹時投与でブレクスピプラゾールの薬物動態に差はなく、高脂肪食による影響は認められなかった。

表 2.7.1.2-10 ブレクスピプラゾール 4 mg の食後及び空腹時投与後のブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ブレクスピプラゾール		DM-3411	
	食後投与 (N = 14) ^a	空腹時投与 (N = 14) ^a	食後投与 (N = 13) ^a	空腹時投与 (N = 13) ^a
C _{max} (ng/mL)	47.3 (14.8)	49.3 (19.3)	18.3 (8.55)	19.1 (8.04)
t _{max} (h) ^b	5.50 (2.00-16.00)	5.00 (2.00-6.00)	24.00 (12.00-24.00)	16.00 (2.00-24.00)
AUC _t (ng·h/mL)	3160 (1360)	3010 (1190)	1600 (722)	1680 (723)
AUC _∞ (ng·h/mL)	3440 (1730) ^c	3400 (1390) ^c	1710 (844) ^d	1820 (930) ^d
t _{1/2,z} (h)	93.1 (30.1) ^c	97.3 (36.3) ^c	89.1 (13.9) ^d	90.6 (31.8) ^d
CL/F (mL/h)	19.6 (7.59) ^c	18.7 (7.33) ^c	-	-

平均値 (標準偏差), -: 設定なし又は算出不可

^a: 第2期の投与前血漿中濃度が第2期の C_{max} の 5%超の被験者は記述統計量の算出及び解析から除外

^b: 中央値 (最小値-最大値)

^c: N = 13

^d: N = 11

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 9.2.3.2.1-1, 9.2.3.2.2-1 より作成>

表 2.7.1.2-11 ブレクスピプラゾール 4 mg の食後及び空腹時投与後のブレクスピプラゾール薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び 90%信頼区間

比較対象	薬物動態パラメータ	幾何平均値の比	90%信頼区間
食後投与 (試験) vs. 空腹時投与 (対照)	C _{max}	0.9854	0.8553-1.1353
	AUC _t	1.0314	0.9080-1.1716
	AUC _∞	1.0139	0.8689-1.1832

注: 第2期の投与前血漿中濃度が第2期の C_{max} の 5%超の被験者は記述統計量の算出及び解析から除外した。

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 9.2.3.3.1-1>

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 バイオアベイラビリティ

ブレクスピプラゾール静注液 0.25 mg と錠剤 2 mg の絶対的バイオアベイラビリティ試験 (331-10-241) において、ブレクスピプラゾール錠を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 102%であった。

2.7.1.3.2 生物学的同等性試験

国内の臨床試験に用いた治験用製剤及び市販予定製剤に関して、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの一部改正について」以下、含量違いガイドライン)」及び「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの一部改正について」以下、処方変更ガイドライン)」に準じて生物学的同等性を検討した。生物学的同等性の概略図を図 2.7.1.3-1 に示した。

1 mg 錠及び 2 mg 錠の治験用製剤 - 市販予定製剤間並びに 4 mg 錠の治験用製剤 - 海外市販製剤間は、処方変更ガイドラインにおける溶出挙動の同等性判定基準に適合した。また、ブレクスピプラゾールの薬物動態は用量比例性を示し (2.7.2.3.5.2 参照)，含量違いの市販予定製剤 (1 mg 錠 × 4) と海外市販製剤 (4 mg 錠 × 1) の生物学的同等性試験 (331-10-245)，市販用製剤 (3 mg 錠 / 2 mg 錠) と治験用製剤 (1 mg 錠 × 3 / 1 mg 錠 × 2) の生物学的同等性試験 (331-10-243) で生物学的同等性が示された。更に、海外市販製剤 (3 mg 錠) と治験用製剤 (3 mg 錠) の生物学的同等性試験 (331-13-209) においても、生物学的同等性が示された。これらのことより、ブレクスピプラゾールの市販用製剤と治験用製剤間、及び含量違いの市販用製剤間はいずれも生物学的に同等であると判断された。

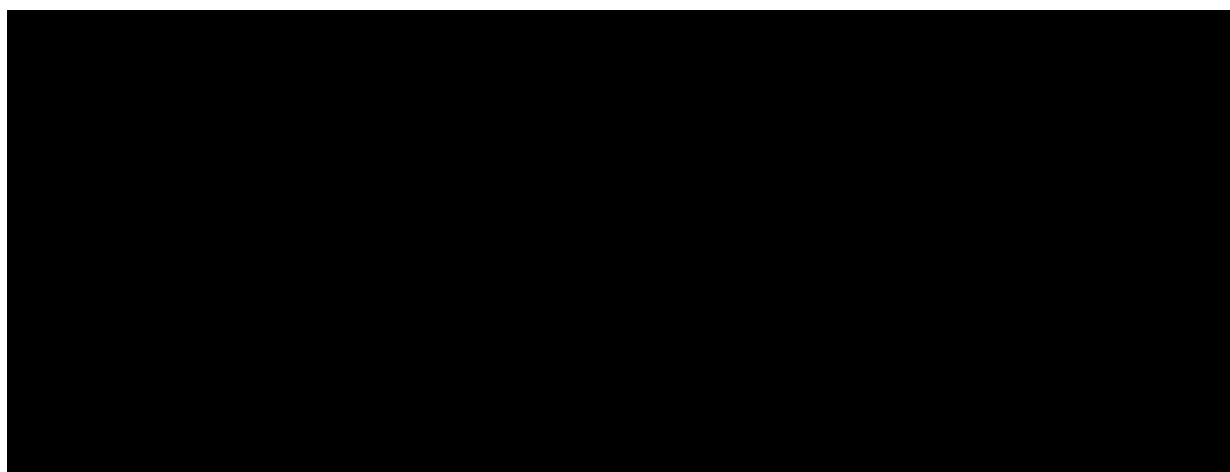


図 2.7.1.3-1 治験用製剤と市販用製剤の生物学的同等性の概略図

2.7.1.3.3 食事の影響

ブレクスピプラゾール錠剤の経口投与後の薬物動態に及ぼす高脂肪食の影響を検討する目的で、ブレクスピプラゾール治験用製剤（1 mg 錠 2 錠）を用いた食事の影響の予備検討試験（331-07-201 Arm 3）及び市販用製剤（4 mg 錠）を用いた食事の影響試験（331-10-246）を実施した。食事はブレクスピプラゾール錠剤の薬物動態に影響を及ぼさなかったことから、ブレクスピプラゾール錠剤は食事摂取の有無を考慮することなく投与することができると考えられた。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1.4-1 分析法及び定量分析バリデーション試験の一覧

試料	血漿	血漿	
分析物	ブレクスピプラゾール ¹⁾ , OPC-3952 ²⁾ , OPC-54050 ³⁾ , OPC-34835FRE ⁴⁾ , SFO-34318 ⁵⁾ , DM-3404 ⁶⁾ , DM-3411 ⁷⁾ , DM-3412 ⁸⁾ , MOP-54522 ⁹⁾	ブレクスピプラゾール ¹⁾ , OPC-3952 ²⁾ , OPC-54050 ³⁾ , OPC-34835FRE ⁴⁾ , SFO-34318 ⁵⁾ , DM-3404 ⁶⁾ , DM-3411 ⁷⁾ , DM-3412 ⁸⁾ , MOP-54522 ⁹⁾	
方法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	
バリデーションパラメータ	標準曲線範囲	0.5~100 ng/mL	0.5~100 ng/mL
	回帰モデル	Linear, 重み付け=1/X ²	Linear, 重み付け=1/X ²
	精度 (変動係数)		
	日内	1) 0.7~2.6%, 2) 1.1~5.5%, 3) 0.7~4.0%, 4) 1.2~6.6%, 5) 1.2~2.8%, 6) 0.5~5.5%, 7) 1.0~4.2%, 8) 0.8~4.0%, 9) 0.6~5.1%	NA
	日間	1) 2.7~3.9%, 2) 3.8~4.1%, 3) 3.3~4.2%, 4) 3.3~4.3%, 5) 3.0~3.5%, 6) 5.8~9.3%, 7) 3.9~5.9%, 8) 2.9~4.0%, 9) 3.0~3.9%	NA
	真度 (相対誤差)		
日内	1) -1.9~11.6%, 2) -4.3~8.1%, 3) -5.3~5.9%, 4) -4.9~7.8%, 5) -5.4~5.9%, 6) -13.2~6.6%, 7) -14.2~3.1%, 8) -5.7~4.6%, 9) -3.4~7.4%	NA	
日間	1) 1.2~8.0%, 2) 0.3~3.0%, 3) -1.1~3.9%, 4) -1.1~5.1%, 5) -2.7~2.8%, 6) -1.5~-0.2%, 7) -10.6~0.3%, 8) -2.9~0.9%, 9) -0.9~5.1%	NA	
安定性	室温	1), 2), 4), 5), 7~9) 24 時間, 3) 8 時間, 6) 2 時間	NA
	冷凍保存/温度	NA	1) 18 ヶ月, 2~5), 8), 9) 24 ヶ月, 6), 7) 6 ヶ月/-80°C
	凍結融解	3 サイクル	NA
報告書番号	██████-361	██████-363 ^a	
試験番号	331-07-002, 331-10-001, 331-10-002	331-07-002, 331-10-001, 331-10-002	
試験報告書添付場所 (資料番号)	5.3.1.4-01	5.3.1.4-03	

NA : 検討せず, Linear : 直線回帰, X : 濃度, ^a 安定性試験

表 2.7.1.4-1 分析法及び定量分析バリデーション試験の一覧（続き）

試料	血漿	血漿	尿	
分析物	DM-3412 ¹⁾ , DM-3413 ²⁾	DM-3412, DM-3413	ブレクスピプラゾール ¹⁾ , OPC-3952 ²⁾ , OPC-54050 ³⁾ , OPC-34835FRE ⁴⁾ , SFO-34318 ⁵⁾ , DM-3404 ⁶⁾ , DM-3411 ⁷⁾ , DM-3412 ⁸⁾ , MOP-54522 ⁹⁾	
方法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	
バリ デー シ ョ ン パ ラ メ ー タ	標準曲線範囲	0.5~100 ng/mL	0.5~100 ng/mL	2.5~250 ng/mL
	回帰モデル	Linear, 重み付け=1/X ²	Linear, 重み付け=1/X ²	Linear, 重み付け=1/X
	精度（変動係数）			
	日内	1) 1.7~12.9%, 2) 1.8~14.4%	NA	1) 1.2~6.2%, 2) 2.5~6.0%, 3) 1.7~4.5%, 4) 1.0~5.0%, 5) 2.8~5.8%, 6) 2.4~4.8%, 7) 2.3~6.1%, 8) 1.6~6.5%, 9) 2.3~6.8%
	日間	1) 5.4~10.7%, 2) 6.5~9.2%	NA	1) 4.4~5.9%, 2) 3.3~5.0%, 3) 2.6~3.6%, 4) 3.3~6.0%, 5) 4.2~5.1%, 6) 3.2~5.6%, 7) 3.6~5.2%, 8) 3.3~5.0%, 9) 3.5~6.9%
	真度（相対誤差）			
	日内	1) -3.0~12.3%, 2) -2.7~7.3%	NA	1) -12.5~-1.7%, 2) -6.8~1.5%, 3) -5.2~-0.8%, 4) -5.2~5.4%, 5) -7.9~0.5%, 6) -6.7~1.5%, 7) -6.0~0.8%, 8) -7.8~-0.7%, 9) -6.8~3.3%
	日間	1) -0.7~4.1%, 2) 0.8~3.4%	NA	1) -9.1~-8.1%, 2) -4.3~-0.8%, 3) -4.8~-3.0%, 4) -0.7~4.2%, 5) -5.1~-2.6%, 6) -4.6~-2.5%, 7) -4.2~-0.8%, 8) -5.0~-3.8%, 9) -1.8~1.2%
安 定 性	室温	24 時間	NA	24 時間
	冷凍保存/温度	NA	6 ヶ月/-80°C	NA
	凍結融解	5 サイクル	NA	3 サイクル
報告書番号	██████-365	██████-367 ^a	██████-362	
試験番号	331-07-002	331-07-002	331-07-002	
試験報告書添付場所 （資料番号）	5.3.1.4-05	5.3.1.4-07	5.3.1.4-02	

NA：検討せず，Linear：直線回帰，X：濃度，^a 安定性試験

表 2.7.1.4-1 分析法及び定量分析バリデーション試験の一覧（続き）

試料	尿	尿	尿
分析物	ブレクスピプラゾール, OPC-3952, OPC-54050, OPC-34835FRE, SFO-34318, DM-3404, DM-3411, DM-3412, MOP-54522	DM-3412 ¹⁾ , DM-3413 ²⁾	DM-3412, DM-3413
方法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
バリデーションパラメータ	標準曲線範囲	2.5~250 ng/mL	2.5~250 ng/mL
	回帰モデル	Linear, 重み付け=1/X	Linear, 重み付け=1/X
	精度（変動係数）		
	日内	NA	1) 0.6~5.3%, 2) 0.6~3.9%
	日間	NA	1) 3.9~5.2%, 2) 3.8~9.1%
	真度（相対誤差）		
	日内	NA	1) -2.0~13.4%, 2) -9.3~12.3%
	日間	NA	1) 2.3~6.7%, 2) 1.0~4.3%
安定性	室温	NA	24 時間
	冷凍保存/温度	6 ヶ月/-80°C	NA
	凍結融解	NA	5 サイクル
報告書番号	██████-364 ^a	██████-366	██████-368 ^a
試験番号	331-07-002	331-07-002	331-07-002
試験報告書添付場所 (資料番号)	5.3.1.4-04	5.3.1.4-06	5.3.1.4-08

NA : 検討せず, Linear : 直線回帰, X : 濃度, ^a 安定性試験

表 2.7.1.4-1 分析法及び定量分析バリデーション試験の一覧（続き）

試料	血漿	血漿	
分析物	ブレクスピプラゾール ¹⁾ , OPC-3952 ²⁾ , OPC-54050 ³⁾ , OPC-34835FRE ⁴⁾ , DM-3411 ⁵⁾ , DM-3412 ⁶⁾ , MOP-54522 ⁷⁾ , SFO-34318 ⁸⁾	ブレクスピプラゾール ¹⁾ , DM-3411 ²⁾	
方法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	
バリデーションパラメータ	標準曲線範囲	0.300~100 ng/mL	0.300~100 ng/mL
	回帰モデル	Linear, 重み付け=1/X ²	Linear, 重み付け=1/X ²
	精度（変動係数）		
	日内	1) 1.5~3.6%, 2) 1.2~5.7%, 3) 1.1~4.7%, 4) 1.5~8.3%, 5) 0.9~6.0%, 6) 1.4~6.8%, 7) 0.9~5.3%, 8) 4.7~10.1%	1) 2.0~7.6%, 2) 2.6~9.9%
	日間	1) 2.4~4.3%, 2) 2.1~6.4%, 3) 2.3~3.6%, 4) 2.4~6.6%, 5) 1.8~4.0%, 6) 2.9~5.0%, 7) 1.7~5.1%, 8) 12.3~12.6%	1) 5.5~7.1%, 2) 3.1~8.3%
	真度（Accuracy）		
	日内	1) 99.3~113.3%, 2) 102.4~114.4%, 3) 95.7~107.1%, 4) 98.1~110.4%, 5) 90.4~100.5%, 6) 97.5~106.9%, 7) 97.6~110.0%, 8) 85.3~116.7%	1) 88.5~99.5%, 2) 96.0~109.0%
日間	1) 105.0~111.1%, 2) 105.0~107.8%, 3) 98.2~104.3%, 4) 103.0~108.0%, 5) 91.5~97.3%, 6) 102.0~104.9%, 7) 98.3~105.8%, 8) 96.8~104.0%	1) 94.9~96.7%, 2) 97.5~102.8%	
安定性	室温	1) 26 時間, 2), 4), 6), 7) 24 時間, 3), 8) 未確立, 5) 4 時間	24 時間
	冷凍保存/温度	1), 5), 6), 632 日, 2), 3), 7), 8) 562 日, 4) 409 日/-70°C	26 日/-70°C
	凍結融解	1~7) 3 サイクル, 8) 未確立	3 サイクル
報告書番号	■■■■-271	■■■■-263	
試験番号	331-10-241, 331-10-246, 331-10-243, 331-10-245, 331-13-209, 331-07-201, 331-08-206, 331-08-205, 331-10-244, 331-09-225, 331-09-226, 331-10-240, 331-08-207, 331-08-208, 331-09-224, 331-10-239, 331-12-207, 331-07-202, 331-09-219, 331-10-242, 331-08-209, 331-10-230, 331-10-231, 331-07-203, 331-10-232	331-10-241, 331-10-246, 331-10-243, 331-10-245, 331-13-209, 331-07-201, 331-10-244, 331-09-225, 331-09-226, 331-10-240, 331-09-224, 331-10-239, 331-10-242, 331-10-230, 331-10-231	
試験報告書添付場所（資料番号）	5.3.1.4-10	5.3.1.4-09	

NA : 検討せず, Linear : 直線回帰, X : 濃度

表 2.7.1.4-1 分析法及び定量分析バリデーション試験の一覧（続き）

試料	尿	糞	血漿	
分析物	ブレクスピプラゾール ¹⁾ , OPC-3952 ²⁾ , OPC-54050 ³⁾ , OPC-34835FRE ⁴⁾ , DM-3411 ⁵⁾ , DM-3412 ⁶⁾ , MOP-54522 ⁷⁾ , SFO-34318 ⁸⁾	ブレクスピプラゾール	ブレクスピプラゾール ¹⁾ DM-3411 () ²⁾	
方法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	
バリ デー シ ョ ン パ ラ メ ー タ	標準曲線範囲	0.600~200 ng/mL	1.00~1000 ng/g	
	回帰モデル	Linear, 重み付け=1/X ²	Linear, 重み付け=1/X ²	
	精度（変動係数）			
	日内	1) 1.8~14.0%, 2) 2.5~11.2%, 3) 2.1~12.6%, 4) 3.0~12.3%, 5) 2.5~13.5%, 6) 3.8~13.8%, 7) 1.6~9.9%, 8) 2.5~12.5%	1.5~7.1%	1) 0.4~2.6% 2) 1.0~3.4%
	日間	1) 4.6~10.3%, 2) 6.5~8.3%, 3) 6.5~8.6%, 4) 7.7~12.1%, 5) 9.5~11.6%, 6) 7.0~10.7%, 7) 6.1~8.2%, 8) 4.5~10.3%	2.2~5.6%	1) 1.3~1.9% 2) 1.8~3.2%
	真度（Accuracy）			
	日内	1) 102.7~115.0%, 2) 100.0~118.3%, 3) 99.3~111.7%, 4) 98.7~127.5%, 5) 89.0~110.0%, 6) 98.7~117.2%, 7) 95.3~114.4%, 8) 92.5~111.7%	87.6~97.0%	NA
日間	1) 106.0~113.9%, 2) 105.3~114.4%, 3) 103.3~109.4%, 4) 102.7~113.9%, 5) 100.0~106.1%, 6) 103.0~111.1%, 7) 100.7~107.2%, 8) 102.0~111.1%	89.4~95.8%	1) 102~104% 2) 99.8~101%	
安 定 性	室温	24 時間	25 時間	
	冷凍保存/温度	1~3), 5~8) 202 日, 4) 55 日/-70°C	96 日/-70°C	NA
	凍結融解	3 サイクル	3 サイクル	3 サイクル
報告書番号	-273	-284	657	
試験番号	331-07-201, 331-08-206, 331-09-225, 331-09-226	331-07-201	14644A	
試験報告書添付場所 （資料番号）	5.3.1.4-11	5.3.1.4-12	5.3.1.4-27	

NA：検討せず，Linear：直線回帰，X：濃度

表 2.7.1.4-1 分析法及び定量分析バリデーション試験の一覧（続き）

試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	
分析物	モキシフロキサシン	モキシフロキサシン	オメプラゾール ¹⁾ 5-OH オメプラゾール ²⁾	フェキソフェナジン	ロバスタチン ¹⁾ ロバスタチンヒドロキシ酸 ²⁾	
方法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	
バリ デー ション パラ メータ	標準曲線範囲	25.0~5000 ng/mL	25.0~5000 ng/mL	0.500~1000 ng/mL	5.00~1000 ng/mL	0.100~50.0 ng/mL
	回帰モデル	Linear, 重み付け=1/X ²	Linear, 重み付け=1/X ²	Linear, 重み付け=1/X ²	Linear, 重み付け=1/X ²	Linear, 重み付け=1/X ²
	精度（変動係数）					
	日内	2.2~9.0%	2.2~5.7%	1) 1.6~6.9%, 2) 3.9~14.9%	NR	1) 1.44~6.40% 2) 1.03~7.38%
	日間	4.4~6.7%	NA	1) 3.5~5.5% 2) 6.6~10.1%	NR	1) 5.73~9.82% 2) 4.21~5.99%
	真度（Accuracy 又は相対誤差）					
	日内	97.2~109.1%	98.7~104.6%	1) 87.7~108.0% 2) 93.3~106.8%	NR	1) -11.3~5.67% 2) -2.67~9.00%
日間	99.4~101.6%	NA	1) 91.6~104.4% 2) 97.3~102.0%	NR	1) -5.33~-3.40% 2) 0.667~4.50%	
安定性	室温	24 時間	NA	47 時間	NR	NA
	冷凍保存/温度	1001 日/-70°C	NA	116 日/-70°C	NR	29 日/-70°C
	凍結融解	3 サイクル	NA	3 サイクル	NR	4 サイクル
報告書番号	■■■■-788	■■■■508 ^a	■■■■-868	■■■■-205	■■■■743	
試験番号	331-10-242	331-10-242	331-10-240	331-08-207	331-08-207, 331-12-207	
試験報告書添付場所 (資料番号)	5.3.1.4-24	5.3.1.4-25	5.3.1.4-13	5.3.1.4-14	5.3.1.4-15	

NA：検討せず，NR：報告せず，Linear：直線回帰，X：濃度，^a内部標準物質変更に伴う部分バリデーション試験

表 2.7.1.4-1 分析法及び定量分析バリデーション試験の一覧（続き）

試料	血漿	尿	血漿	血漿	
分析物	ブプロピオン ¹⁾ ヒドロキシブプロピオン ²⁾ トレオヒドロブプロピオン ³⁾ エリトロヒドロブプロピオン ⁴⁾	デキストロメトルファン ¹⁾ デキストロルファン ²⁾	ケトコナゾール	ケトコナゾール	
方法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	
バリ デー シ ョ ン パ ラ メ ー タ	標準曲線範囲	1.00~1000 ng/mL	1.00~500 ng/mL	20.0~10000 ng/mL	
	回帰モデル	Quadratic, 重み付け=1/X ²	Quadratic, 重み付け=1/X ²	Linear, 重み付け=1/X ²	
	精度（変動係数）				
	日内	1) 1.3~4.8%, 2) 1.7~8.0%, 3) 1.2~6.7%, 4) 2.3~8.2%	1) 2.2~6.4% 2) 1.4~6.9%	2.2~12.2%	NA
	日間	1) 0.0~2.3%, 2) 0.0~2.1%, 3) 0.0~1.9%, 4) 0.0~2.0%	1) 3.0~5.6% 2) 3.1~5.9%	5.8~8.6%	NA
	真度（相対誤差）				
日内	1) -3.1~2.3%, 2) -2.0~3.8%, 3) -3.8~3.0%, 4) -3.8~5.7%	1) -6.3~3.0% 2) -5.3~6.5%	-6.2~6.9%	NA	
日間	1) -0.3~1.3%, 2) -1.0~1.3%, 3) -3.7~2.0%, 4) -2.0~2.3%	1) -5.0~1.3% 2) -2.7~4.0%	-1.4~0.9%	NA	
安 定 性	室温	NA	6 時間	24 時間	
	冷凍保存/温度	40 日/-70°C	70 日/-20°C	NA	
	凍結融解	4 サイクル	4 サイクル	3 サイクル	
報告書番号	██████-026	██████-015	██████-331	██████-331 Addendum No. 1 ^a	
試験番号	331-08-207	331-08-207, 331-08-208	331-08-208	331-08-208	
試験報告書添付場所 （資料番号）	5.3.1.4-16	5.3.1.4-17	5.3.1.4-18	5.3.1.4-19	

NA：検討せず，NR：報告せず，Quadratic=二次回帰，Linear：直線回帰，X：濃度，^a 安定性試験

表 2.7.1.4-1 分析法及び定量分析バリデーション試験の一覧（続き）

試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	
分析物	チクロピジン	キニジン	リファンピン ¹⁾ 25-デスアセチルリファンピン ²⁾	リファンピン ¹⁾ 25-デスアセチルリファンピン ²⁾	アリピプラゾール ¹⁾ OPC-14857 ²⁾	
方法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	
バリデーションパラメータ	標準曲線範囲	1.00~1002.40 ng/mL	40.05~4004.80 ng/mL	50.0~35000 ng/mL	50.0~35000 ng/mL	0.500~500 ng/mL
	回帰モデル	Linear, 重み付け=1/X ²	Linear, 重み付け=1/X ²	Linear, 重み付け=1/X	Linear, 重み付け=1/X ²	Linear, 重み付け=1/X ²
	精度（変動係数）					
	日内	1.59~4.86%	1.56~1.91%	1) 2.4~7.2%, 2) 1.5~5.1%	1) 2.1~5.6%, 2) 1.8~7.9%	1) 1.1~4.0%, 2) 1.9~3.3%
	日間	3.81~5.47%	3.42~4.47%	1) 3.7~5.9%, 2) 3.7~4.1%	1) 5.9~6.2%, 2) 3.9~6.7%	NA
	真度（Accuracy 又は相対誤差）					
	日内	-7.53~-0.12%	96.95~104.93%	1) -3.3~2.7%, 2) -5.6~4.2%	1) -13.6~16.0%, 2) -8.9~11.3%	1) 93.9~103.3%, 2) 90.4~105.3%
	日間	1.49~3.51%	97.01~99.95%	1) -1.6~0.0%, 2) -3.2~0.8%	1) -9.6~11.3%, 2) -8.2~7.3%	NA
安定性	室温	4 時間	25 時間	24 時間	NA	NA
	冷凍保存/温度	6 日/-80°C	5 日/-80°C	NA	109 日/-70°C	NA
	凍結融解	4 サイクル	4 サイクル	3 サイクル	NA	NA
報告書番号	97195- 	55137- 	 -365	 -365 Addendum No. 1 ^a	 -275 ^b	
試験番号	331-08-208	331-08-208	331-09-224	331-09-224	331-08-209	
試験報告書添付場所 （資料番号）	5.3.1.4-20	5.3.1.4-21	5.3.1.4-22	5.3.1.4-23	5.3.1.4-26	

NA：検討せず，Linear：直線回帰，X：濃度，^a 移動相変更，QC 温度変更に伴う部分バリデーション試験及び安定性試験，^b 前処理自動化に伴う簡略バリデーション試験

表 2.7.1.4-2 バイオアベイラビリティ試験の要約

試験番号 [実施国] 治験の種類	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	用量 投与経路	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)						試験報告書 添付場所 (資料番号)
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)	CL 又は CL/F (mL/h/kg)	
331-10-241 [米国] 絶対的バイオ アベイラビリ ティ試験	単施設, 非盲検, 2期, 単回静脈内投与 単回経口投与 静脈内 0.25 mg : 0.5 mg/5 mL 静注用 水溶液 [] 経口 2 mg : 2 mg 錠 []	健康成人男女 19 例 (14/5) 18-44 歳	ブレクスピプラゾール						5.3.1.1-01	
			0.25 mg 静脈内	16 例	16 例	16 例	13 例	13 例		13 例
				5.51	1.00	158	222	64.9		19.8
				2.22	0.75-1.50	89.9	118	25.8		10.0
			2 mg 経口	16 例	16 例	16 例	15 例	15 例		15 例
				23.7	5.00	1320	1670	82.1		21.8
				6.88	2.00-6.00	645	1090	30.8		11.1
			絶対的バイオアベイラビリティ : 0.951 (0.897-1.009)							
			DM-3411							
			0.25 mg 静脈内	15 例	15 例	15 例	4 例	4 例		-
0.840	25.00	51.5		122	48.7	-				
2 mg 経口	16 例	16 例	16 例	12 例	12 例	-				
	7.50	12.00	601	726	68.1	-				
	4.70	3.00-24.00	302	357	24.9					

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可, () : 90%信頼区間, CL : 静脈投与時, CL/F : 経口投与時

表 2.7.1.4-2 バイオアベイラビリティ試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 治験の種類	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	用量 剤形	パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)						ブレンスビプラゾールの パラメータの幾何平均値の比 (90%信頼区間)	試験報告書 添付場所 (資料番号)
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)	CL/F (mL/h/kg)		
331-10-243 [米国] 生物学的同 等性試験	単施設, 非盲検, 無作為化, 2 Arm, 2 剤 2 期, クロスオーバー 法 単回経口投与 市販用 2 mg 錠 [] 市販用 3 mg 錠 [] 治験用 1 mg 錠 []	健康成人 100 例 (69/31) 22-45 歳	ブレンスビプラゾール						市販用 / 治験用 C _{max} : 0.9391 (0.8861-0.9952) AUC _∞ : 0.9667 (0.9239-1.0114) AUC _t : 0.9596 (0.9190-1.0019)	5.3.1.2-01	
			3 mg 市販用	42 例 37.7	42 例 5.00	42 例 2320	41 例 2470	41 例 89.1			41 例 18.9
			3 mg 錠 ×1	8.47	1.00-24.00	870	1020	27.2			8.84
			3 mg 治験用	42 例 40.0	42 例 4.00	42 例 2470	41 例 2640	41 例 89.4			41 例 18.4
			1 mg 錠 ×3	7.55	1.00-8.00	1010	1160	31.0			9.85
			ブレンスビプラゾール								市販用 / 治験用 C _{max} : 0.9338 (0.8928-0.9766) AUC _∞ : 0.9358 (0.8825-0.9923) AUC _t : 0.9580 (0.9064-1.0124)
			2 mg 市販用	40 例 23.8	40 例 5.00	40 例 1570	37 例 1750	37 例 88.7	37 例 18.2		
			2 mg 錠 ×1	5.94	2.00-8.02	629	759	33.6	9.13		
			2 mg 治験用	40 例 25.2	40 例 4.02	40 例 1640	38 例 1800	38 例 93.9	38 例 17.3		
			1 mg 錠 ×2	5.59	1.00-12.00	697	838	34.5	7.19		

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値

表 2.7.1.4-2 バイオアベイラビリティ試験の要約（続き）

試験番号 [実施国] 治験の種類	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	用量 剤形	パラメータ（上段：例数，中段：平均値，下段：標準偏差）							ブレクスピプラゾールのパラメータの幾何平均値の比 (90%信頼区間)	試験報告書 添付場所 (資料番号)
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _{72h} (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)	CL/F (mL/h/kg)		
331-13-209 [米国] 生物学的同 等性試験	単施設，非盲 検，無作為化， 2 剤 2 期，クロ スオーバー法 単回経口投与 市販用 3 mg 錠 [] 治験用 3 mg 錠 []	健康成人 31 例 (15/16) 20-45 歳	ブレクスピプラゾール							市販用 / 治験用 C _{max} : 1.0464 (0.9591-1.1417) AUC _t : 10133 (0.9604-1.0692) AUC _{72h} : 1.0177 (0.9594-1.0796) AUC _∞ : 1.0154 (0.9626-1.0710)	5.3.1.2-03	
			3 mg 市販用	29 例 40.8	29 例 4.00	29 例 2335	29 例 1415	29 例 2508	29 例 82.0			29 例 19.7
			3 mg 錠 ×1	11.8	1.00-8.00	1055	474	1202	23.3			8.74
			3 mg 治験用	29 例 38.9	29 例 4.00	29 例 2310	29 例 1387	29 例 2488	29 例 80.4			29 例 20.1
			3 mg 錠 ×1	10.0	1.00-8.00	912	393	1074	18.2	10.4		

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値

表 2.7.1.4-2 バイオアベイラビリティ試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 治験の種類	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	用量 剤形	パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)						ブレクスピプラゾールの パラメータの幾何平均値の比 (90%信頼区間)	試験報告書 添付場所 (資料番号)
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)	CL/F (mL/h/kg)		
331-10-245 [米国] 生物学的同 等性試験	単施設, 非盲検, 無作為化, 2剤2 期, クロスオーバ ー法 単回経口投与 市販用 1 mg 錠 [] 市販用 4 mg 錠 []	健康成人 30 例 (19/11) 20-42 歳	ブレクスピプラゾール						市販用 1 mg 錠×4 vs. 市販用 4 mg 錠×1 C _{max} : 1.0514 (0.9736-1.1355) AUC _t : 1.0441 (0.9918-1.0990) AUC _∞ : 1.0595 (1.0016-1.1208)	5.3.1.2-02	
			4 mg 市販用	25 例 61.3	25 例 5.00	25 例 3840	24 例 4230	24 例 89.4			24 例 15.4
			1 mg 錠 ×4	17.0	2.00-6.00	1520	1800	31.2			9.30
			4 mg 市販用	26 例 57.7	26 例 5.00	26 例 3720	24 例 3710	24 例 90.7			24 例 17.4
			4 mg 錠 ×1	18.4	2.00-6.02	1810	1730	26.3			10.4

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値

表 2.7.1.4-2 バイオアベイラビリティ試験の要約（続き）

試験番号 [実施国] 試験の種類	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	用量 剤形	パラメータ（上段：例数，中段：平均値，下段：標準偏差）						ブレンススピラゾールの パラメータの幾何平均値 の比 (90%信頼区間)	試験報告書 添付場所 (資料番号)
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)	CL/F (mL/h)		
331-07-201 Arm 3 [米国] 食事の影響 試験	単施設, 非盲検, 無作為化, 2期2処置, クロスオーバー 法 単回経口投与 試験用 1 mg 錠 []	健康成人 8例 (8/0) 26-36歳	ブレンススピラゾール						食後 / 空腹時 C _{max} : 0.90 (0.79-1.04) AUC _t : 1.03 (0.94-1.12) AUC _∞ : 1.05 (0.95-1.16)	5.3.3.1-02	
			2 mg (1 mg 錠×2) 空腹時	8例 29.0 9.01	8例 3.00 2.00-6.00	8例 1510 644	8例 1650 720	8例 62.4 8.19			8例 1450 682
			2 mg (1 mg 錠×2) 食後	8例 26.2 8.42	8例 4.00 1.50-8.00	8例 1510 570	8例 1710 683	8例 69.8 21.2			8例 1360 589
			DM-3411						-		
			2 mg (1 mg 錠×2) 空腹時	8例 10.7 3.90	8例 24.00 16.00-48.00	8例 1040 366	8例 1160 421	8例 59.7 6.98			-
			2 mg (1 mg 錠×2) 食後	8例 10.8 3.53	8例 24.00 16.00-72.00	8例 1020 247	8例 1160 276	8例 67.4 14.8			-

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.1.4-2 バイオアベイラビリティ試験の要約（続き）

試験番号 [実施国] 治験の種類	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	用量 剤形	パラメータ（上段：例数，中段：平均値，下段：標準偏差）						ブレクスピプラゾールの パラメータの幾何平 均値の比 (90%信頼区間)	試験報告書 添付場所 (資料番号)	
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)	CL/F (mL/h/kg)			
331-10-246 [米国] 食事の影響 試験	単施設， 非盲検， 無作為化， 2群2期， クロスオーバ ー法 単回経口投与 市販用4mg錠 []	健康成人 16例 (14/2) 22-50歳	ブレクスピプラゾール						食後 / 空腹時	5.3.1.1-02		
			4mg (4mg錠×1) 食後	14例 47.3 14.8	14例 5.50 2.00-16.00	14例 3160 1360	13例 3440 1730	13例 93.1 30.1			13例 19.6 7.59	C _{max} : 0.9854 (0.8553-1.1353) AUC _t : 1.0314 (0.9080-1.1716) AUC _∞ : 1.0139 (0.8689-1.1832)
			4mg (4mg錠×1) 空腹時	14例 49.3 19.3	14例 5.00 2.00-6.00	14例 3010 1190	13例 3400 1390	13例 97.3 36.3			13例 18.7 7.33	
			DM-3411						-			
			4mg (4mg錠×1) 食後	13例 18.3 8.55	13例 24.00 12.00-24.00	13例 1600 722	11例 1710 844	11例 89.1 13.9			-	
			4mg (4mg錠×1) 空腹時	13例 19.1 8.04	13例 16.00 2.00-24.00	13例 1680 723	11例 1820 930	11例 90.6 31.8			-	

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

レキササルティ錠 1 mg

レキササルティ錠 2 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.2 臨床薬理試験

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
略号一覧	5
2.7.2 臨床薬理試験	9
2.7.2.1 背景及び概観	9
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験	9
2.7.2.1.2 臨床薬理試験	9
2.7.2.1.2.1 健康成人における薬物動態	11
2.7.2.1.2.2 患者における薬物動態	11
2.7.2.1.2.3 薬物動態における内因性要因の影響	11
2.7.2.1.2.4 薬物動態における外因性要因の影響	11
2.7.2.1.2.5 薬力学試験	12
2.7.2.1.2.6 母集団薬物動態解析	12
2.7.2.2 個々の試験結果の要約	13
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験	13
2.7.2.2.1.1 たん白結合（報告書番号 019405, 022036, 023510, 027656）	13
2.7.2.2.1.2 代謝（報告書番号 019018, 019521, 019635, 020893, 021400）	13
2.7.2.2.1.3 CYP 阻害及び誘導（報告書番号 020858, 021328, 022783, 024600, 029149）	14
2.7.2.2.1.4 トランスポーター基質性及び阻害（報告書番号 022491, 028790, 028953, 028954, 029151）	17
2.7.2.2.2 臨床薬理試験	17
2.7.2.2.3 健康成人における薬物動態	17
2.7.2.2.3.1 国内単回投与試験（331-07-002）【評価資料】	17
2.7.2.2.3.2 海外単回投与試験（331-07-201 Arm 1）【参考資料】	22
2.7.2.2.3.3 マスバランス試験（331-07-201 Arm 2）【参考資料】	24
2.7.2.2.3.4 海外反復投与試験（331-08-206）【参考資料】	27
2.7.2.2.4 患者における薬物動態	33
2.7.2.2.4.1 統合失調症患者を対象とした国内反復投与試験（331-10-001）【評価資料】	33
2.7.2.2.4.2 統合失調症患者又は統合失調感情障害患者を対象とした海外反復投与試験（331-08-205）【参考資料】	41
2.7.2.2.5 薬物動態における内因性要因の影響	46
2.7.2.2.5.1 年齢及び性別のブレクスピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響	

	(331-10-244) 【参考資料】	46
2.7.2.2.5.2	肝機能障害患者における薬物動態試験 (331-09-225) 【参考資料】	47
2.7.2.2.5.3	腎機能障害患者における薬物動態試験 (331-09-226) 【参考資料】	50
2.7.2.2.6	薬物動態における外因性要因の影響	52
2.7.2.2.6.1	上昇胃内 pH のブレクスピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響 (331-10-240) 【参考資料】	52
2.7.2.2.6.2	薬物相互作用の予備検討試験 (331-08-207) 【参考資料】	53
2.7.2.2.6.3	薬物相互作用試験 (331-08-208) 【参考資料】	56
2.7.2.2.6.4	ブレクスピプラゾールによる BCRP トランスポーター阻害の検討 (331-12-207) 【参考資料】	59
2.7.2.2.6.5	リファンピシン併用投与のブレクスピプラゾールの代謝に及ぼす影響 (331-09-224) 【参考資料】	60
2.7.2.2.6.6	活性炭経口摂取のブレクスピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響 (331-10-239) 【参考資料】	61
2.7.2.2.7	薬力学的試験	62
2.7.2.2.7.1	単回投与 PET 試験 (331-07-202) 【参考資料】	62
2.7.2.2.7.2	統合失調症患者を対象とした反復投与 PET 試験 (331-09-219) 【参考資料】	65
2.7.2.2.7.3	統合失調症患者又は統合失調感情障害患者を対象とした QT/QTc 評価 試験 (331-10-242) 【評価資料】	70
2.7.2.2.7.4	統合失調症患者を対象としたポリソムノグラフィ (PSG) の予備検討 試験 (331-08-209) 【参考資料】	76
2.7.2.3	全試験を通しての試験結果の比較と解析	83
2.7.2.3.1	吸収	83
2.7.2.3.2	分布	83
2.7.2.3.3	代謝	83
2.7.2.3.4	排泄	84
2.7.2.3.5	薬物動態	84
2.7.2.3.5.1	単回投与と反復投与時の薬物動態	84
2.7.2.3.5.2	用量比例性	85
2.7.2.3.6	内因性要因の影響	85
2.7.2.3.6.1	年齢及び性別の影響	85
2.7.2.3.6.2	人種の影響	86
2.7.2.3.6.3	喫煙の影響	87
2.7.2.3.6.4	体重の影響	87

2.7.2.3.6.5	CYP2D6 遺伝子多型の影響.....	87
2.7.2.3.6.6	肝機能低下の影響.....	87
2.7.2.3.6.7	腎機能低下の影響.....	88
2.7.2.3.6.8	内因性要因の影響のまとめ.....	89
2.7.2.3.7	外因性要因の影響.....	89
2.7.2.3.7.1	食事の影響.....	89
2.7.2.3.7.2	薬物相互作用.....	90
2.7.2.3.7.3	外因性要因の影響のまとめ.....	92
2.7.2.3.8	母集団薬物動態解析.....	93
2.7.2.3.8.1	日本人における母集団薬物動態解析（331-15-003）（添付資料番号： 5.3.3.5-01）.....	93
2.7.2.3.8.2	欧米人における母集団薬物動態解析（331-12-208）（添付資料番号： 5.3.3.5-02）.....	97
2.7.2.3.9	薬力学的作用.....	105
2.7.2.3.9.1	受容体占有率.....	105
2.7.2.3.9.2	QTc 間隔に対する影響.....	106
2.7.2.3.9.3	睡眠に及ぼす影響.....	106
2.7.2.4	特別な試験.....	107
2.7.2.5	付録.....	108

略号一覧

略号	省略していない表現
Ae	排泄量
Ae _{xh}	投与後 0 時間から x 時間までの累積尿中排泄量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	多重比較共分散分析
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _t	投与後 0 時間から最終測定可能時間までの AUC
AUC _{t,u}	投与後 0 時間から最終測定可能時間までの遊離型分析物の AUC
AUC _{xh}	投与後 0 時間から x 時間までの AUC
AUC _{xh} /D	用量あたりの AUC _{xh}
AUC _∞	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC _∞ /D	用量あたりの AUC _∞
AUC _{∞,u}	投与後 0 時間から無限大時間までの遊離型分析物の AUC
AUC _τ	定常状態における投与間隔 (τ) の AUC
BCRP	乳癌耐性蛋白
BMI	肥満度指数
BSEP	胆汁酸排泄ポンプ
Caco-2	ヒト大腸癌由来細胞
C _{avg}	定常状態における平均血漿中濃度
CGI-I	全般印象評価尺度－改善度
CGI-S	全般印象評価尺度－重症度
CL _{cr}	クレアチニンクリアランス
CL/F	血管外投与時の血漿全身クリアランス
CL _r	血漿腎クリアランス
CL _{ss} /F	定常状態における血管外投与時の血漿全身クリアランス
CL _u /F	血管外投与時の遊離型分析物の血漿全身クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
C _{max} /D	用量あたりの C _{max}
C _{max,u}	遊離型分析物の最高血漿中濃度
C _{min}	血漿中トラフ濃度
C _{ss,max}	定常状態における最高血漿中濃度
C _{ss,min}	定常状態における血漿中トラフ濃度
C _{xh}	投与後 x 時間の血漿中濃度
CYP	チトクローム P450
D	投与量
D _n	ドパミン受容体 (受容体番号 [n])

略号	省略していない表現
EC _n	n%有効濃度
eGFR	推算糸球体濾過率
EM 型	通常代謝型
E _{max}	最大効果
f _e	投与量に対する排泄率
f _{e,xh}	投与後 0 時間から x 時間までの投与量に対する累積尿中排泄率
f _{e,u}	投与量に対する遊離型分析物の（尿中）排泄率
FMO	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
f _u	血漿中遊離型分率
GFR	糸球体濾過率
[I]	阻害薬濃度
IC ₅₀	50%阻害濃度
IM 型	中間代謝型
K _i	阻害定数
K _I	最大不活性化速度の 1/2 を示す阻害剤濃度
k _{inact}	最大不活性化速度定数
K _m	ミカエリスメンテン定数
MATE	multidrug and toxin extrusion
MDR1	多剤耐性タンパク質 1
MMRM	混合効果モデル反復測定
ND	評価せず
OAT	有機アニオントランスポーター
OATP	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター
O _{max}	最大受容体占有率
PAMPA	人工膜透過試験
PANSS	陽性・陰性症状評価尺度
PET	陽電子放射断層撮影
PM 型	低代謝型
PSG	ポリソムノグラフィ
QTc	補正 QT 間隔
QTcF	Fridericia の式で補正した QT 間隔
QTcI	個人ごとに補正した QT 間隔
Rac(AUC)	AUC に基づく累積係数
Rac(C _{max})	C _{max} に基づく累積係数
R _{n,ac} (AUC _{xh})	n 回目投与時と初回投与時の AUC _{xh} の比

略号	省略していない表現
$R_{n,ac}(C_{max})$	n 回目投与時と初回投与時の C_{max} の比
$R_{n,ac}(C_{xh})$	n 回目投与時と初回投与時の C_{xh} の比
S9	9000 x g 上清画分
TDI	時間依存的不活性化
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
$t_{ss,max}$	定常状態における最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	血漿中消失半減期
$t_{1/2,z}$	最終相の血漿中消失半減期
V_c/F	中央コンパートメントの見かけの分布容積
UM 型	超高代謝型
V_z/F	血管外投与時の最終相の分布容積

名称 (由来)	構造式
ブレクスピプラゾール (JAN) (OPC-34712) (OPC-331, Lu AF41156)	
スルホキシド体 DM-3411 (主要代謝物, Lu AF59163)	
トランス-3,4-ジヒドロ-3,4-ジオール体 DM-3412 (代謝物)	
シス-3,4-ジヒドロ-3,4-ジオール体 DM-3413 (代謝物)	
7-ヒドロキシベンゾチオフェン体 DM-3404 (代謝物)	
脱ベンゾチオフェンピペラジン-カルボン酸体 OPC-3952 (代謝物)	
ピペラジン-1-オキシド体 OPC-34835 FRE (代謝物)	
スルホン体 OPC-54050 (代謝物)	
脱キノリノン-カルボン酸体 MOP-54522 (代謝物)	
ベンゾチオフェンピペラジン体 SFO-34318 (代謝物, MOP-34318FRE)	

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料試験としてたん白結合、代謝及び薬物相互作用を検討する *in vitro* 試験を実施した。ヒト生体試料を用いた試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示した。

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧

分類	報告書 番号	添付資料 番号	主要目的
血清たん白結合	019405	4.2.2.3-04	ブレクスピプラゾールの血清たん白結合
	023510	4.2.2.3-05	DM-3411の血清たん白結合
結合血清蛋白	022036	5.3.2.1-01	ブレクスピプラゾールの結合血清蛋白
アルブミン分子上 の結合サイト	027656	5.3.2.1-02	ブレクスピプラゾールのアルブミン分子上の結合サイト
代謝プロファイル	019521	4.2.2.4-01	ブレクスピプラゾールの代謝プロファイル (肝臓S9)
	019635	5.3.2.2-01	
	019018	4.2.2.4-02	ブレクスピプラゾールの代謝プロファイル (CYP発現系)
代謝酵素の同定	021400	4.2.2.4-03	ブレクスピプラゾールの代謝に関与する酵素 (CYP)
	020893	4.2.2.4-04	ブレクスピプラゾールの代謝に関与する酵素 (FMO)
CYP阻害作用	020858	5.3.2.2-02	ブレクスピプラゾールのCYP阻害作用
	024600	5.3.2.2-03	DM-3411のCYP阻害作用
	021328	5.3.2.2-04	ブレクスピプラゾールのCYP阻害作用 (TDI)
CYP誘導作用	022783	5.3.2.2-05	ブレクスピプラゾールのCYP誘導作用 (CYP1A2, 3A4/5)
	029149	5.3.2.2-06	ブレクスピプラゾールのCYP誘導作用 (CYP2B6)
トランスポーター 基質特性	022491	5.3.2.2-07	ブレクスピプラゾールのトランスポーター (MDR1) 基質特性
	028953	5.3.2.2-08	ブレクスピプラゾールのトランスポーター (BCRP) 基質特性
	028954	5.3.2.2-09	ブレクスピプラゾールのトランスポーター (OATP1B1, OATP1B3及びOCT1) 基質特性
トランスポーター 阻害作用	022491	5.3.2.2-07	ブレクスピプラゾールのトランスポーター (MDR1) 阻害作用
	028953	5.3.2.2-08	ブレクスピプラゾールのトランスポーター (BCRP) 及びDM-3411 のトランスポーター (MDR1, BCRP) 阻害作用
	028954	5.3.2.2-09	ブレクスピプラゾール及びDM-3411のトランスポーター (OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3) 阻害作用
	028790	5.3.2.2-10	ブレクスピプラゾール及びDM-3411のトランスポーター (BSEP) 阻害作用
	029151	5.3.2.2-11	ブレクスピプラゾール及びDM-3411のトランスポーター (MATE1, MATE2-K) 阻害作用

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

臨床試験データパッケージに含めた臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1-2 に示した。健康成人における薬物動態として4試験、患者における薬物動態試験として2試験、薬物動態の内因性要因の検討として3試験、薬物動態の外因性要因の検討として6試験、薬力学的試験として4試験及び母集団薬物動態解析試験として2試験の合計21試験を実施した。

表 2.7.2.1-2 臨床薬理試験の一覧

分類	試験番号	添付資料 番号	試験名略称	対象被験者	実施国
健康成人を 対象とした 薬物動態試 験	331-07-002	5.3.3.1-01	単回投与試験	健康成人	日本
	331-07-201 Arm 1	5.3.3.1-02	単回投与時の薬物動態試験	健康成人	米国
	331-07-201 Arm 2	5.3.3.1-02	マスバランス試験	健康成人	米国
	331-08-206	5.3.3.1-03	反復投与試験	健康成人	米国
患者を対象 とした薬物 動態試験	331-10-001	5.3.3.2-01	統合失調症患者を対象とした反復投 与試験	統合失調症患者	日本
	331-08-205	5.3.3.2-02	統合失調症患者又は統合失調感情障 害患者を対象とした反復投与試験	統合失調症又は統合 失調感情障害患者	米国
内因性要因 を検討した 薬物動態試 験	331-10-244	5.3.3.3-01	年齢及び性別の薬物動態への影響	非高齢者及び高齢者	米国
	331-09-225	5.3.3.3-02	肝機能障害患者での薬物動態試験	肝機能正常被験者及 び肝障害患者	米国
	331-09-226	5.3.3.3-03	腎機能障害患者での薬物動態試験	腎機能正常被験者及 び腎障害患者	米国
外因性要因 を検討した 薬物動態試 験	331-10-240	5.3.3.4-01	オメプラゾールとの薬物相互作用試 験	健康成人	米国
	331-08-207	5.3.3.4-02	CYP 阻害剤又は CYP 基質又は P 糖蛋 白基質併用投与による薬物相互作用 試験	健康成人	米国
	331-08-208	5.3.3.4-03	CYP 阻害剤併用投与による薬物相互 作用試験	健康成人	米国
	331-12-207	5.3.3.4-06	ロスバスタチン併用投与による薬物 相互作用試験	健康成人	米国
	331-09-224	5.3.3.4-04	リファンピシン併用投与による薬物 相互作用試験	健康成人	米国
	331-10-239	5.3.3.4-05	活性炭併用投与による薬物相互作用 試験	健康成人	米国
薬力学試験	331-07-202	5.3.4.1-01	PET 試験	健康成人	米国
	331-10-242	5.3.4.2-01	統合失調症患者又は統合失調感情障 害患者を対象とした QT/QTc 評価試験	統合失調症又は統合 失調感情障害患者	米国
	331-08-209	5.3.4.2-02	統合失調症患者を対象とした睡眠へ の影響試験	統合失調症患者	米国
	331-09-219	5.3.4.2-03	統合失調症患者を対象とした PET 試 験	統合失調症患者	米国
母集団薬物 動態解析	331-15-003	5.3.3.5-01	日本人を対象とした母集団薬物動態 解析	健康成人及び統合失 調症患者	日本
	331-12-208	5.3.3.5-02	大うつ病性障害患者及び統合失調症 患者を対象とした母集団薬物動態解 析及び曝露一応答解析	大うつ病性障害患者 及び統合失調症患者	米国

2.7.2.1.2.1 健康成人における薬物動態

健康成人におけるブレクスピプラゾールの薬物動態を検討するため、国内では単回投与試験（用量：0.2～6 mg, 331-07-002）の1試験、海外では単回投与試験（用量：0.2～8 mg, 331-07-201 Arm 1）、14日間反復投与試験（用量：0.5～3 mg, 331-08-206）及び¹⁴C-ブレクスピプラゾールを用いたマスバランス試験（用量：2 mg, 331-07-201 Arm 2）の3試験を実施した。

2.7.2.1.2.2 患者における薬物動態

統合失調症患者におけるブレクスピプラゾールの薬物動態を検討するため、国内では反復投与試験（用量：1 mg, 4 mg 及び 6 mg, 331-10-001）の1試験、海外では統合失調症患者又は統合失調感情障害患者における14日間反復投与試験（用量：1～12 mg, 331-08-205）の1試験を実施した。

2.7.2.1.2.3 薬物動態における内因性要因の影響

内因性要因として年齢及び性別、肝機能障害、腎機能障害がブレクスピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響を検討する試験（331-10-244, 331-09-225, 331-09-226）を実施した。

2.7.2.1.2.4 薬物動態における外因性要因の影響

健康成人を対象としてブレクスピプラゾールの薬物動態に及ぼす高脂肪食の影響を検討した2試験（331-07-201 Arm 3, 331-10-246）を実施した。1つは予備検討試験として実施し、もう1つは市販用製剤を用いて実施した（CTD 2.7.1.2.4 参照）。

ブレクスピプラゾールの薬物動態に及ぼす胃内 pH の影響を検討するために、オメプラゾールとの相互作用試験を実施した（331-10-240）。また、ブレクスピプラゾール投与1時間後に活性炭を経口摂取したときの影響を検討した試験を実施した（331-10-239）。

ブレクスピプラゾールの薬物動態に対する CYP 阻害の影響を予備的に検討するため、ケトコナゾール（強い CYP3A4 阻害剤）、キニジン（強い CYP2D6 阻害剤）及びチクロピジン（CYP2B6 阻害剤）をそれぞれ併用する試験を実施した（331-08-207）。続いて、ブレクスピプラゾールの主要代謝酵素である CYP3A4 又は CYP2D6 の阻害の影響の検討として、ケトコナゾール（強い CYP3A4 阻害剤）及びキニジン（強い CYP2D6 阻害剤）をそれぞれ併用する試験、*in vitro* で CYP2B6 がブレクスピプラゾールの代謝に関与することが認められたことより、CYP2B6 の阻害の影響の検討としてチクロピジン（CYP2B6 阻害剤）を併用する試験を実施した（331-08-208）。

また、ブレクスピプラゾールの他の薬剤の薬物動態に対する影響を検討するため、ロバスタチン（CYP3A4 の基質）、ブプロピオン（CYP2B6 の基質）及びフェキソフェナジン [MDR1 (P 糖蛋白) の基質] をそれぞれ併用する試験を実施した（331-08-207）。

更に、BCRP トランスポーターに対する影響を検討するため、ロスバスタチン（BCRP の基質）を併用する試験を実施した（331-12-207）。

また、CYP3A4 誘導の影響を検討するため、リファンピシンを併用する試験を実施した（331-09-224）。

2.7.2.1.2.5 薬力学試験

健康成人を対象とした単回投与時（0.25～6 mg）の PET イメージングを用いたブレクスピプラゾールの線条体ドパミン D₂/D₃ 受容体占有率を検討した試験（331-07-202），統合失調症患者を対象とした反復投与時（1 mg 及び 4 mg）の PET イメージングを用いたブレクスピプラゾールの脳内ドパミン D₂ 受容体，ドパミン D₃ 受容体，セロトニン 5-HT_{2A} 受容体及びセロトニン 5-HT_{1A} 受容体，並びにセロトニントランスポーターの占有率を検討した試験（331-09-219）を実施した。

また，QT 延長作用の有無を検討するため，統合失調症患者又は統合失調感情障害患者を対象とした QT/QTc 評価試験（331-10-242）を実施した。

更に，症状の安定した統合失調症患者を対象としたポリソムノグラフィ（PSG）の予備検討試験（331-08-209）を実施した。

2.7.2.1.2.6 母集団薬物動態解析

国内における健康成人を対象とした単回投与試験（331-07-002），統合失調症患者を対象とした反復投与試験（331-10-001）及び統合失調症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）のブレクスピプラゾールの血漿中濃度データを用いて母集団薬物動態解析（331-15-003）を実施し，ブレクスピプラゾールの薬物動態を検討した。

また，海外における臨床試験（表 2.7.2.1-3）のブレクスピプラゾールの血漿中濃度データを用いて母集団薬物動態解析及び曝露量－応答解析（331-12-208）を実施し，ブレクスピプラゾールの薬物動態，曝露量と安全性／有効性の関係を検討した。

表 2.7.2.1-3 母集団薬物動態解析で使用した海外データ（海外臨床試験）一覧

試験番号	開発のフェーズ	対象被験者
331-07-201	第 I 相	健康成人
331-09-221	第 I 相	大うつ病性障害患者
331-09-225	第 I 相	肝機能正常被験者及び肝障害患者
331-09-226	第 I 相	腎機能正常被験者及び腎障害患者
331-10-244	第 I 相	非高齢者及び高齢者
331-07-203	第 II 相	統合失調症患者
331-08-211	第 II 相	大うつ病性障害患者
331-09-222	第 II 相	大うつ病性障害患者
331-10-227	第 III 相	大うつ病性障害患者
331-10-228	第 III 相	大うつ病性障害患者
331-10-230	第 III 相	統合失調症患者
331-10-231	第 III 相	統合失調症患者

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1 たん白結合（報告書番号 019405, 022036, 023510, 027656）

¹⁴C-ブレクスピプラゾール (0.5~5 µg/mL) の血清たん白結合率を平衡透析法で測定したところ、99.8%であった（報告書番号 019405）。DM-3411 (0.05~5 µg/mL) の血清たん白結合率は、95.5%~97.0%であった（報告書番号 023510）。血清中でのブレクスピプラゾールの主結合蛋白はアルブミンとα₁-酸性糖蛋白質であり（報告書番号 022036）、アルブミン分子上のジキトキシン結合サイト（サイト III）に一部が結合すると推察された（報告書番号 027656）。

2.7.2.2.1.2 代謝（報告書番号 019018, 019521, 019635, 020893, 021400）

ブレクスピプラゾールを肝 S9 と反応させたところ、主に DM-3411 の生成が認められ、その他に MOP-54522, DM-3404, OPC-54050, OPC-3952, SFO-34318 及び少量の未知代謝物が生成した（2.6.4.5.1 参照, 報告書番号 019521, 019635）。この未知代謝物は、動物肝 S9 による反応でも生成が認められた。

一方、*in vivo* では9種類の代謝物(DM-3411, DM-3412, DM-3413, OPC-3952, SFO-34318, DM-3404, OPC-34835FRE, OPC-54050 及び MOP-54522) が同定された（報告書番号 331-07-201, 331-08-205, 331-08-206）。

CYPs (CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 及び 3A4) 発現系酵素を用いてブレクスピプラゾールの代謝に関与する酵素を検討したところ（報告書番号 019018）、ブレクスピプラゾールは主に CYP3A4 と CYP2D6 により代謝を受け、主に DM-3411 が生成した。CYP1A1, CYP2B6 及び CYP2C19 も代謝への関与が認められた（報告書番号 019018）。なお、CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9 及び CYP2E1 の関与は認められなかった。

FMOs (FMO1, 3 及び 5) 発現系ミクロソームを用いてブレクスピプラゾールの代謝に関与する酵素について検討したところ（報告書番号 020893）、FMO3 によって OPC-34835 FRE が生成し、FMO1 及び 5 の関与は認められなかった。

肝ミクロソームを用いる CYP 阻害剤と抗 CYP 抗体による代謝阻害試験及び代謝活性と CYP 指標活性との相関性解析から、ブレクスピプラゾールの代謝に関与する CYP 分子種を検討した（報告書番号 021400）。DM-3411, SFO-34318 及び OPC-3952 の生成反応には CYP3A4 が主に関与すると考えられ、肝固有クリアランスはそれぞれ 37.7, 9.75 及び 9.37 mL/min/kg, K_m 値はそれぞれ 33.0, 69.6 及び 73.4 µmol/L であった。

ブレクスピプラゾールの推定代謝経路及び代謝酵素を図 2.7.2.2-1 に示した。

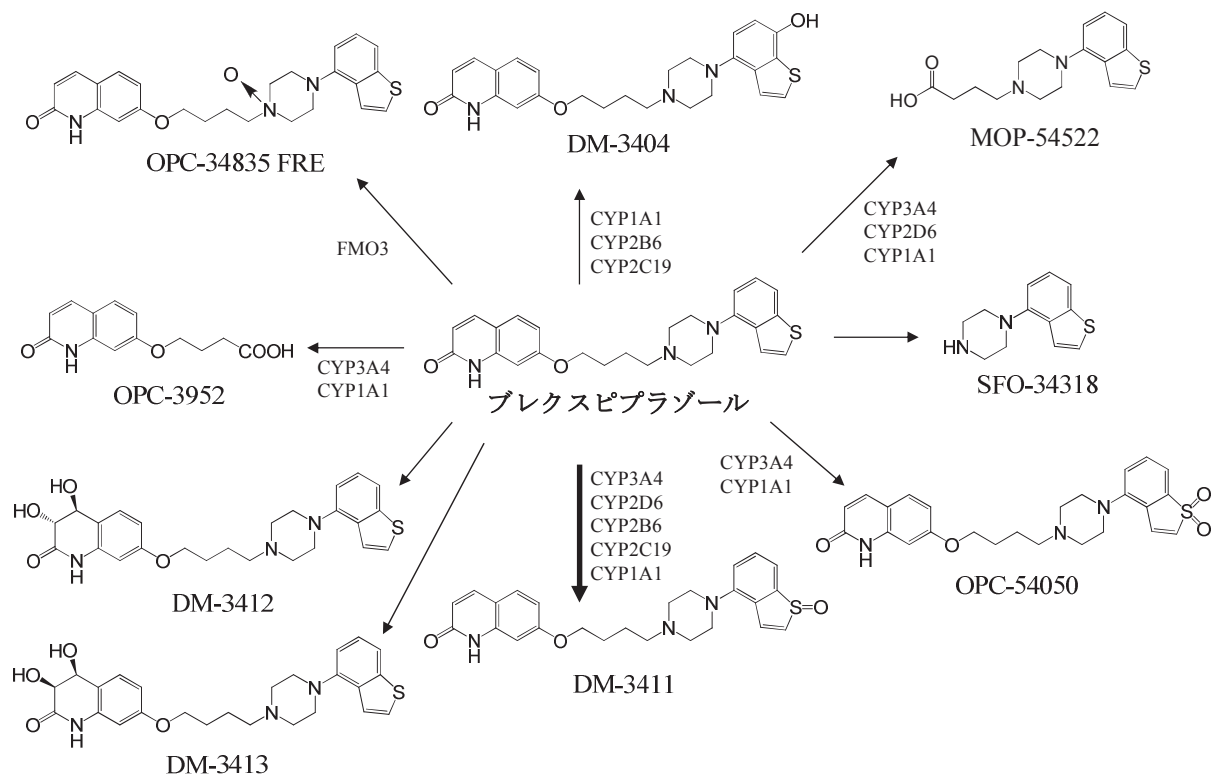


図 2.7.2.2-1 ブレクスピプラゾールの推定代謝経路と代謝酵素

DM-3412 及び DM-3413 は鏡像異性体を含む。

<資料番号 4.2.2.4-01~04, 5.3.2.2-01, 5.3.3.1-02, -03, 5.3.3.2-02 より作成>

2.7.2.2.1.3 CYP 阻害及び誘導（報告書番号 020858, 021328, 022783, 024600, 029149）

肝ミクロソームを用いて CYPs (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 及び CYP3A4) に対するブレクスピプラゾール及び DM-3411 の阻害作用を検討した（報告書番号 020858, 024600）。ブレクスピプラゾールは CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4 を, DM-3411 は CYP2D6 及び CYP3A4（ミダゾラム 1'-水酸化）を阻害した（表 2.7.2.2-1）。

肝ミクロソームを用いて CYP 分子種に対するブレクスピプラゾールの時間依存性的不活性化 (TDI) の可能性を検討したところ, CYP3A4 に対して TDI の可能性が認められ, テストステロンの K_I 値及び k_{inact} 値はそれぞれ $4.7 \mu\text{mol/L}$ 及び $0.0221 \text{ minute}^{-1}$, ミダゾラムの K_I 値及び k_{inact} 値はそれぞれ $32.1 \mu\text{mol/L}$ 及び $0.0196 \text{ minute}^{-1}$ であった（報告書番号 021328）。

ブレクスピプラゾールは CYP2B6 に対して肝細胞中 mRNA を増加せず¹, CYP1A2 及び CYP3A4/5 では肝細胞中 mRNA を用量依存的に増加したが, 酵素活性の変化から明確な誘導作用は認められなかった²。（表 2.7.2.2-2, 報告書番号 022783, 029149）。

表 2.7.2.2-1 ブレクスピプラゾール及びDM-3411のCYP阻害作用

分子種	マーカー反応	IC ₅₀ (μmol/L)	
		ブレクスピプラゾール	DM-3411
CYP1A2	フェナセチン <i>O</i> -脱エチル化	> 100	> 100
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	> 100	> 100
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	8.19	> 100
CYP2C8	パクリタキセル 6α-水酸化	> 100	> 100
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	22.23	> 100
CYP2C19	<i>S</i> -メフェニトイン 4'-水酸化	39.82	> 100
CYP2D6	(±)-ブフラロール 1'-水酸化	13.44	15.3
CYP2E1	クロルゾキサゾン 6-水酸化	> 100	> 100
CYP3A4	ミダゾラム 1'-水酸化	29.88	25.8
CYP3A4	テストステロン 6β-水酸化	40.78	> 100

<資料番号 5.3.2.2-02 : Table 2, 5.3.2.2-03 : Table 3 より作成>

表 2.7.2.2-2 ブレクスピプラゾールの CYP 誘導作用

分子種	被験物質 <陽性対照>	mRNA 濃度の増加倍数	CYP 分子種の相対活性(%)
		被験物質, 陽性対照/陰性対照	被験物質, 陽性対照/陽性対照
CYP1A2	ブレクスピプラゾール (0.1 μmol/L)	1.34 ± 0.57	NC ^a
	ブレクスピプラゾール (1 μmol/L)	1.61 ± 0.72	NC ^a
	ブレクスピプラゾール (10 μmol/L)	9.12 ± 6.33	1.75 ± 2.36
	<オメプラゾール> (100 μmol/L)	372 ± 293	100 ± 0
CYP3A4/5	ブレクスピプラゾール (0.1 μmol/L)	1.06 ± 0.19	NC ^a
	ブレクスピプラゾール (1 μmol/L)	1.15 ± 0.24	3.09 ± 1.32
	ブレクスピプラゾール (10 μmol/L)	1.77 ± 0.38	6.03 ± 3.80
	<リファンピシン> (10 μmol/L)	10.3 ± 2.8	100 ± 0
CYP2B6	ブレクスピプラゾール (0.05 μmol/L)	1.02 ± 0.02	ND
	ブレクスピプラゾール (0.5 μmol/L)	1.18 ± 0.05	ND
	ブレクスピプラゾール (5 μmol/L)	1.14 ± 0.30	ND
	<フェノバルビタール> (750 μmol/L)	7.20 ± 0.48	ND

陰性対照：0.1% DMSO, 陽性対照：オメプラゾール（CYP1A2 用），リファンピシン（CYP3A4/5 用），フェノバルビタール（CYP2B6 用）を用いた。

CYP1A2 分子種ではフェナセチン *O*-脱エチル活性，CYP3A4/5 分子種ではテストステロン 6β-水酸化活性を CYP 分子種活性として測定した。

相対活性 (%) = (被験物質群の活性 - 陰性群の活性) / (陽性群の活性 - 陰性群の活性) x 100

NC：未計算，ND：評価せず，^a 負の値が含まれた。

<資料番号 5.3.2.2-05：Table 6, 7, 5.3.2.2-06：Table 1 より一部改変して作成>

2.7.2.2.1.4 トランスポーター基質性及び阻害（報告書番号 022491, 028790, 028953, 028954, 029151）

トランスポーターに対する基質性について検討したところ、ブレクスピプラゾールは、MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 又は OCT1 の基質ではなかった（報告書番号 022491, 028953, 028954）。ブレクスピプラゾール及び DM-3411 は、MDR1, BCRP, OCT1, OCT2, OATP1B1, MATE1 及び MATE2-K に対して阻害作用を示したが、OAT1, OAT3, OATP1B3 及び BSEP に対する阻害作用は認められなかった（ $IC_{50} > 30 \mu\text{mol/L}$ ）（表 2.7.2.2-3, 報告書番号 022491, 028790, 28953, 028954, 029151）。

表 2.7.2.2-3 ブレクスピプラゾール及びDM-3411のトランスポーター阻害作用

トランスポーター	基質 (濃度, $\mu\text{mol/L}$)	IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)	
		ブレクスピプラゾール	DM-3411
MDR1	ジゴキシシン (1)	6.31	7.84
BCRP	プラゾシン (0.01)	1.16	3.04
OAT1	<i>p</i> -アミノ馬尿酸 (1)	> 30	> 30
OAT3	エストロン 3-硫酸 (0.05)	> 30	> 30
OCT1	メトホルミン (10)	13.0	11.4
OCT2	メトホルミン (10)	4.27	6.50
OATP1B1	エストラジオール-17 β -D-グルクロン酸(0.05)	8.39	9.13
OATP1B3	エストラジオール-17 β -D-グルクロン酸(0.05)	> 30	> 30
MATE1	メトホルミン (10)	2.79	1.83
MATE2-K	メトホルミン (10)	1.57	0.154
BSEP	タウロコール酸 (2)	> 30	> 30

<資料番号 5.3.2.2-07 : Figure 5, 5.3.2.2-08 : Figure 8, 10, 5.3.2.2-09 : Figure 5~7, 9, 11, 13~15, 17, 19, 21, 23, 5.3.2.2-10 : Figure 1, 2, 5.3.2.2-11 : Figure 2, 4, 6, 8 より作成>

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験の要約を付録 表 2.7.2.5-1 に示した。

2.7.2.2.3 健康成人における薬物動態

2.7.2.2.3.1 国内単回投与試験（331-07-002）【評価資料】

健康成人男性を対象として、ブレクスピプラゾール 0.2~30 mg を単回投与し、忍容性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験を実施した。ブレクスピプラゾール 0.2, 0.5, 1, 2, 4, 6, 10, 15, 20, 30 mg 又はプラセボを空腹時単回経口投与することとし、各用量（ステップ）での安全性を確認したうえで次の用量（ステップ）へ移行し、安全性が確保できない場合は次の用量へ移行せず、治験を終了することとした。ブレクスピプラゾール及び各代謝物（OPC-3952, OPC-54050, OPC-34835FRE, SFO-34318, DM-3404, DM-3411, DM-3412, DM-3413, MOP-54522）の血漿中及び尿中薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。また、ブレクスピプラゾールの C_{max} , $AUC_{168\text{h}}$ 及び AUC_{∞} における用量比例性を検討した。

本試験ではブレクスピプラゾール 6 mg 投与時にステップアップの中止基準に該当する事象が認められたことより、次の用量 (8 mg) へは移行しなかった (最大耐用量 : 4 mg)。

血漿中濃度が検出された化合物は、ブレクスピプラゾール、代謝物 DM-3411, DM-3412 及び OPC-34835FRE, 尿中濃度が検出された化合物は OPC-3952, OPC-54050, DM-3404, DM-3411, DM-3412 で、ブレクスピプラゾールの各用量の累積尿中排泄率の平均値は約 0.4%未満、各代謝物では約 10%未満であった。代謝物 DM-3412 及び OPC-34835FRE は血漿中、尿中ともに検出は微量であったことから、以下、ブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の結果のみ示す。

ブレクスピプラゾールを 0.2~6 mg の用量で単回経口投与したときのブレクスピプラゾール及び DM-3411 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-2 に、薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2-4 及び表 2.7.2.2-5 に示した。

ブレクスピプラゾール及び DM-3411 の C_{max} , AUC_{168h} , AUC_{∞} 及び AUC_t は用量依存的に増加し、ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータについてパワーモデルで検討した結果、 AUC_{∞} に用量比例性が認められた (表 2.7.2.2-6)。また、尿中薬物動態パラメータの解析結果より、ブレクスピプラゾールの体内からの消失では、腎排泄の寄与は非常に小さかった。

更に、ブレクスピプラゾールの CYP2D6 遺伝子型別の薬物動態について、用量補正したブレクスピプラゾール及び DM-3411 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-7 に示した。ブレクスピプラゾールでは EM 群に比べて IM 群の AUC_{168h}/D , AUC_{∞}/D 及び $t_{1/2,z}$ が大きな値であり、 CL/F が低い値であった。DM-3411 では EM 群の C_{max}/D , AUC_{168h}/D 及び AUC_{∞}/D が大きな値であった。

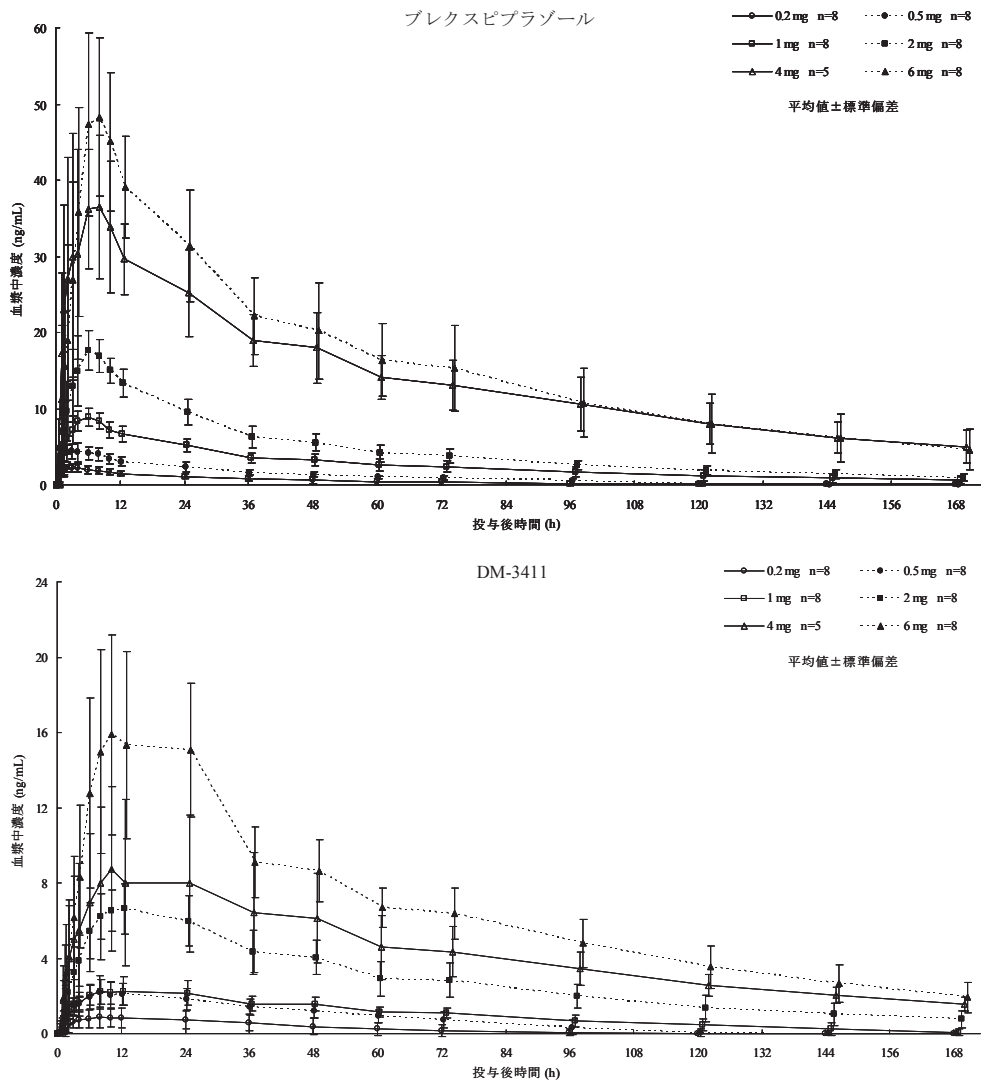


図 2.7.2.2-2 ブレクスピラゾール（上図）及び主要代謝物 DM-3411（下図）の血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）

注：定量下限未満の血漿中濃度は 0 ng/mL として計算した。

<資料番号 5.3.3.1-01：図 11.4-1, 11.4-3>

表 2.7.2.2-4 ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	ブレクスピプラゾール					
	0.2 mg (N = 8)	0.5 mg (N = 8)	1 mg (N = 8)	2 mg (N = 8)	4 mg (N = 5)	6 mg (N = 8)
C _{max} (ng/mL)	2.2976 (0.49142)	5.7614 (3.7362)	9.0920 (1.1515)	17.973 (2.4982)	37.288 (9.7669)	50.335 (11.812)
AUC _{168h} (ng·h/mL)	83.00 (46.79)	169.3 (42.55)	441.8 (108.2)	767.1 (141.9)	2346 (469.2)	2675 (767.7)
AUC _∞ (ng·h/mL)	112.8 (65.25)	202.1 (41.33)	514.1 (149.4)	850.9 (164.8)	2860 (725.2)	3080 (1029)
AUC _t (ng·h/mL)	78.65 (47.67)	161.4 (42.67)	438.6 (112.0)	766.4 (143.0)	2346 (469.2)	2675 (767.7)
t _{max} ^a (h)	3.00 (2.0-4.0)	3.00 (1.5-8.0)	6.00 (2.0-6.0)	6.00 (4.0-8.0)	6.00 (3.0-8.0)	7.00 (4.0-10.0)
t _{1/2,z} (h)	44.25 (23.24)	43.94 (7.011)	56.53 (16.86)	52.88 (16.19)	66.58 (17.81)	55.18 (11.77)
CL/F (L/h)	2.258 (1.091)	2.560 (0.4993)	2.109 (0.6625)	2.426 (0.4676)	1.488 (0.4435)	2.158 (0.7543)
V _z /F (L)	116.0 (19.02)	162.9 (44.69)	158.1 (19.59)	180.6 (46.82)	137.2 (27.22)	163.3 (35.22)
f _{e,168h} (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1052 (0.1005)	0.2002 (0.1179)	0.3635 (0.1618)
CL _r (L/h)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.002431 (0.002281)	0.003130 (0.002327)	0.008088 (0.005096)

注：定量下限未満の血漿中濃度は 0 ng/mL として計算した。

平均値（標準偏差）

^a：中央値（最小値-最大値）

<資料番号 5.3.3.1-01：表 11.4-1, 14.2-9 より作成>

表 2.7.2.2-5 主要代謝物 DM-3411 の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	ブレクスピプラゾール					
	0.2 mg (N = 8)	0.5 mg (N = 8)	1 mg (N = 8)	2 mg (N = 8)	4 mg (N = 5)	6 mg (N = 8)
C _{max} (ng/mL)	0.91433 (0.54472)	2.2898 (0.84080)	2.4106 (0.75252)	6.7300 (1.2667)	9.3180 (4.4600)	16.557 (4.9377)
AUC _{168h} (ng·h/mL)	41.29 (35.64)	120.2 (49.76)	165.5 (44.03)	466.5 (128.1)	715.2 (248.0)	1093 (191.2)
AUC _∞ (ng·h/mL)	103.5 ^a (28.61)	148.3 (47.84)	211.5 (51.63)	542.1 (154.6)	869.2 (272.2)	1262 (237.9)
AUC _t (ng·h/mL)	37.60 (33.81)	113.6 (49.38)	159.6 (45.49)	465.1 (130.6)	715.2 (248.0)	1093 (191.2)
t _{max} ^b (h)	10.00 ^c (3.0-12.0)	12.00 (1.5-24.0)	10.00 (8.0-24.0)	12.00 (8.0-12.0)	12.00 (10.0-24.0)	17.00 (8.0-24.0)
t _{1/2,z} (h)	66.26 ^a (31.73)	40.90 (7.598)	63.61 (28.67)	57.86 (17.03)	68.32 (9.970)	56.48 (13.60)
f _{e,168h} (%)	3.391 (2.287)	6.329 (3.504)	8.754 (3.799)	9.631 (2.132)	8.014 (2.350)	7.953 (1.777)
CL _r (L/h)	0.07088 (0.04743)	0.2434 (0.1609)	0.3716 (0.1597)	0.3965 ^d -	- ^e -	- ^e -

注：定量下限未満の血漿中濃度は 0 ng/mL として計算した。

平均値（標準偏差）

-：算出不可

^a：N = 5

^b：中央値（最小値-最大値）

^c：N = 7

^d：N = 2

^e：N = 0

<資料番号 5.3.3.1-01：表 11.4-2, 14.2-13 より作成>

表 2.7.2.2-6 ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータの用量比例性

		薬物動態パラメータ		
		C _{max}	AUC _{168h}	AUC _∞
回帰直線	切片 (α)	2.26	5.98	6.16
	傾き (β)	0.914	1.09	1.04
傾き (β) の 95%信頼区間	上限	0.9785	1.170	1.133
	下限	0.8495	1.004	0.9535

注：ln Y = α + β × ln X, X；用量, Y；薬物動態パラメータ値

<資料番号 5.3.3.1-01：表 11.4-4>

表 2.7.2.2-7 CYP2D6 遺伝子型別の用量補正したブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	CYP2D6 遺伝子型	
	EM 型 (N = 26)	IM 型 (N = 8)
	ブレクスピプラゾール	
C _{max} /D (ng/mL/mg)	10.187 (4.4905)	9.4489 (2.3404)
AUC _{168h} /D (ng·h/mL/mg)	361.7 (94.24)	587.3 (92.17)
AUC _∞ /D (ng·h/mL/mg)	428.6 (116.6)	721.9 (128.1)
t _{1/2,z} (h)	46.22 (13.92)	69.65 (12.65)
CL/F (L/h)	2.502 (0.6760)	1.428 (0.2647)
	DM-3411	
C _{max} /D (ng/mL/mg)	4.0495 (1.7160)	1.8538 (0.68917)
AUC _{168h} /D (ng·h/mL/mg)	229.3 (105.4)	152.6 (42.78)
AUC _∞ /D (ng·h/mL/mg)	316.1 (139.8) ^a	201.3 (51.57)
t _{1/2,z} (h)	54.58 (19.85) ^a	73.70 (22.38)

注：定量下限未満の血漿中濃度は 0 ng/mL として計算した。

平均値（標準偏差）

^a : N = 25

<資料番号 5.3.3.1-01 : 表 14.2-28, 14.2-32 より作成>

2.7.2.2.3.2 海外単回投与試験（331-07-201 Arm 1）【参考資料】

健康成人を対象として、ブレクスピプラゾール 0.2～30 mg 単回経口投与後の忍容性、安全性の検討を主目的、ブレクスピプラゾールの血漿中及び尿中薬物動態の検討を副次目的として、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験を実施した。ブレクスピプラゾール 0.2, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 20 及び 30 mg 又はプラセボを空腹時単回経口投与することとし、各用量（ステップ）での安全性を確認したうえで次の用量（ステップ）へ移行した。ブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の血漿中の薬物動態パラメータ、ブレクスピプラゾール及び各代謝物（DM-3411, OPC-3952, OPC-54050, OPC-34835, DM-3412, MOP-54522 及び SFO-34318）の尿中の薬物動態パラメータの記述統計量をそれぞれ算出した。

本試験ではブレクスピプラゾール 8 mg 投与時にステップアップの中止基準に該当する事象が認められたことより、次の用量（10 mg）へは移行しなかった（最大耐用量：6 mg）。

ブレクスピプラゾール 0.2～8 mg を単回投与したときのブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-3 に、薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2-8 及び表 2.7.2.2-9 に示した。ブレクスピプラゾール及び DM-3411 の C_{max}, AUC_t 及び AUC_∞ は用量に比例して増加した。ブレクスピプラゾールの累積尿中排泄率の平均値は投与量の 0.22% 以下であった。代謝物で累積尿中排泄率の平均値が高かったのは OPC-3952 及び DM-3411 で、それぞれブレクスピプラゾール投与量の 5.37% 以下及び 4.11% 以下であった。その他の代謝物の尿中排泄はいずれも 0.321% 以下であった。

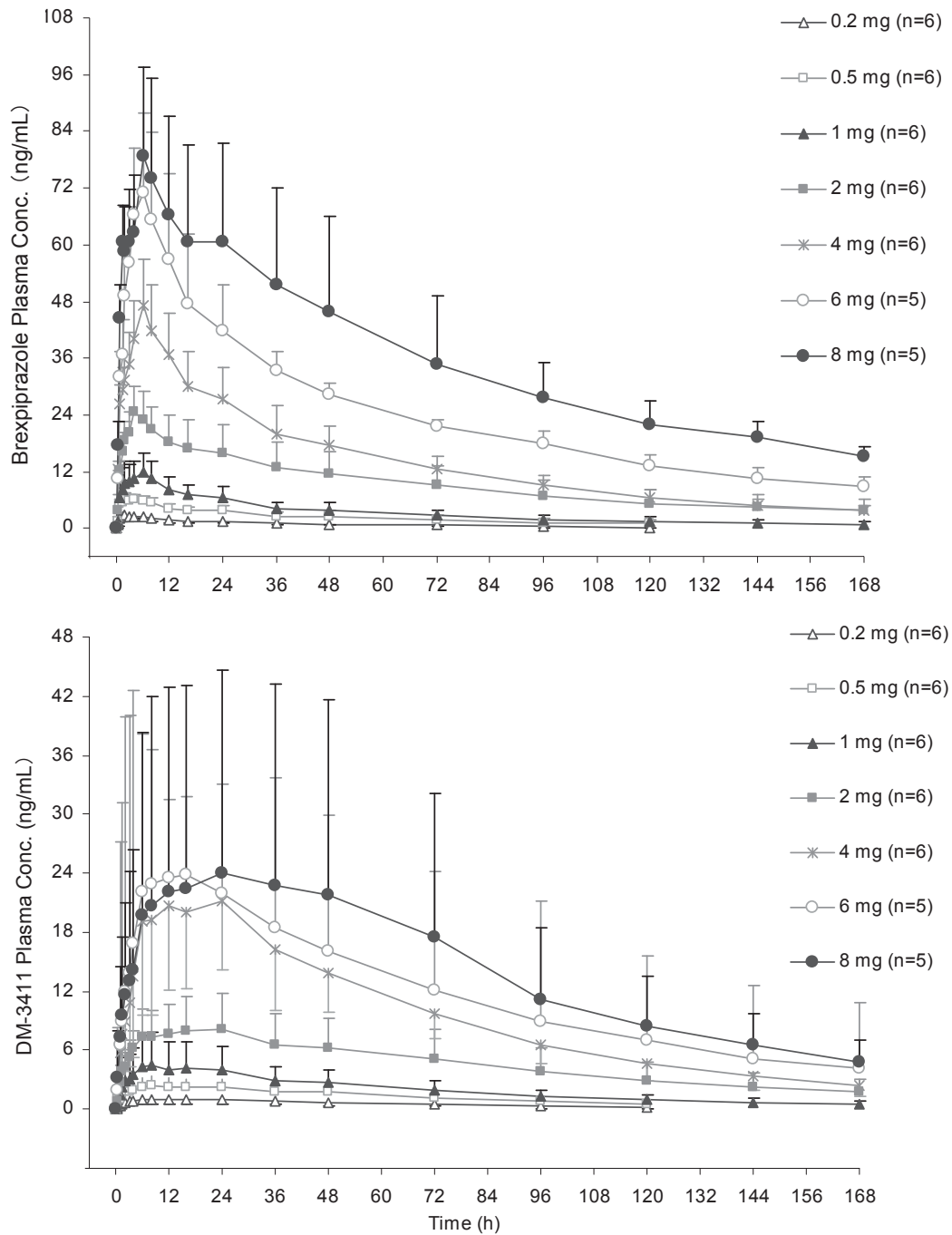


図 2.7.2.2-3 Brexipiprazole (0.2~8 mg) 単回投与後のBrexipiprazole (上段) 及び主要代謝物 DM-3411 (下段) の血漿中濃度推移 (平均値 ± 標準偏差)

注 : Brexipiprazole及びDM-3411の定量下限はいずれも0.300 ng/mL

<資料番号 5.3.3.1-02 : Figure 1.9.2.3.1.1-1, 1.9.2.3.1.1-2 より作成>

表 2.7.2.2-8 ブレクスピプラゾール 0.2~8 mg 単回投与後のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	0.2 mg (N = 6)	0.5 mg (N = 6)	1 mg (N = 6)	2 mg (N = 6)	4 mg (N = 6)	6 mg (N = 5)	8 mg (N = 5)
C _{max} (ng/mL)	2.84 (0.713)	6.58 (1.16)	12.1 (3.79)	24.6 (5.58)	47.3 (16.4)	72.7 (17.0)	93.0 (48.9)
t _{max} (h) ^a	2.00 2.00-4.00	2.06 1.50-4.00	6.00 2.10-6.27	4.00 4.00-6.10	6.00 4.00-6.03	4.00 2.12-6.00	6.00 1.50-12.0
AUC _t (ng·h/mL)	111 (42.1)	289 (114)	537 (177)	1550 (648)	2370 (1380)	4040 (1680)	5990 (2290)
AUC _∞ (ng·h/mL)	143 (56.5)	387 (239)	612 (222)	1940 (989)	2690 (1710)	5040 (2520)	7950 (3310)
t _{1/2} (h)	50.4 (13.2)	54.9 (20.9)	55.4 (14.0)	66.0 (16.2)	48.3 (15.8)	64.8 (25.1)	80.8 (31.7)
CL/F (mL/h)	1550 (496)	1580 (595)	1860 (796)	1280 (622)	1970 (1020)	1490 (796)	1190 (594)
CLr (mL/h)	0.00 (-)	0.162 (0.397)	0.590 (0.434)	2.11 (1.29)	1.23 (0.691)	2.08 (0.643)	2.56 (1.67)

平均値 (標準偏差), -: 設定なし又は算出不可

^a: 上段は中央値, 下段は最小値-最大値

<資料番号 5.3.3.1-02 : Table 1.9.2.3.1.2-1>

表 2.7.2.2-9 ブレクスピプラゾール 0.2~8 mg 単回投与後の主要代謝物 DM-3411 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	0.2 mg (N = 6)	0.5 mg (N = 6)	1 mg (N = 6)	2 mg (N = 6)	4 mg (N = 6)	6 mg (N = 5)	8 mg (N = 5)
C _{max} (ng/mL)	1.06 (0.484)	2.59 (1.03)	5.87 (3.33)	8.79 (3.40)	22.5 (8.94)	25.6 (17.0)	24.3 (20.6)
t _{max} (h) ^a	16.00 4.00-36.0	10.00 2.00-24.0	12.00 6.00-24.0	24.00 6.00-24.0	24.00 8.00-24.0	16.00 12.0-24.0	24.00 24.0-36.0
AUC _t (ng·h/mL)	72.7 (38.2)	168 (52.9)	324 (143)	773 (385)	1610 (456)	1990 (254)	2390 (1880)
AUC _∞ (ng·h/mL)	110 (44.4)	208 (61.3)	370 (147)	950 (489)	1790 (479)	2420 (167)	2900 (1870)
t _{1/2} (h)	66.5 (15.1)	49.1 (16.3)	55.6 (15.4)	63.8 (15.2)	48.6 (13.6)	63.2 (22.3)	77.5 (33.1)

平均値 (標準偏差)

^a: 上段は中央値, 下段は最小値-最大値

<資料番号 5.3.3.1-02 : Table 1.9.2.3.1.2-2>

2.7.2.2.3.3 マスバランス試験 (331-07-201 Arm 2) 【参考資料】

健康成人を対象として、ブレクスピプラゾールのマスバランスの検討を主目的に、¹⁴C-ブレクスピプラゾール (270 nCi 未満) を単回経口投与したときの安全性の検討を副次目的に、単施設、無作為化、非盲検試験を実施した。ブレクスピプラゾールのベンゾチオフェン環又はキノリノン

環を標識した ^{14}C -ブレクスピプラゾール (270 nCi 未満) 2 mg 水溶液を各 8 例に空腹時単回経口投与した。ブレクスピプラゾール及び代謝物 (DM-3411, OPC-3952, OPC-54050, OPC-34835, DM-3412, MOP-54522 及び SFO-34318) の血漿中及び尿中薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。また、糞中ブレクスピプラゾール含量も測定した。更に、全血中、血漿中、尿中及び糞中の総放射能を測定した。

^{14}C -ブレクスピプラゾール 2 mg 単回投与後のブレクスピプラゾール、主要代謝物 DM-3411 及び代謝物 DM-3412 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-10 に示した。また、血漿中総放射能の AUC、血漿中ブレクスピプラゾール及び代謝物の AUC 及びそれらの占める割合を表 2.7.2.2-11 に示した。血漿中放射能の多くはブレクスピプラゾール、DM-3411 及び DM-3412 であり、総放射能 AUC に対するこれら 3 化合物を合わせた放射能 AUC の割合は、ベンゾチオフェン環標識体で 77.4%、キノリノン環標識体で 82.7% であった。 ^{14}C -ブレクスピプラゾール 2 mg 単回投与 480 時間後までの尿中、糞中及びそれらの合計 (尿中 + 糞中) での総放射能並びにブレクスピプラゾール及び代謝物の放射能の累積排泄量と排泄率を表 2.7.2.2-12 に示した。総放射能の回収率は糞中で 46.0%、尿中で 24.6% であり、その合計は 71.1% であった。ブレクスピプラゾールの尿中及び糞中の回収率は、投与量のそれぞれ 0.143%、14.0% であった。また、被験者ごとのヘマトクリット値で補正した血漿中放射能に対する全血の総放射能の比 (1.086) を考慮すると、ブレクスピプラゾールは赤血球に選択的に結合しないと考えられた。更に、ブレクスピプラゾールは血漿中で高い蛋白結合率 (99.8%) を示した。血漿中代謝物のプロファイルを検討した結果、血漿中ブレクスピプラゾールの 5% を超える未知代謝物は認められなかった。

表 2.7.2.2-10 ^{14}C -ブレクスピプラゾール 2 mg (< 270 nCi) 単回投与後のブレクスピプラゾール、主要代謝物 DM-3411 及び代謝物 DM-3412 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ ^a	ブレクスピプラゾール (N = 16)	DM-3411 (N = 16)	DM-3412 (N = 16)
C_{\max} (ng/mL)	30.9 (5.84)	7.59 (2.31)	0.723 (0.520)
t_{\max} (h) ^b	2.02 (1.50-6.00)	8.00 (4.00-24.00)	72.00 (36.00-192.00)
AUC_t (ng·h/mL)	1580 (676)	552 (208)	101 (80.3)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	1660 ^c (856)	547 ^d (204)	258 ^e (122)
$t_{1/2}$ (h)	69.1 ^c (23.8)	35.7 ^d (10.1)	130 ^e (38.0)
CL/F (mL/h)	1550 ^c (937)	-	-

平均値 (標準偏差), -: 設定なし又は算出不可

^a: MOP-54522, OPC-34385 及び OPC-3952 はすべての時点で定量下限 (0.300 ng/mL) 未満であったため記載せず。

^b: 中央値 (最小値-最大値)

^c: N = 12

^d: N = 9

^e: N = 5

< 添付資料番号 5.3.3.1-02 : Table 2.9.2.3.2.2-1 >

表 2.7.2.2-11

¹⁴C-ブレクスピプラゾール 2 mg 単回投与後の血漿中総放射能の AUC 並びに血漿中ブレクスピプラゾール及び代謝物の AUC 及びその占める割合 (AUC_∞のモル換算値の比)

薬物動態パラメータ ^{a,b}	血漿中総放射能 (N = 8)	ブレクスピプラゾール (N = 8)	DM-3411 (N = 8)	DM-3412 (N = 8)	ブレクスピプラゾール及び代謝物の合計 (N = 8)
ベンゾチオフェン環標識 ¹⁴ C-ブレクスピプラゾール					
AUC _∞ (μMol·h) ^c	8.23 (3.54)	4.24 (1.39)	1.39 (0.358)	0.332 (0.311)	5.96 (1.45)
総放射能に対する割合 (%) ^b	-	54.8 (13.9)	18.3 (5.02)	4.16 (0.311)	77.4 (15.2)
キノリノン環標識 ¹⁴ C-ブレクスピプラゾール					
AUC _∞ (μMol·h) ^c	6.19 (2.67)	3.81 (2.42)	1.18 (0.527)	0.234 (0.211)	5.22 (2.57)
総放射能に対する割合 (%) ^b	-	58.8 (20.3)	20.2 (6.77)	3.26 (3.06)	82.7 (14.5)

平均値 (標準偏差), -: 設定なし又は算出不可

^a: MOP-54522, OPC-34385 及び OPC-3952 はすべての時点で定量下限 (0.300 ng/mL) 未満であったため記載せず

^b: 総放射能に対する割合 (%) は血漿中総放射能の AUC_∞ (μMol·h) に対するモル換算した各化合物の AUC_∞ (μMol·h) の割合として算出

^c: ブレクスピプラゾール, DM-3411 及び DM-3412 の分子量はそれぞれ 433.2, 449.2 及び 467.2

<添付資料番号 5.3.3.1-02 : Table 2.9.2.3.3.2-1>

表 2.7.2.2-12

¹⁴C-ブレクスピプラゾール 2 mg 単回投与 480 時間後までの総放射能並びにブレクスピプラゾール及び代謝物の放射能の累積排泄量と排泄率

薬物動態パラメータ	総放射能 (N = 16)	ブレクスピプラゾール (N = 16)	DM-3411 (N = 16)	DM-3412 (N = 16)	OPC-3953 (N = 16)
尿中 ^a					
Ae (μg-eq) ^b	492 (73.3)	2.85 (2.30)	136 (37/8)	21.7 (16.3)	80.6 (37.4)
fe (%) ^c	24.6 (3.66)	0.143 (0.115)	6.55 (1.82)	1.00 (0.756)	7.06 (3.27)
糞中					
Ae (μg-eq) ^b	921 (485) ^d	280 (143) ^d	-	-	-
fe (%) ^c	46.0 (24.2) ^d	14.0 (7.14) ^d	-	-	-
合計 (尿中 + 糞中)					
Ae (μg-eq) ^b	1423 (457) ^d	-	-	-	-
fe (%) ^c	71.1 (24.3) ^d	-	-	-	-

平均値 (標準偏差), -: 設定なし

^a: 代謝物 MOP-54522 及び OPC-34385 の尿中累積排泄量は定量下限 (0.600 ng/mL) 未満であったため記載せず

^b: Ae, 排泄量

^c: fe, 投与量に対する排泄率 (%)

^d: N = 12

<添付資料番号 5.3.3.1-02 : Table 2.9.2.3.5-1, 2.9.2.3.6-1, 2.9.2.3.7-1 より作成>

2.7.2.2.3.4 海外反復投与試験 (331-08-206) 【参考資料】

健康成人を対象として、ブレクスピプラゾール反復経口投与後のブレクスピプラゾール及び代謝物の定常状態での薬物動態並びに安全性を検討する目的で、単施設、非盲検試験 (Arm 1) , 単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照試験 (Arm 2) 及び単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増試験 (Arm 3) を実施した。Arm 1 では 1 日目にブレクスピプラゾール 0.5 mg 又は 1 mg を空腹時単回経口投与し、5 日目から 18 日目まで同一用量のブレクスピプラゾールを 1 日 1 回 14 日間空腹時反復経口投与した。Arm 2 ではブレクスピプラゾール 2, 3, 4, 5 又は 6 mg を 1 日目から 14 日目まで 1 日 1 回 14 日間空腹時反復経口投与することとし、各ステップでの安全性を確認したうえで次のステップへ移行した。Arm 3 ではブレクスピプラゾールの用量を漸増しながら 1 日 1 回空腹時反復経口投与し、固定用量である 3, 4, 5 又は 6 mg に達した後その用量を 1 日 1 回 14 日間空腹時反復経口投与することとし、各ステップでの安全性を確認したうえで次のステップへ移行した。

Arm 2 ではブレクスピプラゾール 3 mg 投与時にステップアップの中止基準に該当する事象が認められたことより、中止した (最大耐用量 : 2 mg)。Arm 3 では試験途中 (ブレクスピプラゾール 2 mg 投与時) で用量制限毒性が発現したため、治験依頼者は Arm 3 の治験を中止した。

ブレクスピプラゾール 0.5 mg, 1 mg, 2 mg 及び 3 mg の単回投与後又は 1 日 1 回 14 日間反復経口投与後、血漿中にブレクスピプラゾール、代謝物 DM-3411 及び DM-3412 が検出された。

ブレクスピプラゾール 0.5 mg 及び 1 mg 単回投与後及び 14 日間反復投与後のブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.2-4 及び図 2.7.2.2-5 に、ブレクスピプラゾール 2 mg 及び 3 mg の 14 日間反復投与 1 日目及び 14 日目のブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-6 に示した。ブレクスピプラゾール 0.5 mg 及び 1 mg 単回投与後及び反復投与後の血漿中ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-13 に、主要代謝物 DM-3411 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-14 に、ブレクスピプラゾール 2 mg 及び 3 mg の 14 日間反復経口投与の 1 日目及び 14 日目のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-15 に、主要代謝物 DM-3411 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-16 に示した。

ブレクスピプラゾール及び DM-3411 の C_{max} 及び AUC は、ブレクスピプラゾールの単回投与 (0.5 ~ 3 mg) 及び反復投与 (0.5 ~ 2 mg) 時に、用量比例的に増加した。反復投与 10 日目から 14 日目の投与前の血漿中ブレクスピプラゾール及び代謝物 DM-3411 濃度に基づくと、定常状態には反復投与 12 日以後に到達し、定常状態でのブレクスピプラゾールの C_{max} 及び AUC_{24h} の累積係数は 3.44 ~ 4.43 であった。定常状態で最も多く認められた代謝物は DM-3411 で、ブレクスピプラゾールの AUC_{24h} の 46.9% ~ 52.6% であった。主要な尿中排泄物は代謝物 OPC-3952 及び DM-3411 であり、累積尿中排泄率は最大 7.76% 及び 5.47% を占めた。ブレクスピプラゾールの累積尿中排泄率は 0.351% 以下、その他の代謝物では 0.57% 以下であった。

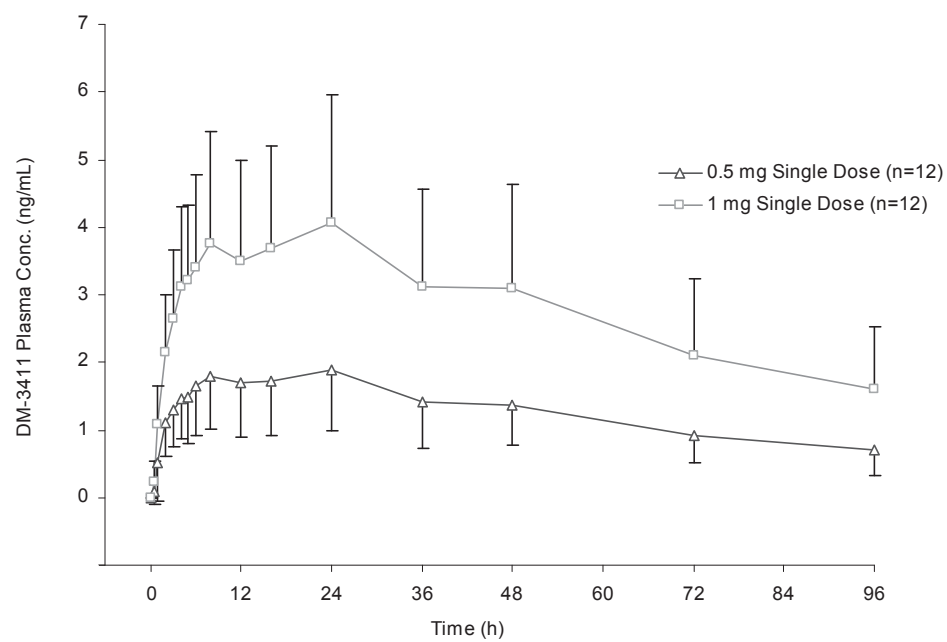
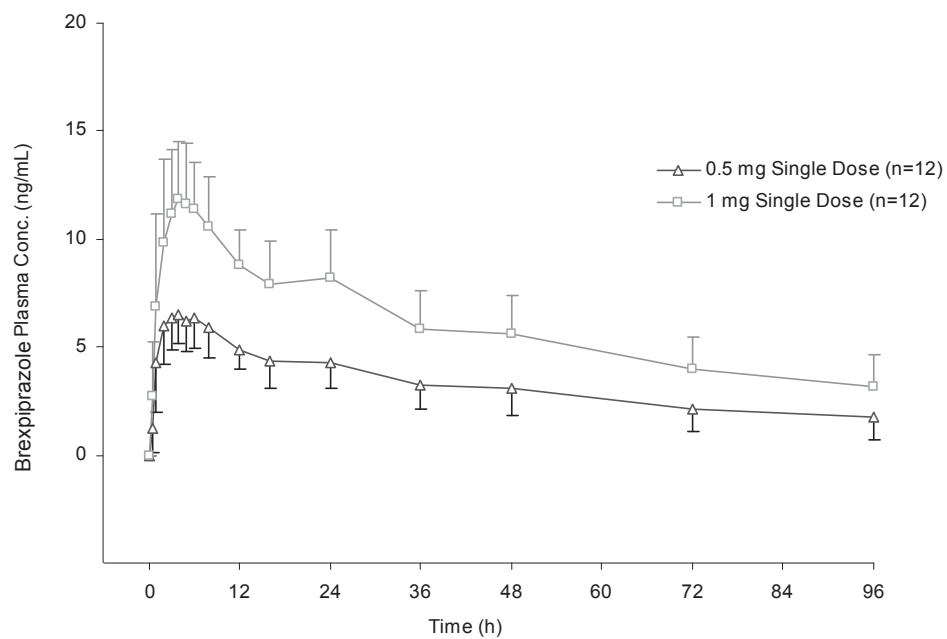


図 2.7.2.2-4 ブレクスピプラゾール 0.5 mg 及び 1 mg 単回投与後のブレクスピプラゾール（上図）及び主要代謝物 DM-3411（下図）の血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）

注：ブレクスピプラゾール及び DM-3411 の定量下限はいずれも 0.300 ng/mL
 <資料番号 5.3.3.1-03 : Figure .9.2.3.1-1, 9.2.3.1-2>

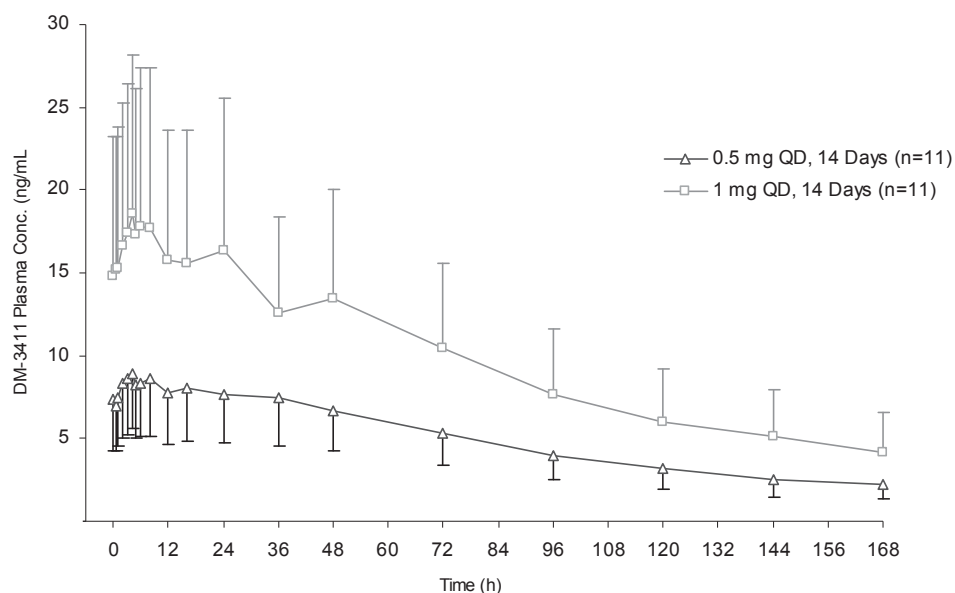
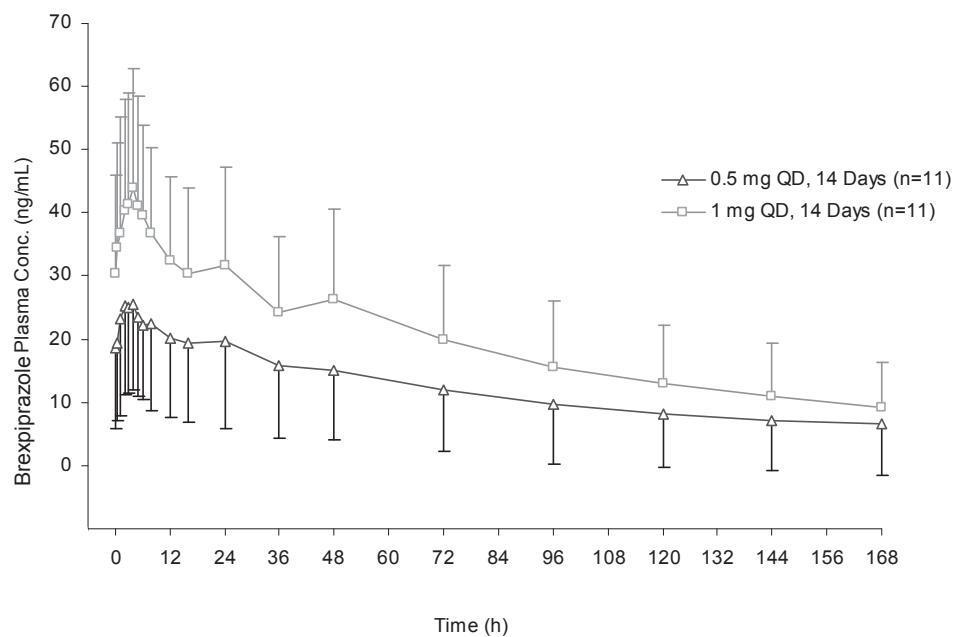


図 2.7.2.2-5 ブレクスピラゾール 0.5 mg 及び 1 mg 反復投与後のブレクスピラゾール（上図）及び主要代謝物 DM-3411（下図）の血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）

注：ブレクスピラゾール及び DM-3411 の定量下限はいずれも 0.300 ng/mL

<資料番号 5.3.3.1-03 : Figure 9.2.3.1-3, 9.2.3.1-4>

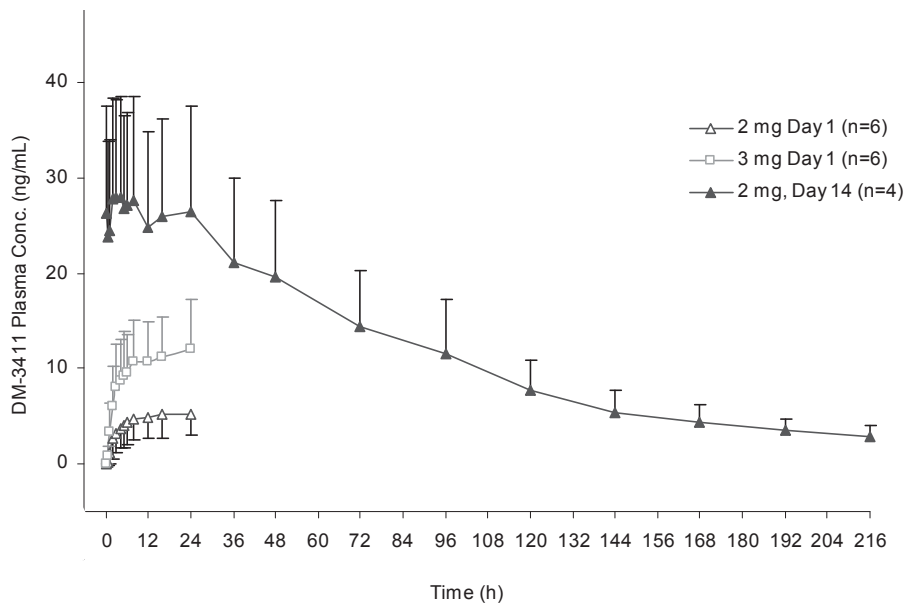
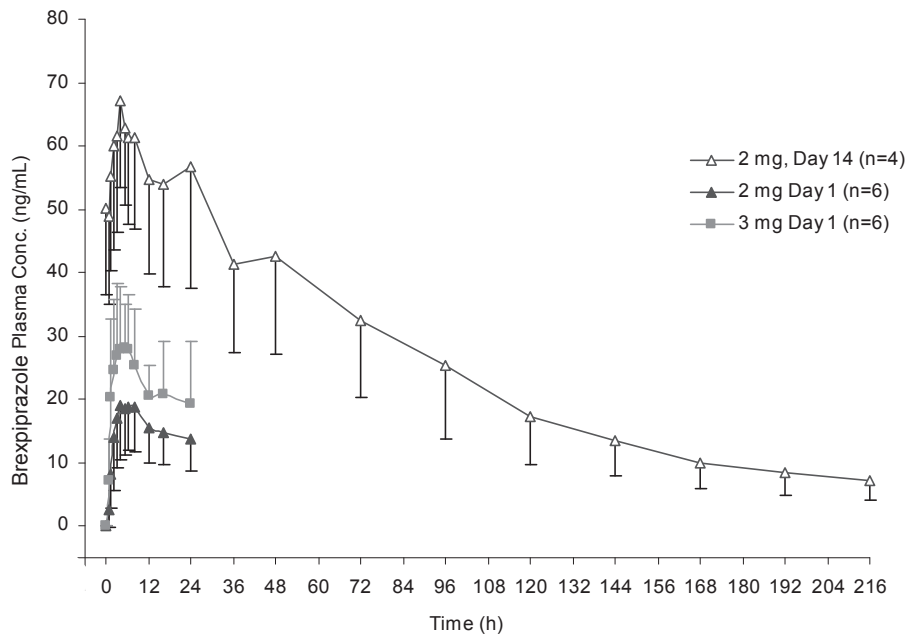


図 2.7.2.2-6 ブレクスピプラゾール 2 mg 及び 3 mg の 14 日間反復投与における初回及び 14 日後のブレクスピプラゾール (上図) 及び主要代謝物 DM-3411 (下図) の血漿中濃度推移 (平均値 ± 標準偏差)

注 : ブレクスピプラゾール及び DM-3411 の定量下限はいずれも 0.300 ng/mL

<資料番号 5.3.3.1-03 : Figure 9.2.3.2-1, 9.2.3.2-2>

表 2.7.2.2-13 ブレクスピプラゾール 0.5 mg 及び 1 mg 単回及び反復投与後のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	単回投与		反復投与	
	0.5 mg (N = 12)	1 mg (N = 12)	0.5 mg (N = 11)	1 mg (N = 11)
C _{max} (ng/mL)	6.85 (1.35)	12.6 (2.59)	27.9 (14.3)	44.7 (18.8)
t _{max} (h) ^a	4.00 (2.00-8.00)	4.00 (2.00-6.05)	4.00 (1.00-16.00)	4.00 (3.00-8.00)
AUC _t (ng·h/mL)	310 (99.6)	545 (186)	-	-
AUC _∞ (ng·h/mL)	414 ^b (148)	889 ^b (412)	-	-
AUC _{24h} (ng·h/mL)	119 (27.5)	215 (48.5)	506 (299)	827 (351)
t _{1/2} (h)	52.1 ^b (11.5)	60.9 ^b (21.2)	84.8 ^c (39.6)	73.6 ^c (20.1)
CL/F ^d (mL/h)	1380 ^b (554)	1370 ^b (622)	1220 (511)	1500 (666)
CL _r (mL/h)	1.94 (2.91)	6.48 (6.30)	3.56 (1.80)	6.06 (3.23)
R _{ac} (C _{max})	-	-	4.18 (1.94)	3.44 (1.21)
R _{ac} (AUC) ^e	-	-	4.33 (2.02)	3.68 (1.13)

平均値 (標準偏差)

- : 設定なし又は算出不可, R_{ac}(AUC) : AUCに基づく累積係数, R_{ac}(C_{max}) : C_{max}に基づく累積係数

^a : 中央値 (最小値-最大値)

^b : N = 11

^c : N = 10

^d : CL/F の算出は単回投与時では用量 / AUC_∞, 反復投与時では用量 / AUC_{24h}

^e : 累積係数 (R_{ac}) は単回及び反復投与後の AUC_{24h} の比

<資料番号 5.3.3.1-03 : Table 9.2.3.1-1>

表 2.7.2.2-14 ブレクスピプラゾール 0.5 mg 及び 1 mg 単回及び反復投与後の主要代謝物 DM-3411 の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	単回投与		反復投与	
	0.5 mg (N = 12)	1 mg (N = 12)	0.5 mg (N = 11)	1 mg (N = 11)
C _{max} (ng/mL)	1.94 (0.893)	4.28 (1.91)	9.75 (3.25)	19.4 (9.34)
t _{max} (h) ^a	16.0 (3.00-24.00)	24.0 (6.00-24.00)	6.00 (3.00-35.2)	4.00 (4.00-8.02)
AUC _t (ng·h/mL)	121 (54.0)	255 (130)	-	-
AUC _∞ (ng·h/mL)	201 ^b (69.6)	418 ^c (239)	-	-
AUC _{24h} (ng·h/mL)	38.3 (17.3)	80.7 (32.3)	191 (73.2)	395 (207)
t _{1/2} (h)	55.2 ^b (13.9)	59.4 ^c (21.9)	76.4 ^d (32.0)	85.0 (33.2)

平均値 (標準偏差)

- : 設定なし又は算出不可

^a : 中央値 (最小値-最大値)

^b : N = 10

^c : N = 11

^d : N = 9

<資料番号 5.3.3.1-03 : Table 9.2.3.1-2>

表 2.7.2.2-15 ブレクスピプラゾール 2 mg 及び 3 mg 反復投与における 1 日目及び 14 日目のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	1 日目		14 日目	
	2 mg (N = 6)	3 mg (N = 6)	2 mg (N = 4)	3 mg (1 名のみ完了)
C _{max} (ng/mL)	21.8 (7.70)	31.8 (7.81)	69.3 (15.3)	-
t _{max} (h) ^a	4.50 (4.00-8.00)	3.50 (1.00-8.00)	4.00 (4.00-24.00)	-
AUC _{24h} (ng·h/mL)	366 (130)	528 (179)	1377 (365)	-
t _{1/2} (h)	-	-	78.5 (13.3)	-
CL/F ^b (mL/h)	2120 (1230)	2320 (974)	1548 (489)	-
CL _r (mL/h)	1.88 (0.929)	2.66 (1.58)	2.97 (1.07)	-
R _{ac} (C _{max})	-	-	3.83 (0.90)	-
R _{ac} (AUC) ^c	-	-	4.43 (1.11)	-

平均値 (標準偏差)

- : 設定なし, 算出不可又は報告せず, R_{ac}(AUC) : AUC に基づく累積係数, R_{ac}(C_{max}) : C_{max} に基づく累積係数

注: 被験者 1 名のみ 3 mg 14 日間の反復投与を完了した。

^a : 中央値 (最小値-最大値)

^b : CL/F の算出は単回及び反復投与とも用量 / AUC_{24h}

^c : 累積係数 (R_{ac}) は単回及び反復投与後の AUC_{24h} の比

<資料番号 5.3.3.1-03 : Table 9.2.3.2-1>

表 2.7.2.2-16 ブレクスピプラゾール 2 mg 及び 3 mg 反復投与における 1 日目及び 14 日目の DM-3411 の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	1 日目		14 日目	
	2 mg (N = 6)	3 mg (N = 6)	2 mg (N = 4)	3 mg (1 名のみ完了)
C _{max} (ng/mL)	5.50 (2.34)	12.5 (5.07)	29.9 (11.4)	-
t _{max} (h) ^a	23.9 (12.00-23.9)	12.00 (5.00-24.00)	5.50 (3.00-24.00)	-
AUC _{24h} (ng·h/mL)	106 (49.3)	239 (96.1)	631 (244)	-
t _{1/2} (h)	-	-	76.2 (15.3)	-

平均値 (標準偏差)

- : 設定なし, 算出不可又は報告せず

注: 被験者 1 名のみ 3 mg 14 日間の反復投与を完了した。

^a : 中央値 (最小値-最大値)

<資料番号 5.3.3.1-03 : Table 9.2.3.2-2>

2.7.2.2.4 患者における薬物動態

2.7.2.2.4.1 統合失調症患者を対象とした国内反復投与試験（331-10-001）【評価資料】

統合失調症患者を対象として、ブレクスピプラゾール 1 mg, 4 mg 又は 6 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討する目的で、多施設共同、非盲検試験を実施した。ブレクスピプラゾール 1 mg, 4 mg 又は 6 mg を 1 日 1 回 14 日間食後に反復経口投与した。ブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した。また、ブレクスピプラゾール及び DM-3411 の蓄積性、更に、ブレクスピプラゾールの用量比例性を検討した。

ブレクスピプラゾール 1 mg, 4 mg 及び 6 mg 反復投与 1 日目及び 14 日目のブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.2-7 及び図 2.7.2.2-8 に、薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2-17 及び表 2.7.2.2-18 に示した。反復投与 1 日目及び 14 日目の C_{max} 及び AUC_{24h} の平均値は用量に比例して増加した。また、反復投与 14 日目のブレクスピプラゾールの用量比例性をパワーモデルで検討した結果、 C_{max} 及び AUC_{24h} に用量比例性が認められた（表 2.7.2.2-19）。反復投与 9 日目から 14 日目の血漿中ブレクスピプラゾールの C_{24h} の推移より、いずれの用量でも C_{24h} は反復投与 10 日目で定常状態に達し（図 2.7.2.2-9）、反復投与 14 日目のブレクスピプラゾールの AUC_{24h} 、 C_{max} 及び C_{24h} は約 2.5～5.5 倍に累積することが示された（表 2.7.2.2-20）。

CYP2D6 遺伝子型別（EM 及び IM）のブレクスピプラゾール及び DM-3411 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-21 に示した。反復投与 14 日目の EM 及び IM 群のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータでは、 C_{max}/D 、 AUC_{24h}/D は EM 群より IM 群の方が高かった。各遺伝子型での反復投与 9 日目から 14 日目のブレクスピプラゾールの C_{24h}/D の推移より、EM 及び IM の両群で、 C_{24h}/D は反復投与 10 日目で定常状態に達した（図 2.7.2.2-10）。反復投与 14 日目のブレクスピプラゾールに対する DM-3411 の AUC_{24h} の比（代謝比率）は EM 群に比較して IM 群で小さい値であった（表 2.7.2.2-22）。

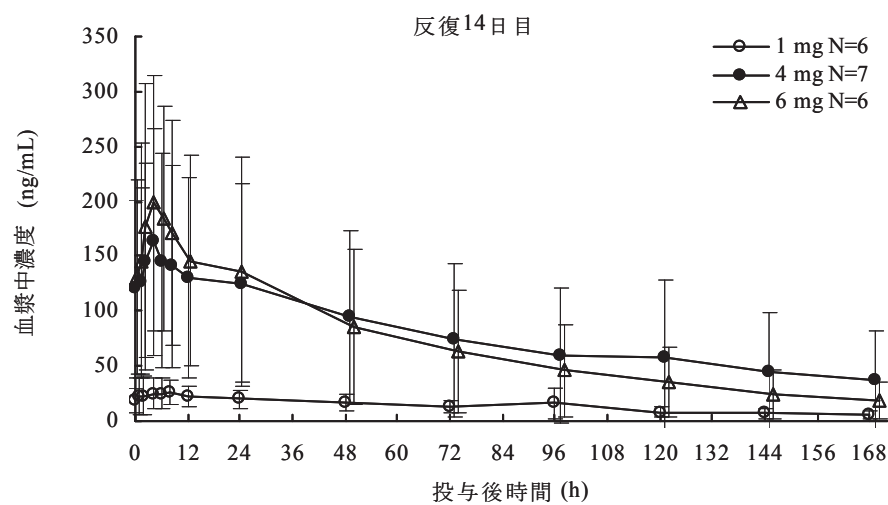
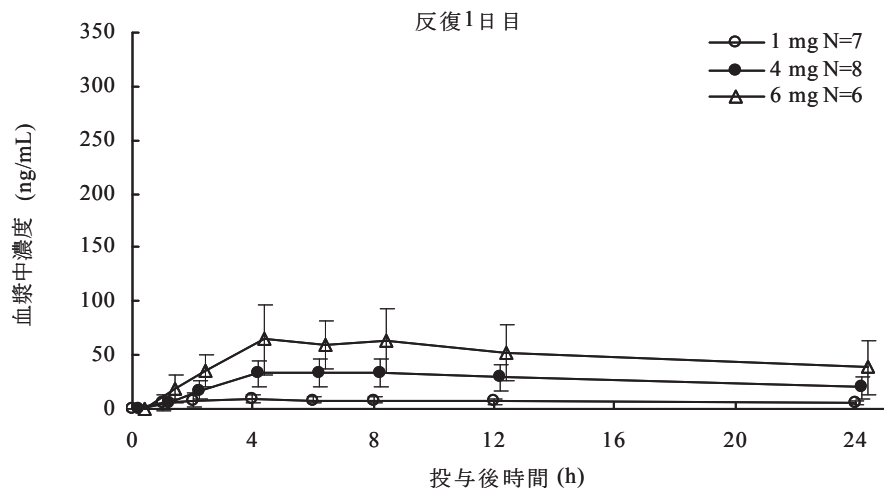


図 2.7.2.2-7 ブレクスピラゾールの血漿中濃度推移(平均値 ± 標準偏差)(上図: 反復投与1日目, 下図: 反復投与14日目)

注: 定量下限未満の血漿中薬物濃度は0 ng/mLとして計算した。

<資料番号 5.3.3.2-01: 図 11.4-1, 11.4-2>

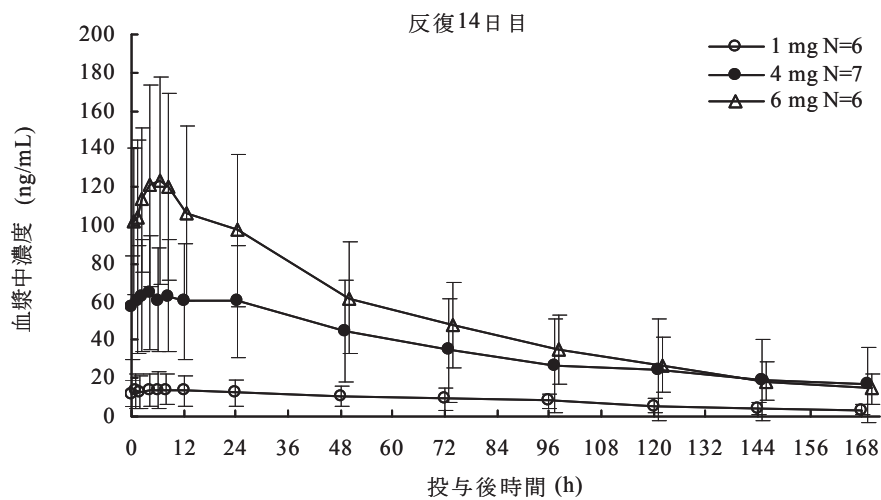
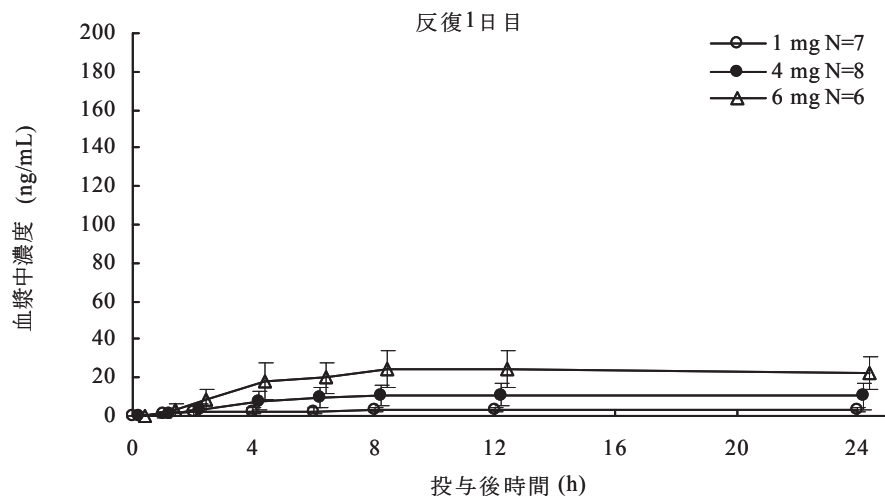


図 2.7.2.2-8 主要代謝物 DM-3411 の血漿中濃度推移 (平均値 ± 標準偏差) (上図: 反復投与 1 日目, 下図: 反復投与 14 日目)

注: 定量下限未満の血漿中薬物濃度は 0 ng/mL として計算した。

<資料番号 5.3.3.2-01: 図 11.4-4, 11.4-5>

表 2.7.2.2-17 ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ブレクスピプラゾール		
	1 mg (N = 7)	4 mg (N = 8)	6 mg (N = 6)
反復投与 1 日目			
C _{max} (ng/mL)	10.237 (4.9528)	37.031 (13.504)	69.933 (29.072)
C _{max} /D (ng/mL/mg)	10.237 (4.9528)	9.2591 (3.3777)	11.656 (4.8442)
AUC _{24h} (ng·h/mL)	159.5 (67.11)	601.4 (197.2)	1151 (551.0)
AUC _{24h} /D (ng·h/mL/mg)	159.5 (67.11)	150.3 (49.23)	191.8 (92.23)
t _{max} (h) ^a	4.10 (1.3-8.0)	6.00 (4.0-8.3)	4.05 (2.2-8.0)
反復投与 14 日目			
C _{max} (ng/mL)	29.303 (15.081) ^b	164.63 (101.96) ^c	205.98 (122.76)
C _{max} /D (ng/mL/mg)	29.303 (15.081) ^b	41.159 (25.488) ^c	34.332 (20.459)
AUC _{24h} (ng·h/mL)	537.0 (263.5) ^b	3238 (2184) ^c	3738 (2474)
AUC _{24h} /D (ng·h/mL/mg)	537.0 (263.5) ^b	809.0 (545.3) ^c	623.7 (413.5)
t _{max} (h) ^a	5.00 (2.0-7.9) ^b	4.00 (1.8-4.3) ^c	4.20 (2.0-8.0)
t _{1/2,z} (h)	91.85 (47.63) ^b	70.63 (26.90) ^c	51.88 (6.509)
CL/F (L/h)	2.169 (0.8206) ^b	1.964 (1.462) ^c	2.314 (1.410)
V _z /F (L)	307.8 (282.7) ^b	178.4 (122.8) ^c	175.7 (119.7)

平均値 (標準偏差)

注：定量下限未満の血漿中薬物濃度は 0 ng/mL として計算した。

^a : 中央値 (最小値-最大値)

^b : N = 6

^c : N = 7

<資料番号 5.3.3.2-01 : 表 11.4-1, 11.4-2 より作成>

表 2.7.2.2-18 主要代謝物 DM-3411 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ブレクスピプラゾール		
	1 mg (N = 7)	4 mg (N = 8)	6 mg (N = 6)
反復投与 1 日目			
C _{max} (ng/mL)	3.0406 (1.2984)	11.748 (6.7207)	25.802 (8.4195)
C _{max} /D (ng/mL/mg)	3.0406 (1.2984)	2.9371 (1.6801)	4.3002 (1.4032)
AUC _{24h} (ng·h/mL)	60.61 (28.92)	217.5 (125.4)	488.7 (185.3)
AUC _{24h} /D (ng·h/mL/mg)	60.61 (28.92)	54.35 (31.39)	81.50 (30.95)
t _{max} (h) ^a	12.00 (8.0-23.8)	11.70 (8.0-23.5)	10.10 (8.0-23.9)
反復投与 14 日目			
C _{max} (ng/mL)	15.320 (9.3159) ^b	66.910 (29.182) ^c	128.44 (51.701)
C _{max} /D (ng/mL/mg)	15.320 (9.3159) ^b	16.730 (7.2954) ^c	21.405 (8.6153)
AUC _{24h} (ng·h/mL)	318.9 (189.5) ^b	1467 (697.0) ^c	2605 (1056)
AUC _{24h} /D (ng·h/mL/mg)	318.9 (189.5) ^b	367.0 (175.1) ^c	434.0 (176.1)
t _{max} (h) ^a	5.95 (3.9-24.0) ^b	3.90 (1.0-23.9) ^c	5.95 (2.0-8.0)
t _{1/2,z} (h)	81.63 (28.67) ^b	95.27 (64.45) ^c	54.15 (8.516)

平均値 (標準偏差)

注：定量下限未満の血漿中薬物濃度は 0 ng/mL として計算した。

^a : 中央値 (最小値-最大値)

^b : N = 6

^c : N = 7

<資料番号 5.3.3.2-01 : 表 11.4-5, 11.4-6 より作成>

表 2.7.2.2-19 ブレクスピプラゾール薬物動態パラメータの用量比例性 (反復投与 14 日目)

		薬物動態パラメータ	
		C _{max}	AUC _{24h}
回帰直線	切片 (α)	3.31	6.24
	傾き (β)	1.09	1.07
傾き (β) の 95%信頼区間	上限	1.461	1.481
	下限	0.7187	0.6619

注：ln Y = α + β × ln X, X ; 用量, Y ; 薬物動態パラメータ値

<資料番号 5.3.3.2-01 : 表 11.4-4>

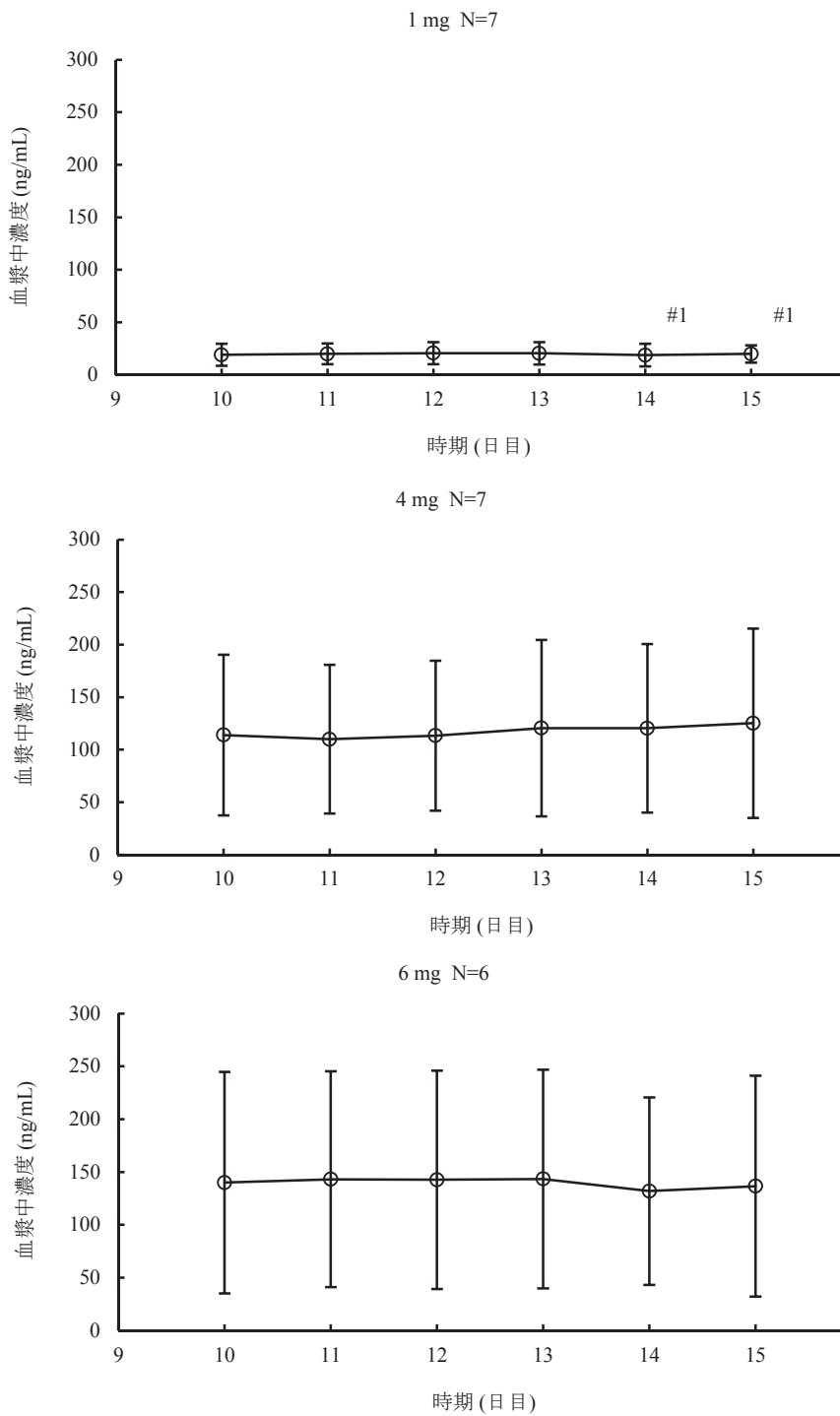


図 2.7.2.2-9 反復投与 9~14 日目のブレクスピラゾールの血漿中濃度の投与後 24 時間値 (C_{24h}) の推移 (平均値 \pm 標準偏差)

注：定量下限未満の血漿中薬物濃度は 0 ng/mL として計算した。

#1：N = 6

<資料番号 5.3.3.2-01：図 11.4-3>

表 2.7.2.2-20 反復投与 14 日目のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータの累積係数

累積係数	ブレクスピプラゾール					
	1 mg (N = 6)		4 mg (N = 7)		6 mg (N = 6)	
	平均値 (標準偏差)	中央値	平均値 (標準偏差)	中央値	平均値 (標準偏差)	中央値
予測累積係数	6.047 (2.868)	4.675	4.774 (1.613)	4.730	3.645 (0.3917)	3.780
R _{14,ac} (AUC _{24h})	3.128 (0.7122,)	3.400	5.211 (2.773)	5.480	3.100 (1.186)	2.505
R _{14,ac} (C _{max})	2.675 (0.6205)	2.745	4.414 (2.193)	4.520	2.815 (0.9491)	2.455
R _{14,ac} (C _{24h})	3.295 (0.8737)	3.430	8.743 (11.65)	5.540	3.387 (1.348)	2.805

注：定量下限未満の血漿中薬物濃度は 0 ng/mL として計算した。

<資料番号 5.3.3.2-01：表 11.4-3>

表 2.7.2.2-21 CYP2D6 遺伝子型別の用量補正したブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	CYP2D6 遺伝子型	
	EM 型 (N = 15)	IM 型 (N = 6)
ブレクスピプラゾール		
反復投与 1 日目		
C _{max} /D (ng/mL/mg)	9.1989 (4.1231)	12.947 (3.6299)
AUC _{24h} /D (ng·h/mL/mg)	145.8 (59.59)	213.7 (68.35)
反復投与 14 日目		
C _{max} /D (ng/mL/mg)	26.016 (11.671) ^a	55.285 (22.082)
AUC _{24h} /D (ng·h/mL/mg)	462.2 (211.1) ^a	1103 (451.2)
t _{1/2,z} (h)	62.87 (23.50) ^a	89.92 (47.05)
CL/F (L/h)	2.551 (1.075) ^a	1.247 (1.065)
DM-3411		
反復投与 1 日目		
C _{max} /D (ng/mL/mg)	3.7817 (1.5656)	2.3095 (0.84430)
AUC _{24h} /D (ng·h/mL/mg)	73.53 (31.28)	40.87 (14.81)
反復投与 14 日目		
C _{max} /D (ng/mL/mg)	17.715 (8.3674) ^a	17.861 (9.0221)
AUC _{24h} /D (ng·h/mL/mg)	365.8 (170.0) ^a	388.6 (204.8)
t _{1/2,z} (h)	65.65 (36.37) ^a	104.7 (50.69)

平均値 (標準偏差)

注：定量下限未満の血漿中薬物濃度は 0 ng/mL として計算した。

^a : N = 13

<資料番号 5.3.3.2-01：表 14.3-26, 14.3-27, 14.3-28, 14.3-29 より作成>

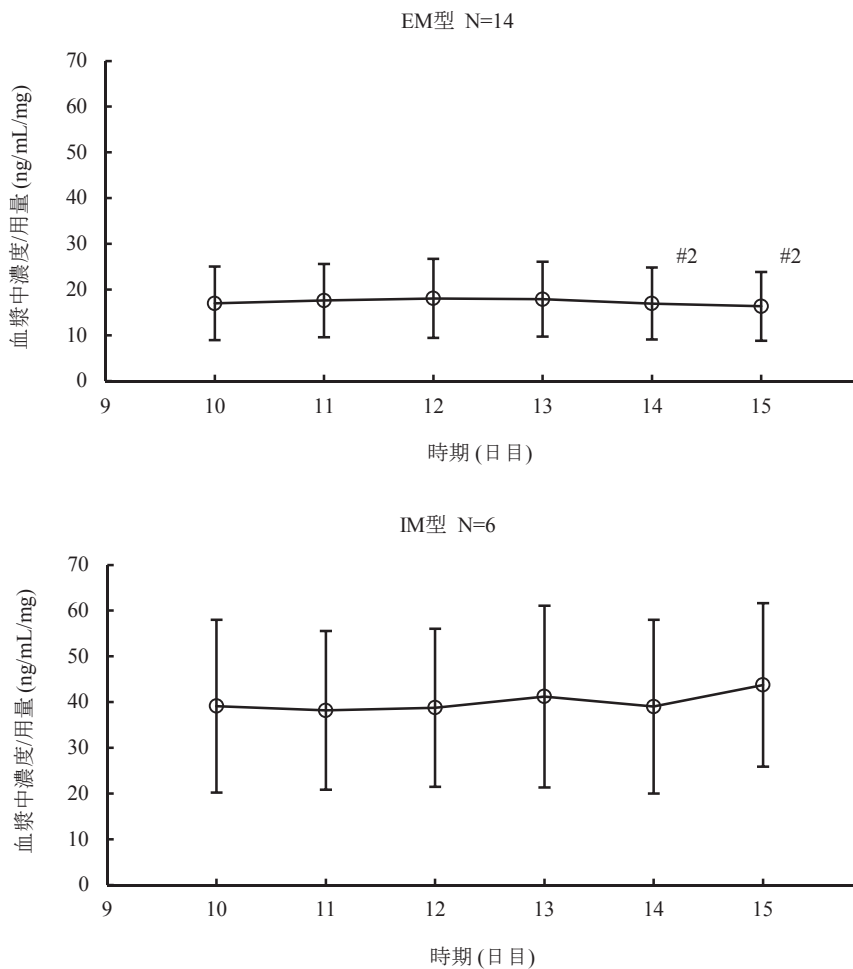


図 2.7.2.2-10 反復投与 9～14 日目のブレクスピプラゾールの血漿中濃度の投与後 24 時間値 (C_{24h}) の遺伝子別推移 (平均値 \pm 標準偏差) (上図: EM 型, 下図: IM 型)

注: 定量下限未満の血漿中薬物濃度は 0 ng/mL として計算した。

#2: N = 13

<資料番号 5.3.3.2-01: 図 14.3-44 より抜粋>

表 2.7.2.2-22 CYP2D6 遺伝子型別のブレクスピプラゾールに対する主要代謝物 DM-3411 の AUC_{24h} の比 (代謝比率) (反復投与 14 日目)

	CYP2D6 遺伝子型	
	EM 型 (N = 13)	IM 型 (N = 6)
代謝比率 (AUC_{24h})	0.800 (0.255)	0.337 (0.0922)

平均値 (標準偏差)

注: 定量下限未満の血漿中薬物濃度は 0 ng/mL として計算した。

<資料番号 5.3.3.2-01: 表 14.3-31 より抜粋>

2.7.2.2.4.2 統合失調症患者又は統合失調感情障害患者を対象とした海外反復投与試験 (331-08-205) 【参考資料】

統合失調症患者又は統合失調感情障害患者を対象として、ブレクスピプラゾール反復経口投与時の忍容性及び安全性の検討を主目的に、ブレクスピプラゾール反復投与時の血漿中ブレクスピプラゾール及び代謝物の薬物動態の検討並びに患者の症状の安定化に関する予備評価を副次目的に、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験を実施した。ブレクスピプラゾール 2, 4, 6, 8, 10 又は 12 mg を試験用量に、ブレクスピプラゾール 1 mg を対照用量に比率 3 : 1 の無作為化にて、1 日 1 回 14 日間反復経口投与することとし、投与を最大耐用量到達時又は最終用量が終了するまで続けることとした。1 日目及び 14 目のブレクスピプラゾール及び代謝物の薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。

本試験では治験実施計画書どおり 12 mg の 14 日間反復投与が完了できたことより、最大耐用量は確認できなかった。

ブレクスピプラゾール 1~12 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの 1 日目及び 14 日目のブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.2-11 及び図 2.7.2.2-12 に、薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2-23 及び表 2.7.2.2-24 に示した。

ブレクスピプラゾール及び DM-3411 の C_{max} 及び AUC は、反復投与 14 日目、投与量に比例して増加した。定常状態での $t_{1/2,z}$ の平均値はブレクスピプラゾールが 95.4 時間、DM-3411 が 89.3 時間であり、 t_{max} の中央値はブレクスピプラゾールが 3 時間、DM-3411 が 8 時間であった。ブレクスピプラゾールの血漿中濃度は 10 日目に定常状態に到達し、14 日目の累積係数は 1.55~4.12 であった。

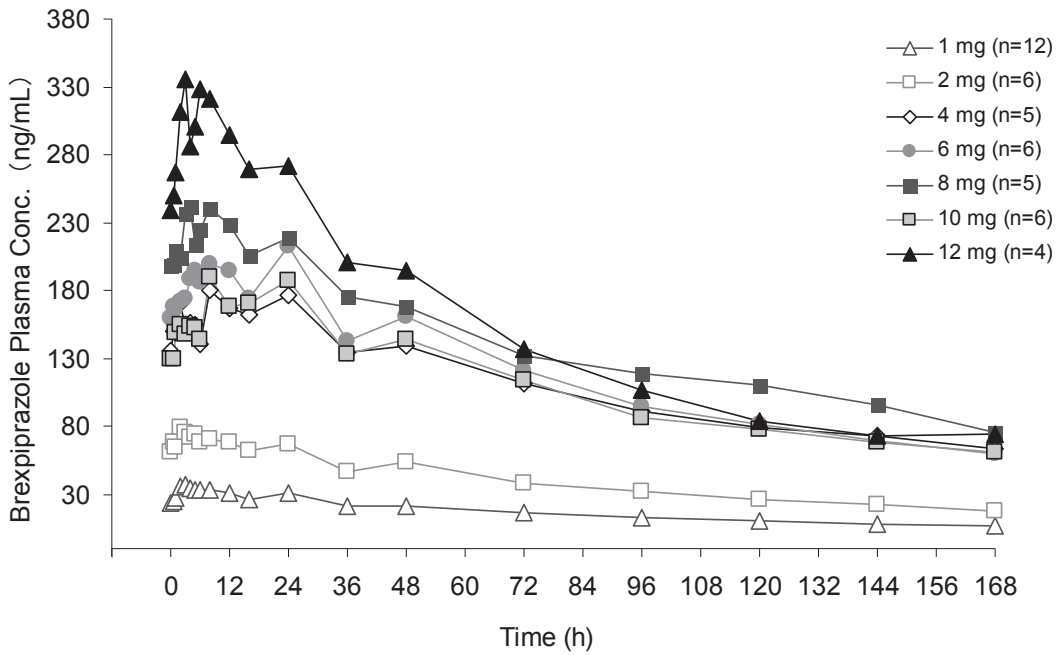
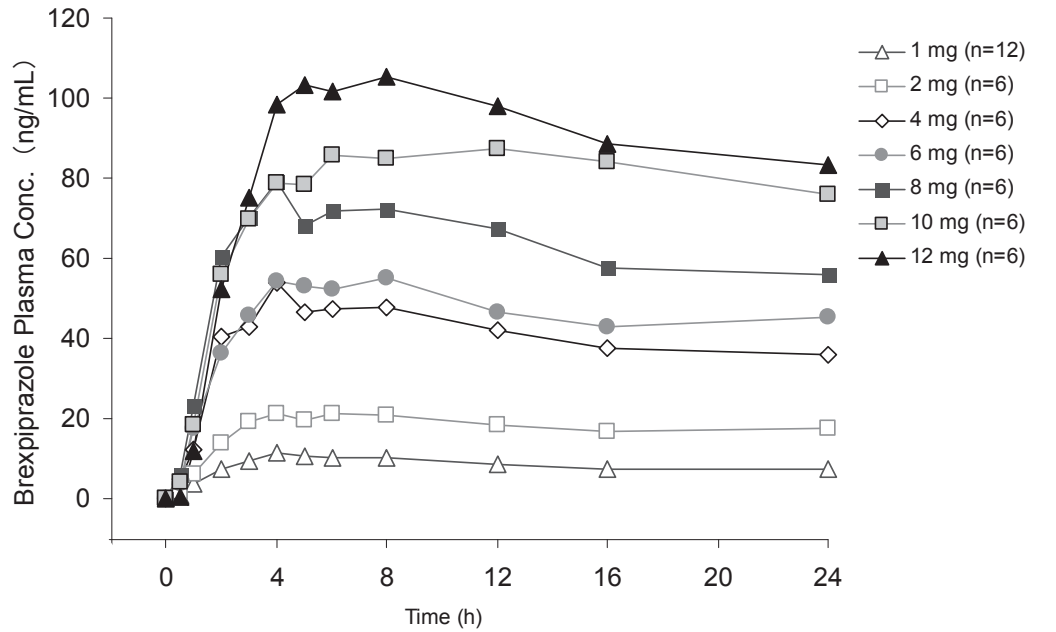


図 2.7.2.2-11 統合失調症患者又は統合失調感情障害患者におけるブレクスピプラゾール 1~12 mg 反復投与時のブレクスピプラゾールの血漿中濃度推移（平均値）（上図：1 日目，下図：14 日目）

注：ブレクスピプラゾールの定量下限は 0.300 ng/mL。

<資料番号 5.3.3.2-02：Figure 9.2.3.1-1, 9.2.3.1-2 より作成>

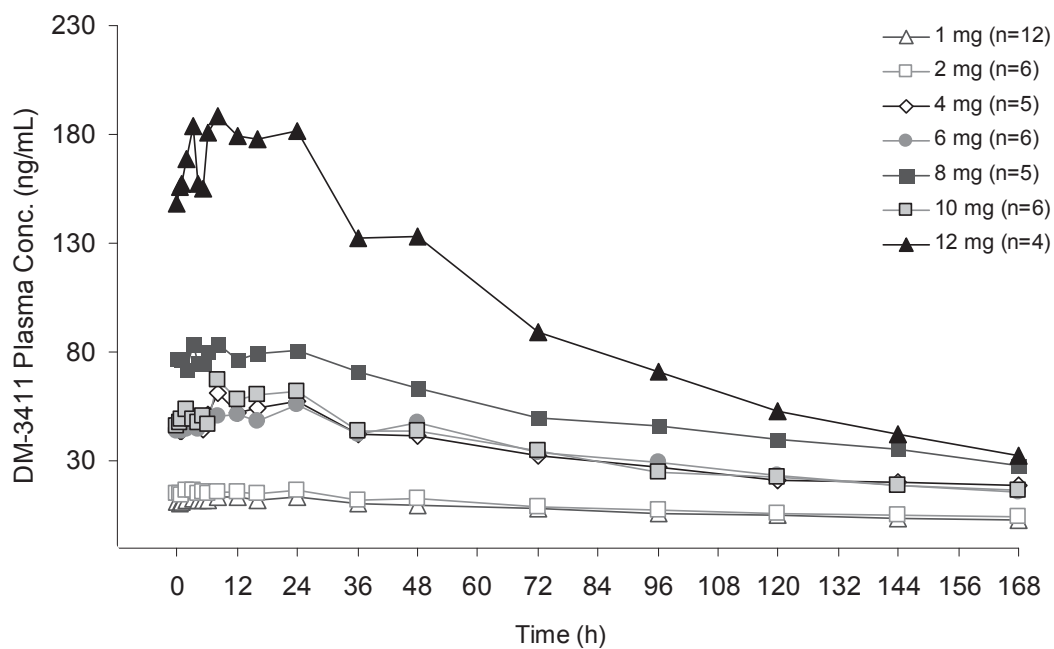
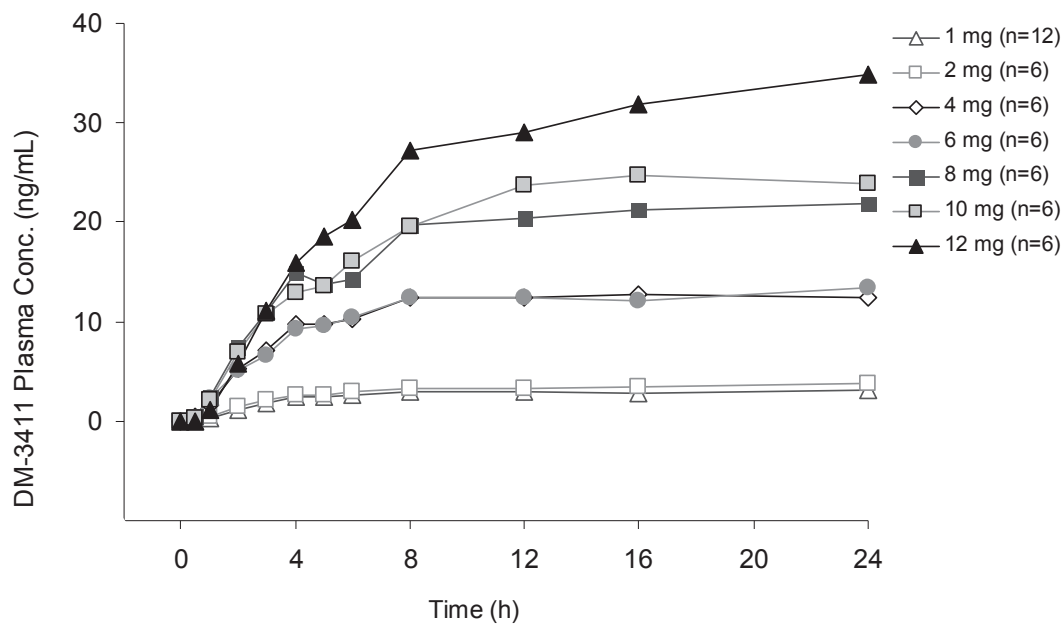


図 2.7.2.2-12 統合失調症患者又は統合失調感情障害患者におけるブレクスピプラゾール 1~12 mg 反復投与時の主要代謝物 DM-3411 の血漿中濃度推移（平均値）（上図：1 日目，下図：14 日目）

注：DM-3411 の定量下限は 0.300 ng/mL。

<資料番号 5.3.3.2-02：Figure 9.2.3.2-1, 9.2.3.2-2>

表 2.7.2.2-23 統合失調症患者又は統合失調感情障害患者におけるブレクスピプラゾール 1~12 mg 1日1回反復投与後のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータ

1 日目							
薬物動態パラメータ	1 mg (N = 12)	2 mg (N = 6)	4 mg (N = 6)	6 mg (N = 6)	8 mg (N = 6)	10 mg (N = 6)	12 mg (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	11.9 (3.9)	23.1 (5.28)	55.1 (12.4)	64.0 (14.1)	86.3 (15.3)	98.5 (43.0)	115 (23.2)
t_{max} (h) ^a	4.64 2.25-8.25	4.50 2.25-8.00	4.12 3.00-5.00	6.00 2.25-8.00	5.12 2.00-12.27	7.00 3.00-16.00	7.00 4.00-12.00
AUC_{24h} (ng·h/mL)	191 (58.4)	416 (97.9)	943 (281)	1070 (217)	1450 (226)	1830 (876)	2050 (397)
14 日目							
薬物動態パラメータ	1 mg (N = 12)	2 mg (N = 6)	4 mg (N = 5)	6 mg (N = 6)	8 mg (N = 5)	10 mg (N = 6)	12 mg (N = 4)
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	39.2 (26.0)	81.2 (28.3)	199 (134)	228 (93.9)	276 (80.7)	200 (185)	382 (30.3)
$C_{ss,min}$ (ng/mL)	21.2 (10.9)	56.8 (23.0)	112 (75.3)	143 (52.3)	171 (59.7)	112 (93.1)	205 (51.7)
$t_{ss,max}$ (h) ^a	3.00 0.50-8.00	2.00 2.00-3.00	8.00 3.00-23.95	14.48 3.00-23.95	4.30 0.50-12.00	7.50 0.00-23.95	3.00 2.00-6.00
AUC_{24h} (ng·h/mL)	728 (493)	1620 (594)	3950 (2860)	4530 (1910)	5280 (1790)	4040 (3890)	6950 (797)
$t_{1/2,z}$ (h)	81.14 (32.56)	104.72 (25.49)	86.93 ^b (14.50)	95.97 (37.08)	106.83 ^c (10.96)	104.78 (44.20)	100.22 (32.02)
CL_{ss}/F ^d (mL/h)	2110 (1650)	1390 (517)	1390 (730)	1620 (876)	1800 (1050)	10700 (17700)	1740 (215)
$R_{ac}(C_{max})$ ^e	3.56 (2.73)	3.45 (0.55)	3.34 (1.28)	3.56 (1.36)	3.23 (1.20)	1.88 (1.41)	3.53 (0.43)
$R_{ac}(AUC)$ ^e	4.07 (3.39)	3.68 (0.82)	3.45 (1.59)	4.12 (1.27)	3.72 (1.58)	1.55 (1.17)	3.66 (0.58)

平均値 (標準偏差)

^a : 上段は中央値, 下段は最小値-最大値

^b : N = 3

^c : N = 4

^d : 14 日目の CL_{ss}/F は用量/ AUC_{24h}

^e : 累積比 (R_{ac}) は 1 日目に対する 14 日目の C_{max} 又は AUC_{24h} の比

<資料番号 5.3.3.2-02 : Table 9.2.3.1-1>

表 2.7.2.2-24 統合失調症患者又は統合失調感情障害患者におけるブレクスピ
ラゾール 1~12 mg 1 日 1 回反復投与後の主要代謝物 DM-3411 の
薬物動態パラメータ

1 日目							
薬物動態 パラメータ	1 mg (N = 12)	2 mg (N = 6)	4 mg (N = 6)	6 mg (N = 6)	8 mg (N = 6)	10 mg (N = 6)	12 mg (N = 6)
C _{max} (ng/mL)	3.32 (1.75)	3.96 (1.47)	13.4 (5.06)	13.8 (4.35)	23.3 (14.5)	26.7 (13.7)	34.8 (23.1)
t _{max} (h) ^a	18.10 4.27-23.95	23.92 5.00-23.95	10.26 4.00-23.95	23.92 4.00-23.95	14.14 5.00-23.95	16.00 12.00-23.95	23.95 23.92-23.95
AUC _{24h} (ng·h/mL)	61.5 (31.5)	71.9 (27.3)	261 (104)	259 (85.4)	424 (260)	465 (223)	607 (375)
14 日目							
薬物動態 パラメータ	1 mg (N = 12)	2 mg (N = 6)	4 mg (N = 5)	6 mg (N = 6)	8 mg (N = 5)	10 mg (N = 6)	12 mg (N = 4)
C _{ss,max} (ng/mL)	15.2 (8.76)	17.3 (2.92)	64.3 (28.4)	57.6 (16.3)	103 (25.9)	71.1 (68.2)	209 (89.9)
t _{ss,max} (h) ^a	6.00 0.00-24.00	3.00 0.50-24.00	8.00 3.00-23.95	23.95 8.00-24.00	8.00 0.50-24.00	8.00 2.00-23.95	4.00 2.00-16.00
AUC _{24h} (ng·h/mL)	299 (170)	374 (65.7)	1280 (508)	1190 (381)	1900 (463)	1390 (1390)	4240 (1730)
t _{1/2,z} (h)	72.00 (22.85)	127.05 (24.70)	55.03 ^b -	85.24 ^c (34.51)	87.37 ^d (13.92)	99.02 (39.70)	88.91 (49.93)

平均値 (標準偏差)

- : 設定なし又は算出不可

^a : 上段は中央値, 下段は最小値-最大値

^b : N = 2

^c : N = 5

^d : N = 3

<資料番号 5.3.3.2-02 : Table 9.2.3.2-1>

2.7.2.2.5 薬物動態における内因性要因の影響

2.7.2.2.5.1 年齢及び性別のブレクスピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響 (331-10-244)

【参考資料】

健康な非高齢男女（18～45歳）及び高齢男女（65歳以上）を対象として、ブレクスピプラゾールを単回投与したときの忍容性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、多施設共同、非盲検試験を実施した。ブレクスピプラゾール2mgは空腹時単回経口投与した。ブレクスピプラゾール及び主要代謝物DM-3411の血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した。ブレクスピプラゾールの C_{max} 、 AUC_t 及び AUC_{∞} の対数値を用いて分散分析を行い、それぞれの幾何平均値の比（年齢別の女性／男性及び性別の高齢者／非高齢者）の90%信頼区間が0.5～2.0の範囲にあるとき、比較した群間に差がないことが検証されたとした。

血漿中ブレクスピプラゾール及び主要代謝物DM-3411の薬物動態パラメータを表2.7.2.2-25及び表2.7.2.2-26に示した。高齢者と非高齢者では血漿中ブレクスピプラゾール薬物動態パラメータは類似しており、 C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比及び90%信頼区間はいずれも0.5～2.0で同等と検証された（表2.7.2.2-27）。女性と男性では、ブレクスピプラゾールの C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比及び90%信頼区間は0.5～2.0の範囲内であり、 AUC_{∞} ではわずかに上限を超えたが、ほぼ0.5～2.0の範囲内であったことから、女性と男性の薬物動態は類似していると判断した。また、ブレクスピプラゾール薬物動態パラメータのうち、血漿中 C_{max} 及び AUC の平均値は、男性に比べて女性は約50%高値であった。これは、 $t_{1/2,z}$ の平均値及び体重補正した CL/F の平均値が男女間で同等であったことより、男女間の体重の違いに関係があると考えられた。

表 2.7.2.2-25 非高齢男女及び高齢男女におけるブレクスピプラゾール 2 mg 単回経口投与後のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	非高齢者（18～45歳）		高齢者（65歳以上）	
	男性 (N = 12)	女性 (N = 12)	男性 (N = 12)	女性 (N = 12)
C_{max} (ng/mL)	23.6 (5.96)	34.6 (11.4)	19.3 (4.82)	29.2 (6.04)
t_{max} (h) ^a	4.00 (2.27-8.05)	4.00 (1.07-6.03)	3.54 (2.00-8.00)	3.00 (1.02-6.00)
AUC_t (ng·h/mL)	1250 (540)	1680 (568)	1290 (436)	1810 (756)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	1300 (706) ^b	1830 (759) ^b	1290 (430) ^c	2010 (774) ^d
$t_{1/2,z}$ (h)	65.9 (23.6) ^b	69.0 (21.7) ^b	80.4 (13.1) ^c	82.3 (19.6) ^d
CL/F (mL/h/kg)	22.4 (9.32) ^b	19.9 (8.64) ^b	20.4 (5.36) ^c	17.2 (8.96) ^d

平均値（標準偏差）

^a：中央値（最小値-最大値）

^b：N = 10

^c：N = 7

^d：N = 9

<資料番号 5.3.3.3-01 : Table 9.2.3.2.1-1>

表 2.7.2.2-26 非高齢男女及び高齢男女におけるブレクスピプラゾール 2 mg 単回経口投与後の主要代謝物 DM-3411 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	非高齢者 (18~45 歳)		高齢者 (65 歳以上)	
	男性 (N = 12)	女性 (N = 12)	男性 (N = 12)	女性 (N = 12)
C _{max} (ng/mL)	8.19 (2.62)	11.5 (6.67)	7.09 (3.22)	10.0 (5.63)
t _{max} (h) ^a	8.02 (6.00-24.00)	8.00 (6.00-24.00)	7.00 (2.00-24.00)	6.14 (2.00-24.00)
AUC _t (ng·h/mL)	631 (214)	846 (416)	627 (297)	846 (464)
AUC _∞ (ng·h/mL)	689 (245) ^b	985 (450) ^c	974 (322) ^d	1100 (455) ^d
t _{1/2,z} (h)	67.3 (27.2) ^b	57.0 (12.6) ^c	82.9 (22.1) ^d	67.4 (20.2) ^d

平均値 (標準偏差)

^a : 中央値 (最小値-最大値)

^b : N = 10

^c : N = 11

^d : N = 7

<資料番号 5.3.3.3-01 : Table 9.2.3.2.2-1>

表 2.7.2.2-27 非高齢男女及び高齢者男女におけるブレクスピプラゾール 2 mg 単回経口投与後のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び 90%信頼区間

比較対象		薬物動態 パラメータ	幾何平均値 の比	90%信頼区間
女性 vs. 男性	非高齢者 (18~45 歳)	C _{max}	1.418	1.167-1.724
		AUC _t	1.387	1.064-1.806
		AUC _∞	1.463	1.069-2.001
	高齢者 (65 歳以上)	C _{max}	1.528	1.258-1.857
		AUC _t	1.381	1.060-1.799
		AUC _∞	1.535	1.078-2.186
高齢者 (65 歳以上) vs. 非高齢者 (18~45 歳)	男性	C _{max}	0.817	0.672-0.993
		AUC _t	1.063	0.816-1.385
		AUC _∞	1.048	0.742-1.480
	女性	C _{max}	0.880	0.724-1.070
		AUC _t	1.059	0.813-1.380
		AUC _∞	1.100	0.797-1.518

<資料番号 5.3.3.3-01 : Table 9.2.3.3.1-1>

2.7.2.2.5.2 肝機能障害患者における薬物動態試験 (331-09-225) 【参考資料】

肝機能正常被験者及び肝機能障害被験者を対象として、肝機能正常被験者と種々の程度の肝機能障害被験者におけるブレクスピプラゾールの薬物動態を検討する目的で、多施設共同、非盲検、並行群間比較試験を実施した。ブレクスピプラゾール 2 mg を空腹時単回経口投与し、ブレクスピプラゾールの代謝及び消失に及ぼす肝障害の影響を肝障害の程度 (Child-Pugh 分類の A, B 及び C に該当する軽度、中等度及び高度) ごとに肝機能正常被験者と比較した。遊離型ブレクスピプラゾールの C_{max} (C_{max,u})、AUC_t (AUC_{t,u}) 及び AUC_∞ (AUC_{∞,u}) の対数値を用いて分散分析を行

い、それぞれの幾何平均値の比の 90%信頼区間が 0.5～2.0 の範囲内にあるとき、ブレクスピプラゾールの薬物動態に肝機能障害は影響を及ぼさないことが検証されたとした。

肝障害（軽度、中等度及び高度）被験者及び肝機能正常被験者にブレクスピプラゾール 2 mg を単回経口投与後の血漿中遊離型ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-28 に、血漿中ブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-29 に、遊離型ブレクスピプラゾールの $C_{max,u}$ 、 $AUC_{t,u}$ 及び $AUC_{\infty,u}$ の幾何平均値の比、並びにそれらの 90%信頼区間を表 2.7.2.2-30 に示した。

遊離型ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータのうち、高度肝障害被験者の $C_{max,u}$ は肝機能正常被験者に比べて低値であったが、 $AUC_{t,u}$ 及び $AUC_{\infty,u}$ は肝機能正常被験者と類似していた。また、肝障害の程度と薬物動態パラメータとの間には明らかな傾向は認められなかった。

表 2.7.2.2-28 肝障害被験者（軽度、中等度及び高度）及び肝機能正常被験者におけるブレクスピプラゾール 2 mg 単回経口投与後の遊離型ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	軽度 ^a		中等度 ^a		高度 ^a	
	肝障害 (N = 8)	肝機能正常 (N = 8)	肝障害 (N = 8)	肝機能正常 (N = 8)	肝障害 (N = 6)	肝機能正常 (N = 6)
$C_{max,u}$ (ng/mL)	0.104 (0.0259)	0.114 (0.0270)	0.0648 (0.0143)	0.0779 (0.0224)	0.0392 (0.0105)	0.0760 (0.0258)
t_{max}^b (h)	3.50 (1.00-5.00)	3.50 (2.00-5.00)	4.50 (3.00-24.0)	4.50 (1.00-6.00)	5.00 (4.00-24.0)	5.00 (2.00-6.00)
$AUC_{t,u}$ (ng·h/mL)	5.95 (2.58)	4.87 (1.78)	5.41 (1.37)	4.28 (1.95)	3.27 (0.933)	3.63 (1.54)
$AUC_{\infty,u}$ (ng·h/mL)	8.59 (5.29) ^c	5.85 (3.11) ^d	8.50 (2.17) ^c	5.62 (3.13) ^c	3.49 (0.848) ^e	3.36 (0.871) ^f
$t_{1/2,z}$ (h)	103 (51.1) ^c	64.7 (24.6) ^d	116 (25.8) ^c	64.2 (26.2) ^c	81.8 (17.1) ^e	51.4 (8.21) ^f
CL_u/F (mL/h/kg)	5674 (7165) ^c	5730 (2944) ^d	3115 (494) ^c	6768 (5833) ^c	6598 (1182) ^e	7697 (2635) ^f

平均値（標準偏差）

^a：軽度；Child-Pugh 分類 A，中等度；Child-Pugh 分類 B，高度；Child-Pugh 分類 C

^b：中央値（最小値-最大値）

^c：N = 7

^d：N = 6

^e：N = 3

^f：N = 5

<資料番号 5.3.3.3-02：Table 9.2.3.2.1-1>

表 2.7.2.2-29 肝障害被験者（軽度，中等度及び高度）及び肝機能正常被験者におけるブレクスピプラゾール 2 mg 単回経口投与後のブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	軽度 ^a		中等度 ^a		高度 ^a	
	肝障害 (N = 8)	肝機能正常 (N = 8)	肝障害 (N = 8)	肝機能正常 (N = 8)	肝障害 (N = 6)	肝機能正常 (N = 6)
ブレクスピプラゾール						
C _{max} (ng/mL)	22.9 (7.60)	26.7 (9.09)	14.6 (4.63)	19.3 (4.98)	7.65 (2.69)	17.7 (7.38)
t _{max} ^b (h)	3.50 (1.00-5.00)	3.50 (2.00-5.00)	4.50 (3.00-24.0)	4.50 (1.00-6.00)	5.00 (4.00-24.0)	5.00 (2.00-6.00)
AUC _t (ng·h/mL)	1271 (569)	1145 (539)	1213 (405)	1048 (422)	622 (163)	817 (306)
AUC _∞ (ng·h/mL)	1827 (1103) ^c	1393 (881) ^d	1960 (579) ^c	1345 (697) ^c	831 (234) ^e	788 (230) ^f
t _{1/2,z} (h)	103 (51.1) ^c	64.7 (24.6) ^d	116 (25.8) ^c	64.2 (26.2) ^c	81.8 (17.1) ^e	51.4 (8.21) ^f
CL/F (mL/h/kg)	24.5 (28.2) ^c	25.4 (12.3) ^d	13.8 (2.72) ^c	26.0 (19.2) ^d	28.2 (6.70) ^e	34.2 (16.3) ^f
CL _r (mL/h/kg)	0.0468 (0.0353)	0.0263 (0.0244)	0.0360 (0.0286)	0.0422 (0.0383)	0.0402 (0.0872)	0.0193 (0.0203)
DM-3411						
C _{max} (ng/mL)	6.49 (5.13)	10.5 (4.26)	3.19 (1.56)	7.25 (4.83)	2.15 (0.880)	7.13 (3.73)
t _{max} ^b (h)	5.00 (2.00-24.0)	6.00 (5.00-24.0)	5.00 (2.00-24.0)	7.00 (2.00-24.0)	4.50 (3.00-24.0)	6.00 (5.00-16.0)
AUC _t (ng·h/mL)	380 (195)	683 (246)	284 (164)	486 (263)	151 (51.4)	479 (226)
AUC _∞ (ng·h/mL)	489 (210) ^f	692 (259) ^d	382 (262) ^d	530 (211) ^d	187 (67.2) ^g	329 (167) ^e
t _{1/2,z} (h)	78.8 (37.6) ^f	59.7 (15.7) ^d	87.2 (45.7) ^d	62.0 (26.4) ^d	84.6 (12.0) ^g	56.1 (8.25) ^e
CL _r (mL/h/kg)	2.67 (1.31)	1.83 (0.828)	3.96 (2.32)	1.90 (0.568)	4.08 (1.68)	2.33 (1.01)

平均値（標準偏差）

^a：軽度；Child-Pugh 分類 A，中等度；Child-Pugh 分類 B，高度；Child-Pugh 分類 C

^b：中央値（最小値-最大値）

^c：N = 7

^d：N = 6

^e：N = 3

^f：N = 5

^g：N = 4

<資料番号 5.3.3.3-02：Table 9.2.3.2.2-1，9.2.3.2.3-1 より作成>

表 2.7.2.2-30 肝障害被験者（軽度，中等度及び高度）及び肝機能正常被験者におけるブレクスピプラゾール 2 mg 単回経口投与後の遊離型ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び 90%信頼区間

比較対象	薬物動態パラメータ	幾何平均値の比	90%信頼区間
肝障害（軽度） vs. 肝機能正常	$C_{max,u}$	0.904	0.707-1.156
	$AUC_{t,u}$	1.166	0.776-1.751
	$AUC_{\infty,u}$	1.255	0.702-2.244
肝障害（中等度） vs. 肝機能正常	$C_{max,u}$	0.850	0.665-1.087
	$AUC_{t,u}$	1.375	0.915-2.066
	$AUC_{\infty,u}$	1.727	0.977-3.052
肝障害（高度） vs. 肝機能正常	$C_{max,u}$	0.531	0.399-0.705
	$AUC_{t,u}$	0.929	0.581-1.488
	$AUC_{\infty,u}$	1.041	0.506-2.142
肝障害 vs. 肝機能正常	$C_{max,u}$	0.764	0.649-0.901
	$AUC_{t,u}$	1.164	0.916-1.479
	$AUC_{\infty,u}$	1.371	0.976-1.927

<資料番号 5.3.3.3-02 : Table 9.2.3.3.1-1>

2.7.2.2.5.3 腎機能障害患者における薬物動態試験（331-09-226）【参考資料】

腎機能正常被験者及び高度腎障害被験者を対象として、腎障害がブレクスピプラゾール 3 mg 単回経口投与後のブレクスピプラゾール薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、多施設共同、非盲検、並行群間比較試験を実施した。ブレクスピプラゾール 3 mg を空腹時単回経口投与し、腎機能正常被験者と高度腎障害被験者の遊離型ブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の薬物動態を比較した。遊離型ブレクスピプラゾールの C_{max} ($C_{max,u}$)、 AUC_t ($AUC_{t,u}$) 及び AUC_{∞} ($AUC_{\infty,u}$) の対数値を用いて分散分析を行い、それぞれの幾何平均値の比の 90%信頼区間が 0.5～2.0 の範囲内にあるとき、ブレクスピプラゾールの薬物動態に腎障害は影響を及ぼさないことが検証されたとした。

高度腎障害被験者及び腎機能正常被験者にブレクスピプラゾール 3 mg を単回経口投与後の遊離型ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-31 に、ブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-32 に、遊離型ブレクスピプラゾールの $C_{max,u}$ 、 $AUC_{t,u}$ 及び $AUC_{\infty,u}$ の幾何平均値の比、並びにそれらの 90%信頼区間を表 2.7.2.2-33 に示した。腎機能正常被験者に比べて高度腎障害被験者の遊離型ブレクスピプラゾール曝露量は全体的に高く ($AUC_{t,u}$ 及び $AUC_{\infty,u}$ の幾何平均値の比がそれぞれ 1.477 及び 1.723)、高度腎障害被験者でのブレクスピプラゾールのクリアランスは低かった。しかし、遊離型ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータ ($C_{max,u}$ 、 $AUC_{t,u}$ 及び $AUC_{\infty,u}$) の幾何平均値の比及び 90%信頼区間は、 $AUC_{\infty,u}$ の上限がわずかに 0.5～2.0 の範囲を超えていた以外は、いずれも 0.5～2.0 の範囲内であった。ブレクスピプラゾールの最終相の消失半減期は腎機能正常被験者に比較して腎障害被験者で少し長かったが、 $C_{max,u}$ は両群で同等であった。ブレクスピプラゾールの遊離型分率は両群で類似しており、高度の腎障害はブレクスピプラゾールの遊離型分率に影響を及ぼさなかった。

表 2.7.2.2-31 高度腎障害被験者及び腎機能正常被験者におけるブレクスピプラゾール 3 mg 単回経口投与後の遊離型ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	高度腎障害被験者 (N = 10)	腎機能正常被験者 (N = 9)
C _{max,u} (ng/mL)	0.198 (0.0702)	0.195 (0.0662)
AUC _{t,u} (ng·h/mL)	13.3 (6.26)	8.17 (1.37)
AUC _{∞,u} (ng·h/mL)	18.0 (8.72) ^a	9.58 (2.26) ^a
CL _u /F (mL/h/kg)	0.0686 (0.0336) ^a	0.110 (0.0493) ^a
f _u (%)	0.492 (0.0346)	0.476 (0.0525)
f _{e,u} (%)	0.690 (0.516) ^b	0.189 (0.179)

平均値 (標準偏差)

^a : N = 7

^b : N = 9

<資料番号 5.3.3.3-03 : Table 9.2.3.2.1-1 より抜粋>

表 2.7.2.2-32 高度腎障害被験者及び腎機能正常被験者におけるブレクスピプラゾール 3 mg 単回経口投与後のブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	高度腎障害被験者 (N = 10)	腎機能正常被験者 (N = 9)
ブレクスピプラゾール		
C _{max} (ng/mL)	41.1 (16.5)	41.0 (13.2)
t _{max} (h) ^a	4.00 (2.00-8.00)	4.00 (1.00-8.00)
AUC _t (ng·h/mL)	2750 (1370)	1720 (269)
AUC _∞ (ng·h/mL)	3800 (1970) ^b	2050 (510) ^b
CL/F (mL/h/kg)	14.2 (6.46) ^b	23.0 (8.05) ^b
t _{1/2,z} (h)	87.4 (28.9) ^b	71.7 (23.8) ^b
CL _r (mL/h/kg)	0.118 (0.0766) ^c	0.0439 (0.0359)
DM-3411		
C _{max} (ng/mL)	19.8 (12.3)	18.2 (6.24)
t _{max} (h) ^a	30.0 (3.00-144)	12.0 (8.00-24.0)
AUC _t (ng·h/mL)	2080 (1230)	1410 (423)
AUC _∞ (ng·h/mL)	-	1730 (566) ^b
t _{1/2,z} (h)	-	74.9 (38.5) ^b
CL _r (mL/h/kg)	0.683 (0.471) ^c	1.38 (0.883)
f _{e,u} (%)	2.55 (1.19) ^c	3.91 (1.66)

平均値 (標準偏差)

- : 設定なし又は算出不可

^a : 中央値 (最小値-最大値)

^b : N = 7

^c : N = 9

<資料番号 5.3.3.3-03 : Table 9.2.3.2.1-1, 9.2.3.2.2-1 より作成>

表 2.7.2.2-33 高度腎障害被験者及び腎機能正常被験者におけるブレクスピプラゾール 3 mg 単回経口投与後の遊離型ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び 90%信頼区間

比較対象	薬物動態パラメータ	幾何平均値の比	90%信頼区間
高度腎障害被験者 vs. 腎機能正常被験者	$C_{max,u}$	1.011	0.765-1.335
	$AUC_{t,u}$	1.477	1.123-1.942
	$AUC_{\infty,u}$	1.723	1.261-2.354

<資料番号 5.3.3.3-03 : Table 9.2.3.3.1-1 より作成>

2.7.2.2.6 薬物動態における外因性要因の影響

2.7.2.2.6.1 上昇胃内 pH のブレクスピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響 (331-10-240)

【参考資料】

健康成人を対象として、オメプラゾールによる胃内 pH の上昇がブレクスピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、単施設、非盲検、2期の試験を実施した。1日目、ブレクスピプラゾール 4 mg を空腹時単回経口投与し、13日目～17日目の朝にオメプラゾール 40 mg を反復経口投与後、17日目のオメプラゾール投与 2 時間後にブレクスピプラゾール 4 mg を空腹時単回経口投与した。ブレクスピプラゾールの C_{max} 、 AUC_t 及び AUC_{∞} の対数値を用いて分散分析を行い、薬物動態パラメータの幾何平均値の比（オメプラゾール併用時 / ブレクスピプラゾール単独投与時）及び 90%信頼区間が 0.5～2.0 の範囲内にあるとき、胃内 pH の上昇がブレクスピプラゾールの薬物動態に影響しないことが検証されたとした。

ブレクスピプラゾール単独投与時及びブレクスピプラゾールとオメプラゾール併用時のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-34 に示し、 C_{max} 、 AUC_t 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比及び 90%信頼区間を表 2.7.2.2-35 に示した。ブレクスピプラゾールとオメプラゾール併用時の C_{max} 、 AUC_t 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比及び 90%信頼区間が 0.5～2.0 の範囲内にあったことより、オメプラゾールとブレクスピプラゾールの併用はブレクスピプラゾールの吸収速度や吸収の程度に影響しないことが認められ、ブレクスピプラゾールの薬物動態が胃内 pH の上昇の影響を受けないことが検証された。

表 2.7.2.2-34 ブレクスピプラゾール4 mg単独投与時又はオメプラゾール40 mg併用時のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ブレクスピプラゾール単独 (N = 15)	ブレクスピプラゾールと オメプラゾール併用 (N = 15)
C _{max} (ng/mL)	53.1 (20.0)	50.8 (17.9)
t _{max} (h) ^a	6.00 (2.00-8.00)	5.00 (3.00-8.00)
AUC _t (ng·h/mL)	3380 (1760)	4030 (1990)
AUC _∞ (ng·h/mL)	3710 (3150) ^b	4970 (2970) ^b
t _{1/2,z} (h)	78.1 (22.0) ^b	76.3 (25.8) ^b
CL/F (mL/h/kg)	18.3 (9.98) ^b	14.2 (7.64) ^b

平均値 (標準偏差)

^a : 中央値 (最大値-最小値)

^b : N = 14

<資料番号 5.3.3.4-01 : Table 9.2.3.2.1-1>

表 2.7.2.2-35 ブレクスピプラゾール4 mg単独投与時又はオメプラゾール40 mgとの併用時のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び90%信頼区間

比較対象	薬物動態パラメータ	幾何平均値の比	90%信頼区間
併用時 vs. 単独投与時	C _{max}	0.980	0.827-1.160
	AUC _t	1.223	1.102-1.357
	AUC _∞	1.180	1.058-1.315

<資料番号 5.3.3.4-01 : Table 9.2.3.3.1-1>

2.7.2.2.6.2 薬物相互作用の予備検討試験 (331-08-207) 【参考資料】

健康成人を対象として、ブレクスピプラゾールの代謝に対するCYPを介した薬物による阻害能、及び他剤の代謝に対するCYP又はP糖蛋白を介したブレクスピプラゾールの阻害能を検討する目的で、単施設、非盲検、8 Armの並行群間比較試験を実施した。

ブレクスピプラゾールの代謝に対するCYPを介した薬物による阻害の検討 (Arm 1~Arm 4) では、1日目、ブレクスピプラゾール2 mgを空腹時単回経口投与しただけの群 (Arm 1, 対照)に加えて、1日目、ブレクスピプラゾール2 mgを空腹時単回経口投与するとともにケトコナゾール (400 mg, 1日1回, Arm 2, CYP3A4阻害の検討)、塩酸チクロピジン (250 mg, 1日2回, Arm 3, CYP2B6阻害の検討) 又はグルコン酸キニジン (324 mg, 1日1回, Arm 4, CYP2D6阻害の検討) の7日間反復経口投与をブレクスピプラゾール投与と同時に開始した群を設けた。

他剤の代謝に対するCYP又はP糖蛋白を介したブレクスピプラゾールの阻害能の検討 (Arm 5~Arm 8) では、1日目、ロバスタチン80 mg (Arm 5, CYP3A4阻害能の検討)、塩酸ブプロピオン150 mg (Arm 6, CYP2B6阻害能の検討)、臭化水素酸デキストロメトルファン30 mg (Arm 7, CYP2D6阻害能の検討)、塩酸フェキソフェナジン60 mg (Arm 8, P糖蛋白阻害能の検討)を空腹時単回経口投与した。Arm 5, 7及び8では、ブレクスピプラゾールを3~4日目に0.5 mg, 5~6日目に1 mg及び7~10日目に2 mgを1日1回空腹時反復経口投与し、11日目、ブレクスピ

ラゾール 2 mg 及びロバスタチン 80 mg, 臭化水素酸デキストロメトルファン 30 mg 又は塩酸フェキソフェナジン 60 mg を空腹時経口投与した。Arm 6 ではブレクスピプラゾールを 4~5 日目に 0.5 mg, 6~7 日目に 1 mg 及び 8~11 日目に 2 mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与し, 12 日目, ブレクスピプラゾール 2 mg 及び塩酸ブプロピオン 150 mg を空腹時経口投与した。

ブレクスピプラゾールの代謝に対する CYP を介した薬物による阻害の検討では, ブレクスピプラゾール, 主要代謝物 DM-3411 及び代謝物 DM-3412 の血漿中薬物動態パラメータの記述統計量及びブレクスピプラゾール単独投与時 (Arm 1) に対する CYP 阻害剤併用時 (Arm 2~4) の比を算出した。他剤の代謝に対する CYP3A4, CYP2B6 及び P 糖蛋白を介したブレクスピプラゾールの阻害能の検討 (Arm 5~6 及び Arm 8) では, ロバスタチン, ブプロピオン及びフェキソフェナジンの血漿中薬物動態パラメータの記述統計量及び各薬剤単独投与時に対するブレクスピプラゾール併用時の比を算出した。デキストロメトルファンの代謝に対する CYP2D6 を介したブレクスピプラゾールの阻害能の検討 (Arm 7) では, デキストロメトルファン及び代謝物デキストロメトルファンの 48 時間累積尿中排泄量及びデキストロメトルファン/デキストロメトルファンの 48 時間累積尿中排泄量の比をデキストロメトルファン単独投与時及びブレクスピプラゾールとの併用時について算出した。

ブレクスピプラゾール単独投与時及び CYP 阻害剤併用時のブレクスピプラゾール, DM-3411 及び DM-3412 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-36 に示した。ブレクスピプラゾールは主に CYP3A4 及び CYP2D6 により代謝され, ケトコナゾール又はキニジンとブレクスピプラゾールの併用により, ブレクスピプラゾールの AUC_{∞} の平均値はブレクスピプラゾール単独投与時のそれぞれ 2.46 倍及び 2.35 倍に増加し, 消失半減期は約 2 倍に延長した。チクロピジンとの併用により, ブレクスピプラゾールの AUC_{∞} の平均値は約 1.39 倍に増加したが, 消失半減期が不変であったことから, ブレクスピプラゾールは CYP2B6 により代謝されるが, ブレクスピプラゾールの薬物動態への CYP2B6 阻害の影響は低いことが示唆された。CYP3A4, CYP2B6 又は CYP2D6 の阻害により, ブレクスピプラゾールの t_{max} の中央値は変わらず, C_{max} が 1.08 倍~1.16 倍であったことより, ブレクスピプラゾールの吸収はこれらの CYP 阻害の影響をわずかに受けることが考えられた。キニジン併用時に代謝物 DM-3412 濃度が検出下限未満となったことより, DM-3412 の生成は CYP2D6 を介することが示唆された。

ロバスタチン, ブプロピオン及びフェキソフェナジンの単独投与時およびブレクスピプラゾールとの併用時の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-37 に示し, デキストロメトルファン単独投与時及びブレクスピプラゾールとの併用時のデキストロメトルファン及び代謝物デキストロメトルファンの 48 時間累積尿中排泄量及び 48 時間累積尿中排泄量の比を表 2.7.2.2-38 に示した。ブレクスピプラゾールは CYP3A4, CYP2B6, CYP2D6 及び P 糖蛋白を阻害しないことが示唆された。

表 2.7.2.2-36 ブレクスピプラゾール単独投与時及びCYP阻害剤との併用時のブレクスピプラゾール、主要代謝物 DM-3411 及び代謝物 DM-3412 の薬物動態パラメータ

		CYP3A4 阻害剤	CYP2B6 阻害剤	CYP2D6 阻害剤
薬物動態 パラメータ	ブレクスピプラゾール 2 mg			
	- (N = 5)	+ ケトコナゾール (N = 5)	+ チクロピジン (N = 5)	+ キニジン (N = 5)
ブレクスピプラゾール				
C_{max} (ng/mL)	20.9 (6.5)	22.5 (6.35)	24.3 (6.3)	23.0 (3.88)
t_{max} (h) ^a	6.00 (4.00-6.00)	5.00 (2.00-6.00)	6.00 (5.00-6.00)	4.07 (1.00-23.95)
$t_{1/2,z}$ (h)	67.4 (15.5)	114 (57.1)	61.7 (11.1)	118 (47.5)
AUC_t (ng·h/mL)	1040 (177)	1770 (869)	1470 (535)	1840 (329)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	1250 (279)	3070 (1990)	1740 (744)	2940 (1120)
CL/F (mL/h/kg)	20.7 (5.95)	14.5 (13.0)	15.4 (5.4)	8.96 (3.00)
C_{max} の平均値の比 ^b	-	1.08	1.16	1.10
AUC_t の平均値の比 ^b	-	1.70	1.41	1.77
AUC_{∞} の平均値の比 ^b	-	2.46	1.39	2.35
DM-3411				
C_{max} (ng/mL)	8.12 (5.25)	3.94 (1.90)	6.28 (2.97)	4.07 (1.48)
t_{max} (h) ^a	12.00 (6.00-36.38)	24.00 (16.00-47.95)	16.00 (6.00-47.95)	16.00 (4.97-36.00)
$t_{1/2,z}$ (h)	62.5 (15.3)	120 (68)	59.6 (17.0)	153 (126)
AUC_t (ng·h/mL)	575 (360)	384 (157)	537 (174)	386 (148)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	664 (411)	595 (242)	633 (202)	675 (318)
C_{max} の平均値の比 ^b	-	0.49	0.77	0.50
AUC_t の平均値の比 ^b	-	0.69	0.93	0.67
AUC_{∞} の平均値の比 ^b	-	0.90	0.95	1.02
DM-3412				
C_{max} (ng/mL)	1.08 (0.45)	0.723 (0.356)	0.443 (0.165)	- ^c
t_{max} (h) ^b	36.00 (36.00-48.00)	107.95 (71.95-143.95)	59.95 (47.95-71.95)	-
$t_{1/2,z}$ (h)	151 (75)	- ^d	- ^d	-
AUC_t (ng·h/mL)	133 (60)	85.7 (58.9)	32.6 (34.7)	-
AUC_{∞} (ng·h/mL)	263 (131)	- ^d	- ^d	-
C_{max} の平均値の比 ^b	-	0.67	0.41	-
AUC_{∞} の平均値の比 ^b	-	0.88	0.42	-

平均値 (標準偏差)

- : 設定なし又は算出不可

^a : 中央値 (最小値-最大値)

^b : ブレクスピプラゾール単独投与時に対する併用時の比

^c : 全被験者のすべての血漿中濃度が定量下限未満 (< 0.300 ng/mL)

^d : 算出可能な被験者が半数未満であったことから記載せず

<資料番号 5.3.3.4-02 : Table 9.2.3.2.1-1, 9.2.3.3.1-1, 9.2.3.4.1-1 より作成>

表 2.7.2.2-37 ロバスタチン，ブプロピオン又はフェキソフェナジン単独投与時及びブレクスピプラゾールとの併用時のロバスタチン，ブプロピオン，フェキソフェナジンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	基質経路					
	CYP3A4		CYP2B6		P 糖蛋白	
	ロバスタチン 80 mg		ブプロピオン 150 mg		フェキソフェナジン 60 mg	
	- (N = 5)	+ ブレクスピプラゾール (N = 5)	- (N = 5)	+ ブレクスピプラゾール (N = 5)	- (N = 5)	+ ブレクスピプラゾール (N = 5)
C _{max} (ng/mL)	8.90 (7.86)	8.50 (6.09)	120 (42.5)	115 (31.9)	196 (61.8)	181 (49.2)
t _{max} (h) ^a	3.00 (1.00-16.00)	0.50 (0.50-6.00)	2.00 (2.00-5.00)	4.00 (2.00-5.00)	2.00 (1.00-2.02)	2.00 (1.00-4.00)
AUC _t (ng·h/mL)	97.6 (47.3)	107 (74.1)	1020 (401)	1040 (378)	1070 (211)	1110 (273)
t _{1/2,z} (h)	-	-	20.8 (7.5)	17.9 (5.0)	6.9 (0.6)	8.2 (3.9)
AUC _∞ (ng·h/mL)	-	-	1070 (418)	1090 (407)	1130 (211)	1180 (283)
C _{max} 値の比 ^b	-	1.04 (0.28)	-	0.98 (0.09)	-	1.03 (0.53)
AUC _t 値の比 ^b	-	1.05 (0.24)	-	-	-	-
AUC _∞ 値の比 ^b	-	-	-	1.03 (0.06)	-	1.06 (0.27)

平均値 (標準偏差)

- : 設定なし又は算出不可

^a : 中央値 (最小値-最大値)

^b : 各薬剤単独投与時に対するブレクスピプラゾール併用時の比

<資料番号 5.3.3.4-02 : Table 9.2.3.5-1, 9.2.3.6-1, 9.2.3.8-1 より作成>

表 2.7.2.2-38 デキストロメトルファン単独投与時及びブレクスピプラゾール併用時のデキストロメトルファン及び代謝物デキストルフアンの累積尿中排泄量，並びにデキストロメトルファン / デキストルフアンの比

薬物投与	Ae _{0-48h} (mg)		デキストロメトルファン / デキストルフアンの比 (N = 12)
	デキストロメトルファン (N = 12)	デキストルフアン (N = 12)	
デキストロメトルファン 30 mg 単独	0.200 (0.456)	8.57 (2.60)	0.026 (0.064)
デキストロメトルファン 30 mg + ブレクスピプラゾール	0.201 (0.376)	9.89 (4.91)	0.025 (0.052)

<資料番号 5.3.3.4-02 : Table 9.2.3.7-1>

2.7.2.2.6.3 薬物相互作用試験 (331-08-208) 【参考資料】

健康成人を対象として、ブレクスピプラゾールの代謝に対する CYP を介した薬物による阻害を検討する目的で、単施設、非盲検、クロスオーバー試験を実施した。4 群の被験者すべてに対して、1 日目にブレクスピプラゾール 2 mg を空腹時単回経口投与した。15 日目、ブレクスピプラゾール

ール 2 mg を空腹時単回経口投与するとともにケトコナゾール (CYP3A4 阻害剤, 200 mg, 1 日 2 回, 第 1 群), 塩酸チクロピジン (CYP2B6 阻害剤, 250 mg, 1 日 2 回, 第 2 群), グルコン酸キニジン (CYP2D6 阻害剤, 324 mg, 1 日 1 回, 第 3 群) の 7 日間反復経口投与をブレクスピプラゾール単回経口投与と同時に開始し, 21 日目まで継続した。また, CYP2D6 PM 型の被験者を対象として, 15 日目, ブレクスピプラゾール 0.2 mg を空腹時単回経口投与するとともにケトコナゾール (200 mg, 1 日 2 回) 及び塩酸チクロピジン (250 mg, 1 日 2 回) の 7 日間反復経口投与をブレクスピプラゾール投与と同時に開始し, 21 日目まで継続することとした (第 4 群)。ブレクスピプラゾール, 主要代謝物 DM-3411 の血漿中薬物動態パラメータの記述統計量及びブレクスピプラゾール単独投与時に対する CYP 阻害剤併用時の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び 90%信頼区間を算出した。

第 4 群については組み入れ途中で試験が中止され, 15 日以降の投与は実施しなかった。

ブレクスピプラゾール 2 mg 単独での単回経口投与時及びケトコナゾール, チクロピジン又はキニジンとの併用時のブレクスピプラゾール及び DM-3411 の血漿中薬物動態パラメータ及びその幾何平均値の比及び 90%信頼区間を表 2.7.2.2-39 に示した。強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール又は強力な CYP2D6 阻害剤であるキニジンとの併用投与により, 血漿中ブレクスピプラゾールの AUC_{∞} は約 2 倍に増加し, 消失半減期は約 1.5 倍に延長した。一方, 強力な CYP2B6 阻害剤であるチクロピジンとの併用では, 単独投与時に比べて C_{max} , AUC が同程度であったことから, ブレクスピプラゾールの吸収の程度及び吸収速度には CYP2B6 の阻害はほとんど影響しないことが示唆された。

表 2.7.2.2-39 ブレクスピプラゾール単独投与時及びCYP 阻害剤との併用時のブレクスピプラゾール及び主要代謝物DM-3411の薬物動態パラメータ及びその幾何平均値の比、並びに 90%信頼区間

薬物投与 / 薬物動態 パラメータ	第 1 群		第 2 群		第 3 群	
	ブレクスピプラゾール 2 mg					
	単独投与 (N =12)	CYP3A4 阻害剤併用 (N = 12)	単独投与 (N =11)	CYP2B6 阻害剤併用 (N = 11)	単独投与 (N =11)	CYP2D6 阻害剤併用 (N = 11)
ブレクスピプラゾール						
C _{max} (ng/mL)	25.3 (7.24)	29.9 (8.11)	24.8 (11.0)	22.7 (7.48)	22.9 (5.13)	25.7 (6.66)
t _{max} (h) ^a	4.00 (2.00-6.05)	4.51 (1.00-6.00)	5.02 (1.00-8.00)	5.00 (3.00-8.02)	6.00 (2.05-8.00)	6.00 (4.00-8.00)
t _{1/2,z} (h)	61.6 (15.6)	101 (54.7)	62.3 (27.3)	66.7 (19.3)	62.1 (17.6)	103 (36.1)
AUC _t (ng·h/mL)	1322 (578)	2174 (1053)	1406 (780)	1348 (659)	1253 (440)	1988 (595)
AUC _∞ (ng·h/mL)	1624 (735)	3520 (2777)	1769 (1158)	1652 (921)	1479 (630)	2995 (1305)
CL/F (L/h)	1.45 (0.562)	0.880 (0.516)	1.74 (1.38)	1.58 (0.896)	1.63 (0.790)	0.777 (0.303)
C _{max} の幾何 平均値の比 ^b	1.19 (1.10-1.27)		0.97 (0.80-1.17)		1.11 (1.01-1.22)	
AUC _t の幾何 平均値の比 ^b	1.59 (1.44-1.75)		1.01 (0.86-1.19)		1.63 (1.34-1.97)	
AUC _∞ の幾何 平均値の比 ^b	1.97 (1.63-2.37)		1.00 (0.85-1.19)		1.94 (1.49-2.53)	
DM-3411						
C _{max} (ng/mL)	9.17 (3.98)	9.74 (5.74)	8.21 ^c (4.68)	8.82 (4.81)	8.55 ^c (4.48)	5.04 (1.56)
t _{max} (h) ^a	10.01 (6.00-24.00)	24.00 (24.00-72.00)	8.00 ^c (2.00-48.00)	6.00 (2.17-8.00)	8.00 ^c (6.00-24.05)	8.00 (6.00-48.00)
t _{1/2,z} (h)	58.1 (16.4)	78.1 (19.6)	65.3 ^c (24.9)	66.7 (26.5)	55.7 ^c (19.5)	92.8 (27.6)
AUC _t (ng·h/mL)	753 (371)	965 (598)	620 ^c (266)	526 (208)	708 ^c (351)	545 (223)
AUC _∞ (ng·h/mL)	888 (508)	1500 (887)	690 ^c (264)	627 (231)	822 ^c (391)	815 (429)
C _{max} の幾何 平均値の比 ^b	0.98 (0.85-1.12)		1.12 (0.92-1.37)		0.63 (0.50-0.81)	
AUC _t の幾何 平均値の比 ^b	1.20 (1.06-1.35)		0.86 (0.75-0.97)		0.79 (0.67-0.92)	
AUC _∞ の幾何 平均値の比 ^b	1.46 (1.34-1.60)		0.84 (0.70-1.00)		0.97 (0.83-1.13)	

CYP3A4, CYP2B6 及び CYP2D6 阻害剤としてケトコナゾール (200 mg, 1日2回, 第1群), 塩酸チクロピジン (250 mg, 1日2回, 第2群) 又はグルコン酸キニジン (324 mg, 1日1回, 第3群) を用いた。

平均値 (標準偏差)

^a: 中央値 (最小値-最大値)

^b: ブレクスピプラゾール単独投与時に対する CYP 阻害剤との併用時の幾何平均値の比 (90%信頼区間)

^c: N = 11

<資料番号 5.3.3.4-03 : Table 9.2.3.2.1-1, 9.2.3.2.2-1 より作成>

2.7.2.2.6.4 ブレクスピプラゾールによるBCRP トランスポーター阻害の検討(331-12-207)

【参考資料】

健康成人を対象として、ロスバスタチンを基質としてブレクスピプラゾールのBCRP トランスポーター阻害能を検討する目的で、単施設、非盲検、単回投与試験を実施した。1日目及び7日目にロスバスタチン 10 mg を空腹時単回経口投与し、7日目、ロスバスタチン投与 2 時間前にブレクスピプラゾール 6 mg を単回経口投与した。ロスバスタチンの C_{max} 、 AUC_t 及び AUC_{∞} の対数値を用いて分散分析を行い、パラメータの幾何平均値の比（ブレクスピプラゾール併用時 / ロスバスタチン単独投与時）及び 90%信頼区間が 0.70~1.43 の範囲内にあるとき、ブレクスピプラゾールとの併用がロスバスタチンの薬物動態に影響しないことが検証されたとした。

ロスバスタチン単独投与時及びブレクスピプラゾール併用時のロスバスタチンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-40 に、ロスバスタチンの C_{max} 、 AUC_t 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比及び 90%信頼区間を表 2.7.2.2-41 に示した。ロスバスタチンとブレクスピプラゾールとの併用投与によってロスバスタチンの AUC_t 及び AUC_{∞} は影響を受けないことが認められた。

表 2.7.2.2-40 ロスバスタチン単独投与時及びブレクスピプラゾールと併用時のロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ロスバスタチン単独投与時 (N = 24)	ブレクスピプラゾール併用時 (N = 25)
C_{max} (ng/mL)	3.29 (1.58)	2.40 (1.14)
t_{max} (h) ^a	3.00 (1.50-5.00)	3.00 (1.50-5.00)
AUC_t (ng·h/mL)	26.8 (13.0)	26.8 (11.6)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	25.2 (12.5) ^b	28.1 (12.4) ^c
$t_{1/2,z}$ (h)	18.5 (9.9) ^b	22.0 (6.9) ^c
CL/F (mL/h/kg)	7149 (4045) ^b	5968 (3197) ^c

平均値（標準偏差）

^a : 中央値（最小値-最大値）

^b : N = 18

^c : N = 15

<資料番号 5.3.3.4-06 : Table 11.5.2.3.2.1-1>

表 2.7.2.2-41 ロスバスタチン単独投与時及びブレクスピプラゾールと併用時のロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び 90%信頼区間

比較対象	薬物動態パラメータ	幾何平均値の比	90%信頼区間
ブレクスピプラゾール併用時 vs.ロスバスタチン単独投与時	C_{max}	0.76	0.69-0.84
	AUC_t	1.05	0.96-1.15
	AUC_{∞}	1.10	0.95-1.28

<資料番号 5.3.3.4-06 : Table 11.5.2.3.3.1-1>

2.7.2.2.6.5 リファンピシン併用投与のブレクスピプラゾールの代謝に及ぼす影響 (331-09-224) 【参考資料】

健康成人を対象として、CYP3A4 誘導薬であるリファンピシンがブレクスピプラゾールの代謝に及ぼす影響を検討する目的で、単施設、非盲検試験を実施した。1 日目にブレクスピプラゾール 4 mg を空腹時単回経口投与し、11 日目～23 日目にリファンピシン 600 mg/日 (300 mg × 2) を 1 日 1 回反復経口投与し、18 日目にブレクスピプラゾール 4 mg を再度空腹時単回経口投与した。ブレクスピプラゾールの C_{max} 、 AUC_t 及び AUC_{∞} の対数値を用いて分散分析を行い、パラメータの幾何平均値の比 (リファンピシン併用時 / ブレクスピプラゾール単独投与時) 及び 90%信頼区間が 0.50～2.0 の範囲内にあるとき、リファンピシンとの併用がブレクスピプラゾールの薬物動態に影響しないことが検証されたとした。

ブレクスピプラゾール単独投与時及びリファンピシン併用時の血漿中ブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-42 に示した。また、ブレクスピプラゾールの C_{max} 、 AUC_t 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比、並びに 90%信頼区間を表 2.7.2.2-43 に示した。ブレクスピプラゾールと CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンとの併用により、単独投与時に比べブレクスピプラゾールの C_{max} は約 30%、 AUC_{∞} は約 70%低下した。

表 2.7.2.2-42 ブレクスピプラゾール単独投与時及びリファンピシン併用時のブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	ブレクスピプラゾール		DM-3411	
	単独投与時 (N = 16)	リファンピシン 併用時 (N = 16)	単独投与時 (N = 16)	リファンピシン 併用時 (N = 16)
C_{max} (ng/mL)	53.9 (12.6)	37.4 (9.97)	16.5 (9.67)	35.3 (10.8)
t_{max} (h) ^a	5.00 (2.00-6.00)	5.00 (2.00-6.00)	10.00 (6.00-24.00)	6.00 (3.00-12.00)
AUC_t (ng·h/mL)	3410 (1490)	1010 (336)	1550 (652)	1350 (437)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	4190 (2380)	999 (289) ^b	1880 (798) ^c	1360 (490) ^d
$t_{1/2,z}$ (h)	82.5 (31.5)	43.7 (21.2) ^b	73.8 (24.3) ^c	37.0 (8.4) ^d
CL/F (mL/h/kg)	16.4 (9.66)	56.4 (22.5) ^b	-	-

平均値 (標準偏差)

- : 設定なし又は算出不可

^a : 中央値 (最小値-最大値)

^b : N = 12

^c : N = 15

^d : N = 13

<資料番号 5.3.3.4-04 : Table 9.2.3.2.1-1, 9.2.3.2.2-1 より作成>

表 2.7.2.2-43 ブレクスピプラゾール単独投与時及びリファンピシン併用時の血漿中ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び 90%信頼区間

比較対象	薬物動態パラメータ	幾何平均値の比	90%信頼区間
リファンピシン併用時 vs.ブレクスピプラゾール 単独投与時	C _{max}	0.690	0.610-0.781
	AUC _t	0.307	0.270-0.348
	AUC _∞	0.274	0.225-0.332

<資料番号 5.3.3.4-04 : Table 9.2.3.3.1-1>

2.7.2.2.6.6 活性炭経口摂取のブレクスピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響 (331-10-239)

【参考資料】

健康成人を対象として、ブレクスピプラゾール単回経口投与 1 時間後に活性炭及びソルビトールを単回経口摂取させたときのブレクスピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、単施設、非盲検、単回投与試験を実施した。1 日目、ブレクスピプラゾール 2 mg の空腹時単回経口投与 1 時間後に活性炭/ソルビトール (50 g / 240 mL) を単回経口摂取させた。

ブレクスピプラゾール単回経口投与 1 時間後の活性炭及びソルビトール単回経口摂取時及びブレクスピプラゾール単独の単回経口投与時 (過去の試験成績) のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-44 に示した。ブレクスピプラゾール経口投与後 1 時間に活性炭 / ソルビトール 50 g / 240 mL を単回経口摂取したときのブレクスピプラゾールの C_{max} 及び AUC の平均値はそれぞれ約 5%~23%及び約 31%~46%減少し、主要代謝物 DM-3411 の C_{max} 及び AUC の平均値はそれぞれ約 27%~44%及び約 28%~47%減少した。

表 2.7.2.2-44 ブレクスピプラゾール 2 mg 単回投与後の活性炭 / ソルビトール経口摂取時及びブレクスピプラゾール 2 mg 単独投与時（過去の試験成績）のブレクスピプラゾール薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	活性炭 / ソルビトール併用時	ブレクスピプラゾール単独投与時 ^a (過去の試験成績, 2 mg 単回経口投与)			
	331-10-239 (N = 10)	331-08-208 (N = 12)	331-10-241 (N = 16)	331-10-243 (N = 40)	331-10-244 (N = 24)
C _{max} (ng/mL)	22.5 (7.57)	25.3 (7.24)	23.7 (6.88)	25.2 (5.59)	29.1 (10.5)
t _{max} (h) ^b	2.00 (2.00-2.00)	4.00 (2.00-6.05)	5.00 (2.00-6.00)	4.02 (1.00-12.00)	4.00 (1.07-8.05)
AUC _t (ng·h/mL)	892 (473)	1322 (578)	1320 (645)	1640 (697)	1470 (585)
AUC _∞ (ng·h/mL)	1090 (678)	1624 (735) ^c	1670 (1090) ^d	1800 (838) ^e	1570 (764) ^f
t _{1/2,z} (h)	75.6 (36.9)	61.6 (15.6) ^c	82.1 (30.8) ^d	93.9 (34.5) ^e	67.5 (22.1) ^f
CL/F (mL/h/kg)	36.9 (31.1)	- ^g	21.8 (11.1) ^d	17.3 (7.19) ^e	21.1 (8.84) ^f

平均値（標準偏差）

^a：過去の各試験の薬物動態パラメータは、以下の投与群の成績を使用

試験 331-08-208：群 1 の 2 mg 単回経口投与群

試験 331-10-241：第 1 期の 2 mg 単回経口投与群

試験 331-10-243：市販用 2 mg 錠 1 錠単回経口投与群

試験 331-10-244：年齢 18～45 歳の成人の 2 mg 単回経口投与群

^b：中央値（最大値-最小値）

^c：N = 11

^d：N = 15

^e：N = 38

^f：N = 20

^g：試験 331-08-208 では CL/F の単位が L/h として報告されているため、この表には示さず

<資料番号 5.3.3.4-05：Table 9.2.3.2.1-1>

2.7.2.2.7 薬力学的試験

2.7.2.2.7.1 単回投与 PET 試験（331-07-202）【参考資料】

健康成人を対象として、異なる用量のブレクスピプラゾールを投与したときの線条体ドパミン D₂/D₃ 受容体の占有率を検討する目的で、多施設共同、非盲検試験を実施した。用量は 0.25～30 mg の範囲とした。各コホートでの最初の用量は 2 例に投与し、次の被験者の投与量は前回の 2 例の被験者の PET 撮像での占有率に基づいて以下のいずれかとした。1) より高い占有率を得たい場合は、次のコホートの 2 例に増量投与する。2) 占有率を維持したい場合、最初の 2 例と同じコホート及び用量で追加した 2 例又は 3 例に投与する。3) より低い占有率を得たい場合は、次のコホートの 2 例に減量投与する。ブレクスピプラゾールの投与のタイミングは、ブレクスピプラゾール投与後 4 時間に実施予定の PET 撮像に合わせて設定し、食事の 2 時間後以降に単回経口投与した。ブレクスピプラゾール投与後の脳内ドパミン D₂/D₃ 受容体占有率を推定するため、選択的ドパミン D₂/D₃ 受容体拮抗薬 ¹¹C-ラクロプリドを各 PET 撮像中に急速静脈内投与し、その後、持続的に静脈内投与した。

薬物動態については、血漿中濃度と薬物動態パラメータの平均値のみを算出した。薬力学については、ブレクスピプラゾール投与後 4 時間及び 23.5 時間の関心領域（被殻及び尾状核）のドパ

ミン D₂/D₃ 受容体占有率を、ベースライン及び投与後の各時間での関心領域の受容体結合能から算出した。ブレクスピプラゾール投与後 4 時間及び 23.5 時間の関心領域の受容体占有率と血漿中ブレクスピプラゾール濃度との関係をプロットするとともに、最大受容体占有率 (O_{max}) を測定値より推定したとき及び 100% と固定したときの 2 つの場合について EC₅₀ 値を推定した。

ブレクスピプラゾール (0.25~6 mg) 単回経口投与後のブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-45 に示し、投与後 4 時間及び 23.5 時間の被殻及び尾状核のブレクスピプラゾールのドパミン D₂/D₃ 受容体占有率を図 2.7.2.2-13 及び表 2.7.2.2-46 に示した。ブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の C_{max} 及び AUC はブレクスピプラゾールの用量とともに増加し、被殻及び尾状核のドパミン D₂/D₃ 受容体占有率も用量とともに増加した。ブレクスピプラゾール投与後 4 時間及び 23.5 時間の関心領域の受容体占有率と血漿中ブレクスピプラゾール濃度との関係及び EC₅₀ の推定値を図 2.7.2.2-14 に示した。健康成人ではブレクスピプラゾールの血漿中濃度が 60 ng/mL に達すると被殻及び尾状核のドパミン D₂/D₃ 受容体占有率が 80% 及び 90% を上回った。

表 2.7.2.2-45 ブレクスピプラゾール単回経口投与後のブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	0.25 mg (N=2)	0.5 mg (N=2)	1.0 mg (N=2)	2.0 mg (N=2)	4.0 mg (N=2)	5.0 mg (N=2)	6.0 mg (N=2)
ブレクスピプラゾール							
C _{max} (ng/mL)	2.60	7.68	13.1	20.9	50.5	68.7	64.1
t _{max} (h) ^a	2.24	4.34	7.48	4.96	5.71	6.54	9.34
AUC _t (ng·h/mL)	106	332	838	1280	3100	3870	4220
AUC _∞ (ng·h/mL)	134	381	924	2300	4170	5030	7040
t _{1/2,z} (h)	47.86	55.62	124.29	132.44	73.43	74.56	95.06
CL/F (mL/h/kg)	25.7	21.6	14.2	12.2	11.3	15.6	14.2
DM-3411							
C _{max} (ng/mL)	1.13	2.06	2.84	5.66	6.78	12.2	17.4
t _{max} (h) ^a	12.00	20.2	20.5	25.7	11.2	24.0	11.4
AUC _t (ng·h/mL)	61.0	144	230	430	479	955	1290
AUC _∞ (ng·h/mL)	84.8	170	326	724	724	1470	-
t _{1/2,z} (h)	42.68	47.63	77.83	50.90	119.71	68.43	-

平均値, -: 設定なし又は算出不可

^a: 中央値

<資料番号 5.3.4-1-01 : Table 9.2.3.3.1-1, 9.2.3.3.2-2 より作成>

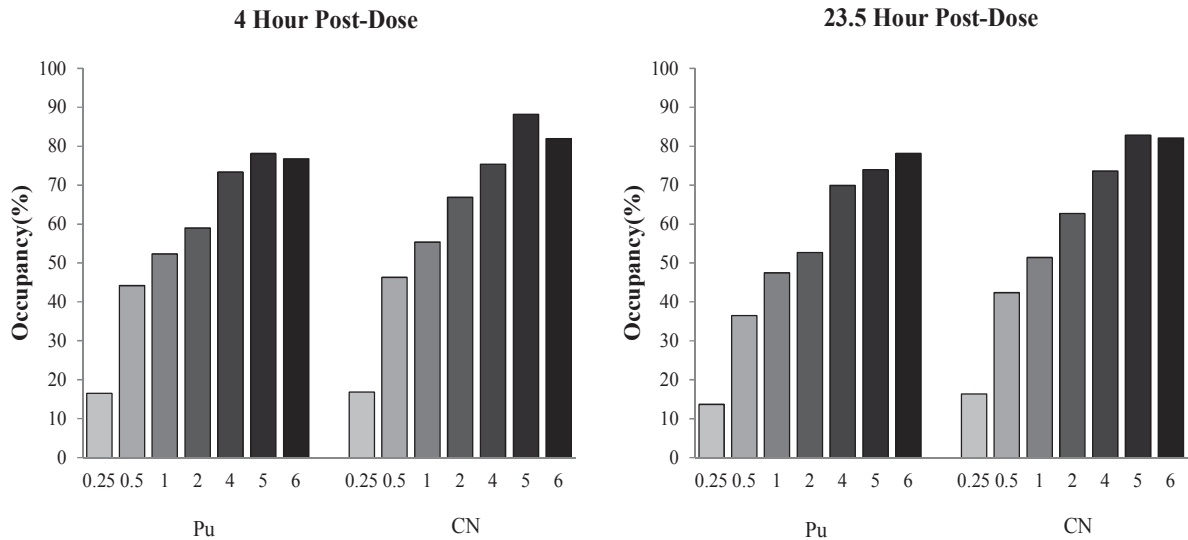


図 2.7.2.2-13 ブレクスピプラゾール 0.25~6 mg 単回投与後 4 時間及び 23.5 時間の領域別ドパミン D₂/D₃ 受容体占有率

平均値

Pu：被殻

CN：尾状核

<資料番号 5.3.4.1-01：Section 16.3.1, Appendix Table 3 より作成>

表 2.7.2.2-46 ブレクスピプラゾール単回投与後 4 時間及び 23.5 時間の領域別ドパミン D₂/D₃ 受容体占有率 (%)

領域 / 投与後時間	0.25 mg (N = 2)	0.5 mg (N = 1)	1.0 mg (N = 2)	2.0 mg (N = 2)	4.0 mg (N = 2)	5.0 mg (N = 2)	6.0 mg (N = 2)
被殻							
投与後 4 時間	16.55 (15.7, 17.4)	44.20 (44.2)	52.30 (47.3, 57.3)	59.00 (59.1, 58.9)	73.35 (69.7, 77)	78.10 ^a (78.1)	76.75 (84, 69.5)
投与後 23.5 時間	13.65 (11.4, 15.9)	36.50 (36.5)	47.45 (49.3, 45.6)	52.70 ^a (52.7)	69.90 (67.9, 71.9)	73.95 (71.9, 76)	78.20 (78, 78.4)
尾状核							
投与後 4 時間	16.85 (17.1, 16.6)	46.30 (46.3)	55.35 (50.5, 60.2)	66.90 (68.6, 65.2)	75.40 (71.3, 79.5)	88.20 ^a (88.2)	81.95 (92.6, 71.3)
投与後 23.5 時間	16.35 (15.3, 17.4)	42.40 (42.4)	51.40 (53.2, 49.6)	62.70 ^a (62.7)	73.60 (71.9, 75.3)	82.85 (78.3, 87.4)	82.10 (83.1, 81.1)

平均値 (被験者ごとの値)

^a : N = 1

<資料番号 5.3.4.1-01：Section 16.3.1, Appendix Table 3 より作成>

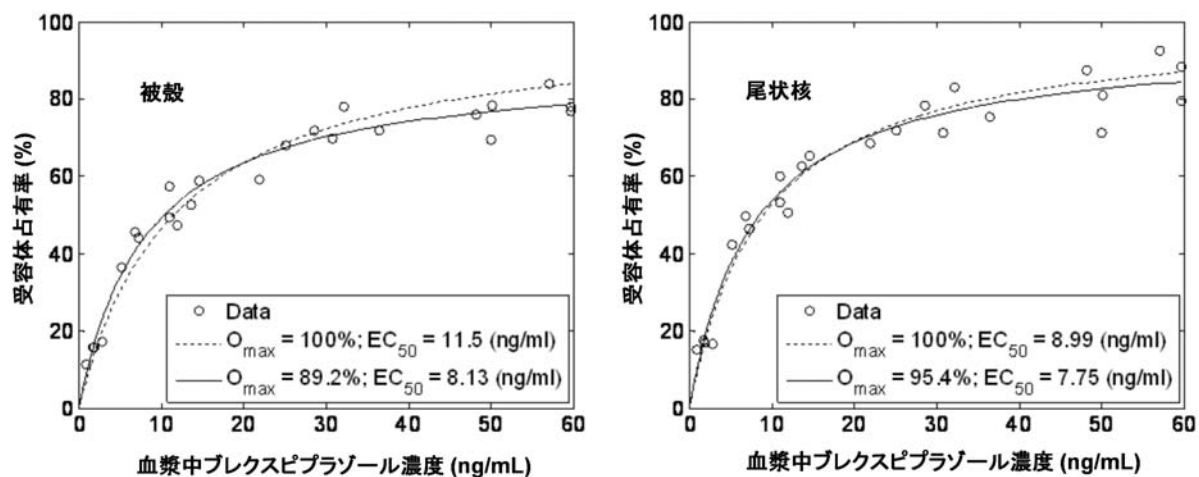


図 2.7.2.2-14 ブレクスピプラゾール単回投与後の血漿中ブレクスピプラゾール濃度と被殻（左）及び尾状核（右）のドパミン D₂/D₃ 受容体占有率

実線は O_{max} 及び EC₅₀ の値双方を推定したモデルを示し、破線は O_{max} を 100% に固定し EC₅₀ を推定したときのモデルを示す。

<資料番号 5.3.4.1-01 : Figure 9.4.1-1 より作成>

2.7.2.2.7.2 統合失調症患者を対象とした反復投与 PET 試験 (331-09-219) 【参考資料】

統合失調症患者を対象として、ブレクスピプラゾール 1 mg 又は 4 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの定常状態での脳内ドパミン D₂ 受容体、ドパミン D₃ 受容体、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体及びセロトニン 5-HT_{1A} 受容体、並びにセロトニントランスポーターの占有率を検討する目的で、単施設、非盲検試験を実施した。

ブレクスピプラゾールの投与量および検討したトレーサーを表 2.7.2.2-47 に示した。PET 撮像は反復投与開始前日 (-1 日目、ベースライン) 及び反復投与 10 日目に各 2 回 (計 4 回) 実施した。ベースライン時の 1 回目の PET 撮像はトレーサー [¹¹C]-(+)-PHNO (1 群および 2 群) 又は [¹¹C]DASB (3 群) を用いて開始し、1 回目の PET 撮像完了約 1 時間後からトレーサー [¹¹C]CUMI (1 群) 又は [¹¹C]MDL (2 群及び 3 群) を用いて 2 回目の PET 撮像を開始した (10 日目はブレクスピプラゾール投与後 2~3 時間からベースライン時と同様に、1 回目と 2 回目の PET 撮像を実施)。各 PET 撮像時間は約 2 時間とした。トレーサーは各 PET 撮像開始前に 1 分間かけて静脈内に投与した。

表 2.7.2.2-47 各群の被験者数, ブレクスピプラゾールの用量及びトレーサー

群 (N)	ブレクスピプラゾールの 1 日用量	トレーサー ($[^{11}\text{C}]$ 標識)	標的受容体/トランスporter
1 (4)	1~3 日目, 1 mg 4~10 日目, 4 mg	(+)-4-Propyl-9-hydroxynaphthoxazine (PHNO)	ドパミン D ₂ /D ₃ 受容体
		2-(4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl)-4-methyl-1,2,4-triazine-3,5(2H,4H)dione (CUMI)	セロトニン 5-HT _{1A} 受容体
2 (4)	1~10 日目, 1 mg	PHNO	ドパミン D ₂ /D ₃ 受容体
		R-(+)- α -(2,3-dimethoxyphenyl)-1-[2-(4-fluorophenylethyl)]-4-piperidine methanol (MDL)	セロトニン 5-HT _{2A} 受容体
3 (4) ^a	1~3 日目 ^b , 1 mg 又は 4 mg, 4~10 日目, 4 mg	3-Amino-4-(2-dimethylaminomethylphenyl)sulfanyl benzonitrile (DASB)	セロトニントランスporter
		MDL	セロトニン 5-HT _{2A} 受容体

^a: 1~3 日目に 1 mg, 4~10 日目に 4 mg を反復投与した被験者が 1 例, 1 日目に 1 mg, 2~10 日目に 4 mg を反復投与した被験者が 3 例

^b: 用量は治験責任医師の裁量により決定

<資料番号 5.3.4.2-03 : 14.5.2.4 Positron Emission Tomography Report, Table 1 より作成>

薬物動態に関しては, ブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の血漿中濃度を測定し, 薬物動態パラメータを算出した。薬力学に関しては, 各トレーサーの脳内の関心領域(表 2.7.2.2-48)ごとに, PET 撮像の結果から算出した受容体結合能 (BP_{ND}) を用いて受容体占有率をトレーサーごとに求めた。なお, PHNO については 6 領域及び 8 領域の 2 種の関心領域群を設定した (それぞれ 6 領域モデル及び 8 領域モデル)。MDL, CUMI 及び DASB については, それぞれセロトニン 5-HT_{2A} 受容体, セロトニン 5-HT_{1A} 受容体及びセロトニントランスporterに対する特異性が高いことより, BP_{ND} のベースラインからの変化率 ($-\Delta\text{BP}_{\text{ND}}$) を脳内の各関心領域の占有率とした。PHNO についてはドパミン D₂ 及び D₃ 受容体の双方に結合することより, 関心領域ごとに設定した PHNO のドパミン D₃ 受容体への結合割合及び PHNO の BP_{ND} を用いて非線形回帰モデルよりドパミン D₂ 及び D₃ 受容体の占有率をそれぞれ推定した。また, 各受容体/トランスporterについて, 占有率 (ドパミン D₂ 及び D₃ 受容体については 8 領域モデルでの占有率) とブレクスピプラゾールの血漿中濃度との関係から 4 種のモデル (EC₅₀ 単独モデル, E_{max} モデル, Hill 係数モデル, 3 パラメータモデル) を用いて, それぞれ EC₅₀ 値を推定した。なお, セロトニン 5-HT_{1A} 受容体及びセロトニントランスporterの占有率は低く, EC₅₀ 値を推定できなかった。

表 2.7.2.2-48 占有率の算出に用いた脳領域

トレーサー		脳領域
$[^{11}\text{C}]\text{-(+)-PHNO}$	6 領域 モデル	被殻全体 (交連前部及び交連後部), 尾状核全体 (交連前部及び交連後部), 腹側線条体, 淡蒼球, 黒質/腹側被蓋野 (中脳), 視床
	8 領域 モデル	被殻 (交連前部), 被殻 (交連後部), 尾状核 (交連前部), 尾状核 (交連後部), 腹側線条体, 淡蒼球, 黒質/腹側被蓋野 (中脳), 視床
$[^{11}\text{C}]\text{CUMI101}$		背外側前頭前野, 眼窩前頭皮質, 内側前頭皮質, 前帯状回, 側頭皮質, 後頭皮質, 頭頂皮質, 嗅内皮質, 海馬傍回, 島
$[^{11}\text{C}]\text{MDL100907}$		背外側前頭前野, 眼窩前頭皮質, 内側前頭皮質, 前帯状回, 側頭皮質, 後頭皮質, 頭頂皮質, 島
$[^{11}\text{C}]\text{DASB}$		被殻 (交連前部), 被殻 (交連後部), 尾状核 (交連前部), 扁桃体, 嗅内皮質, 視床, 黒質/腹側被蓋野, 海馬鉤, 腹側線条体

<資料番号 5.3.4.2-03 : 14.5.2.4 Positron Emission Tomography Report, Table 2, 3.1 より作成>

ブレクスピプラゾールの 10 日間反復経口投与時のブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-49 に示した。これらパラメータの値は統合失調症患者を対象にした過去の試験の成績と類似していた。ブレクスピプラゾール反復投与 10 日目の定常状態における脳内受容体及びトランスポーターの占有率を表 2.7.2.2-50 に示した。ドパミン D₂ 及び D₃ 受容体占有率は, 6 領域モデル及び 8 領域モデルともブレクスピプラゾールの用量及び曝露量に応じて増加した。セロトニン 5-HT_{2A} 受容体占有率も同様にブレクスピプラゾールの用量及び曝露量に応じて増加した。ブレクスピプラゾール 4 mg 反復投与時のドパミン D₂ 受容体占有率の平均値は, 6 領域モデルで 59%, 8 領域モデルで 67%であり, ドパミン D₃ 受容体占有率の平均値のそれぞれ 13%及び 31%より高く, ブレクスピプラゾールがドパミン D₃ 受容体に比べてドパミン D₂ 受容体へ強く結合することが示された。また, このとき, セロトニン 5-HT_{2A} 受容体占有率の平均値は 45%であり, セロトニン 5-HT_{2A} 受容体結合能がドパミン D₂ 受容体結合能とドパミン D₃ 受容体結合能との中間であることが示された。一方, セロトニン 5-HT_{1A} 受容体及びセロトニントランスポーターの占有率は低く, いずれも 5%未満であった。血漿中ブレクスピプラゾール濃度とドパミン D₂ 受容体, セロトニン 5-HT_{2A} 受容体及びドパミン D₃ 受容体占有率との関係を図 2.7.2.2-15, 図 2.7.2.2-16 及び図 2.7.2.2-17 にそれぞれ示した。いずれの受容体についても, EC₅₀ 単独モデルにあてはめた場合が他の 3 モデルに比べて最も簡潔であり, EC₅₀ 単独モデルでの EC₅₀ 値 (95%信頼区間) は, ドパミン D₂ 受容体で 68 (36-129) ng/mL, セロトニン 5-HT_{2A} 受容体で 92 (36-239) ng/mL, 及びドパミン D₃ 受容体で 313 (191-512) ng/mL であった。

表 2.7.2.2-49 統合失調症患者におけるブレクスピプラゾール 1 mg 及び 4 mg 反復投与 10 日目のブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ブレクスピプラゾール (最終投与)		
	1 mg (第 2 群) (N = 4)	4 mg (第 1 群) (N = 4)	4 mg (第 3 群) (N = 3)
ブレクスピプラゾール			
C _{max} (ng/mL)	46.5 (7.47)	126 (58.3)	70.9 (18.8)
AUC _τ (ng·h/mL)	716 (118)	2520 (1290)	1410 (352)
t _{max} (h) ^a	1.50 (0.93-1.93)	1.92 (0.00-2.92)	4.87 (3.10-6.00)
CL/F (mL/kg) ^b	1420 (242)	1960 (960)	2970 (831)
DM-3411			
C _{max} (ng/mL)	17.3 (10.4)	37.1 (10.8)	35.7 (18.6)
AUC _τ (ng·h/mL)	329 (227)	807 (205)	761 (397)
t _{max} (h) ^a	1.51 (0.00-11.92)	2.42 (0.00-24.08)	11.87 (3.10-24.00)

平均値 (標準偏差)

^a: 中央値 (最小値-最大値)

<資料番号 5.3.4.2-03 : Table 11.5.2.3.2.1-1, 11.5.2.3.2.2-1 より作成>

表 2.7.2.2-50 統合失調症患者におけるブレクスピプラゾール 1 mg 及び 4 mg 反復投与 10 日目の脳内受容体/トランスポーター占有率

受容体/トランスポーター		受容体/トランスポーター占有率 (%)		
		ブレクスピプラゾール 1 mg (最終投与) (第 2 群) (N = 4)	ブレクスピプラゾール 4 mg (最終投与) (第 1 群) (N = 4)	ブレクスピプラゾール 4 mg (最終投与) (第 3 群) (N = 4)
ドパミン D ₂ 受容体	6 領域モデル	36 (16)	59 (5)	-
	8 領域モデル	27 (25)	67 (15)	-
ドパミン D ₃ 受容体	6 領域モデル	2 (3)	13 (10)	-
	8 領域モデル	1 (2)	31 (8)	-
セロトニン 5-HT _{2A} 受容体		28 (10)	-	45 (7)
セロトニン 5-HT _{1A} 受容体		-	4 (6)	-
セロトニントランスポーター		-	-	-3 (15)

平均値 (標準偏差)

-: 設定なし

<資料番号 5.3.4.2-03 : 14.5.2.4 Positron Emission Tomography Report, Table 3.2, 4.2, 5, 6 より作成>

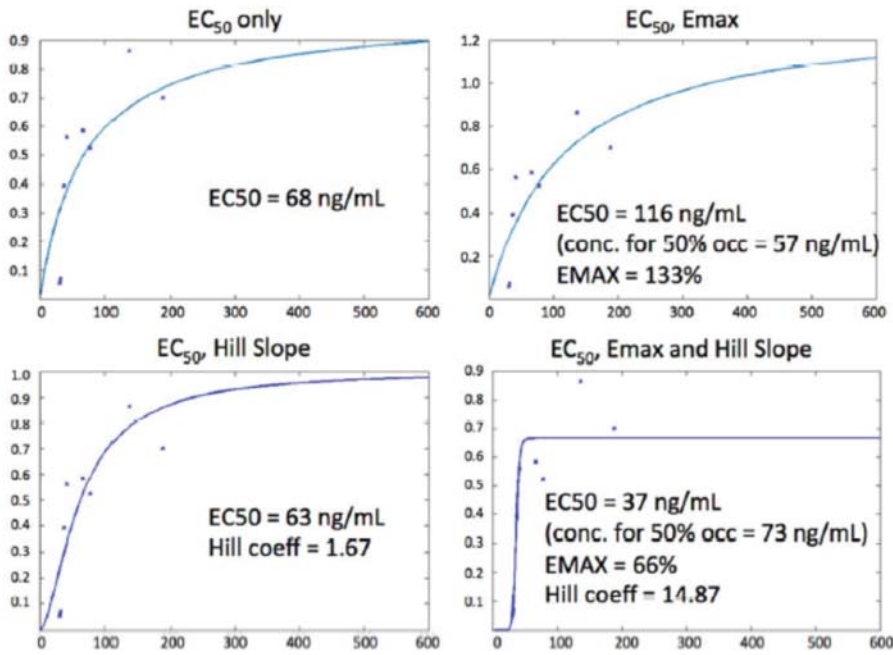


図 2.7.2.2-15 パラメータ推定値であてはめたドパミン D₂ 受容体占有率

注：E_{max} が 100%でない場合、外挿して求めた全受容体の 50%を占有する濃度を例示する。

横軸の単位は ng/mL，縦軸は占有率（1 は 100%を示す）

<資料番号 5.3.4.2-03：14.5.2.4 Positron Emission Tomography Report, Appendix, Figure A1>

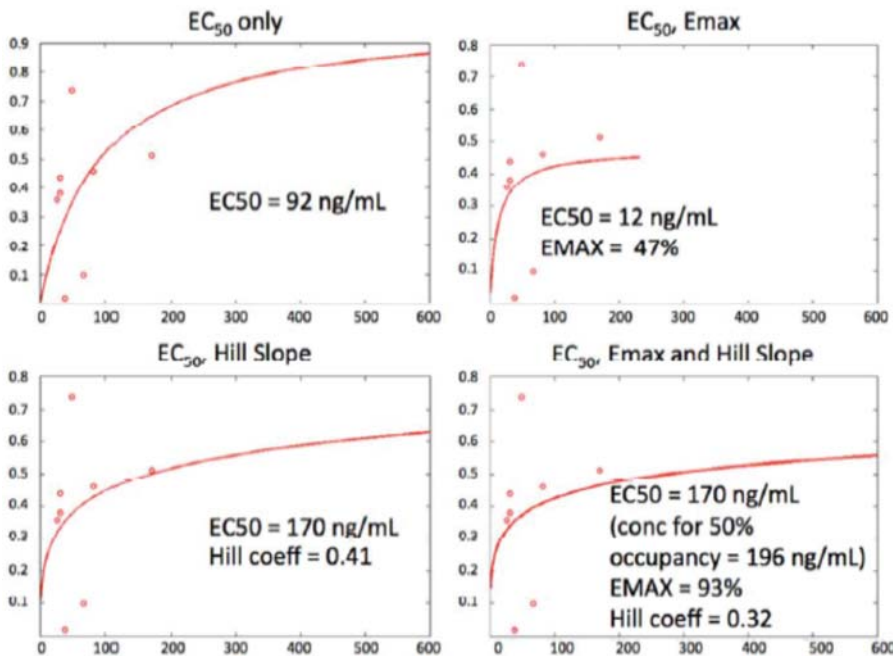


図 2.7.2.2-16 パラメータ推定値であてはめたセロトニン 5-HT_{2A} 受容体占有率

注：E_{max} が 100%でない場合、外挿して求めた全受容体の 50%を占有する濃度を例示する。

横軸の単位は ng/mL，縦軸は占有率（1 は 100%を示す）

<資料番号 5.3.4.2-03：14.5.2.4 Positron Emission Tomography Report, Appendix, Figure A2>

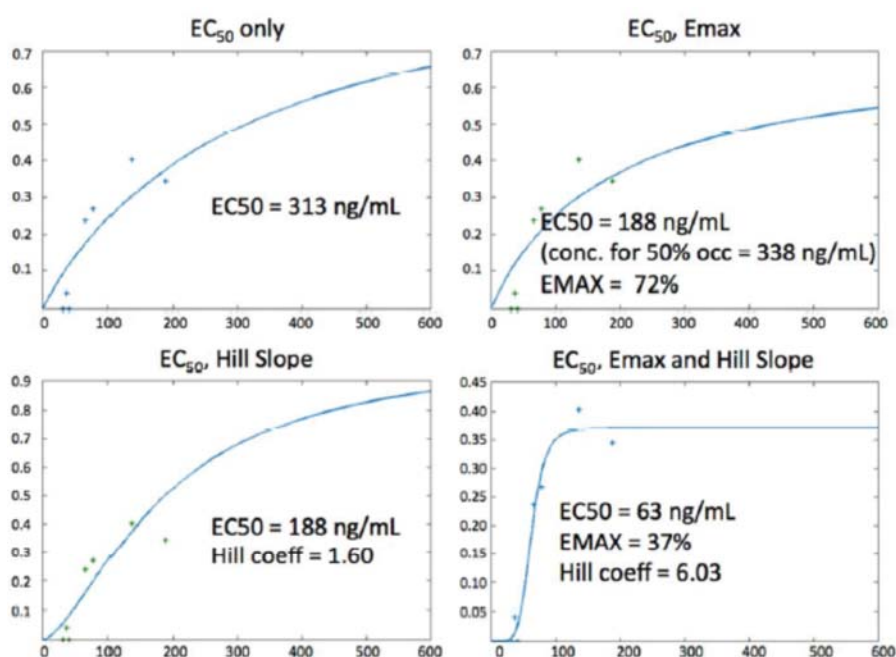


図 2.7.2.2-17 パラメータ推定値であてはめたドパミン D₃ 受容体占有率

注：E_{max} が 100%でない場合，外挿して求めた全受容体の 50%を占有する濃度を例示する。

横軸の単位は ng/mL，縦軸は占有率（1 は 100%を示す）

<資料番号 5.3.4.2-03：14.5.2.4 Positron Emission Tomography Report, Appendix, Figure A3>

2.7.2.2.7.3 統合失調症患者又は統合失調感情障害患者を対象とした QT/QTc 評価試験 (331-10-242) 【評価資料】

統合失調症患者又は統合失調感情障害患者を対象として、QT/QTc 間隔に対するブレクスピプラゾールの影響を検討する目的で、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び陽性対照、並行群間比較試験を実施した。-1 日目、プラセボを空腹時経口投与し、心電図検査を含むベースライン検査を被験者全員に実施した後、被験者を Arm 1~4 に無作為に割り付けた。Arm 1 の被験者には 1~11 日目にブレクスピプラゾール 4 mg (1 mg 錠 4 錠) を、12 日目にプラセボ (4 錠) をそれぞれ 1 日 1 回経口投与した。Arm 2 の被験者には 1~11 日目にブレクスピプラゾール 12 mg (5 mg 錠 2 錠及び 1 mg 錠 2 錠) を、12 日目にプラセボ (4 錠) をそれぞれ 1 日 1 回経口投与した。Arm 3 の被験者には 1 日目にモキシフロキサシン 400 mg (400 mg 錠 1 錠) 及びブレクスピプラゾールのプラセボ (3 錠) を経口投与し、2~12 日目にプラセボ (4 錠) を 1 日 1 回経口投与した。Arm 4 の被験者には 1~11 日目にプラセボ (4 錠) を 1 日 1 回経口投与し、12 日目にモキシフロキサシン 400 mg (400 mg 錠 1 錠) 及びブレクスピプラゾールのプラセボ (3 錠) を経口投与した。Arm 1~4 の被験者に 1, 11 及び 12 日目、-1 日目と同一時刻に被験薬を空腹時経口投与するとともに心電図検査を実施した。

ブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411，並びにモキシフロキサシンの血漿中薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。ブレクスピプラゾール投与群 (Arm 1 及び 2) の QT/QTc 評

価については、ベースライン及び11日目の12回の各測定時刻を一致させたベースラインからのQTcI及びQTcFの変化量(Δ QTcI及び Δ QTcF)を算出し、各時点の Δ QTcI又は Δ QTcFの平均値及び90%信頼区間を共分散分析にて求めた。

ブレクスピプラゾール投与後のブレクスピプラゾール及び主要代謝物DM-3411の薬物動態パラメータを表2.7.2.2-51に示した。また、モキシフロキサシン投与後のモキシフロキサシンの薬物動態パラメータを表2.7.2.2-52に示した。

ブレクスピプラゾール又はモキシフロキサシン投与後の、時間を一致させたQTcIのベースラインからの変化量(プラセボ補正)の要約を表2.7.2.2-53に示した。臨床用量を超えるブレクスピプラゾールの用量12mgでは、変化量の両側90%信頼区間(片側95%信頼区間)の上限値の最大値は10ms未満で、QTcIの延長は認められなかった。ブレクスピプラゾール4mg投与後6時間の1時点でのみ、変化量の両側90%信頼区間(片側95%信頼区間)の上限値の最大値が10msを超えていた。1時点で10msを超えた理由は不明であるが、他のすべての時点でブレクスピプラゾール4mgにはQTcIの延長作用は認められなかった。QTcFの結果(表2.7.2.2-54)もQTcIの結果と類似しており、主要評価の結果を支持していた。モキシフロキサシンでは、QTcIの変化量の両側98%信頼区間の上限値は、投与後1, 2, 3, 4時間では10msを超えており、QTcI延長作用は陽性を示していると考えられた。また、モキシフロキサシンの両側98%信頼区間の下限値の最大値は5msを超えており、分析感度は確立されていた。

ブレクスピプラゾール、モキシフロキサシン、プラセボ投与後のQTcのカテゴリカル変化の発現割合を表2.7.2.2-55に示した。ブレクスピプラゾール投与群では明らかな用量依存性は認められなかった。いずれの投与群でもQTcI及びQTcFで60msを超える変化を示した被験者並びに500ms超を初発した被験者は認められなかった。

ブレクスピプラゾールの血漿中濃度とQTcI及びQTcFのベースラインからの変化量(プラセボ補正)の線形混合効果モデルの結果を図2.7.2.2-18、図2.7.2.2-19及び表2.7.2.2-56に示した。QTcI及びQTcFの変化と血漿中ブレクスピプラゾール濃度との間には統計学的に有意な関連性は認められなかった。

表 2.7.2.2-51 ブレクスピプラゾール 4 mg 及び 12 mg 反復投与後のブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の薬物動態パラメータ (11 日目)

薬物動態パラメータ	ブレクスピプラゾール	
	4 mg (N = 64)	12 mg (N = 53)
	ブレクスピプラゾール	
C_{max} (ng/mL)	170 (69.8)	462 (249)
t_{max} (h) ^a	3.54 (1.00-8.00)	3.00 (0.00-8.00)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	3100 (1400)	8880 (5110)
$C_{ss, min}$ (ng/mL)	102 (55.2)	305 (192)
CL_{ss}/F (h/mL/kg) ^b	20.0 (11.6)	35.1 (63.0)
	DM-3411	
C_{max} (ng/mL)	67.4 (39.1)	186 (113)
t_{max} (h) ^a	5.00 (2.00-12.00)	5.00 (0.00-23.97)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	1330 (814)	3750 (2410)
$C_{ss, min}$ (ng/mL)	44.9 (31.1)	131 (87.8)

平均値 (標準偏差)

^a: 中央値 (最小値-最大値)

^b: 定常状態での体重補正した全身クリアランス (CL_{ss}/F) は用量 / AUC_t / 体重より算出

<資料番号 5.3.4.2-01 : Table 9.2.3.1-1, 9.2.3.1-2 より作成>

表 2.7.2.2-52 モキシフロキサシン単回投与後のモキシフロキサシンの薬物動態パラメータ (1 日目又は 12 日目)

薬物動態パラメータ	モキシフロキサシン 400 mg (N = 63)
C_{max} (ng/mL)	2760 (659)
t_{max} (h) ^a	1.25 (0.00-5.00)
AUC_t (ng·h/mL)	28400 (6350)

平均値 (標準偏差)

^a: 中央値 (最小値-最大値)

<資料番号 5.3.4.2-01 : Table 9.2.3.2-1>

表 2.7.2.2-53 ブレクスピプラゾール投与 11 日目の時間を一致させた QTcI のベースラインからの変化量（プラセボ補正）

時間 (h)	ブレクスピプラゾール 4 mg			ブレクスピプラゾール 12 mg			モキシフロキサシン 400 mg		
	N	推定値 ^a (ms)	90%信頼区間 ^b (下限, 上限)	N	推定値 ^a (ms)	90%信頼区間 ^b (下限, 上限)	N	推定値 ^a (ms)	98%信頼区間 ^c (下限, 上限)
0	61	1.7	(-2.9, 6.3)	49	-1.6	(-6.4, 3.2)	-	-	-
1	61	2.6	(-2.2, 7.4)	53	-0.2	(-5.2, 4.8)	61	9.2	(5.8, 12.6)*
2	62	1.2	(-3.4, 5.7)	53	-0.2	(-5.0, 4.5)	62	9.4	(6.0, 12.8)*
3	61	1.1	(-3.4, 5.6)	51	1.3	(-3.4, 6.0)	60	8.5	(5.1, 11.9)*
4	62	3.6	(-1.0, 8.3)	53	3.1	(-1.7, 8.0)	62	10.5	(7.1, 13.8)*
5	62	1.7	(-2.9, 6.3)	52	-0.2	(-5.1, 4.6)	62	6.2	(2.8, 9.5)*
6	62	8.3	(3.7, 12.9)	52	1.3	(-3.5, 6.1)	61	7.3	(3.8, 10.7)
8	59	4.0	(-0.2, 8.3)	50	2.5	(-2.0, 6.9)	59	7.5	(4.1, 10.9)
10	56	5.2	(0.8, 9.5)	47	2.2	(-2.3, 6.8)	59	9.0	(5.5, 12.4)
12	58	5.3	(0.7, 9.9)	47	2.6	(-2.2, 7.4)	58	6.8	(3.3, 10.3)
16	53	4.0	(-0.6, 8.5)	48	0.8	(-3.9, 5.5)	59	2.2	(-1.3, 5.7)
24	57	0.1	(-4.6, 4.8)	45	0.7	(-4.2, 5.7)	54	2.1	(-1.5, 5.7)

^a : 時間を一致させ、プラセボ補正したベースラインからの平均変化量は mixed model repeated measure ANCOVA により算出

^b : ブレクスピプラゾール 4 mg 及び 12 mg の両側 90%信頼区間は処置、性別、時間、時間ごとの処置を固定効果とし、ベースラインを共変量として mixed model ANCOVA に基づいて算出。非構造化分散-共分散を使用

^c : Bonferroni 調整したモキシフロキサシンの最初の 5 時間ポイント (*) の両側 98% CI は、処置、性別、sequence、期間、時間、時間ごとの処置を固定効果として、ベースラインを共変量として、被験者をランダム効果として mixed model ANCOVA に基づいて算出

<資料番号 5.3.4.2-01 : Table 9.3.3.1-1>

表 2.7.2.2-54 ブレクスピプラゾール投与 11 日目の時間を一致させた QTcF のベースラインからの変化量（プラセボ補正）

時間 (h)	ブレクスピプラゾール 4 mg			ブレクスピプラゾール 12 mg			モキシフロキサシン 400 mg		
	N	推定値 ^a (ms)	90%信頼区間 ^b (下限, 上限)	N	推定値 ^a (ms)	90%信頼区間 ^b (下限, 上限)	N	推定値 ^a (ms)	98%信頼区間 ^c (下限, 上限)
0	61	0.7	(-3.8, 5.3)	49	-0.2	(-4.9, 4.5)	-	-	-
1	61	1.2	(-3.6, 6.0)	53	1.4	(-3.6, 6.4)	61	9.1	(5.8, 12.4)*
2	62	0.3	(-4.2, 4.8)	53	1.3	(-3.4, 6.0)	62	8.3	(5.0, 11.6)*
3	61	-0.2	(-4.7, 4.2)	51	2.2	(-2.5, 6.8)	60	8.0	(4.7, 11.4)*
4	62	1.2	(-3.2, 5.6)	53	4.6	(0.0, 9.2)	62	9.6	(6.3, 12.9)*
5	62	-0.3	(-4.8, 4.1)	52	0.9	(-3.7, 5.6)	62	5.9	(2.6, 9.2)*
6	62	5.6	(1.5, 9.6)	52	2.7	(-1.5, 7.0)	61	6.4	(3.1, 9.8)
8	59	0.8	(-3.1, 4.6)	50	2.9	(-1.1, 6.9)	59	7.4	(4.0, 10.8)
10	56	2.9	(-1.0, 6.7)	47	3.6	(-0.4, 7.6)	59	8.7	(5.3, 12.1)
12	58	3.0	(-1.1, 7.1)	47	3.9	(-0.3, 8.2)	58	7.1	(3.7, 10.6)
16	53	1.5	(-2.7, 5.6)	48	1.3	(-3.0, 5.6)	59	3.0	(-0.4, 6.5)
24	57	-1.1	(-5.6, 3.4)	45	1.7	(-3.0, 6.5)	54	3.3	(-0.2, 6.8)

^a : 時間を一致させ、プラセボ補正したベースラインからの平均変化量は mixed model repeated measure ANCOVA により算出

^b : ブレクスピプラゾール 4 mg 及び 12 mg の両側 90%信頼区間は処置、性別、時間、時間ごとの処置を固定効果とし、ベースラインを共変量として mixed model ANCOVA に基づいて算出。非構造化分散-共分散を使用

^c : Bonferroni 調整したモキシフロキサシンの最初の 5 時間ポイント (*) の両側 98% CI は、処置、性別、sequence、期間、時間、時間ごとの処置を固定効果として、ベースラインを共変量として、被験者をランダム効果として mixed model ANCOVA に基づいて算出

<資料番号 5.3.4.2-01 : Table 9.3.3.1-2>

表 2.7.2.2-55 QTcI 及び QTcF でのカテゴリカル変化の発現割合

QTc の分類	カテゴリー	ブレスピプラゾール 4 mg (N = 62) ^a	ブレスピプラゾール 12 mg (N = 53) ^a	モキシフロキサシン 400 mg (N = 63) ^a	プラセボ (N = 62) ^a
		n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)
QTcI	450 ms 超を初発 ^c	5 (8.1)	4 (7.5)	5 (7.9)	0 (0.0)
	480 ms 超を初発 ^c	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	500 ms 超を初発 ^c	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	30 ms 超 60 ms 以下の変化	4 (6.5)	1 (1.9)	11 (17.5)	2 (3.2)
	60 m 超の変化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
QTcF	450 ms 超を初発 ^c	2 (3.2)	2 (3.8)	4 (6.3)	0 (0.0)
	480 ms 超を初発 ^c	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	500 ms 超を初発 ^c	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	30 ms 超 60 ms 以下の変化	7 (11.3)	3 (5.7)	11 (17.5)	2 (3.2)
	60 m 超の変化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

^a : ブレスピプラゾール及びプラセボ投与群では-1 日目及び 11 日目の両日に、モキシフロキサシン投与群では -1 日目及び 1 日目 (Arm 3) 又は 12 日目 (Arm 4) の両日に、それぞれ QTc が測定できた被験者数

^b : 基準に合致した被験者数

^c : 450 ms 超, 480 ms 超, 500 ms 超の QTc の初発は、ブレスピプラゾール及びプラセボ投与群では 11 日目、モキシフロキサシン投与群では 1 日目 (Arm 3) 又は 12 日目 (Arm 4) でのことであり、-1 日目で初発は含めない

<資料番号 5.3.4.2-01 : Table 9.3.2.1-1>

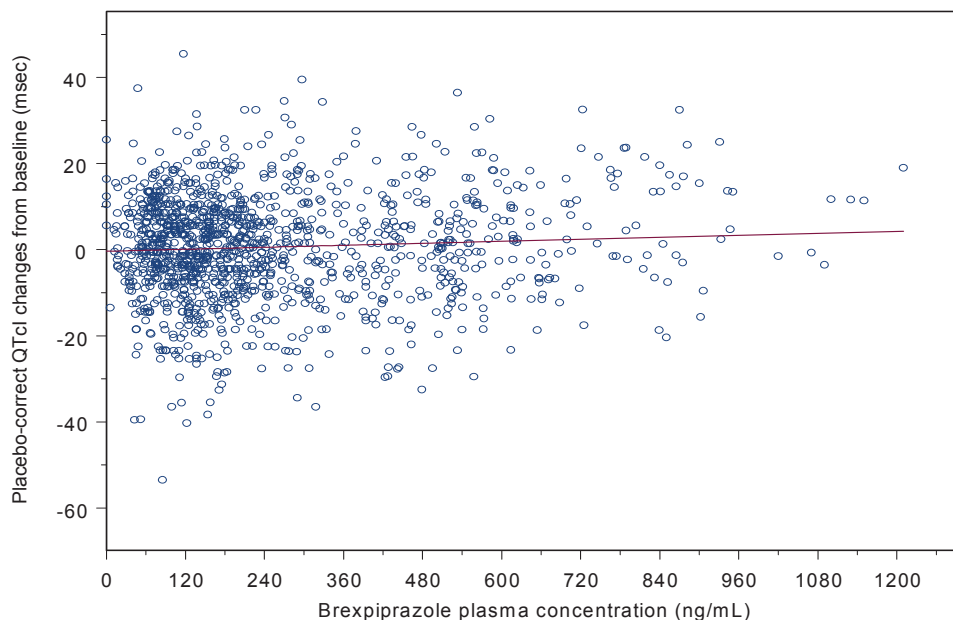


図 2.7.2.2-18 血漿中ブレスピプラゾール濃度とプラセボ補正後の QTcI のベースラインからの変化量との関係

<資料番号 5.3.4.2-01 : Figure 9.4-1>

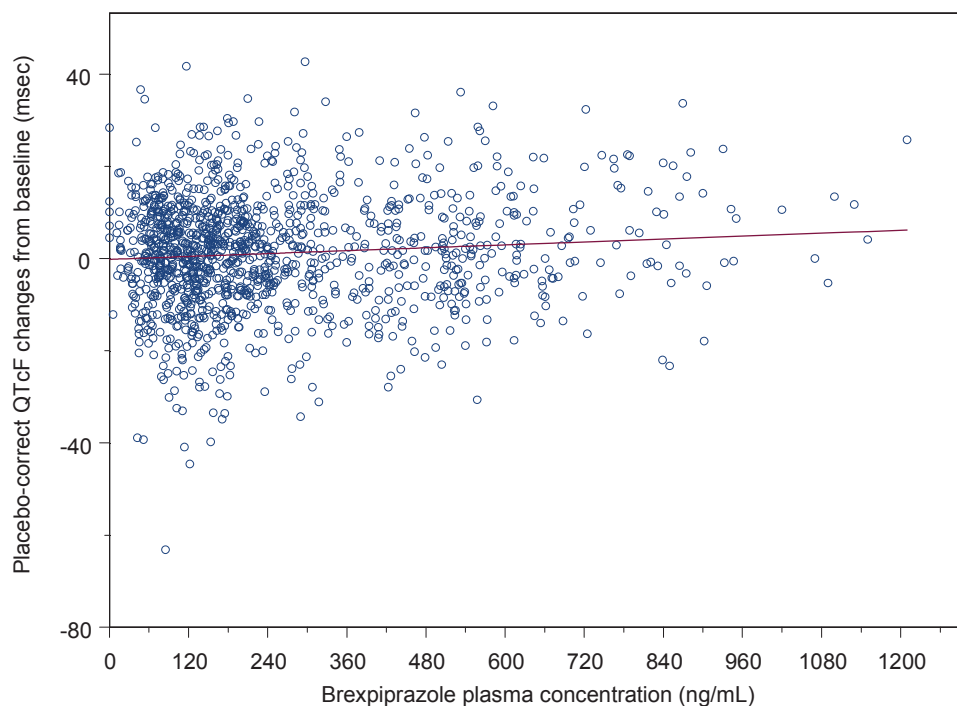


図 2.7.2.2-19 血漿中ブレクスピプラゾール濃度とプラセボ補正後の QTcF のベースラインからの変化量との関係

<資料番号 5.3.4.2-01 : Figure 9.4-2>

表 2.7.2.2-56 血漿中ブレクスピプラゾール濃度とプラセボ補正後の QTcI 及び QTcF のベースラインからの変化量の線形性混合効果モデルの結果

QTcI					
固定効果	推定値 (標準誤差)	自由度	t 値	p-値	95%信頼区間
切片	-0.382 (1.10)	1190	-0.349	0.727	-2.53, 1.77
傾き	0.00393 (0.00335)	1190	1.17	0.241	-0.00264, 0.0105
QTcF					
切片	-0.188 (1.10)	1190	-0.171	0.865	-2.35, 1.98
傾き	0.00526 (0.00325)	1190	1.617	0.106	-0.00112, 0.0116

<資料番号 5.3.4.2-01 : Table 9.4-1>

2.7.2.2.7.4 統合失調症患者を対象としたポリソムノグラフィ (PSG) の予備検討試験 (331-08-209) 【参考資料】

症状の安定した成人の統合失調症患者を対象として、ブレクスピプラゾールを4週間投与したときのポリソムノグラフィ (PSG) による睡眠プロファイルをアリピプラゾールと比較することを目的に、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照比較試験を実施した。被験者をブレクスピプラゾール群又はアリピプラゾール群に無作為に割り付け、表 2.7.2.2-57 に示す投与計画に従ってブレクスピプラゾール又はアリピプラゾールを4週間反復経口投与した。

表 2.7.2.2-57 投与計画

治験日	1～3 日目	4～5 日目	6～28 日目	7～28 日目のいずれの日の日 ^a
アリピプラゾール群	10 mg	15 mg	20 mg	1 回のみ 15 mg への減量を容認
ブレクスピプラゾール群	2 mg	3 mg	4 mg	1 回のみ 3 mg の減量を容認

^a : 治験期間中 1 回のみ投与量の減量を容認 ; ブレクスピプラゾール 3 mg 又はアリピプラゾール 15 mg で忍容性を示さなかった被験者は治験を中止

<資料番号 5.3.4.2-02 : Table 5.4.4-1>

ベースラインとして-2 日目及び-1 日目の夜間に PSG を実施し、治験薬投与後は第 1 週の 6 日目及び 7 日目の夜間、第 2 週の 13 日目及び 14 日目の夜間、第 4 週の 27 日目及び 28 日目の夜間にそれぞれ PSG を実施した。なお、ブレクスピプラゾール、アリピプラゾール投与後のブレクスピプラゾール及びその代謝物並びにアリピプラゾール及びその代謝物の血漿中薬物動態は 21 日目に検討した。

アリピプラゾールと比較したときのブレクスピプラゾールの睡眠に対する影響は PSG 項目のうち、徐波睡眠時間、全睡眠時間、睡眠効率、睡眠開始後の覚醒時間、睡眠開始後の覚醒回数及び入眠潜時の第 1 週と第 2 週のベースラインからの変化量を主要評価項目とし、PSG 項目の以下のパラメータ : 徐波睡眠時間、全睡眠時間、睡眠効率、睡眠開始後の覚醒時間、睡眠開始後の覚醒回数、入眠潜時、睡眠構造 (睡眠段階 1, 2, 徐波睡眠及びレム睡眠のそれぞれの出現時間及び出現率並びにレム睡眠潜時)、睡眠日誌からの主観的全睡眠時間、主観的睡眠開始後の覚醒回数、主観的入眠時間及び睡眠の質、不眠症重症度質問表、エプワース眠気尺度、PANNS 全尺度の合計スコア、CGI-S スコア、CGI-I スコア、以上の第 4 週のベースラインからの変化量を副次評価項目として評価した。

評価時点ごとに主要評価項目及び副次評価項目の記述統計量を算出した。ブレクスピプラゾール投与群とアリピプラゾール投与群間の差の検定には、混合効果モデル反復測定 (MMRM) 解析法での各時点の最小二乗平均値の差の検定を用いた。また、ブレクスピプラゾール、主要代謝物 DM-3411 及び代謝物 DM-3412 並びにアリピプラゾール及び主要代謝物デヒドロアリピプラゾールの血漿中薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。

ブレクスピプラゾール又はアリピプラゾール反復投与時の客観的睡眠パラメータのベースラインからの変化量の要約を表 2.7.2.2-58 に示した。第 1 週と第 2 週 (主要評価) 及び第 4 週 (副次評価) での PSG による客観的睡眠パラメータについて、ブレクスピプラゾール 4 mg とアリピプラゾール 20 mg の間に統計学的に有意な差は認められなかった。第 1 週、第 2 週、第 4 週で、入眠潜時の短縮が一貫して両投与群で認められ、睡眠開始後の覚醒時間の延長が治験期間を通して両投与群で認められた。一方、両投与群とも、徐波睡眠時間、全睡眠時間、睡眠開始後の覚醒回数、睡眠効率には一定の効果は認められなかった。

反復投与 4 週目の各睡眠構造の割合のベースラインからの変化量の要約を表 2.7.2.2-59 に示し、4 週後の睡眠日誌による主観的睡眠パラメータのベースラインからの変化量の要約を表 2.7.2.2-60 に示した。睡眠構造の各段階の割合では、ブレクスピプラゾール及びアリピプラゾールの間で統計学的に有意な差は認められなかった。レム睡眠潜時のベースラインからの延長がブレ

クスピプラゾール群とアリピプラゾール群の第4週で認められたが、両群の差は統計学的に有意ではなかった。

PANSS 全尺度の総合スコアのベースラインからの平均変化量はブレクスピプラゾール 4 mg 投与群とアリピプラゾール 20 mg 投与群は類似しており、CGI-S スコアと CGI-I スコアもほぼ同じであった。第4週での副次評価項目では両投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

ブレクスピプラゾール投与21日目のブレクスピプラゾール、DM-3411 及び DM-3412 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-61 に示した。ブレクスピプラゾール、DM-3411、DM-3412 の薬物動態パラメータは統合失調症患者で実施した過去の試験（331-08-205）の結果と同様であった。

表 2.7.2.2-58 PSG での客観的睡眠パラメータのベースラインからの変化量

睡眠パラメータの統計量	ブレクスピプラゾール 4 mg			アリピプラゾール 20 mg		
	1 週目 (N = 37)	2 週目 (N = 36)	4 週目 (N = 34)	1 週目 (N = 33)	2 週目 (N = 31)	4 週目 (N = 29)
徐波睡眠時間 (分)						
ベースライン値 ^a	49.15 (39.01)			37.44 (28.09)		
最小二乗平均値の変化量 ^b	-1.49	-5.33	-5.64	-2.23	-3.02	0.44
群間差	0.74	-2.31	-6.08			
95%信頼区間	-7.23, 8.72	-11.0, 6.37	-15.8, 3.61			
p 値	0.8525	0.5963	0.2141			
全睡眠時間 (分)						
ベースライン値 ^a	371.46 (63.12)			347.42 (59.24)		
最小二乗平均値の変化量 ^b	1.04	15.27	0.01	-4.66	0.24	-16.35
群間差	5.71	15.03	16.36			
95%信頼区間	-22.1, 33.55	-13.0, 43.04	-12.1, 44.81			
p 値	0.6833	0.2871	0.2531			
睡眠効率						
ベースライン値 ^a	77.39 (13.15)			72.52 (12.10)		
最小二乗平均値の変化量 ^b	0.17	3.14	-0.06	-0.05	1.30	-2.10
群間差	0.23	1.83	2.05			
95%信頼区間	-5.04, 5.50	-3.65, 7.32	-3.32, 7.42			
p 値	0.9316	0.5067	0.4473			
睡眠開始後の覚醒時間 (分)						
ベースライン値 ^a	65.21 (40.64)			80.87 (49.40)		
最小二乗平均値の変化量 ^b	19.04	12.95	26.71	31.02	19.80	29.60
群間差	-11.98	-6.85	-2.89			
95%信頼区間	-30.8, 6.80	-27.7, 14.01	-26.1, 20.33			
p 値	0.2068	0.5138	0.8044			
睡眠開始後の覚醒回数						
ベースライン値 ^a	11.90 (7.45)			13.60 (6.52)		
最小二乗平均値の変化量 ^b	0.77	0.13	-0.81	1.91	-0.42	-1.07
群間差	-1.14	0.55	0.26			
95%信頼区間	-3.84, 1.56	-2.13, 3.23	-2.00, 2.53			
p 値	0.4008	0.6821	0.8172			
入眠潜時 (分)						
ベースライン値 ^a	49.22 (57.71)			56.34 (61.58)		
最小二乗平均値の変化量 ^b	-20.05	-31.22	-26.54	-38.52	-28.71	-24.86
群間差	18.47	-2.50	-1.68			
95%信頼区間	-2.36, 39.31	-19.5, 14.54	-12.9, 9.52			
p 値	0.0812	0.7698	0.7637			

a : 平均値 (標準偏差)

b : 投与群, 施設, 時点, 投与群-時点の交互作用を固定効果, ベースライン値を共変量とした MMRM 解析 (共分散行列構造は unstructured) より算出

<資料番号 5.3.4.2-02 : Table 9.3-1>

表 2.7.2.2-59 反復投与 4 週目の睡眠構造の出現率のベースラインからの変化量

睡眠パラメータの統計量	ブレスピプラゾール 4 mg (N = 34)	アリピプラゾール 20 mg (N = 29)
睡眠段階 1 (%)		
ベースライン値 ^a	11.18 (4.76)	12.31 (5.58)
最小二乗平均値の変化量 ^b	1.26	-0.78
群間差	2.04	
95%信頼区間	-0.93, 5.01	
p 値	0.1750	
睡眠段階 2 (%)		
ベースライン値 ^a	53.66 (11.98)	56.26 (10.60)
最小二乗平均値の変化量 ^b	5.91	5.54
群間差	0.37	
95%信頼区間	-3.83, 4.56	
p 値	0.8614	
徐波睡眠 (SWS) (%)		
ベースライン値 ^a	14.43 (14.03)	10.62 (8.16)
最小二乗平均値の変化量 ^b	-1.68	0.04
群間差	-1.72	
95%信頼区間	-4.77, 1.32	
p 値	0.2628	
レム睡眠 (%)		
ベースライン値 ^a	20.74 (6.28)	20.82 (7.21)
最小二乗平均値の変化量 ^b	-5.41	-5.41
群間差	0.00	
95%信頼区間	-2.38, 2.38	
p 値	0.9981	
レム睡眠潜時 (分)		
ベースライン値 ^a	60.33 (24.70)	57.41 (27.36)
最小二乗平均値の変化量 ^b	37.45	25.54
群間差	11.91	
95%信頼区間	-6.59, 30.41	
p 値	0.2021	

a : 平均値 (標準偏差)

b : 投与群, 施設, 時点, 投与群-時点の交互作用を固定効果, ベースライン値を共変量とした MMRM 解析 (共分
散行列構造は unstructured) より算出

<資料番号 5.3.4.2-02 : Table 9.4.1.2-1>

表 2.7.2.2-60 反復投与 4 週目の睡眠日誌による主観的睡眠パラメータのベースラインからの変化量

睡眠パラメータの統計量	ブレクスピプラゾール 4 mg (N = 34)	アリピプラゾール 20 mg (N = 30)
主観的全睡眠時間 (分)		
ベースライン値 ^a	435.31 (67.20)	407.36 (74.11)
最小二乗平均値の変化量 ^b	3.01	6.57
群間差	-3.56	
95%信頼区間	-32.9, 25.73	
p 値	0.8085	
主観的睡眠開始後の覚醒回数		
ベースライン値 ^a	1.60 (0.65)	1.92 (1.01)
最小二乗平均値の変化量 ^{b,c}	0.00	-0.08
群間差	0.07	
95%信頼区間	-0.42, 0.56	
p 値	0.7668	
主観的入眠時間 (分)		
ベースライン値 ^a	29.33 (19.76)	39.89 (27.42)
最小二乗平均値の変化量 ^b	-8.03	-3.07
群間差	-4.96	
95%信頼区間	-16.3, 6.40	
p 値	0.3814	
睡眠の質		
ベースライン値 ^a	5.31 (1.16)	4.63 (1.43)
最小二乗平均値の変化量 ^b	0.46	0.33
群間差	0.14	
95%信頼区間	-0.46, 0.73	
p 値	0.6439	

a : 平均値 (標準偏差)

b : 投与群, 施設, 時点, 投与群-時点の交互作用を固定効果, ベースライン値を共変量とした MMRM 解析 (共分散行列構造は unstructured) より算出

c : N = 23 (ブレクスピプラゾール 4 mg 投与群), N = 20 (アリピプラゾール 20 mg 投与群)

<資料番号 5.3.4.2-02 : Table 9.4.1.3-1>

表 2.7.2.2-61 ブレクスピプラゾール反復投与 21 日目のブレクスピプラゾール、
主要代謝物 DM-3411 及び代謝物 DM-3412 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ブレクスピプラゾール (N = 33)	DM-3411 (N = 33)	DM-3412 (N = 33)
C _{max} (ng/mL)	158 (92.4)	46.4 (23.2)	7.58 (5.97)
t _{max} (h) ^a	4.00 (0.00-23.95)	5.00 (0.00-24.00)	3.00 (0.00-24.00)
AUC _τ (ng·h/mL)	2970 (1760) ^b	968 (474) ^c	171 (125) ^d
C _{min} (ng/mL)	109 (75.1)	33.5 (20.3)	5.57 (4.23)
C _{avg} (ng/mL)	124 (73.4) ^b	40.3 (19.8) ^c	7.13 (5.20) ^d

a : 中央値 (最小値-最大値)

b : N = 29

c : N = 27

d : N = 21

<資料番号 5.3.4.2-02 : Table 10.2.1-1>

2.7.2.3 全試験を通しての試験結果の比較と解析

2.7.2.3.1 吸収

ブレクスピプラゾールの国内における単回経口投与試験（0.2～6 mg）の t_{\max} の中央値は 3～7 時間（331-07-002），海外における単回経口投与試験の統合解析（0.2～8 mg）での t_{\max} の中央値は 4 時間であり（付録 表 2.7.2.5-2），経口投与後速やかに体内へ吸収された。ブレクスピプラゾール 2 mg の単回経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティ（F）は 102%であり，高いバイオアベイラビリティを有していた（2.7.1.2.2 参照）。

ブレクスピプラゾールの水溶解性は pH に依存する〔酸性で高く，中性及びアルカリ性で低い（CTD 2.3.S.1.3 参照）〕。しかし，ブレクスピプラゾールとオメプラゾールとの併用はブレクスピプラゾールの吸収に影響しなかったことから（331-10-240），ブレクスピプラゾールは胃内 pH の上昇を考慮することなく投与可能であることが示唆された。

2.7.2.3.2 分布

ブレクスピプラゾール（0.25 mg）静脈内投与での分布容積は 1.56 L/kg であり，体液以外の他の組織へも移行することが推察された（2.7.1.2.2 参照）。ブレクスピプラゾールは高い血清たん白結合率（99.8%）を示した。血清における主結合蛋白はアルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白であり，アルブミン分子上のジギトキシン結合サイト（サイト III）に一部が結合すると考えられた。DM-3411 も高い血清たん白結合率（95.5%以上）を示した（2.7.2.2.1.1）。

2.7.2.3.3 代謝

ブレクスピプラゾールと肝 S9 の反応により DM-3411，MOP-54522，DM-3404，OPC-54050，OPC-3952 及び SFO-34318 が生成した。ブレクスピプラゾールの代謝には主に CYP3A4 と CYP2D6 が関与し，FMO3 も部分的に寄与していると考えられた（図 2.7.2.2-1）。その他に CYP1A1，CYP2B6 及び CYP2C19 もわずかに関与した（2.7.2.2.1.2）。

相互作用試験の結果では，CYP3A4 及び CYP2D6 がブレクスピプラゾールの代謝に主に寄与することが示された。ブレクスピプラゾールの全身クリアランスに対する CYP3A4 及び CYP2D6 の代謝経路の寄与は，それぞれ 46.7%及び 43.3%と推定され，残り 10%は同定された他の CYP 酵素（例えば，CYP1A1，CYP2B6 及び CYP2C19）に起因すると考えられた（331-08-208）。¹⁴C-ブレクスピプラゾールの単回投与マスバランス試験（331-07-201 Arm 2）及びブレクスピプラゾールの反復投与試験（331-08-206，331-08-205）の結果から，ブレクスピプラゾールの 7 つの酸化代謝物（DM-3411，DM-3412，OPC-3952，SFO-34318，OPC-54050，MOP-54522 及び OPC-34835）が同定された。ブレクスピプラゾール（2 mg）単回投与後（331-07-201 Arm 2），DM-3411 が血漿中に最も多く定量され（ブレクスピプラゾール曝露量の 34.9%），次に DM-3412 が定量された（ブレクスピプラゾール曝露量の 6.39%）。ブレクスピプラゾール（4 mg）1 日 1 回 21 日間反復投与後（331-08-209），DM-3411 が血漿中に最も多く定量され（ブレクスピプラゾール曝露量の 32.6%），DM-3412 が次に多く定量された（ブレクスピプラゾール曝露量の 5.76%）。ブレクスピプラゾール

ル及び代謝物 DM-3411（ブレクスピプラゾール曝露量の 20%超）が単回及び反復投与後の血漿中に認められる主な化合物であった（付録 表 2.7.2.5-6）。

2.7.2.3.4 排泄

¹⁴C-ブレクスピプラゾール（2 mg）経口投与後、糞中及び尿中の総放射能の平均累積排泄率は、ブレクスピプラゾール投与量のそれぞれ 46.0%、24.6%であり（合計 71.1%）、未変化体ブレクスピプラゾールの糞中及び尿中の排泄率は、投与量のそれぞれ 14.0%及び 1%未満であった（331-07-201, Arm 2）。

2.7.2.3.5 薬物動態

2.7.2.3.5.1 単回投与と反復投与時の薬物動態

(1) 単回投与時の薬物動態

健康成人におけるブレクスピプラゾール（0.2～6 mg）単回経口投与後のブレクスピプラゾールの t_{max} の中央値は 3～7 時間、 $t_{1/2,z}$ の平均値は 43.94～66.58 時間であった。主要代謝物 DM-3411 の t_{max} の中央値は 10～17 時間であり、 $t_{1/2,z}$ の平均値は 40.90～68.32 時間であった（331-07-002）。

健康成人における薬物動態パラメータの海外統合解析より、ブレクスピプラゾール（0.2～8 mg）単回経口投与後のブレクスピプラゾールの全用量を統合解析した t_{max} の中央値は 4 時間、 $t_{1/2,z}$ の平均値は 79.3 時間であった（付録 表 2.7.2.5-2）。また、ブレクスピプラゾール（0.2～8 mg）単回経口投与後の主要代謝物 DM-3411 の全用量を統合解析した t_{max} の中央値は 12 時間、 $t_{1/2,z}$ の平均値は 73.6 時間であった（付録 表 2.7.2.5-3）。

(2) 反復投与時の薬物動態

統合失調症患者におけるブレクスピプラゾール（1、4 及び 6 mg）反復投与後の定常状態時のブレクスピプラゾールの t_{max} 中央値は 4～5 時間、 $t_{1/2,z}$ の平均値は 51.88～91.85 時間であった。また、主要代謝物 DM-3411 の t_{max} の中央値は 3.90～5.95 時間、 $t_{1/2,z}$ の平均値は 54.15～95.27 時間であった。ブレクスピプラゾールは反復投与 10 日目で定常状態に達し、 AUC_{24h} に基づく累積係数は 2.5～5.5 であった（331-10-001）。

反復投与時における薬物動態パラメータの海外統合解析〔健康成人（0.5～2 mg）、統合失調症患者（1～12 mg）〕より、定常状態時のブレクスピプラゾールの全用量を統合解析した t_{max} の中央値は 4 時間であり、 $t_{1/2,z}$ の平均値は 89.6 時間であった（付録 表 2.7.2.5-4）。また、主要代謝物 DM-3411 の全用量を統合解析した t_{max} の中央値は 5 時間、 $t_{1/2,z}$ の平均値は 86.0 時間であった（付録 表 2.7.2.5-5）。統合失調症患者又は統合失調感情障害患者を対象としたブレクスピプラゾール海外反復投与試験（1～4 mg）では、ブレクスピプラゾールは 10 日目に定常状態に達し、 AUC_{τ} に基づく累積係数は 3.5～4.1 であった（331-08-205）。

海外の母集団薬物動態解析の結果より、ブレクスピプラゾールの推定クリアランスは健康成人及び統合失調症患者で同様であった（2.7.2.3.8.2）。

2.7.2.3.5.2 用量比例性

ブレクスピプラゾール単回投与時 (331-07-002) 及び反復投与時 (331-10-001) の薬物動態パラメータをパワーモデルで検討した結果、ブレクスピプラゾールは用量比例性を示した。また、ブレクスピプラゾール 4 mg 単回投与時 (331-07-002) の AUC [AUC_∞: 2860 (2779) ng·h/mL, 平均値 (幾何平均値)] と 4 mg 反復投与時 (14 日目) (331-10-001) の AUC [AUC_{24h}: 3238 (2584) ng·h/mL 平均値 (幾何平均値)] が類似し、ブレクスピプラゾールの薬物動態は蓄積性を示さないことが示唆された。

単回投与試験 (0.2~6 mg) 及び反復投与試験 (1, 4 及び 6 mg) の海外統合データを用いて薬物動態パラメータ (C_{max}, AUC) の用量比例性をパワーモデルで検討した結果、ブレクスピプラゾールの C_{max}, AUC に用量比例性が認められた (付録 表 2.7.2.5-7)。統合解析の結果より、ブレクスピプラゾール 4 mg 単回投与時 (付録 表 2.7.2.5-2) の AUC (AUC_∞: 3760 ng·h/mL) と 4 mg 反復投与時 (付録 表 2.7.2.5-4) の AUC (AUC_τ: 3110 ng·h/mL) は類似し、ブレクスピプラゾールの薬物動態は蓄積性を示さないことが示唆された。

2.7.2.3.6 内因性要因の影響

2.7.2.3.6.1 年齢及び性別の影響

高齢者 (≥65 歳) 及び非高齢者 (18~45 歳) の 2 群にブレクスピプラゾール 2 mg を単回投与したときのブレクスピプラゾール曝露量 (C_{max}, AUC_∞) は両群で類似していた (331-10-244)。

国内の母集団薬物動態解析の結果では、ブレクスピプラゾールの見かけの血漿全身クリアランス (CL/F) の統計的に有意な共変量のひとつとして年齢が同定され、母集団の 5 及び 95 パーセンタイルでの年齢 (22 及び 63 歳) の影響はそれぞれ 21%及び-11.3%であった (2.7.2.3.8.1)。また、海外の母集団薬物動態解析の結果では、年齢がブレクスピプラゾールの中央コンパートメントの見かけの分布容積 (V_d/F) の共変量として同定され、母集団の 5 及び 95 パーセンタイルでの年齢 (23 及び 61 歳) の影響はそれぞれ-19%及び 14%となった (2.7.2.3.8.2)。これらの国内外母集団薬物動態解析の結果から年齢によるブレクスピプラゾールの薬物動態の変動の差は大きくないと考えられた。

男性及び女性 (年齢により層別化: 18~45 歳, ≥65 歳) の各群にブレクスピプラゾール 2 mg を単回投与したとき、女性では非高齢者及び高齢者の両群で、男性よりもブレクスピプラゾール曝露量 (C_{max}, AUC_∞) が約 50%高かったが、体重補正した平均の CL/F では女性と男性で同程度であった (331-10-244)。海外の母集団薬物動態解析の結果より、女性が男性よりも V_d/F で 22%小さく、CL/F で 20%低かった (これは AUC の推定値で 25%高いことに相当) (2.7.2.3.8.2)。国内の母集団薬物動態解析結果からは性差は統計的に有意な共変量としては検出されなかった (2.7.2.3.8.1)。331-10-244 試験及び海外の母集団薬物動態解析の結果より、女性と男性間のブレクスピプラゾールの曝露量の見かけ上の差の一部は体格の差で説明可能であった。また、国内外の臨床試験に参加した男性及び女性の被験者において、安全性データからは用量調整を必要とするような安全性上の問題は認められなかったことより (2.7.4.5.1)、性別の影響は臨床的に大きなものではないと考えられた。

2.7.2.3.6.2 人種の影響

統合失調症患者でのブレクスピプラゾール反復投与後（1, 4 及び 6 mg）の定常状態でのブレクスピプラゾールの C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値は，国内反復投与試験（331-10-001）と海外統合解析結果との実測値の比較からも日本人と外国人で類似していた（図 2.7.2.3-1）。また，海外の母集団薬物動態解析の結果より，人種はブレクスピプラゾールの薬物動態に対する変動要因として検出されなかった（2.7.2.3.8.2）。

なお，海外の母集団薬物動態解析の結果で健康成人と患者の違いは変動要因ではなかったことから（2.7.2.3.8.2），海外統合解析は健康成人と患者を含めて解析された。

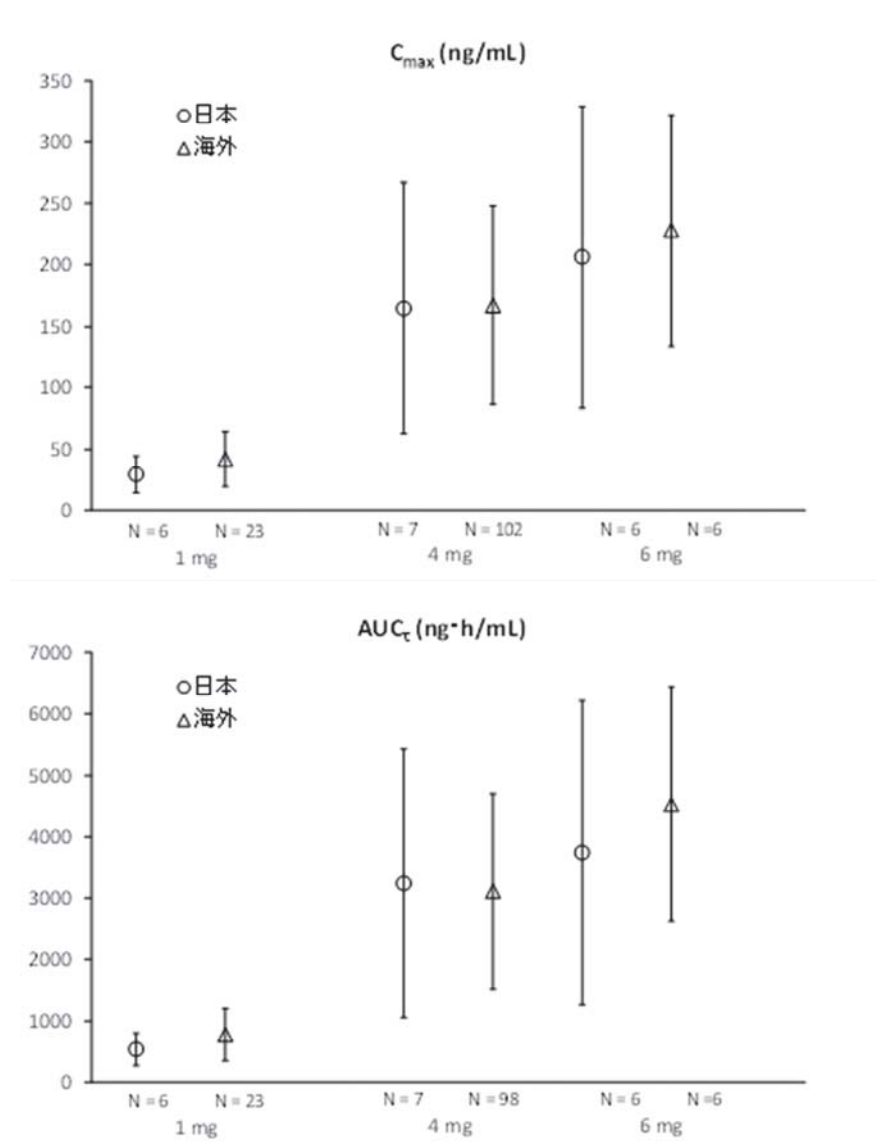


図 2.7.2.3-1 統合失調症患者における反復投与試験結果での日本人と外国人の C_{max} （上図）及び AUC_{τ} （下図）の比較

<表 2.7.2.2-17, 表 2.7.2.5-4 より作成>

2.7.2.3.6.3 喫煙の影響

CYP 発現系酵素を用いた試験の結果より、ブレクスピプラゾールは CYP1A2 の基質ではなかった (2.7.2.2.1.2)。このことから、CYP1A2 を誘導することが知られる喫煙は、ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータに影響しないことが推察された。

2.7.2.3.6.4 体重の影響

海外の母集団薬物動態解析の結果より、体重はブレクスピプラゾールの V_d/F に統計的に有意な共変量として同定されたが、母集団の 5 及び 95 パーセントイルでの体重 (53.5 及び 118.6 kg) の影響は -11% 及び 14% であり (2.7.2.3.8.2)、体重の影響は大きくはないと考えられた。

2.7.2.3.6.5 CYP2D6 遺伝子多型の影響

国内外の母集団薬物動態解析の結果より、CYP2D6 遺伝子多型がブレクスピプラゾール曝露の共変量として同定され、日本人では CYP2D6 中間代謝型 (IM 型) の被験者が通常代謝型 (EM 型) の被験者と比較して 56% 高い曝露量 (AUC_{τ}) を示した (2.7.2.3.8.1)。外国人では CYP2D6 低代謝型 (PM 型) の被験者が EM 型の被験者と比較して 47% 高い曝露量 (AUC_{τ}) を示した (2.7.2.3.8.2)。しかし、国内外の臨床試験に参加した IM 型及び PM 型の被験者において、安全性データからは用量調整を必要とするような安全性上の問題は認められなかったことより (2.7.4.5.1 参照)、CYP2D6 遺伝子多型の影響は臨床的に大きなものではないと考えられた。

2.7.2.3.6.6 肝機能低下の影響

in vitro でのブレクスピプラゾールの血漿蛋白結合率は肝機能障害被験者 (軽度, 中等度及び高度) と肝機能正常被験者 (肝機能障害被験者と年齢, 性別, 体重が一致) で同様であった (血漿蛋白結合率: 99% 以上, 331-09-225)。肝機能正常被験者に対する肝機能障害被験者 (軽度, 中等度及び高度) の遊離型ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータ ($C_{max,u}$, $AUC_{\infty,u}$) の幾何平均値の比より, 肝機能正常被験者と比較して軽度, 中等度及び高度肝機能障害被験者の各重症度群の $AUC_{\infty,u}$ はそれぞれ 26%, 73%, 4% 高く, $C_{max,u}$ はそれぞれ 10%, 15%, 47% 低かった (331-09-225)。

肝機能障害被験者の重症度 (軽度, 中等度及び高度) ごとの遊離型ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータの個別値及び平均値 (標準偏差) の値を各群の肝機能正常被験者と比較したとき, 各群内で肝機能障害被験者と正常被験者とで $AUC_{\tau,u}$ 及び CL_u/F の全体の分布は類似した (図 2.7.2.3-2)。このことより, 用量調整の必要はないと考えられた。

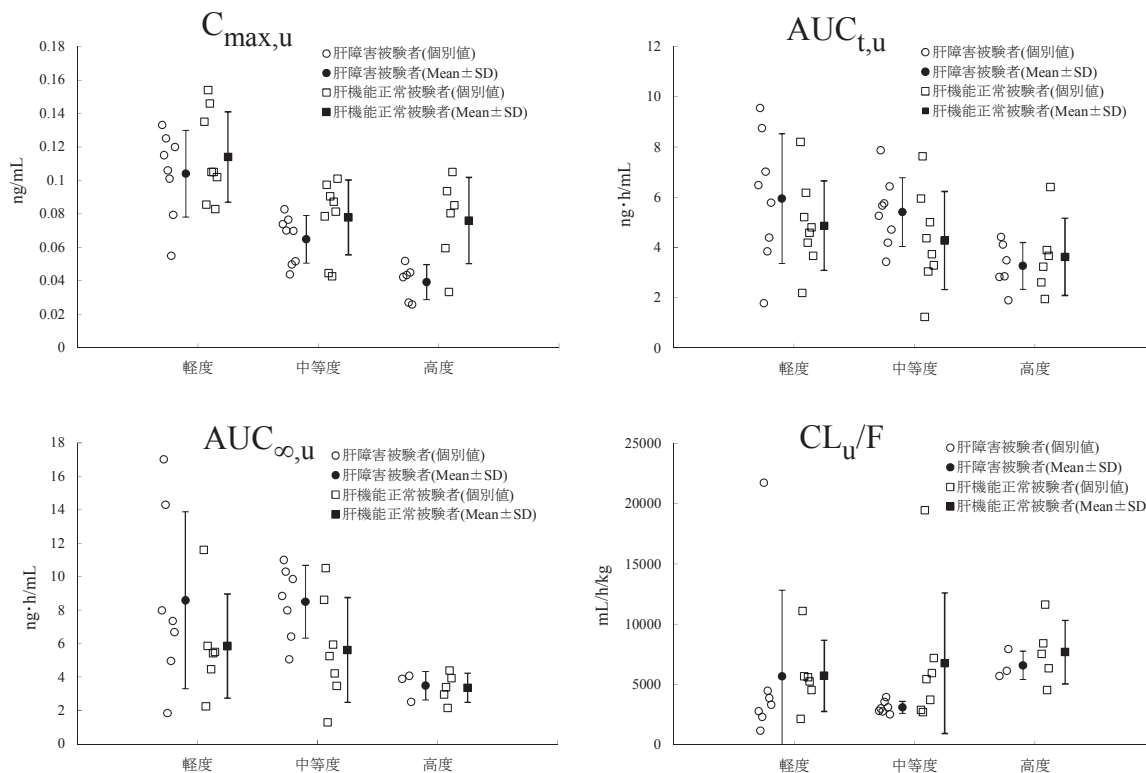


図 2.7.2.3-2 肝障害被験者（軽度，中等度及び高度）及び肝機能正常被験者におけるブレクスピプラゾール 2 mg 単回経口投与後の血漿中遊離型ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータの個別値と平均値（標準偏差）

<資料番号 5.3.3.3-02 : PKT-37, PKT-38, PKT-39, PKT-40, PKT-41, PKT-42 より作成>

2.7.2.3.6.7 腎機能低下の影響

in vitro でのブレクスピプラゾールの血漿蛋白結合率は高度腎機能障害被験者 ($CL_{cr} < 30$ mL/min) と腎機能正常被験者（腎機能障害被験者と年齢，性別，体重が一致）とで同様であった（血漿蛋白結合率：99%以上，331-09-226）。腎機能正常被験者と比べて，高度腎機能障害被験者の血漿中遊離型ブレクスピプラゾールの曝露量が高かった（ $AUC_{t,u}$ 及び $AUC_{\infty,u}$ の幾何平均値の比がそれぞれ 1.5, 1.7）。一方，ブレクスピプラゾールの C_{max} は同様であった（331-09-226）。腎機能正常被験者に比べて AUC_{∞} が高い要因の一つとして，高度腎機能障害による CYP 酵素活性の低下に伴う肝クリアランスの低下が示唆された³。また，海外の母集団薬物動態解析の結果より，軽度及び中等度の腎障害被験者のブレクスピプラゾール曝露量は，腎機能正常被験者と比較してそれぞれ 5%，13%高くなることが予想されたが，この差は小さかった（表 2.7.2.3-5）。

以上より，高度腎障害被験者 ($CL_{cr} < 30$ mL/min) において AUC が増加するおそれがあるため注意が必要であるが，ブレクスピプラゾールは低用量（1 mg/日）から投与開始し，患者毎に症状を観察しながら増量するため患者の安全性は確保できると考えられた。

2.7.2.3.6.8 内因性要因の影響のまとめ

内因性要因を検討した臨床薬理試験のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータの変化 (C_{max} , AUC_t 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間) を図 2.7.2.3-3 に示した。

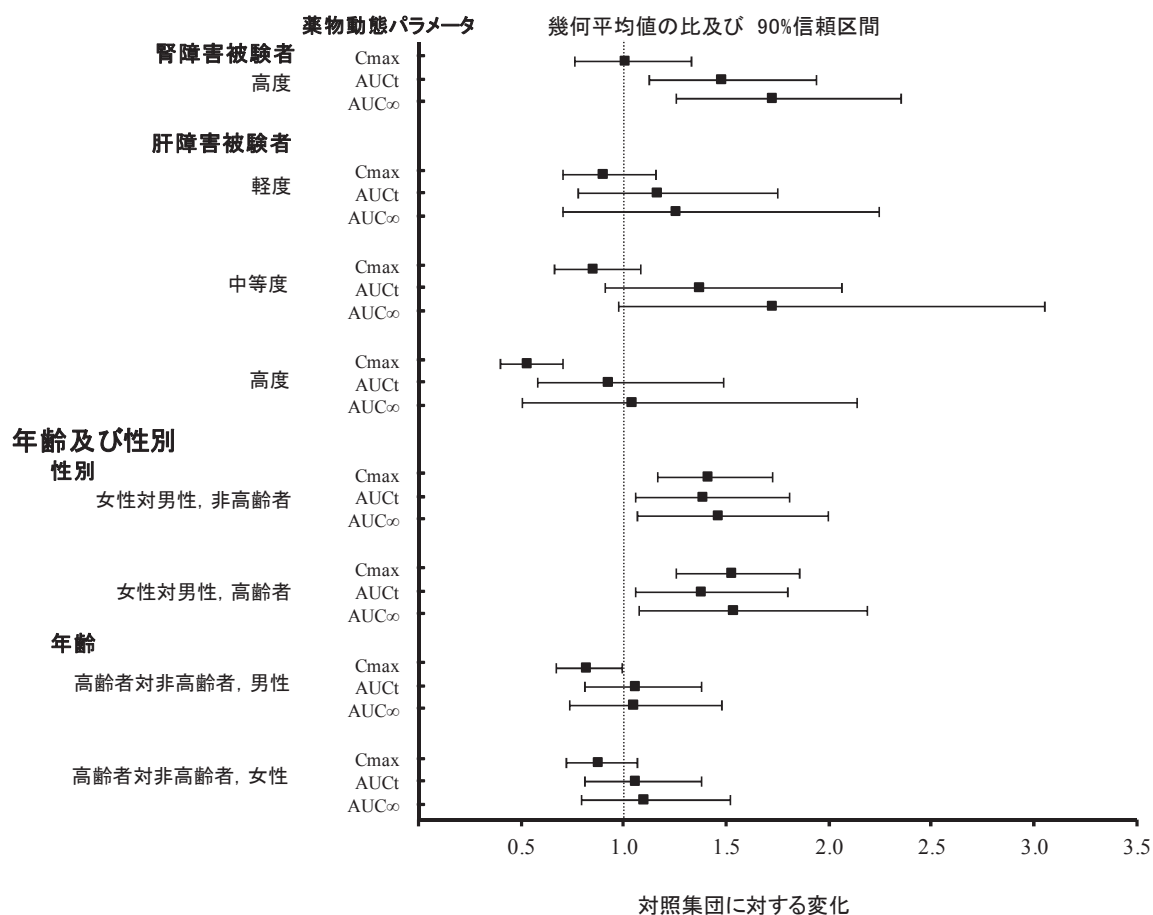


図 2.7.2.3-3 内因性要因のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータへの影響

<表 2.7.2.2-27, 表 2.7.2.2-30, 表 2.7.2.2-33 より作成>

2.7.2.3.7 外因性要因の影響

2.7.2.3.7.1 食事の影響

ブレクスピプラゾールの薬物動態に対する食事の影響を検討する目的で、食事の影響の予備検討試験 (331-07-201 Arm 3) 及び食事の影響試験 (331-10-246) を実施した (2.7.1.2.4 参照)。食事はブレクスピプラゾールの薬物動態に影響を及ぼさなかったことから、ブレクスピプラゾールは食事摂取の有無を考慮することなく投与することができると考えられた (2.7.1.3.3 参照)。

2.7.2.3.7.2 薬物相互作用

(1) ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータに及ぼす他の薬剤の影響

ブレクスピプラゾール (2 mg) 単回投与 1 時間後に活性炭/ソルビトール (50 g / 240 mL) を単回投与したときのブレクスピプラゾールの C_{max} 及び AUC_{∞} を他の臨床薬理試験のブレクスピプラゾールの C_{max} 及び AUC_{∞} と比較したとき、それぞれ 5~23% 及び 31~46% 低い値であった (331-10-239)。このことより、活性炭及びソルビトールの投与がブレクスピプラゾールの過量投与時に役立つ可能性が示唆された。

ブレクスピプラゾールの代謝には主に CYP3A4 と CYP2D6 が寄与する (2.7.2.2.1.2)。ブレクスピプラゾール (2 mg) と強い CYP3A4 阻害剤 (ケトコナゾール, 200 mg, 1 日 2 回) 又は強い CYP2D6 阻害剤 (キニジン, 324 mg, 1 日 1 回) との併用により、ブレクスピプラゾール単独投与時と比較してブレクスピプラゾールの C_{max} に変化はなく、 AUC_{∞} が約 2 倍に増加した (331-08-208)。海外の母集団薬物動態解析の結果より、CYP2D6 通常代謝型 (EM 型) の被験者に対してブレクスピプラゾールと CYP2D6 阻害剤である抗うつ薬 (パロキセチン及びフルオキセチン) との 1 日 1 回併用では、ブレクスピプラゾールと他の抗うつ薬との併用と比較して 53% 高い AUC_t の推定値を示した (331-12-208)。国内外の臨床試験の安全性データにおいて、CYP2D6 PM 型被験者の有害事象の発現率は他の遺伝子型の被験者と比べて差はなく、331-08-205 及び 331-10-242 試験においてブレクスピプラゾールは 12 mg/日までの安全性及び忍容性が確認されている (2.7.4.5.1 参照)。

海外の母集団薬物動態解析の結果より、強い CYP3A4 阻害剤及び CYP2D6 阻害剤の両方とブレクスピプラゾールとの併用 (二重阻害)、又は PM 型の被験者への強い CYP3A4 阻害剤の投与により、ブレクスピプラゾールの曝露量 (AUC_t) はそれぞれ 5.1 倍及び 4.8 倍増加することが推定された。ブレクスピプラゾールを 3 mg/日以上で投与する場合、安全性及び忍容性が確認されている 12 mg/日の曝露量を超えるおそれがあるので、強い CYP3A4 及び CYP2D6 阻害剤が同時に投与されることが予想される場合、又は PM 型の患者に CYP3A4 阻害剤が投与されることが予想される場合は、ブレクスピプラゾールを減量するなど考慮する必要があると考えられた。

ブレクスピプラゾールと強い CYP3A4 誘導剤 (リファンピシン, 600 mg, 1 日 1 回) との併用により、ブレクスピプラゾール単独投与と比べて C_{max} 及び AUC_{∞} のそれぞれで 31%, 73% 低い値となった (331-09-224)。このことから、強い CYP3A4 誘導剤とブレクスピプラゾールの併用はブレクスピプラゾールの作用を減弱するおそれがあることが示唆された。

ブレクスピプラゾールと強い CYP2B6 阻害剤 (チクロピジン, 250 mg, 1 日 2 回) との併用はブレクスピプラゾールの薬物動態に影響しなかった (331-08-208)。このことより、ブレクスピプラゾールと CYP2B6 阻害剤との併用時にはブレクスピプラゾールの用量調整の必要はないことが示唆された。

ブレクスピプラゾールは排出トランスポーター (MDR1 及び BCRP) 及び取り込みトランスポーター (OATP1B1, OATP1B3 及び OCT1) の基質ではないことから (2.7.2.2.1.4), 併用薬剤による薬物輸送阻害に基づく影響を受ける可能性は低いと考えられた。

(2) 他の薬剤の薬物動態パラメータに及ぼすブレクスピプラゾールの影響

CYP 分子種に対するブレクスピプラゾール及び DM-3411 の阻害能を表 2.7.2.3-1 に示した。い

ずれの分子種でも $[I]/K_i < 0.1$ となり、ブレクスピプラゾール及び主要代謝物は併用薬剤に対して CYP 阻害に基づく相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

in vitro 試験でブレクスピプラゾールは CYP3A4 に対して時間依存性的不活性化 (TDI) の可能性が認められたが (2.7.2.2.1.3), 相互作用試験の結果, ブレクスピプラゾール 2 mg 投与 (1 日 1 回, 11 日間) は CYP3A4 の基質 (ロバスタチン), CYP2D6 の基質 (デキストロメトर्फアン) 又は CYP2B6 の基質 (ブプロピオン) の薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった (331-08-207)。このことから, ブレクスピプラゾールは併用薬剤に対して CYP 阻害に基づく相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

トランスポーターに対するブレクスピプラゾール及び DM-3411 の阻害能を *in vitro* で評価し (表 2.7.2.3-2), BCRP に対するブレクスピプラゾールの阻害 ($[I]_1/IC_{50} > 0.1$, $[I]_2/IC_{50} > 10$) による相互作用の可能性が示唆された。しかし, BCRP トランスポーター (基質としてロスバスタチンを使用) に対するブレクスピプラゾールの影響を評価した相互作用試験の結果より, ブレクスピプラゾールは BCRP トランスポーターの阻害薬ではなかった (331-12-207)。更に, ブレクスピプラゾール 2 mg (1 日 1 回, 11 日間) の投与は MDR1 (基質としてフェキソフェナジンを使用) に影響しなかった (331-08-207)。これらのことから, ブレクスピプラゾールは併用薬剤に対して薬物輸送阻害に基づく相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

表 2.7.2.3-1 ブレクスピプラゾール及び DM-3411 の CYP 阻害能

CYP 分子種 (マーカー反応)	$[I]/K_i$	
	ブレクスピプラゾール	DM-3411
CYP1A2 (フェナセチン O-脱エチル化)	< 0.004	< 0.001
CYP2A6 (クマリン 7-水酸化)	< 0.004	< 0.001
CYP2B6 (ブプロピオン水酸化)	0.038	< 0.001
CYP2C8 (パクリタキセル 6 α -水酸化)	< 0.004	< 0.001
CYP2C9 (ジクロフェナク 4'-水酸化)	0.017	< 0.001
CYP2C19 (S-メフェニトイン 4'-水酸化)	0.010	< 0.001
CYP2D6 ((\pm)-ブフラロール 1'-水酸化)	0.028	0.009
CYP2E1 (クロルゾキサゾン 6-水酸化)	< 0.004	< 0.001
CYP3A4 (ミダゾラム 1'-水酸化)	0.013	0.005
CYP3A4 (テストステロン 6 β -水酸化)	0.009	< 0.001

[I]: 臨床試験 (資料番号 5.3.3.2-01) の血漿中濃度に基づき, 4 mg を 14 日間投与した際の C_{max} を 1/2 して, 2 mg 投与換算濃度 (0.19 $\mu\text{mol/L}$: ブレクスピプラゾール, 0.07 $\mu\text{mol/L}$: DM-3411) を用いた。 K_i 値は, CYP2B6 (5.01 $\mu\text{mol/L}$: ブレクスピプラゾール, 資料番号 5.3.2.2-02) を除き, $0.5 \times IC_{50}$ より算出した値を用いた。

表 2.7.2.3-2 ブレクスピプラゾール及び DM-3411 のトランスポーター阻害能

トランスポーター	被験物質	[I] ₁ ($\mu\text{mol/L}$)	[I] ₂ ($\mu\text{mol/L}$)	IC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$)	[I] ₁ /IC ₅₀	[I] ₂ /IC ₅₀
MDR1	ブレクスピプラゾール	0.19	18.5	6.31	0.030	2.9
	DM-3411	0.07	ND	7.84	0.009	ND
BCRP	ブレクスピプラゾール	0.19	18.5	1.16	0.164	15.9
	DM-3411	0.07	ND	3.04	0.023	ND
		Unbound ^a C _{max} ($\mu\text{mol/L}$)		IC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$)	Unbound C _{max} /IC ₅₀	
OAT1	ブレクスピプラゾール	0.0019		> 30	< 0.0001	
	DM-3411	0.0032		> 30	< 0.0001	
OAT3	ブレクスピプラゾール	0.0019		> 30	< 0.0001	
	DM-3411	0.0032		> 30	< 0.0001	
OCT2	ブレクスピプラゾール	0.0019		4.27	0.0004	
	DM-3411	0.0032		6.50	0.0005	
MATE1	ブレクスピプラゾール	0.0019		2.79	0.0007	
	DM-3411	0.0032		1.83	0.0017	
MATE2-K	ブレクスピプラゾール	0.0019		1.57	0.0012	
	DM-3411	0.0032		0.154	0.0208	
		$f_u \times I_{\text{inlet,max}}$ ($\mu\text{mol/L}$)		IC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$)	$f_u \times I_{\text{inlet,max}} / \text{IC}_{50}$	
OATP1B1	ブレクスピプラゾール	0.0048		8.39	0.0006	
	DM-3411	ND		9.13	ND	
OATP1B3	ブレクスピプラゾール	0.0048		> 30	< 0.0002	
	DM-3411	ND		> 30	ND	
OCT1	ブレクスピプラゾール	0.0048		13.0	0.0004	
	DM-3411	ND		11.4	ND	

ND: 評価せず。[I]₁ 値は臨床試験（資料番号 5.3.3.2-01）の血漿中濃度に基づき、4 mg を 14 日間投与した際の C_{max} を 1/2 して、2 mg 投与換算濃度（0.19 $\mu\text{mol/L}$: ブレクスピプラゾール, 0.07 $\mu\text{mol/L}$: DM-3411）を用いた。[I]₂ は阻害薬投与量（2 mg）/250 mL より算出した。^a 非結合型分率（ f_u ）として、ブレクスピプラゾールは 1%（資料番号 4.2.2.3-04）及び DM-3411 は 4.5%（資料番号 4.2.2.3-05）を用いた。なお、BSEP に対する阻害作用はブレクスピプラゾール及び DM-3411 で認められなかった（IC₅₀ > 30 $\mu\text{mol/L}$ ）。門脈血液中での推定最大阻害薬濃度（ $I_{\text{inlet,max}}$ ）は、 $C_{\text{max}} + (k_a \times \text{用量} (2 \text{ mg}) \times F_a F_g / Q_h)$ から算出し、 K_a , $F_a F_g$, Q_h としてそれぞれ 0.1 min^{-1} , 1, 97 L/h を用いた。

2.7.2.3.7.3 外因性要因の影響のまとめ

外因性要因を検討した臨床薬理試験の薬物動態パラメータの変化（C_{max}, AUC_t 及び AUC_∞ の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間）を図 2.7.2.3-4 に示した。

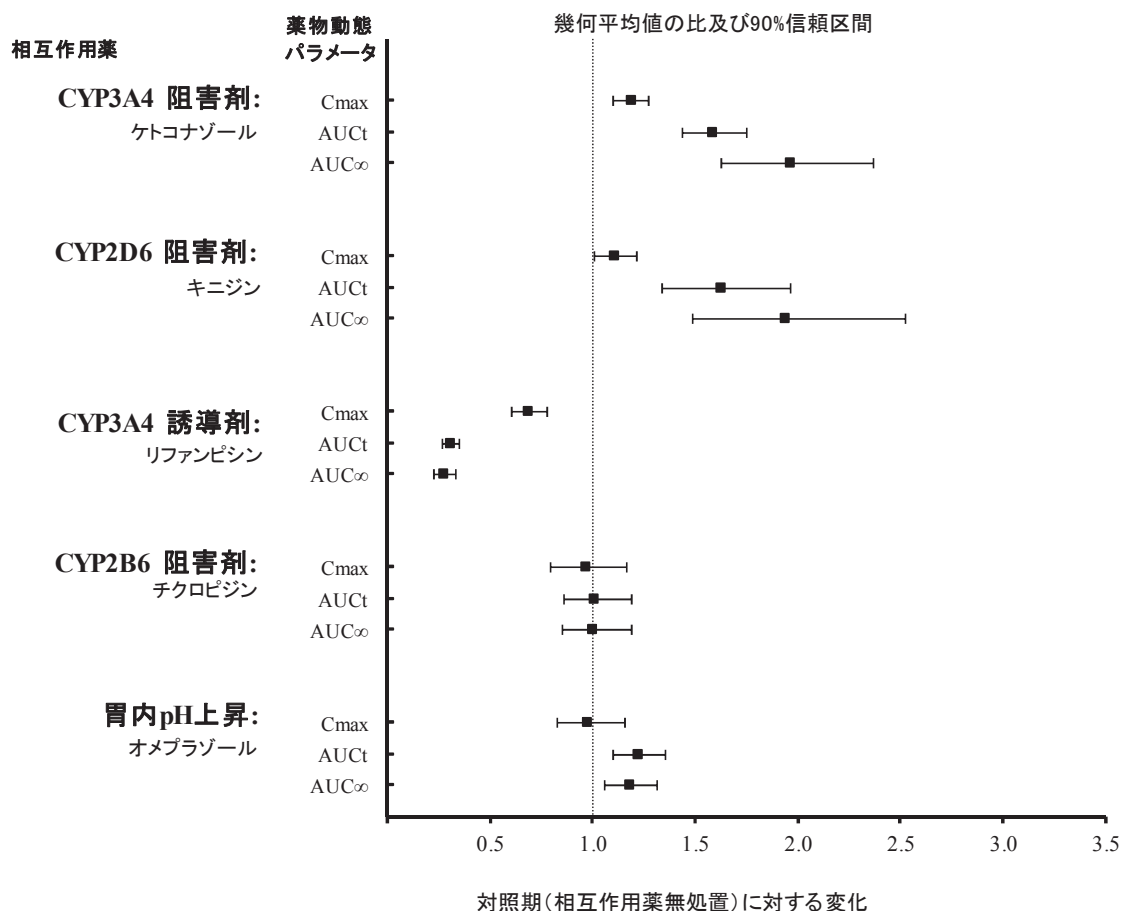


図 2.7.2.3-4 外因性要因のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータへの影響

<表 2.7.2.2-35, 表 2.7.2.2-39, 表 2.7.2.2-43 より作成>

2.7.2.3.8 母集団薬物動態解析

2.7.2.3.8.1 日本人における母集団薬物動態解析 (331-15-003) (添付資料番号: 5.3.3.5-01)

健康成人を対象とした単回投与試験 (331-07-002), 日本人統合失調症患者を対象とした反復投与試験 (331-10-001) 及びプラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) の3試験のブレクスピプラゾールの血漿中濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施した。

本解析の主目的はブレクスピプラゾールの薬物動態特性を記述し, ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータの変動に及ぼす共変量の影響を評価することである。検討した定量的共変量は, 年齢, 体重, eGFR 及び ALT, 定性的共変量は, 性別, CYP2D6 遺伝子型, ポピュレーション (健康成人/統合失調症患者) 及び CYP2D6/CYP3A4 阻害作用を有する併用薬とした。第 I 相試験では頻回採血, 第 II/III 相試験では少数点採血が行われた。データのあてはめ及び共変量の影響は非線形混合効果モデル (NONMEM[®]) を用いて解析した。統合失調症患者 352 例及び健康成人 46 例, 計 2374 点のブレクスピプラゾール血漿中濃度データを用いて解析し, 以下の結果を得た。また,

ブレクスピプラゾールの母集団薬物動態の基本構造モデルを図 2.7.2.3-5 に、最終モデル及びその推定パラメータ値を式 1、式 2、式 3、及び表 2.7.2.3-3 に示した。また、最終モデルの各診断プロットを図 2.7.2.3-6、図 2.7.2.3-7 及び図 2.7.2.3-8 に示した。

血漿中ブレクスピプラゾール濃度に対する最適モデルは、一つの吸収コンパートメントと二つの移行コンパートメントを移行速度定数 (KTR) で繋いだ吸収モデルを含む 2-コンパートメントモデルで記述することができた (図 2.7.2.3-5)。有意な共変量として、見かけの全身クリアランス (CL/F) に年齢、eGFR 及び CYP2D6 遺伝子型が同定され、中央コンパートメントの見かけの分布容積 (V_c/F) には共変量は検出されなかった。

CL/F に対する年齢と eGFR の影響は、各中央値で求めた CL/F 値を基準値としたとき、5 及び 95 パーセンタイル (年齢 : 22 及び 63 歳, eGFR : 65.5 及び 119.7 mL/min/1.73 m²) でそれぞれ 21 及び -11.3%, -11.4 及び 13%であった (AUC に変換した場合, それぞれ -17.4 及び 12.7%, 12.9 及び -11.55%の変動)。AUC の変動は 20%未満であり、年齢と eGFR による影響は小さいと考えられた。CYP2D6 遺伝子型の影響は、CYP2D6 EM 型の CL/F 値を基準にした場合、CYP2D6 IM 型の CL/F は EM 型に比べて 35.9%低くなり、AUC では 56%高くなることが推定された。CYP2D6 IM 型による CL/F の変動は 2 倍以内であることから、その影響は大きくはないと考えられた。

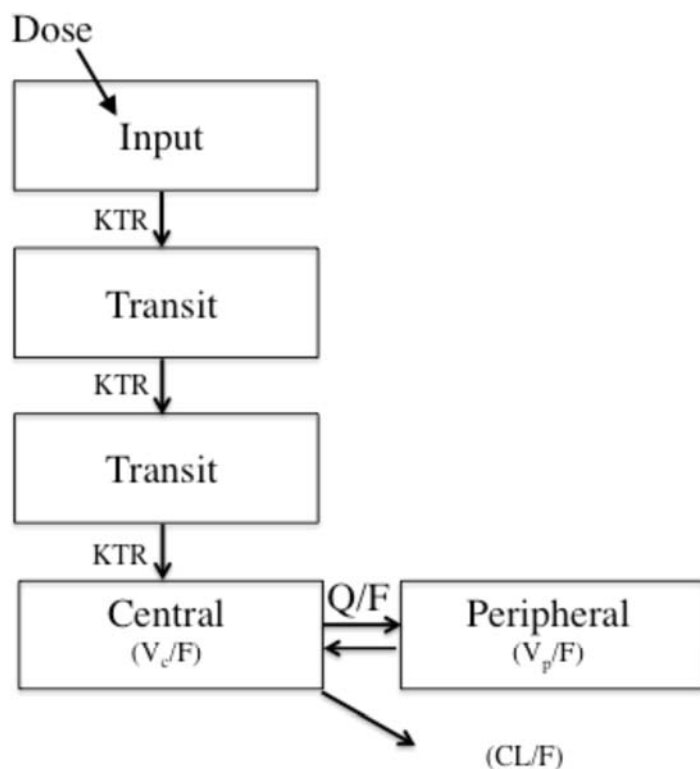


図 2.7.2.3-5 ブレクスピプラゾールの薬物動態基本構造モデル

<資料番号 5.3.3.5-01 : Figure 4.3.1-4>

$$V_c / F (L) = 63 \quad \text{式 1}$$

CYP2D6 EM 型 :

$$CL / F (L/h) = 0.74 \times (Age/42)^{-0.3} \times (eGFR/88.4)^{0.4} \times (1+0.56) \quad \text{式 2}$$

CYP2D6 IM 型 :

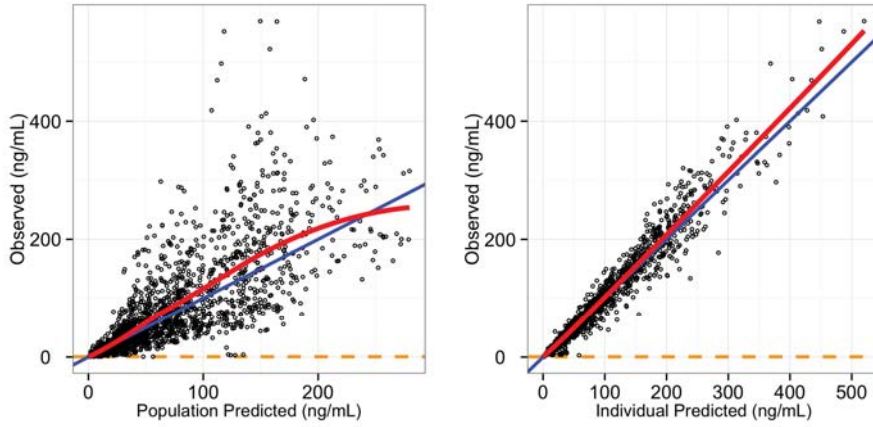
$$CL / F (L/h) = 0.74 \times (Age/42)^{-0.3} \times (eGFR/88.4)^{0.4} \quad \text{式 3}$$

表 2.7.2.3-3 ブレクスピプラゾールの母集団薬物動態の最終モデルの推定パラメータ値

パラメータ	母集団推定 (%標準誤差)	個体間変動 (%標準誤差)
CYP2D6 IM 型での見かけの全身クリアランス, CL/F (L/h)	0.74 (6.4%)	52.8% (7.9%)
CYP2D6 EM 型での見かけの全身クリアランス, CL/F (L/h)	1.15 ^a	-
中央コンパートメントでの見かけの分布容積, V _c /F (L)	63.0 (5.1%)	40.1% (11.7%)
吸収速度定数, KTR (h ⁻¹)	1.9 (5.1%)	48.8 (9.9%)
コンパートメント間で見かけのクリアランス, Q/F (L/h)	1.0 (17.8%)	-
末梢コンパートメントでの見かけの分布容積, V _p /F (L)	24.6 (10.7%)	-
第 I 相試験のスケーリングファクター (vs. 第 II/III 相試験)	0.62 (6.1%)	-
KTR のべき関数	-0.228 (20.0%)	-
CYP2D6 EM 型の CL/F に及ぼす影響	0.56 (17.9%)	-
eGFR の CL/F に及ぼす影響	0.4 (42.8%)	-
年齢の CL/F に及ぼす影響	-0.30 (26.1%)	-
CL/F と V _c /F の相関係数	0.776 (10.7%)	-
比例残差誤差 (%)	18.5 (9.6%)	-

^a : 最終モデルの推定パラメータに基づいて算出 ((1 + 0.56) × 0.74 (L/h))

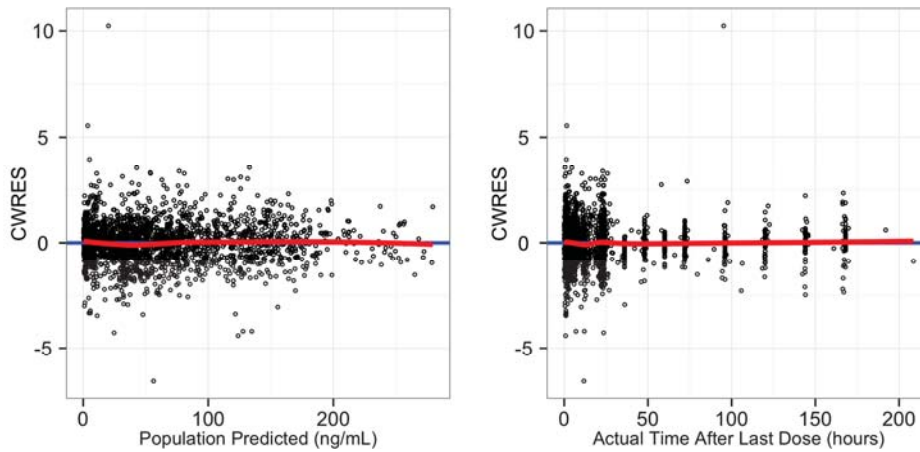
<資料番号 5.3.3.5-01 : Table 4.3.2.2-1>



Red line: loess smoothing line
 Blue line: identity line ($y = x$)
 Dashed orange line: lower limit quantification = 0.5 ng/mL

<資料番号 5.3.3.5-01 : Figure 4.3.4.1-1>

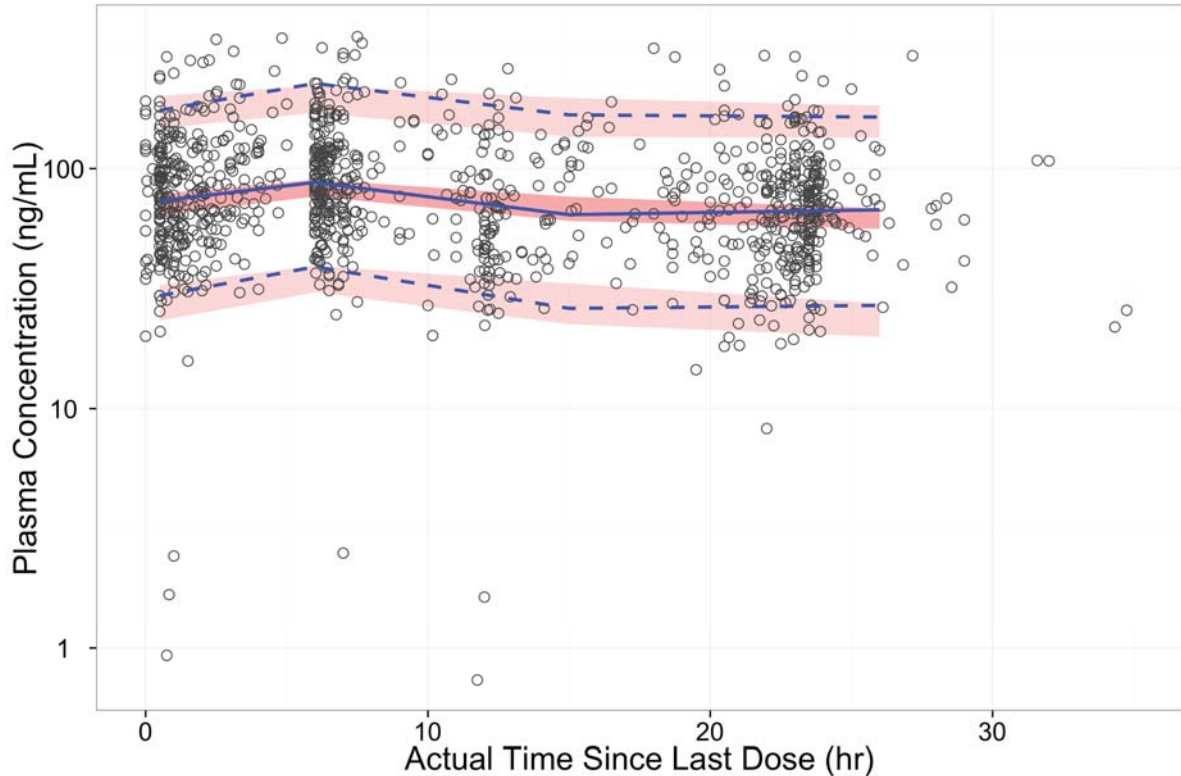
図 2.7.2.3-6 ブレクスピプラゾール最終モデルでの実測値と予測値（母集団推定値又は個別推定値）の診断プロット



Red line: loess smoothing line
 Blue line: zero line

<資料番号 5.3.3.5-01 : Figure 4.3.4.1-2>

図 2.7.2.3-7 ブレクスピプラゾール最終モデルでの条件付き重み付残差プロット（左図：母集団推定値，右図：初回投与後経過時間）



Black circles: observed data
 Blue solid line: observed median
 Blue dashed line: 5th / 95th percentiles of the observed data
 In dark pink: 90% simulated CIs around medians
 In light pink: 90% simulated CIs around 5th / 95th percentiles
 <資料番号 5.3.3.5-01 : Figure 4.3.4.3-1 >

図 2.7.2.3-8 ブレクスピプラゾール最終モデルでの VPC プロット

2.7.2.3.8.2 欧米人における母集団薬物動態解析 (331-12-208) (添付資料番号 : 5.3.3.5-02)

(1) 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態モデルの解析は、第 I 相試験 (5 試験) , 第 II 相試験 (3 試験) 及び第 III 相試験 (4 試験) の計 12 試験 (表 2.7.2.1-3, 大うつ病性障害患者対象の試験を含む) のデータを統合して実施した。

本解析の主目的はブレクスピプラゾールの薬物動態特性を記述し、ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータの変動に及ぼす共変量の影響を評価することである。検討した定量的共変量は、年齢、体重、eGFR、ALT、及びブレクスピプラゾール投与量、定性的共変量は、性別、人種、CYP2D6 遺伝子型、ポピュレーション (健康成人/患者) , CYP3A4/CYP2D6 阻害剤、及び補助的抗うつ薬治療とした。この母集団薬物動態モデルにより、ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータにおける個体間変動及び個体内変動の大きさも合わせて推定した。

第 I 相試験では頻回採血、第 II 相試験及び第 III 相試験では少数点採血が行われた。データのあてはめ及び共変量の影響は非線形混合効果モデル (NONMEM[®]) を用いて解析した。健康成人

154 例, 統合失調症患者 1247 例及び大うつ病性障害患者 1140 例の計 10837 点のブレクスピプラゾール血漿中濃度データを用いて解析し, 以下の結果を得た。また, ブレクスピプラゾールの母集団薬物動態の最終モデル及びその推定パラメータ値を式 1, 式 2, 及び表 2.7.2.3-4 に示した。

血漿中ブレクスピプラゾール濃度に対する最適モデルは, 一次吸収過程を伴う線形 2-コンパートメントモデルで記述することができた。有意な共変量として, 見かけの全身クリアランス (CL/F) に性別, CYP2D6 遺伝子型, 補助的抗うつ薬治療 (パロキセチン, フルオキセチン) 及び治験実施計画書で規定していない CYP3A4/CYP2D6 阻害剤が同定された。中央コンパートメントの見かけの分布容積 (Vc/F) には年齢, 体重, 性別が同定された。健康成人と患者とで, ブレクスピプラゾールの薬物動態に差異はなかった。Vc/F に対する年齢と体重の影響は, 5 及び 95 パーセンタイル (年齢: 23 及び 61 歳, 体重: 53.5 及び 118.6 kg) でそれぞれ-19%及び14%, -11%及び14%の変動で大きくなかった。CYP2D6 PM 型及び IM 型の CL/F は, EM 型に比べてそれぞれ 32% 及び 20%低かった。CYP2D6 EM/UM 型の CL/F は, ブレクスピプラゾール単独投与に比べて CYP2D6 阻害剤 (パロキセチン, フルオキセチン) 併用で 35%低くなることが示唆された。女性の CL/F 及び Vc/F は, 男性よりもそれぞれ 20%及び 22%低くなることが推測され, これらの変動は大きくなかった。

$$Vc / F (L) = 105 \times (Body\ Weight / 78.2)^{0.314} \times (Age / 42)^{0.352} \times (0.779)^{Sex} \quad \text{式 1}$$

$$CL / F (L/h) = 1.65 \times (0.798)^{Sex} \times (0.678)^{Poor} \times (0.796)^{Inter} \times (1.18)^{Ultra} \times (0.655)^{Adj_ext} \times (0.762)^{NP_Inh} \quad \text{式 2}$$

Sex: 1 は女性, 0 は男性

Poor: 1 は CYP2D6 低代謝型 (PM 型) の被験者, 0 はそれ以外

Inter: 1 は CYP2D6 中間代謝型 (IM 型) の被験者, 0 はそれ以外

Ultra: 1 は CYP2D6 超高代謝型 (UM 型) の被験者, 0 はそれ以外

Adj_ext: 1 は CYP2D6 高代謝型 (EM 型) /UM 型で強い CYP2D6 阻害剤の抗うつ薬 (パロキセチン, フルオキセチン) を併用された被験者, 0 はそれ以外

NP_Inh: 1 は治験実施計画書で規定していない CYP3A4/CYP2D6 阻害剤を併用された被験者, 0 はそれ以外

表 2.7.2.3-4 ブレクスピプラゾールの母集団薬物動態の最終モデルの推定パラメータ値

パラメータ	母集団推定 (%標準誤差)	個体間変動 (%標準誤差)
見かけの全身クリアランス, CL/F (L/h)	1.65 (2.1%)	61.1% (2.6%)
中央コンパートメントでの見かけの分布容積, V _c /F (L)	105 (2.8%)	51.4% (4.2%)
吸収速度定数, k _a (h ⁻¹)	0.635 (5.1%)	87.6% (4.1%)
コンパートメント間の見かけのクリアランス, Q/F (L/h)	0.701 (20.6%)	-
末梢コンパートメントでの見かけの分布容積, V _p /F (L)	28.4 (6.4%)	-
治験実施計画書規定されていない CYP3A4/CYP2D6 阻害剤の CL/F に及ぼす影響	-0.238 (20.5%)	-
CYP2D6 IM 型の CL/F に及ぼす影響	-0.204 (12.5%)	-
CYP2D6 PM 型の CL/F に及ぼす影響	-0.322 (15.9%)	-
CYP2D6 UM 型の CL/F に及ぼす影響	0.175 (55.1%)	-
性別が女性であることの CL/F に及ぼす影響	-0.202 (11.4%)	-
年齢の V _c /F に及ぼす影響	0.352 (12.8%)	-
性別が女性であることの V _c /F に及ぼす影響	-0.221 (13.6%)	-
体重の V _c /F に及ぼす影響	0.314 (22.9%)	-
CYP2D6 EM/UM 型被験者での強力な CYP2D6 阻害作用を有する抗うつ薬の CL/F に及ぼす影響	-0.345 (11.9%)	-
第Ⅱ／Ⅲ相での大うつ病性障害の比率 (vs. 他のすべての被験者) のバイオアベイラビリティ (F1) に及ぼす影響	-0.212 (11.4%)	-
第Ⅰ相での比例残余誤差	0.166 (3.7%)	-
第Ⅰ相での付加残余誤差 (ng/mL)	0.15 に固定 ^a	-
第Ⅱ／Ⅲ相での大うつ病性障害の比例残余誤差	0.272 (4.2%)	-
第Ⅱ／Ⅲ相での大うつ病性障害の付加残余誤差 (ng/mL)	2.32 (23.9%)	-
第Ⅱ／Ⅲ相での統合失調症の比例残余誤差	0.231 (3.2%)	-
第Ⅱ／Ⅲ相での統合失調症の付加残余誤差 (ng/mL)	1.10 (22.1%)	-

^a: 第Ⅰ相試験の付加残余誤差は、パラメータを 0 付近に最適化しモデルの安定性が低下したので定量下限の 1/2 と固定

<資料番号 5.3.3.5-02 : Table 4.3.2.3-1>

(2) シミュレーション

(a) 腎障害の影響

母集団薬物動態解析の最終モデルに eGFR の共変量を強制的に組み込んで、腎障害の重症度別 [軽度 (eGFR < 60 mL/min) , 中等度 (eGFR < 30 mL/min) , 高度 (eGFR < 15 mL/min)] の CL/F 及び AUC を推定した。AUC の変動は 5%~22%の増加であり、臨床的に意味のある差は認められなかった (表 2.7.2.3-5)。

表 2.7.2.3-5 推定糸球体濾過率 (eGFR, %) のブレクスピプラゾールのクリアランスに及ぼす影響

eGFR (mL/min)に基づいた腎機能障害の重症度	高度腎機能障害 (非透析)	中等度腎機能障害の下限	軽度腎機能障害の下限	腎機能正常の下限
		15	30	60
eGFR の CL/F への影響	-18%	-11%	-4%	基準値
eGFR の AUC への影響	+22% ^a	+13%	+5%	基準値

^a: 被験者数が限られており、解析結果の解釈には注意が必要。

<資料番号 5.3.3.5-02 : Table 4.3.3.4-1>

(b) CYP2D6 及び CYP3A4 の同時阻害の影響

母集団薬物動態解析の最終モデルを用いて、CYP2D6 阻害剤及び/又は CYP3A4 阻害剤併用時のブレクスピプラゾールの薬物動態への影響を検討するためシミュレーションを実施した。

CYP2D6 EM 型被験者に CYP2D6 阻害剤又は CYP3A4 阻害剤を併用したとき、AUC はそれぞれ 1.5 倍、1.8 倍に増加し、実際の薬物相互作用試験 (331-08-208) の結果と矛盾しなかった。さらに、強い CYP3A4 阻害剤及び CYP2D6 阻害剤の両方とブレクスピプラゾールとの併用 (二重阻害)、又は CYP2D6 PM 型の被験者への強い CYP3A4 阻害剤の投与により、ブレクスピプラゾールの曝露量 (AUC_T) はそれぞれ 5.1 倍及び 4.8 倍に増加することが推定された (表 2.7.2.3-6, 図 2.7.2.3-9)。

表 2.7.2.3-6 CYP2D6代謝型及びCYP阻害剤の組み合わせでのブレクスピプラゾールのCL/F及びAUC_τのシミュレーション結果

CYP2D6代謝型及びCYP阻害剤の組み合わせ	基準値からのCL/Fの中央値の減少 (%)	CL/Fの中央値 (L/h)	曝露量 (AUC _τ)の増加 (倍)
CYP2D6 EM 被験者 ^a	0 (基準値)	1.46	1 (基準値)
CYP2D6 阻害剤を投与した CYP2D6 EM 被験者 ^{a,b}	35	0.95	1.5
CYP3A4 阻害剤を投与した CYP2D6 EM 被験者 ^{a,c}	45	0.81	1.8
CYP3A4 阻害剤を投与した CYP2D6 PM 被験者 ^{a,d}	79	0.31	4.8
CYP3A4 阻害剤及び CYP2D6 阻害剤を投与した (二重阻害) CYP2D6 EM 被験者 ^{a,e}	81	0.28	5.1

^a: 第Ⅲ相試験の大うつ病性障害／統合失調症の被験者でのシミュレーションに基づく。

^b: 大うつ病性障害患者の第Ⅲ相試験での併用薬 (パロキセチン, フルオキセチン)

^c: 薬物相互作用の試験(331-08-208)でのブレクスピプラゾールと強力な CYP3A4 阻害剤(ケトコナゾール 200 mg, 1日2回)との併用時の結果であるブレクスピプラゾールの CL/F の 46.7%減少に基づき, CL/F の中央値の減少 (%) をシミュレーションした。

^d: ブレクスピプラゾールの CL/F の 32% (CYP2D6 PM 型被験者での母集団推定値) 及び 46.7% (薬物相互作用試験) の減少に基づいて CL/F の中央値の減少 (%) をシミュレーションした。

^e: ブレクスピプラゾールの CL/F の 35% (治験実施計画書で許容され, CYP2D6 阻害作用を有する抗うつ薬 (フルオキセチン及びパロキセチン) が投与された CYP2D6 EM 型被験者での母集団推定値) 及び 46.7% (薬物相互作用試験) の減少に基づいて CL/F の中央値の減少 (%) をシミュレーションした。

<資料番号 5.3.3.5-02 : Table 4.3.2.4-3, Table 4.3.5-1 より作成>

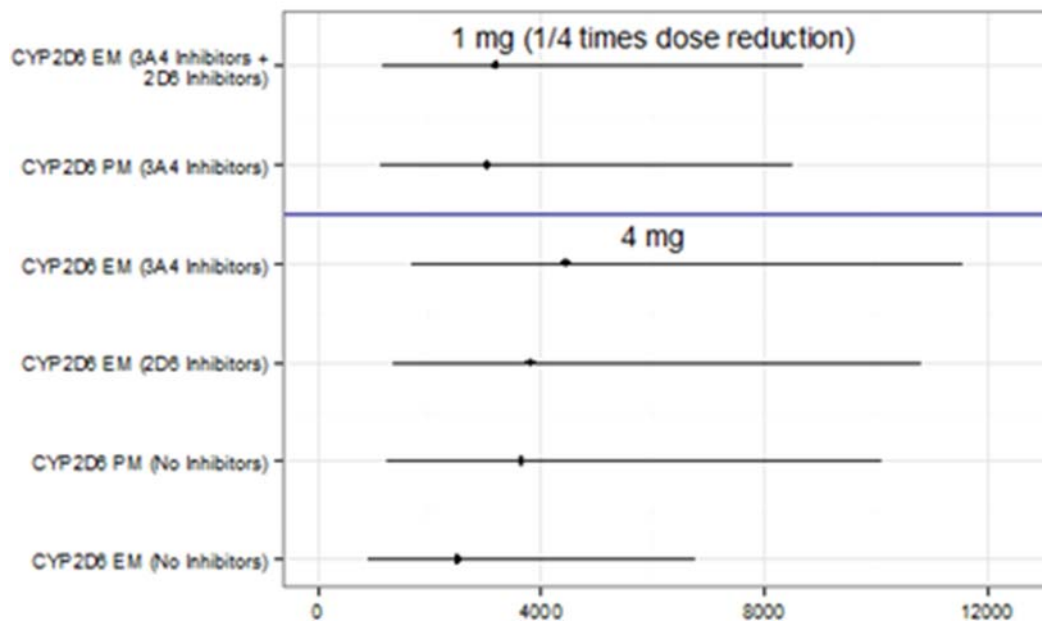


図 2.7.2.3-9 CYP2D6 代謝型及び CYP 阻害剤の組み合わせでの AUC_{τ} (中央値及び標準誤差) のシミュレーション

注：第Ⅲ相試験の大うつ病性障害／統合失調症の被験者でのシミュレーション。用量 1 mg での追加シミュレーションは、CYP2D6 PM 型被験者に強力な CYP3A4 阻害剤を併用する際、CYP2D6 EM 型被験者に強力な CYP2D6 阻害作用を有する抗うつ薬（フルオキセチン、パロキセチン）と強力な CYP3A4 阻害剤を併用（二重阻害）する際に減量を選択する資料として記載した。

<資料番号 5.3.3.5-02 : Figure 4.3.5-1>

(3) 曝露量－安全性解析

ブレクスピプラゾールの曝露量 (C_{max} 及び AUC_{τ}) と選択された安全性評価項目（アカシジア、不眠、体重変化）との関係を検討するため、米国において曝露量－安全性解析を実施した。

選択された安全性評価項目は、第Ⅲ相検証試験においてブレクスピプラゾール治療群で 5%以上の発現頻度及びプラセボ群で 2%以上の発現頻度を条件として、アカシジア、不眠及び体重変化の有害事象が選択された。

母集団薬物動態の最終モデルを用いて、被験者ごとの薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC_{τ}) を推定し、それらの推定値を基にアカシジア及び不眠について Kaplan-Meier プロットを用い、体重変化に関しては線形回帰分析を用いて検討した。

検討の結果、いずれの安全性評価項目（アカシジア、不眠、体重変化）も曝露量 (C_{max} 及び AUC_{τ}) 依存的な発現頻度の増加は認められなかった（図 2.7.2.3-10, 図 2.7.2.3-11）。

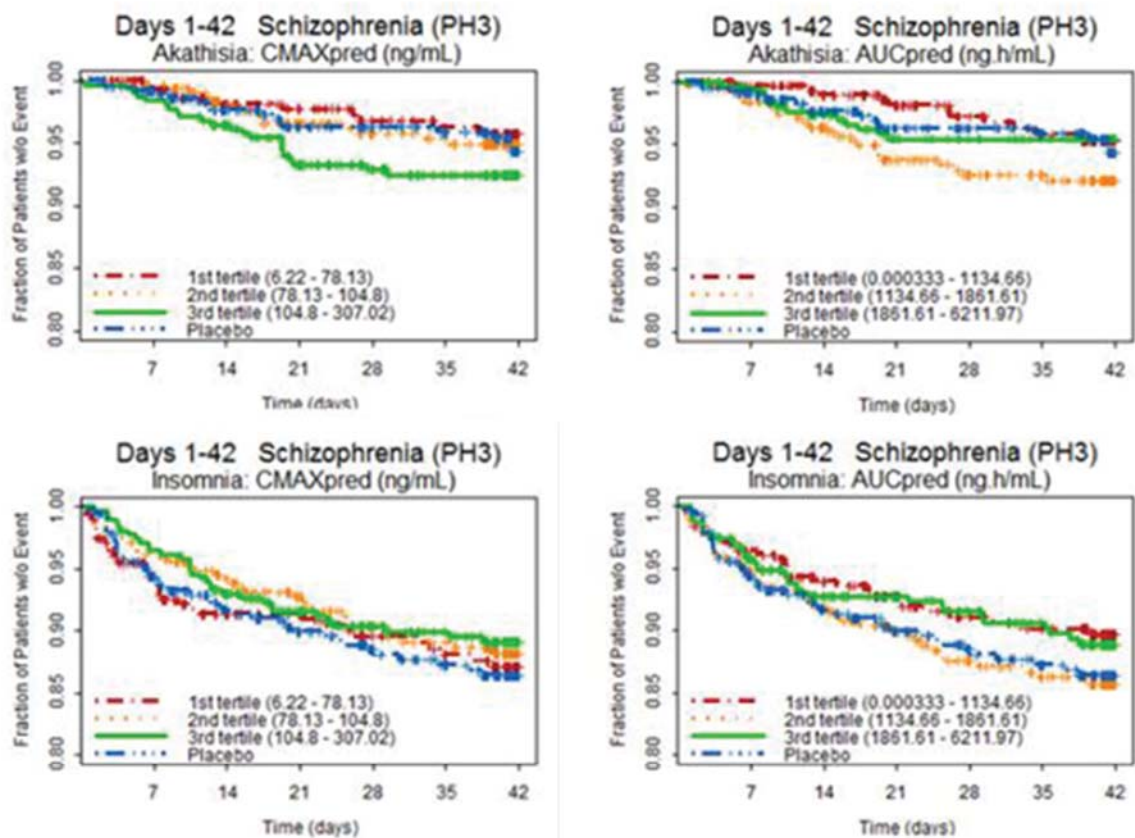


図 2.7.2.3-10 アカシジア (上図) 及び不眠 (下図) と曝露量 (Cmax; 左図, AUC_τ; 右図) に関する Kaplan-Meier プロット

注: 各プロットはプラセボ及び曝露量の各三分位数。被験者ごとに、推定 C_{max} 及び AUC_τ 値を 42 日の範囲 (プラセボ対照二重盲検試験の期間) で平均化した。

<資料番号 5.3.3.5-02: Figure 4.4.1.1-1, 4.4.1.1-2 より作成>

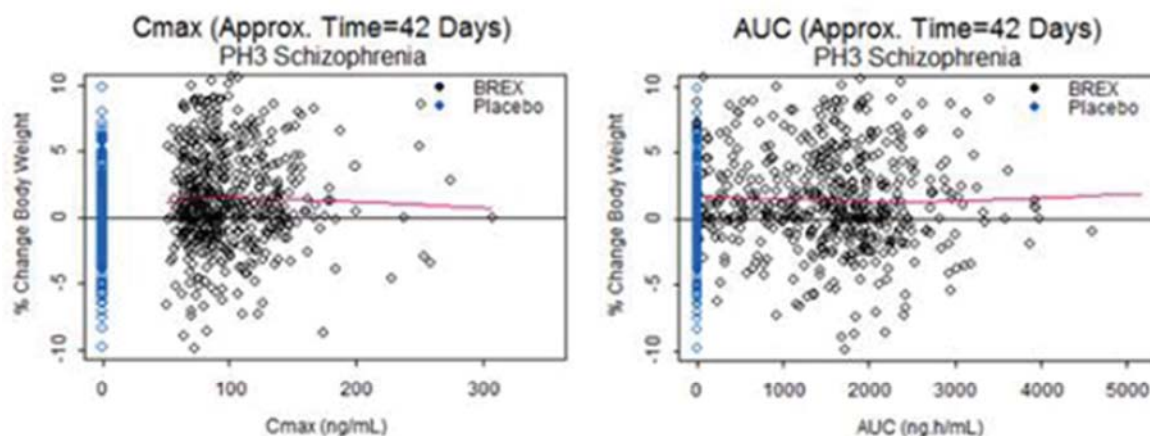


図 2.7.2.3-11 体重変化と曝露量（Cmax；左図，AUC_τ；右図）との関係（線形回帰分析）

注：赤線は Loess smoothing algorithm により得られた近似曲線を示す。ベースラインからの変化は 42 日目で算出した。

<資料番号 5.3.3.5-02：Figure 4.4.1.2-1 より抜粋>

(4) 曝露量－有効性解析

ブレクスピプラゾールの曝露量（ブレクスピプラゾールの血漿中トラフ濃度）と PANSS スコアとの関係を検討するため，曝露量－有効性解析を実施した。

血漿中ブレクスピプラゾール濃度と PANSS スコアより，E_{max} モデルを用いた曝露量－有効性反応モデルを用いて検討した。

検討の結果，血漿中ブレクスピプラゾール濃度とベースラインからの PANSS スコアの変化との関係は，血漿中ブレクスピプラゾールのトラフ濃度の中央値として，ブレクスピプラゾール 1 mg/日で EC₅₀ に，2 mg/日で EC₈₀ に，4 mg/日で EC₉₀ に達することが示唆された(図 2.7.2.3-12)。

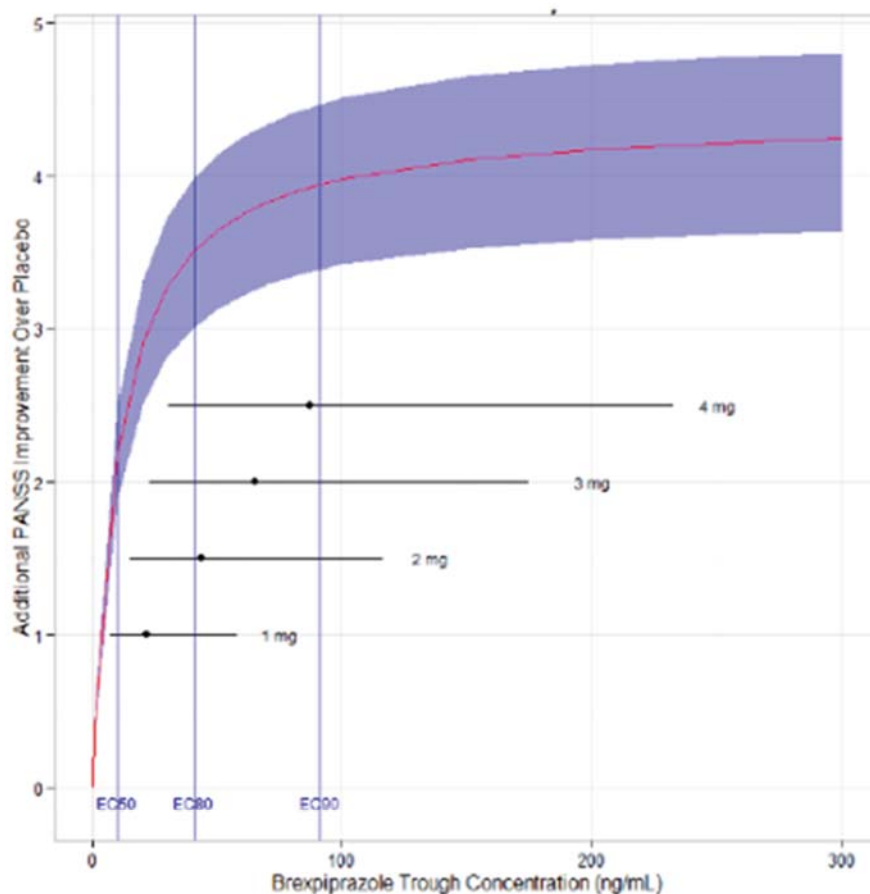


図 2.7.2.3-12 血漿中ブレクスピプラゾールトラフ濃度とプラセボで補正したベースラインからの PANSS スコア変化の予測モデル

注：第Ⅲ相試験の CYP2D6 EM 型被験者のブレクスピプラゾールのトラフ濃度をシミュレーションに用いた。プロットに重ね合わせた図は、1 mg 投与時のシミュレーションした血漿中ブレクスピプラゾールのトラフ濃度の中央値及び標準誤差である。

<資料番号 5.3.3.5-02 : Figure 4.5.5.2-1>

2.7.2.3.9 薬力学的作用

2.7.2.3.9.1 受容体占有率

健康成人を対象として実施されたブレクスピプラゾール単回投与（0.25～6 mg）での PET イメージングを用いたブレクスピプラゾールの線条体ドパミン D₂/D₃ 受容体占有率を検討した試験において、ブレクスピプラゾールの血漿中濃度が 60 ng/mL に達すると D₂/D₃ 受容体占有率が 80%以上となることが推定された（331-07-202）。

統合失調症患者を対象として実施されたブレクスピプラゾール反復投与（1, 4 mg）での PET イメージングを用いたブレクスピプラゾールの脳内ドパミン D₂ 受容体、ドパミン D₃ 受容体、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体及びセロトニン 5-HT_{1A} 受容体、並びにセロトニントランスポーターの占有率を検討した。ドパミン D₂ 及び D₃ 受容体占有率、並びにセロトニン 5-HT_{2A} 受容体占有率は、1 mg/

日投与群と比較して4 mg/日投与群で高い値であり、用量及び曝露量増加に伴う明らかな受容体占有率の増加が認められた。また、ドパミン D₃ 及び D₂ 受容体占有率の結果より、ブレクスピプラゾールはドパミン D₃ 受容体に比べてドパミン D₂ 受容体へ強く結合することが示唆された(331-09-219)。

2.7.2.3.9.2 QTc 間隔に対する影響

統合失調症／統合失調感情障害患者を対象として実施された QT/QTc 評価試験の結果より、補正した QT 間隔 (QTcI 及び QTcF) のベースラインからの変化量から、QTc 間隔の延長は認められなかった。また、QTc の用量依存的なカテゴリカル変化は認められず、ブレクスピプラゾール投与前からの 60 ms 以上の QTcI 又は QTcF の変化、及び 500 ms を超える初発 QTcI 又は QTcF を示した被験者は認められなかった。さらに、QTcI 及び QTcF に対する血漿中ブレクスピプラゾール濃度増加の臨床的及び統計的に有意な影響は認められなかった(331-10-242)。また、ブレクスピプラゾールの薬物動態は日本人と外国人で類似し、人種の影響は認められなかったことから(2.7.2.3.6.2)、海外 QT/QTc 評価試験の結果は利用可能と考えられる。

なお、国内プラセボ対照二重盲検試験(331-10-002)で検討された QTc 間隔のカテゴリカル解析の結果においても、いずれの QTc パラメータにも QTc 間隔の延長は認められなかった(2.7.4.4.2 参照)。

2.7.2.3.9.3 睡眠に及ぼす影響

症状の安定した成人の統合失調症患者を対象とした PSG 試験でのブレクスピプラゾールとアリピプラゾールの結果の比較より、客観的睡眠パラメータについてブレクスピプラゾール 4 mg とアリピプラゾール 20 mg の間に統計学的に有意な差は認められなかった。入眠潜時の短縮が一貫して両投与群で認められ、睡眠開始後の覚醒時間の延長が治験期間を通して両投与群で認められた。一方、両投与群とも、徐波睡眠時間、全睡眠時間、睡眠開始後の覚醒回数、睡眠効率には一定の効果は認められなかった。また、睡眠構造の各段階の割合及び睡眠日誌による主観的睡眠パラメータでは、ブレクスピプラゾール及びアリピプラゾールの間で統計学的に有意な差は認められなかった(331-08-209)。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	用量	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)						試験報告書添 付場所 (資料番号)			
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _{0-168h} (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	AUC _t (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)		CL/F (L/h)	V _d /F (L)	
331-07-002 [日本] 単回投与時 の薬物動態	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 単回経口投与 0.2 mg : 0.05 mg 錠×4 0.5 mg : 0.25 mg 錠×2 1 mg : 1 mg 錠×1 2 mg : 1 mg 錠×2 4 mg : 1 mg 錠×4 6 mg : 5 mg 錠×1+1 mg 錠 ×1 0.05 mg 錠 : [] 0.25 mg 錠 : [] 1 mg 錠 : [] 5 mg 錠 : []	健康成人男性 58例 (58/0) 20-34歳	0.2 mg	8例	8例	8例	8例	8例	8例	8例	8例	8例	5.3.3.1-01
			2.2976	3.00	83.00	112.8	78.65	44.25	2.258	116.0			
			0.49142	2.0-4.0	46.79	65.25	47.67	23.24	1.091	19.02			
			8例	8例	8例	8例	8例	8例	8例	8例			
			5.7614	3.00	169.3	202.1	161.4	43.94	2.560	162.9			
			3.7362	1.5-8.0	42.55	41.33	42.67	7.011	0.4993	44.69			
			8例	8例	8例	8例	8例	8例	8例	8例			
			9.0920	6.00	441.8	514.1	438.6	56.53	2.109	158.1			
			1.1515	2.0-6.0	108.2	149.4	112.0	16.86	0.6625	19.59			
			8例	8例	8例	8例	8例	8例	8例	8例			
2 mg	8例	8例	8例	8例	8例	8例	8例	8例	8例	8例	5.3.3.1-01		
17.973	6.00	767.1	850.9	766.4	52.88	2.426	180.6						
2.4982	4.0-8.0	141.9	164.8	143.0	16.19	0.4676	46.82						
4 mg	5例	5例	5例	5例	5例	5例	5例	5例	5例	5例	5例	5.3.3.1-01	
37.288	6.00	2346	2860	2346	66.58	1.488	137.2						
9.7669	3.0-8.0	469.2	725.2	469.2	17.81	0.4435	27.22						
8例	8例	8例	8例	8例	8例	8例	8例						
50.335	7.00	2675	3080	2675	55.18	2.158	163.3						
11.812	4.0-10.0	767.7	1029	767.7	11.77	0.7543	35.22						

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	用量	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)							試験報告書添 付場所 (資料番号)	
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _{168h} (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	AUC _t (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)	CL/F (L/h)		V _z /F (L)
(続き) 331-07-002 [日本] 単回投与時 の薬物動態	(続き) 単施設, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照 単回経口投与 0.2 mg : 0.05 mg 錠×4 0.5 mg : 0.25 mg 錠×2 1 mg : 1 mg 錠×1 2 mg : 1 mg 錠×2 4 mg : 1 mg 錠×4 6 mg : 5 mg 錠×1+1 mg 錠 ×1 0.05 mg 錠 : [] 0.25 mg 錠 : [] 1 mg 錠 : [] 5 mg 錠 : []	(続き) 健康成人男性 58 例 (58/0) 20-34 歳	0.2 mg	8 例 0.91433 0.54472	7 例 10.00 3.0-12.0	8 例 41.29 35.64	5 例 103.5 28.61	8 例 37.60 33.81	5 例 66.26 31.73	-	-	5.3.3.1-01
			0.5 mg	8 例 2.2898 0.84080	8 例 12.00 1.5-24.0	8 例 120.2 49.76	8 例 148.3 47.84	8 例 113.6 49.38	8 例 40.90 7.598	-	-	
			1 mg	8 例 2.4106 0.75252	8 例 10.00 8.0-24.0	8 例 165.5 44.03	8 例 211.5 51.63	8 例 159.6 45.49	8 例 63.61 28.67	-	-	
			2 mg	8 例 6.7300 1.2667	8 例 12.00 8.0-12.0	8 例 466.5 128.1	8 例 542.1 154.6	8 例 465.1 130.6	8 例 57.86 17.03	-	-	
			4 mg	5 例 9.3180 4.4600	5 例 12.00 10.0-24.0	5 例 715.2 248.0	5 例 869.2 272.2	5 例 715.2 248.0	5 例 68.32 9.970	-	-	
			6 mg	8 例 16.557 4.9377	8 例 17.00 8.0-24.0	8 例 1093 191.2	8 例 1262 237.9	8 例 1093 191.2	8 例 56.48 13.60	-	-	

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	用量	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)							試験報告書添 付場所 (資料番号)		
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _{168h} (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	AUC _t (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)	CL/F (L/h)		V _z /F (L)	
(続き) 331-07-002 [日本] 単回投与時 の薬物動態	(続き) 単施設, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照 単回経口投与	(続き) 健康成人男性 58例 (58/0) 20-34歳	0.2 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.3.3.1-01
			0.5 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			1 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			2 mg	8例 0.68135 0.17781	8例 60.00 24.0-72.0	8例 43.16 34.59	1例 267.0	8例 38.12 34.50	1例 200.0	1例	-	-	
			4 mg	5例 0.85430 0.33623	5例 48.00 48.0-120.0	5例 93.40 53.17	2例 253.0	5例 92.12 55.13	2例 104.5	2例	-	-	
			6 mg	8例 1.5900 0.82587	8例 54.00 24.0-120.0	8例 190.1 102.1	5例 329.2	8例 189.3 103.1	5例 101.6 23.66	5例	-	-	

a : 治験薬投与例数, b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量: 剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	用量	薬物動態パラメータ (上段: 例数, 中段: 平均値, 下段: 標準偏差)						試験報告書 添付場所 (資料番号)				
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/h)		CL _r (mL/h)			
331-07-201 Arm 1 [米国] 単回投与时 の薬物動態	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 単回経口投与 0.2 mg : 0.05 mg 錠×4 0.5 mg : 0.25 mg 錠×2 1 mg : 1 mg 錠×1 2 mg : 1 mg 錠×2 4 mg : 1 mg 錠×4 6 mg : 5 mg 錠×1+1 mg 錠×1, 又 は必要な場合 1 mg 錠×6 8 mg : 5 mg 錠×1+1 mg 錠×3 0.05 mg 錠: [] 0.25 mg 錠: [] 1 mg 錠: [] 5 mg 錠: []	健康成人 56例 (55/1) 18-45歳	0.2 mg	6例	6例	6例	6例	6例	6例	6例	6例	5.3.3.11-02		
			0.5 mg	6例	2.00	111	143	50.4	6例	6例	6例	6例	6例	5.3.3.11-02
			1 mg	6例	2.00-4.00	42.1	56.5	13.2	6例	6例	6例	6例	6例	5.3.3.11-02
			2 mg	6例	2.06	289	387	54.9	6例	6例	6例	6例	6例	5.3.3.11-02
			4 mg	6例	1.50-4.00	114	239	20.9	6例	6例	6例	6例	6例	5.3.3.11-02
			6 mg	6例	6.58	289	387	54.9	6例	6例	6例	6例	6例	5.3.3.11-02
			8 mg	6例	1.16	114	239	20.9	6例	6例	6例	6例	6例	5.3.3.11-02
				6例	12.1	537	612	55.4	6例	6例	6例	6例	6例	5.3.3.11-02
				6例	3.79	177	222	14.0	6例	6例	6例	6例	6例	5.3.3.11-02
				6例	6例	6例	6例	6例	6例	6例	6例	6例	6例	5.3.3.11-02

^a: 治験薬投与例数, ^b: 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, -: 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	用量	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)						試験報告書 添付場所 (資料番号)
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/h)	
(続き) 331-07-201 Arm 1 [米国] 単回投与時 の薬物動態	(続き) 単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 単回経口投与	(続き) 健康成人 56例 (55/1) 18-45歳	0.2 mg	DM-3411						5.3.3.11-02
	0.2 mg : 0.05 mg 錠×4	6例	6例	6例	6例	6例	6例	6例	6例	
	0.5 mg : 0.25 mg 錠×2	1.06	16.00	72.7	110	66.5	-	-	-	
	1 mg : 1 mg 錠×1	0.484	4.00-36.0	38.2	44.4	15.1	-	-	-	
	2 mg : 1 mg 錠×2	6例	6例	6例	6例	6例	-	-	-	
	4 mg : 1 mg 錠×4	2.59	10.00	168	208	49.1	-	-	-	
	6 mg : 5 mg 錠×1+1 mg 錠×1, 又は 必要な場合 1 mg 錠×6	1.03	2.00-24.0	52.9	61.3	16.3	-	-	-	
	8 mg : 5 mg 錠×1+1 mg 錠×3	6例	6例	6例	6例	6例	-	-	-	
	0.05 mg 錠 : []	5.87	12.00	324	370	55.6	-	-	-	
	0.25 mg 錠 : []	3.33	6.00-24.0	143	147	15.4	-	-	-	
1 mg 錠 : []	6例	6例	6例	6例	6例	-	-	-		
5 mg 錠 : []	8.79	24.00	773	950	63.8	-	-	-		
	3.40	6.00-24.0	385	489	15.2	-	-	-		
	6例	6例	6例	6例	6例	-	-	-		
	22.5	24.00	1610	1790	48.6	-	-	-		
	8.94	8.00-24.0	456	479	13.6	-	-	-		
	5例	5例	5例	5例	5例	-	-	-		
	25.6	16.00	1990	2420	63.2	-	-	-		
	17.0	12.0-24.0	254	167	22.3	-	-	-		
	5例	5例	5例	5例	5例	-	-	-		
	24.3	24.00	2390	2900	77.5	-	-	-		
	20.6	24.0-36.0	1880	1870	33.1	-	-	-		

^a : 試験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	治療デザイン 投与方法 用量; 剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	用量	薬物動態パラメータ (上段: 例数, 中段: 平均値, 下段: 標準偏差)					試験報告書添 付場所 (資料番号)	
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)		CL/F (mL/h)
331-07-201 Arm 2 [米国] ¹⁴ C-ブレクスピゾラ ゾールを用いた単 回投与時の薬物動 態	単施設, 無作為化, 非盲検	健康成人		ブレクスピゾラゾール					5.3.3.1-02	
	単回経口投与	16例 (16/0) 19-45歳	2 mg	16例	16例	16例	12例	12例		12例
				30.9	2.02	1580	1660	69.1		1550
				5.84	1.50-6.00	676	856	23.8		937
		2 mg: ¹⁴ C-ブレクスピゾラゾール		DM-3411						
		0.02 mg/mL 投与液 (総放射能 270 nCi 未 満, 1%乳酸水溶液) と投与容器すずぎ 液, 合計 250 mL を投与		16例	16例	16例	9例	9例		-
	0.02 mg/mL 投与液: 2 nCi/mL ¹⁴ C-ブレ クスピゾラゾール水溶液 (ベンズチオフ エン環 - 3 標識 [] 及びキノ リノン環 - 4 標識 [])		DM-3412							
			2 mg	16例	16例	16例	5例	5例	-	
				0.723	72.00	101	258	130	-	
				0.520	36.00-192.00	80.3	122	38.0	-	

^a: 治療薬投与例数, ^b: 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, -: 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	用量 試験日	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)						試験報告書 添付場所 (資料番号)				
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)		CL/F ^c (mL/h)	CL _r (mL/h)		
331-08-206 [米国] 反復投与時 の薬物動態	単施設 非盲検 (Arm 1) 無作為化 (Arm 2 及び 3) 単盲検 (Arm 2 及び 3) プラセボ対照 (Arm 2 及び 3) Arm 1 : 1 日目に単回経口投 与, 5 日目より 1 日 1 回, 14 日間反復経口投与 Arm 2 及び 3 : 1 日 1 回, 14 日間反復経口投与 0.5 mg : 0.25 mg 錠×2 1 mg : 1 mg 錠×1 2 mg : 1 mg 錠×2 3 mg : 1 mg 錠×3 0.25 mg 錠 : [] 1 mg 錠 : []	健康成人 48 例 (48/0) 19-42 歳 Arm 1 : 24 例 (24/0) 19-42 歳 Arm 2 : 16 例 (16/0) 23-41 歳 Arm 3 : 8 例 (8/0) 24-39 歳	0.5 mg 単回投与	12 例 6.85 1.35	12 例 4.00 2.00-8.00	12 例 310 99.6	11 例 414 148	12 例 119 27.5	11 例 52.1 11.5	11 例 1380 554	12 例 1.94 2.91	5.3.3.11-03		
			0.5 mg 反復投与 14 日目	11 例 27.9 14.3	11 例 4.00 1.00-16.00	-	-	11 例 506 299	10 例 84.8 39.6	11 例 1220 511	11 例 11 例 12 例		11 例 1370 622	11 例 3.56 1.80
			1 mg 単回投与	12 例 12.6 2.59	12 例 4.00 2.00-6.05	12 例 545 186	11 例 889 412	12 例 215 48.5	11 例 60.9 21.2	11 例 1370 622	12 例 6.48 6.30		11 例 11 例 11 例	12 例 6.06 3.23
			1 mg 反復投与 14 日目	11 例 44.7 18.8	11 例 4.00 3.00-8.00	-	-	11 例 827 351	10 例 73.6 20.1	11 例 1500 666	6 例 6 例 6 例		- - -	6 例 1.88 0.929
			2 mg 反復投与 1 日目	6 例 21.8 7.70	6 例 4.50 4.00-8.00	-	-	6 例 366 130	- -	6 例 2120 1230	4 例 4 例 4 例		4 例 78.5 13.3	4 例 2.97 1.07
			2 mg 反復投与 14 日目	4 例 69.3 15.3	4 例 4.00 4.00-24.00	-	-	4 例 1377 365	4 例 78.5 13.3	4 例 1548 489	6 例 6 例 6 例		- -	6 例 2.66 1.58
			3 mg 反復投与 1 日目	6 例 31.8 7.81	6 例 3.50 1.00-8.00	-	-	6 例 528 179	- -	6 例 2320 974	6 例 6 例 6 例		- -	6 例 2.66 1.58

^a : 試験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, ^c : CL/F の算出は単回投与時では用量 / AUC_∞, 反復投与時では用量 / AUC_{24h}

- : 設定なし又は算出不可

注 : 3 mg の反復投与では 14 日目まで投与を完了した被験者は 1 名のみであったことより, 成績は報告していない。

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	用量 試験日	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)						試験報告書 添付場所 (資料番号)
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	
(続き)	(続き)	(続き)		DM-3411						5.3.3.11-03
331-08-206 [米国] 反復投与時 の薬物動態	単施設 無作為化 (Arm 2 及び 3) 非盲検 (Arm 1) 単盲検 (Arm 2 及び 3) プラセボ対照 (Arm 2 及び 3)	健康成人 48 例 (48/0) 19-42 歳 Arm 1 : 24 例 (24/0) 19-42 歳 Arm 2 : 16 例 (16/0) 23-41 歳 Arm 3 : 8 例 (8/0) 24-39 歳	0.5 mg 単回投与 0.5 mg 反復投与 14 日目 1 mg 単回投与 1 mg 反復投与 14 日目 2 mg 反復投与 1 日目 2 mg 反復投与 14 日目 3 mg 反復投与 1 日目	12 例 1.94 0.893 11 例 9.75 3.25 12 例 4.28 1.91 11 例 19.4 9.34 6 例 5.50 2.34 4 例 29.9 11.4 6 例 12.5 5.07	12 例 16.0 3.00-24.00 11 例 6.00 3.00-35.2 12 例 24.0 6.00-24.00 11 例 4.00 4.00-8.02 6 例 23.9 12.00-23.9 4 例 5.50 3.00-24.00 6 例 12.00 5.00-24.00	12 例 121 54.0 - - 12 例 255 130 - - - - - - -	10 例 201 69.6 - - 11 例 418 239 - - - - - - -	12 例 38.3 17.3 11 例 191 73.2 12 例 80.7 32.3 11 例 395 207 6 例 106 49.3 4 例 631 244 6 例 239 96.1	10 例 55.2 13.9 9 例 76.4 32.0 11 例 59.4 21.9 11 例 85.0 33.2 - - - - -	- - - - - - - - - - - - - -

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, ^c : CL/F の算出は単回投与時では用量 / AUC_∞, 反復投与時では用量 / AUC_{24h}

- : 設定なし又は算出不可

注 : 3 mg の反復投与では 14 日目まで投与を完了した被験者は 1 名のみであったことより, 成績は報告していない。

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	用量 試験日	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)					試験報告書 添付場所 (資料番号)	
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)	CL/F (L/h)		V _{Z/F} (L)
331-10-001 [日本] 患者における反復投与時の薬物動態	多施設共同 非盲検 1日1回, 14日間反復経口投与 1 mg : 1 mg 錠×1 4 mg : 1 mg 錠×4 6 mg : 1 mg 錠×1+5 mg 錠×1 1 mg 錠 : [] 5 mg 錠 : []	統合失調症患者 21例 (14/7) 33-64歳	1 mg 1日目	7例	7例	7例	-	-	-	5.3.3.2-01
			1 mg 14日目	6例	6例	6例	6例	6例	6例	
			4 mg 1日目	8例	8例	8例	-	-	-	
			4 mg 14日目	7例	7例	7例	7例	7例	7例	
			6 mg 1日目	6例	6例	6例	-	-	-	
			6 mg 14日目	6例	6例	6例	6例	6例	6例	
			ブレックスピラゾール							
			1 mg 1日目	7例	7例	7例	7例	7例	7例	
			1 mg 14日目	10.237	4.10	159.5	-	-	-	
			4.9528	1.3-8.0	67.11	-	-	-		
6例	6例	6例	6例	6例	6例	6例				
29.303	5.00	537.0	91.85	2.169	307.8					
15.081	2.0-7.9	263.5	47.63	0.8206	282.7					
8例	8例	8例	-	-	-					
37.031	6.00	601.4	-	-	-					
13.504	4.0-8.3	197.2	-	-	-					
7例	7例	7例	7例	7例	7例					
164.63	4.00	3238	70.63	1.964	178.4					
101.96	1.8-4.3	2184	26.90	1.462	122.8					
6例	6例	6例	-	-	-					
69.933	4.05	1151	-	-	-					
29.072	2.2-8.0	551.0	-	-	-					
6例	6例	6例	6例	6例	6例					
205.98	4.20	3738	51.88	2.314	175.7					
122.76	2.0-8.0	2474	6.509	1.410	119.7					

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	用量 試験日	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)						試験報告書 添付場所 (資料番号)
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	
(続き)	(続き)	(続き)		DM-3411						5.3.3.2-01
331-10-001 [日本] 患者における反復投与時の薬物動態	多施設共同 非盲検 1日1回, 14日間反復経口投与 1 mg : 1 mg 錠×1 4 mg : 1 mg 錠×4 6 mg : 1 mg 錠×1+5 mg 錠×1 1 mg 錠 : [] 5 mg 錠 : []	統合失調症患者 21例 (14/7) 33-64歳	1 mg 1日目 1 mg 14日目 4 mg 1日目 4 mg 14日目 6 mg 1日目 6 mg 14日目	7例 3.0406 1.2984 6例 15.320 9.3159 8例 11.748 6.7207 7例 66.910 29.182 6例 25.802 8.4195 6例 128.44 51.701	7例 12.00 8.0-23.8 6例 5.95 3.9-24.0 8例 11.70 8.0-23.5 7例 3.90 1.0-23.9 6例 10.10 8.0-23.9 6例 5.95 2.0-8.0	7例 60.61 28.92 6例 318.9 189.5 8例 217.5 125.4 7例 1467 697.0 6例 488.7 185.3 6例 2605 1056	- 6例 81.63 28.67 - - 7例 95.27 64.45 - 6例 54.15 8.516	- - - - - -		

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	用量 試験日	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)				試験報告書 添付場所 (資料番号)	
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)		CL/F (mL/h)
331-08-205 [米国] 患者における反復投与時の薬物動態	多施設共同 無作為化 二重盲検 群内比較薬 (ブレクスピプラゾール 1 mg) 対照 (3:1) 1日1回, 14日間反復経口投与 1 mg : 1 mg 錠×1 2 mg : 1 mg 錠×2 4 mg : 1 mg 錠×4 6 mg : 1 mg 錠×1+5 mg 錠×1 8 mg : 1 mg 錠×3+5 mg 錠×1 10 mg : 5 mg 錠×2 12 mg : 1 mg 錠×2+5 mg 錠×2 1 mg 錠 : [] 5 mg 錠 : []	統合失調症患者 又は統合失調感情障害患者 48例 (39/9) 21-59歳	1 mg 1日目	12例 11.9 3.9	12例 4.64 2.25-8.25	12例 191 58.4	-	-	5.3.3.2-02
			1 mg 14日目	12例 39.2 26.0	12例 3.00 0.50-8.00	12例 728 493	12例 81.14 32.56	12例 2110 1650	
			2 mg 1日目	6例 23.1 5.28	6例 4.50 2.25-8.00	6例 416 97.9	-	-	
			2 mg 14日目	6例 81.2 28.3	6例 2.00 2.00-3.00	6例 1620 594	6例 104.72 25.49	6例 1390 517	
			4 mg 1日目	6例 55.1 12.4	6例 4.12 3.00-5.00	6例 943 281	-	-	
			4 mg 14日目	5例 199 134	5例 8.00 3.00-23.95	5例 3950 2860	3例 86.93 14.50	5例 1390 730	
			6 mg 1日目	6例 64.0 14.1	6例 6.00 2.25-8.00	6例 1070 217	-	-	

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	用量 試験日	薬物動態パラメータ (上段：例数，中段：平均値，下段：標準偏差)				試験報告書 添付場所 (資料番号)	
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)		CL/F (mL/h)
(続き)	(続き)	(続き)		ブレクスピゾプラゾール				5.3.3.2-02	
331-08-205 [米国] 患者における反復投与時の薬物動態	多施設共同 無作為化 二重盲検 群内比較薬 (ブレクスピゾプラゾール 1 mg) 対照 (3 : 1) 1 日 1 回, 14 日間反復経口投与 1 mg : 1 mg 錠×1 2 mg : 1 mg 錠×2 4 mg : 1 mg 錠×4 6 mg : 1 mg 錠×1+5 mg 錠×1 8 mg : 1 mg 錠×3+5 mg 錠×1 10 mg : 5 mg 錠×2 12 mg : 1 mg 錠×2+5 mg 錠×2 1 mg 錠 : [] 5 mg 錠 : []	統合失調症患者 又は統合失調感 情障害患者 48 例 (39/9) 21-59 歳	6 mg 14 日目 8 mg 1 日目 8 mg 14 日目 10 mg 1 日目 10 mg 14 日目 12 mg 1 日目 12 mg 14 日目	6 例 228 93.9 6 例 86.3 15.3 5 例 276 80.7 6 例 98.5 43.0 6 例 200 185 6 例 115 23.2 4 例 382 30.3	6 例 14.48 3.00-23.95 6 例 5.12 2.00-12.27 5 例 4.30 0.50-12.00 6 例 7.00 3.00-16.00 6 例 7.50 0.00-23.95 6 例 7.00 4.00-12.00 4 例 3.00 2.00-6.00	6 例 4530 1910 6 例 1450 226 5 例 5280 1790 6 例 1830 876 6 例 4040 3890 6 例 2050 397 4 例 6950 797	6 例 95.97 37.08 - 4 例 106.83 10.96 - 6 例 104.78 44.20 - 4 例 100.22 32.02	6 例 1620 876 - 5 例 1800 1050 - 6 例 10700 17700 - 4 例 1740 215	

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	治験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	用量 試験日	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)					試験報告書 添付場所 (資料番号)	
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)	CL/F (mL/h)		
(続き)	(続き)	(続き)		DM-3411					5.3.3.2-02	
331-08-205 [米国] 患者における反復投与時の薬物動態	多施設共同 無作為化 二重盲検 群内比較薬 (ブレクスビプラゾール 1 mg) 対照 (3 : 1) 1 日 1 回, 14 日間反復経口投与	統合失調症患者 又は統合失調感情障害患者 48 例 (39/9) 21-59 歳	1 mg 1 日目	12 例 3.32 1.75	12 例 18.10 4.27-23.95	12 例 61.5 31.5	-	-		-
			1 mg 14 日目	12 例 15.2 8.76	12 例 6.00 0.00-24.00	12 例 299 170	12 例 72.00 22.85	-		-
			2 mg 1 日目	6 例 3.96 1.47	6 例 23.92 5.00-23.95	6 例 71.9 27.3	-	-		-
			2 mg 14 日目	6 例 17.3 2.92	6 例 3.00 0.50-24.00	6 例 374 65.7	6 例 127.05 24.70	-		-
			4 mg 1 日目	6 例 13.4 5.06	6 例 10.26 4.00-23.95	6 例 261 104	-	-		-
			4 mg 14 日目	5 例 64.3 28.4	5 例 8.00 3.00-23.95	5 例 1280 508	2 例 55.03 -	-		-
			6 mg 1 日目	6 例 13.8 4.35	6 例 23.92 4.00-23.95	6 例 259 85.4	-	-		-

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	治療デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	用量 試験日	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)				試験報告書 添付場所 (資料番号)	
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)		CL/F (mL/h)
(続き)	(続き)	(続き)		DM-3411				5.3.3.2-02	
331-08-205 [米国] 患者における反復投与時の薬物動態	多施設共同 無作為化 二重盲検 群内比較薬 (ブレクスビプラゾール 1 mg) 対照 (3 : 1) 1 日 1 回, 14 日間反復経口投与 1 mg : 1 mg 錠×1 2 mg : 1 mg 錠×2 4 mg : 1 mg 錠×4 6 mg : 1 mg 錠×1+5 mg 錠×1 8 mg : 1 mg 錠×3+5 mg 錠×1 10 mg : 5 mg 錠×2 12 mg : 1 mg 錠×2+5 mg 錠×2 1 mg 錠 : [] 5 mg 錠 : []	統合失調症患者 又は統合失調感情障害患者 48 例 (39/9) 21-59 歳	6 mg 14 日目 8 mg 1 日目 8 mg 14 日目 10 mg 1 日目 10 mg 14 日目 12 mg 1 日目 12 mg 14 日目	6 例 57.6 16.3 6 例 23.3 14.5 5 例 103 25.9 6 例 26.7 13.7 6 例 71.1 68.2 6 例 34.8 23.1 4 例 209 89.9	6 例 23.95 8.00-24.00 6 例 14.14 5.00-23.95 5 例 8.00 0.50-24.00 6 例 16.00 12.00-23.95 6 例 8.00 2.00-23.95 6 例 23.95 23.92-23.95 4 例 4.00 2.00-16.00	6 例 1190 381 6 例 424 260 5 例 1900 463 6 例 465 223 6 例 1390 1390 6 例 607 375 4 例 4240 1730	5 例 85.24 34.51 - - 3 例 87.37 13.92 - - 6 例 99.02 39.70 - - 4 例 88.91 49.93	- - - - - - - - - - - - - -	

^a : 治療薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量; 剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	群	薬物動態パラメータ (上段: 例数, 中段: 平均値, 下段: 標準偏差)					試験報告書添 付場所 (資料番号)	
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)		CL/F (mL/h/kg)
331-10-244 [米国] 年齢と性別の 薬物動態に及 ぼす影響	多施設共同 非盲検 単回経口投与 2 mg : 1 mg 錠×2 1 mg 錠 : []	非高齢者 24 例 (12/12) 20-44 歳 高齢者 24 例 (12/12) 65-80 歳	ブレイクスピグループ						5.3.3-01	
			非高齢者 ブレイクスピ グループ	12 例	12 例	12 例	10 例	10 例		10 例
			2 mg	23.6	4.00	1250	1300	65.9		22.4
				5.96	2.27-8.05	540	706	23.6		9.32
		女性	12 例	12 例	12 例	10 例	10 例	10 例		
		男性	12 例	12 例	12 例	7 例	7 例	7 例		
		男性	19.3	3.54	1290	1290	80.4	20.4		
		女性	4.82	2.00-8.00	436	430	13.1	5.36		
		女性	12 例	12 例	12 例	9 例	9 例	9 例		
		2 mg	29.2	3.00	1810	2010	82.3	17.2		
			6.04	1.02-6.00	756	774	19.6	8.96		

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	群	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)					試験報告書添 付場所 (資料番号)				
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)		CL/F (mL/h/kg)			
(続き) 331-10-244 [米国] 年齢と性別の 薬物動態に及 ぼす影響	(続き) 多施設共同 非盲検 単回経口投与 2 mg : 1 mg 錠×2 1 mg 錠 : []	(続き) 非高齢者 24 例 (12/12) 20-44 歳 高齢者 24 例 (12/12) 65-80 歳	非高齢者 プレクスピ プラゾール 2 mg	男性	12 例	12 例	10 例	10 例	10 例		5.3.3-01		
				女性	12 例	12 例	11 例	11 例	11 例				
			高齢者 プレクスピ プラゾール 2 mg	男性	12 例	12 例	7 例	7 例	7 例	7 例		7 例	
				女性	12 例	12 例	7 例	7 例	7 例	7 例		7 例	

^a : 試験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	群	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)						試験報告書 添付場所 (資料番号)					
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)	CL/F (mL/h/kg)		CL _r (mL/h/kg)				
331-09-225 [米国] 肝機能障害 患者における 薬物動態	多施設共同 非盲検 単回経口投与 2 mg: 1 mg錠×2 1 mg錠: []	肝機能正常 被験者 23例 (18/5) 47-71歳 肝機能障害 被験者 22例 (17/5) 44-75歳	軽度 ^c ブレンクスピ プラゾール 2 mg	肝機能障 害被験者	8例	8例	7例	7例	7例	7例	8例	8例			
				対照肝機 能正常被 験者	22.9	1271	1827	103	24.5	0.0468	7例	24.5	0.0468		
					7.60	569	1103	51.1	28.2	0.0353	6例	28.2	0.0353		
			中等度 ^d ブレンクスピ プラゾール 2 mg	肝機能障 害被験者	8例	8例	7例	7例	8例	8例	7例	7例	8例	8例	
				対照肝機 能正常被 験者	14.6	1213	1960	116	13.8	0.0360	6例	25.4	0.0263	6例	6例
					4.63	405	579	25.8	2.72	0.0286	7例	2.72	0.0286	7例	7例
高度 ^e ブレンクスピ プラゾール 2 mg	肝機能障 害被験者	8例	8例	7例	7例	8例	8例	7例	7例	8例	8例				
	対照肝機 能正常被 験者	19.3	1048	1345	64.2	26.0	0.0422	6例	26.0	0.0422	6例	6例			
		4.98	422	697	26.2	19.2	0.0383	3例	19.2	0.0383	3例	3例			
			肝機能障 害被験者	6例	6例	3例	3例	3例	3例	6例	6例				
			対照肝機 能正常被 験者	7.65	622	831	81.8	28.2	28.2	0.0402	6例	6例			
				2.69	163	234	17.1	6.70	6.70	0.0872	5例	5例			
			対照肝機 能正常被 験者	6例	6例	5例	5例	5例	5例	6例	6例				
				17.7	817	788	51.4	34.2	34.2	0.0193	5例	5例			
				7.38	306	230	8.21	16.3	16.3	0.0203	6例	6例			

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, ^c : Child-Pugh 分類 A, ^d : Child-Pugh 分類 B, ^e : Child-Pugh 分類 C, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	治験デザイン 投与方法 用量: 剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	群	薬物動態パラメータ (上段: 例数, 中段: 平均値, 下段: 標準偏差)						試験報告書 添付場所 (資料番号)	
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)	CL/F (mL/h/kg)		CL _r (mL/h/kg)
(続き) 331-09-225 [米国] 肝機能障害 患者における 薬物動態	(続き) 多施設共同 非盲検 単回経口投与 2 mg: 1 mg錠×2 1 mg錠: []	(続き) 肝機能正常 被験者 23例 (18/5) 47-71歳 肝機能障害 被験者 22例 (17/5) 44-75歳	DM-3411	8例	8例	8例	5例	5例	5例	8例	5.3.3.3-02
		軽度 ^c ブレイクスピ プラズマ 2 mg	肝機能障 害被験者	6.49	5.00	380	489	78.8	-	2.67	
			対照肝機 能正常被 験者	5.13	2.00-24.0	195	210	37.6	-	1.31	
				8例	8例	8例	6例	6例	6例	8例	
				10.5	6.00	683	692	59.7	-	1.83	
				4.26	5.00-24.0	246	259	15.7	-	0.828	
			中等度 ^d ブレイクスピ プラズマ 2 mg	8例	8例	8例	6例	6例	6例	8例	
			肝機能障 害被験者	3.19	5.00	284	382	87.2	-	3.96	
			対照肝機 能正常被 験者	1.56	2.00-24.0	164	262	45.7	-	2.32	
				8例	8例	8例	6例	6例	6例	8例	
				7.25	7.00	486	530	62.0	-	1.90	
				4.83	2.00-24.0	263	211	26.4	-	0.568	
			高度 ^e ブレイクスピ プラズマ 2 mg	6例	6例	6例	4例	4例	4例	6例	
			肝機能障 害被験者	2.15	4.50	151	187	84.6	-	4.08	
			対照肝機 能正常被 験者	0.880	3.00-24.0	51.4	67.2	12.0	-	1.68	
				6例	6例	6例	3例	3例	3例	6例	
				7.13	6.00	479	329	56.1	-	2.33	
				3.73	5.00-16.0	226	167	8.25	-	1.01	

^a: 治験薬投与例数, ^b: 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, ^c: Child-Pugh 分類 A, ^d: Child-Pugh 分類 B, ^e: Child-Pugh 分類 C, -: 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	群	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)							試験報告書 添付場所 (資料番号)
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)	CL/F (mL/h/kg)	CL _r (mL/h/kg)	
331-09-226 [米国] 腎機能障害 患者における 薬物動態	多施設共同 非盲検 単回経口投与 3 mg : 1 mg 錠×3 1 mg 錠 : []	腎機能正常 被験者 9例 (6/3) 36-69歳 高度腎機能 障害被験者 10例 (9/1) 39-81歳	ブレクスピゾラゾール							5.3.3.3-03	
			高度腎障害被験者	10例	10例	10例	7例	7例	7例		9例
			ブレクスピゾラゾール 3 mg	41.1	4.00	2750	3800	87.4	14.2		0.118
			腎機能正常被験者	16.5	2.00-8.00	1370	1970	28.9	6.46		0.0766
			ブレクスピゾラゾール	9例	9例	9例	7例	7例	7例		9例
			DM-3411	41.0	4.00	1720	2050	71.7	23.0		0.0439
	13.2	1.00-8.00	269	510	23.8	8.05	0.0359				
			DM-3411								
			高度腎障害被験者	10例	10例	10例				9例	
			ブレクスピゾラゾール 3 mg	19.8	30.0	2080	-	-	-	0.683	
			腎機能正常被験者	12.3	3.00-144	1230				0.471	
			ブレクスピゾラゾール	9例	9例	9例	7例	7例	7例	9例	
			DM-3411	18.2	12.0	1410	1730	74.9	-	1.38	
			DM-3411	6.24	8.00-24.0	423	566	38.5		0.883	

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 治験の種類	試験デザイン 投与方法 用量: 剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	被験薬	相互作用 用薬	パラメータ (上段: 例数, 中段: 平均値, 下段: 標準偏差)				薬物動態パラ メータの幾何 平均値の比 (90%信頼区 間)	試験報告書 添付場所 (資料番 号)	
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)			t _{1/2,z} (h)
331-10-240 [米国] オメプラゾ ールとの薬 物相互作用	単施設, 非盲検, 2 期 1, 17 日目にブレスピ プラゾールを経口投与, 13~17 日目にオメプラゾ ールを 1 日 1 回経口投与 ブレスピプラゾール 4 mg : 1 mg 錠×4 [] オメプラゾール 40 mg : 20 mg カプセル×2 []	健康成人 16 例 (13/3) 25-44 歳	ブレス ピゾ ール 4 mg	-	15 例	15 例	14 例	14 例	併用 / 単独 C _{max} : 0.980 (0.827-1.160) AUC _t : 1.223 (1.102-1.357) AUC _∞ : 1.180 (1.058-1.315)	5.3.3.4-01	
					53.1	6.00	3380	3710	14 例 78.1		14 例 18.3
					20.0	2.00-8.00	1760	3150	22.0	9.98	
			オメプ ラゾ ール 40 mg		15 例	5.00	4030	4970	14 例 76.3	14 例 14.2	
					17.9	3.00-8.00	1990	2970	25.8	7.64	
					DM-3411						
			ブレス ピゾ ール 4 mg		15 例	16.00	1580	1740	14 例 71.7	-	
					18.4	6.00-24.00	636	751	20.9	-	
			オメプ ラゾ ール 40 mg		15 例	24.00	1580	1950	13 例 69.8	-	
					8.76	4.00-72.00	550	557	14.5	-	

^a: 治験薬投与例数, ^b: 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, -: 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	被験薬	相互作用薬	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)					試験報告書添 付場所 (資料番号)	
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)		CL/F (mL/h/kg)
331-08-207 [米国] 薬物相互作用 の予備検討 (Group 1～ Group 4)	単施設, 非盲検 1 日目にブレクスピプラ ゾールを単回経口投与, 1 ～7 日目にケトコナゾー ル (1 日 1 回), チクロピ ジン (1 日 2 回) 又はキニ ジン (1 日 1 回) を経口投 与 ブレクスピプラゾール 2 mg : 1 mg 錠×2 [] ケトコナゾール 400 mg : 200 mg 錠×2 [] 塩酸チクロピジン 250 mg : 250 mg 錠×1 [] グルコン酸キニジン 324 mg : 324 mg 除放錠×1 []	健康成人 20 例 (20/0) 20-45 歳	ブレクス ピプラゾ ール 2 mg	-	(Group 1)	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例
						20.9	6.00	1040	1250	67.4	20.7
						6.5	4.00-6.00	177	279	15.5	5.95
						5 例	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例
				CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール (Group 2)	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例	
				CYP2B6 阻害剤 チクロピジン (Group 3)	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例	
				CYP2D6 阻害剤 キニジン (Group 4)	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例	
					23.0	4.07	1840	2940	118	8.96	
					3.88	1.00-23.95	329	1120	47.5	3.00	

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	被験薬	相互作用薬	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)						試験報告書添 付場所 (資料番号)	
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)	CL/F (mL/h/kg)		
(続き) 331-08-207 [米国] 薬物相互作用 の予備検討 (Group 1～ Group 4)	(続き) 単施設, 非盲検 1 日目にブレクスピゾール を単回経口投与, 1 ～7 日目にケトコナゾール (1 日 1 回), チクロピ ジン (1 日 2 回) 又はキニ ジン (1 日 1 回) を経口投 与 ブレクスピゾール 2 mg : 1 mg 錠×2 [] ケトコナゾール 400 mg : 200 mg 錠×2 [] 塩酸チクロピジン 250 mg : 250 mg 錠×1 [] グルコン酸キニジン 324 mg : 324 mg 除放錠×1 []	(続き) 健康成人 20 例 (20/0) 20-45 歳										
			ブレクス ピゾール 2 mg			5 例 8.12 5.25	5 例 12.00 6.00-36.38	5 例 575 360	5 例 664 411	5 例 62.5 15.3	-	
				CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール (Group 2)		5 例 3.94 1.90	5 例 24.00 16.00-47.95	5 例 384 157	5 例 595 242	5 例 120 68	-	
				CYP2B6 阻害剤 チクロピジン (Group 3)		5 例 6.28 2.97	5 例 16.00 6.00-47.95	5 例 537 174	5 例 633 202	5 例 59.6 17.0	-	
				CYP2D6 阻害剤 キニジン (Group 4)		5 例 4.07 1.48	5 例 16.00 4.97-36.00	5 例 386 148	5 例 675 318	5 例 153 126	-	

^a : 試験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	被験薬	相互作用薬	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)						試験報告書 添付場所 (資料番 号)
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)	CL/F (mL/h/kg)	
(続き) 331-08-207 [米国] 薬物相互作用 の予備検討 (Group 1～ Group 4)	(続き) 単施設, 非盲検 1 日目にブレクスピゾール を単回経口投与, 1 ～7 日目にケトコナゾール (1 日 1 回), チクロピ ジン (1 日 2 回) 又はキニ ジン (1 日 1 回) を経口投 与 ブレクスピゾール 2 mg : 1 mg 錠×2 [] ケトコナゾール 400 mg : 200 mg 錠×2 [] 塩酸チクロピジン 250 mg : 250 mg 錠×1 [] グルコン酸キニジン 324 mg : 324 mg 除放錠×1 []	(続き) 健康成人 20 例 (20/0) 20-45 歳		- (Group 1)	3 例 1.08 0.45	3 例 36.00 36.00-48.00	3 例 133 60	3 例 263 131	3 例 151 75	-	5.3.3.4-02
			ブレクス ピゾール 2 mg	CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール (Group 2)	4 例 0.723 0.356	4 例 107.95 71.95-143.95	4 例 85.7 58.9	-	-	-	
				CYP2B6 阻害剤 チクロピジン (Group 3)	5 例 0.443 0.165	5 例 59.95 47.95-71.95	5 例 32.6 34.7	-	-	-	
				CYP2D6 阻害剤 キニジン (Group 4)	^c -	-	-	-	-	-	

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, ^c : 全 5 例の全時点での濃度が定量下限未満, -: 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	被験薬	相互作用薬	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)					試験報告書添 付場所 (資料番号)
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)	
331-08-207 [米国] 薬物相互作用 の予備検討 (Group 5, Group 8)	単施設, 非盲検, 2期 1, 11 日目にロバスタチン又は フェキソフェナジンを経 口投与, ブレクスピプラゾ ールを 3, 4 日目に 0.5 mg, 5, 6 日目に 1 mg, 7~11 日 目に 2 mg をそれぞれ 1 日 1 回経口投与 ブレクスピプラゾール 0.5 mg : 0.25 mg 錠×2 [] 1 mg : 1 mg 錠×1 2 mg : 1 mg 錠×2 [] ロバスタチン 80 mg : 40 mg 錠×2 [] 塩酸フェキソフェナジン錠 60 mg : 60 mg 錠×1 []	健康成人 10 例 (10/0) 20-45 歳	CYP3A4 基質 ロバスタチン (Group 5)	-	ロバスタチン					5.3.3.4-02
					5 例	5 例	5 例	5 例	-	
					8.90	3.00	97.6	-	-	
					7.86	1.00-16.00	47.3	-	-	
					5 例	5 例	5 例	5 例	-	
					8.50	0.50	107	-	-	
					6.09	0.50-6.00	74.1	-	-	
					5 例	5 例	5 例	5 例	-	
					6.36	4.00	91.9	-	-	
					3.14	3.00-24.00	58.8	-	-	
5 例	5 例	5 例	5 例	-						
4.97	3.00	79.0	-	-						
2.38	2.00-24.00	50.8	-	-						
					フェキソフェナジン					
P 糖蛋白質 フェキソフェ ナジン (Group 8)	-			-	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例	
					196	2.00	1070	1130	6.9	
					61.8	1.00-2.02	211	211	0.6	
					5 例	5 例	5 例	5 例	5 例	
					181	2.00	1110	1180	8.2	
49.2	1.00-4.00	273	283	3.9						

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	被験薬	相互作用薬	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)					試験報告書添 付場所 (資料番号)					
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)						
331-08-207 [米国] 薬物相互作用 の予備検討 (Group 6)	単施設, 非盲検, 2期 1, 12 日目にブプロピオンを 経口投与, ブレクスピゾール を 4, 5 日目に 0.5 mg, 6, 7 日目に 1 mg, 8~12 日 目に 2 mg をそれぞれ 1 日 1 回経口投与 ブレクスピゾール 0.5 mg : 0.25 mg 錠×2 [] 1 mg : 1 mg 錠×1 2 mg : 1 mg 錠×2 [] 塩酸ブプロピオン 150 mg : 150 mg 徐放錠×1 []	健康成人 6例 (6/0) 20-41 歳	CYP2B6 基質 ブプロピオン (Group 6)	-	ブプロピオン					5.3.3.4-02					
					5 例	5 例	5 例	5 例	5 例						
					120	2.00	1020	1070	20.8						
					42.5	2.00-5.00	401	418	7.5						
					5 例	5 例	5 例	5 例	5 例						
					115	4.00	1040	1090	17.9						
31.9	2.00-5.00	378	407	5.0											
水酸化ブプロピオン															
-	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例					
											273	8.00	8920	10400	23.7
											41.9	4.00-8.00	1540	2220	6.7
ブレクスピ ゾール	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例	5 例					
											232	6.00	8110	9740	26.4
											35.4	4.00-8.00	1350	2180	7.2

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	被験薬	相互作用薬	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)		試験報告書 添付場所 (資料番号)
					Ae,48h (mg)		
331-08-207 [米国] 薬物相互作用 の予備検討 (Group 7)	単施設, 非盲検, 2期 1, 11日目にデキストロメトルファンを経 口投与, ブレクスピプラゾールを3, 4日目 に0.5 mg, 5, 6日目に1 mg, 7~11日目に 2 mgをそれぞれ1日1回経口投与 ブレクスピプラゾール 0.5 mg : 0.25 mg 錠×2 [] 1 mg : 1 mg 錠×1 2 mg : 1 mg 錠×2 [] 臭化水素酸デキストロメトルファン 30 mg : 15 mg/5 mL 経口服液剤 10 mL []	健康成人 13例 (13/0) 24-43歳	CYP2D6 基質 デキストロメ トルファン (Group 7)	-	デキストロメトルファン		5.3.3.4-02
					12例		
					0.200		
					0.456		
-	ブレクスピプラゾール	-	-	デキストロメトルファン		-	
				12例			
				8.57			
				2.60			
ブレクスピプラゾール	-	-	-	デキストロメトルファン		-	
				12例			
				9.89			
				4.91			

^a: 治験薬投与例数, -: 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 治験の種類	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	被験薬	相互作用 用薬	パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)					薬物動態パラ メータの幾何 平均値の比 (90%信頼区 間)	試験報告書 添付場所 (資料番 号)
					C _{max} (ng/m L)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)		
331-08-208 [米国] 薬物相互作用 用の検討	単施設, 非盲検, 2期 1, 15日目にブレクスピゾールを単回経口投与, 15~21日目にCYP3A4阻害剤ケトコゾール(1日2回), CYP2B6阻害剤チクロピジン(1日2回)又はCYP2D6阻害剤キニジン(1日1回)を反復経口投与	健康成人 42例 (42/0) 18-45歳	ブレクスピゾール 2mg	-	12例	12例	12例	12例	12例	併用 / 単独 C _{max} : 1.19 (1.10-1.27) AUC _t : 1.59 (1.44-1.75) AUC _∞ : 1.97 (1.63-2.37)	5.3.3.4-03
					25.3	4.00	1322	1624	61.6	1.45	
					7.24	2.00-6.05	578	735	15.6	0.562	
	ブレクスピゾール 2mg		ブレクスピゾール 2mg	-	12例	12例	12例	12例	12例	併用 / 単独 C _{max} : 0.97 (0.80-1.17) AUC _t : 1.01 (0.86-1.19) AUC _∞ : 1.00 (0.85-1.19)	
					24.8	5.02	1406	1769	62.3	1.74	
					11.0	1.00-8.00	780	1158	27.3	1.38	
	ブレクスピゾール 2mg		ブレクスピゾール 2mg	チクロピジン 250mg	11例	11例	11例	11例	11例	併用 / 単独 C _{max} : 1.11 (1.01-1.22) AUC _t : 1.63 (1.34-1.97) AUC _∞ : 1.94 (1.49-2.53)	
					22.7	5.0	1348	1652	66.7	1.58	
					7.48	3.00-8.02	659	921	19.3	0.896	
	ブレクスピゾール 2mg		ブレクスピゾール 2mg	-	12例	12例	12例	12例	12例	併用 / 単独 C _{max} : 1.11 (1.01-1.22) AUC _t : 1.63 (1.34-1.97) AUC _∞ : 1.94 (1.49-2.53)	
					22.9	6.00	1253	1479	62.1	1.63	
					5.13	2.05-8.00	440	630	17.6	0.790	
	ブレクスピゾール 2mg		ブレクスピゾール 2mg	キニジン 324mg	11例	11例	11例	11例	11例	併用 / 単独 C _{max} : 1.11 (1.01-1.22) AUC _t : 1.63 (1.34-1.97) AUC _∞ : 1.94 (1.49-2.53)	
					25.7	6.00	1988	2995	103	0.777	
					6.66	4.00-8.00	595	1305	36.1	0.303	

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の種類	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	被験薬	相互作用 用薬	パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)				薬物動態パラ メータの幾何 平均値の比 (90%信頼区 間)	試験報告書 添付場所 (資料番 号)	
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)			t _{1/2,z} (h)
(続き) 331-08-208 [米国] 薬物相互作用 用の検討	(続き) 単施設, 非盲検, 2期 1, 15日目にブレクスピゾールを単回経口投与, 15~21日目にCYP3A4阻害剤ケトコゾール(1日2回), CYP2B6阻害剤チクロピジン(1日2回)又はCYP2D6阻害剤キニジン(1日1回)を反復経口投与	(続き) 健康成人 42例 (42/0) 18-45歳	ブレクスピゾール 2 mg	-	12例	12例	12例	12例	12例	併用 / 単独 C _{max} : 0.98 (0.85-1.12) AUC _t : 1.20 (1.06-1.35) AUC _∞ : 1.46 (1.34-1.60)	5.3.3.4-03
					9.17	10.01	753	888	58.1		
					3.98	6.00-24.00	371	508	16.4		
			ラゾール 2 mg	ケトコゾール 200 mg	12例	12例	12例	12例	12例		
					9.74	24.00-72.00	965	1500	78.1		
					5.74	0	598	887	19.6		
			ブレクスピゾール 2 mg	-	11例	11例	11例	11例	11例	併用 / 単独 C _{max} : 1.12 (0.92-1.37) AUC _t : 0.86 (0.75-0.97) AUC _∞ : 0.84 (0.70-1.00)	
					8.21	8.00	620	690	65.3		
					4.68	2.00-48.00	266	264	24.9		
			ラゾール 2 mg	チクロピジン 250 mg	11例	11例	11例	11例	11例		
					8.82	6.00	526	627	66.7		
					4.81	2.17-8.00	208	231	26.5		
			ブレクスピゾール 2 mg	-	11例	11例	11例	11例	11例	併用 / 単独 C _{max} : 0.63 (0.50-0.81) AUC _t : 0.79 (0.67-0.92) AUC _∞ : 0.97 (0.83-1.13)	
					8.55	8.00	708	822	55.7		
					4.48	6.00-24.05	351	391	19.5		
			ラゾール 2 mg	キニジン 324 mg	11例	11例	11例	11例	11例		
					5.04	8.00	545	815	92.8		
					1.56	6.00-48.00	223	429	27.6		

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 治験の種類	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	被験薬	相互作用 薬	パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)					薬物動態パラ メータの幾何 平均値の比 (90%信頼区 間)	試験報告書 添付場所 (資料番 号)	
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)			CL/F (L/h)
(続き) 331-08-208 [米国] 薬物相互作用 用の検討	(続き) 単施設, 非盲検, 2 期 1, 15 日にブレクスピゾラ ゾールを単回経口投与, 15~ 21 日に CYP3A4 阻害剤ケ トコナゾール (1 日 2 回), CYP2B6 阻害剤チクロピジン (1 日 2 回) 又は CYP2D6 阻 害剤キニジン (1 日 1 回) を 反復経口投与	(続き) 健康成人 42 例 (42/0) 18-45 歳	ブレク スピ ラゾ ール 2 mg	-	6 例 29.2 6.63	6 例 5.52 1.00-8.00	6 例 2324 958	6 例 3439 1477	6 例 79.9 11.7	6 例 0.693 0.354	5.3.3.4-03	
ブレクスピゾール (PM 型被験者, 1 日目)												
DM-3411 (PM 型被験者, 1 日目)												
	ブレクスピゾール 2 mg : 1 mg 錠×2 [] ケトコナゾール 200 mg : 200 mg 錠×1 [] 塩酸チクロピジン 250 mg : 250 mg 錠×1 [] グルコン酸キニジン 324 mg : 324 mg 徐放錠×1 []		ブレク スピ ラゾ ール 2 mg	-	6 例 3.73 1.17	6 例 24.00 2.00-36.03	6 例 351 143	6 例 420 168	6 例 76.5 21.0	-	PM / EM C _{max} : 0.47 (0.32-0.68) AUC _t : 0.52 (0.38-0.72) AUC _∞ : 0.54 (0.38-0.76)	

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	治験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	被験薬	相互作用 薬	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)					薬物動態パラメータの 幾何平均値 の比 (90%信頼 区間)	試験報告書 添付場所 (資料番 号)
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)		
331-12-207 [米国] ブレクスピゾ ラゾール併用 投与のロスバ スタチン代謝 に及ぼす影響	単施設, 非盲検, 2 期 1 及び 7 日目にロス バスタチンを経口投 与, 7 日目, ロスバ スタチン投与 2 時間 前にブレクスピゾラ ゾールを経口投与 ブレクスピゾラゾー ル 6 mg : 3 mg 錠×2 [] ロスバスタチン 10 mg : 10 mg 錠×1 []	健康成人 25 例 (11/14) 18-44 歳	被験薬	相互作用 薬	ロスバスタチン					併用 / 単独 C _{max} : 0.76 (0.69-0.84) AUC _t : 1.05 (0.96-1.15) AUC _∞ : 1.10 (0.95-1.28)	5.3.3.4-06
					24 例 3.29 1.58	24 例 3.00 1.50-5.00	24 例 26.8 13.0	18 例 25.2 12.5	18 例 18.5 9.9		
			ロスバ スタチ ン 10 mg	ブレクス ピゾラ ール 6 mg	25 例 2.40 1.14	25 例 3.00 1.50-5.00	25 例 26.8 11.6	15 例 28.1 12.4	15 例 22.0 6.9	15 例 5968 3197	

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	治験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	被験薬	相互作用 用薬	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)				薬物動態パラ メータの幾何 平均値の比 (90%信頼区 間)	試験報告 書添付場 所 (資料番 号)		
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)			t _{1/2,z} (h)	CL/F (mL/h/kg)
331-09-224 [米国] リファンピシ ン併用投与の ブレクスピブ ラゾールの代 替に及ぼす影 響	単施設, 非盲検, 2 期 1 及び 18 日にブレ クスピブラゾ ールを 経口投与, 11~23 日 目にリファンピ シンを 1 日 1 回 経口投与 ブレクスピブラ ゾール 4 mg : 1 mg 錠×4 [] リファンピシ ン 600 mg : 300 mg カ ブセル×2 []	健康成人 18 例 (13/5) 20-43 歳	ブレクス ピブラゾ ール 4 mg	-	16 例	16 例	16 例	16 例	16 例	併用 / 単独 C _{max} : 0.690 (0.610-0.781) AUC _t : 0.307 (0.270-0.348) AUC _∞ : 0.274 (0.225-0.332)	5.3.3.4-04	
					53.9	5.00	3410	4190	82.5			16.4
					12.6	2.00-6.00	1490	2380	31.5			9.66
			ブレクスピ ブラゾール 4 mg	リファ ンピシ ン 600 mg	16 例	16 例	16 例	12 例	12 例			
			ブレクス ピブラゾ ール 4 mg	-	16 例	16 例	16 例	15 例	15 例			
			ブレクス ピブラゾ ール 4 mg	-	16.5	10.0	1550	1880	73.8	-		
			ブレクス ピブラゾ ール 4 mg	リファ ンピシ ン 600 mg	9.67	6.00-24.00	652	798	24.3	-		
			ブレクス ピブラゾ ール 4 mg	リファ ンピシ ン 600 mg	16 例	16 例	16 例	13 例	13 例			
			ブレクス ピブラゾ ール 4 mg	600 mg	35.3	6.00	1350	1360	37.0	-		
			ブレクス ピブラゾ ール 4 mg	600 mg	10.8	3.00-12.00	437	490	8.4	-		

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	被験薬	相互作用薬 (試験番号)	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)				試験報告書添 付場所 (資料番号)	
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)		t _{1/2,z} (h)
331-10-239 [米国] 活性炭経口摂取のブレクスピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響	単施設, 非盲検 1 日目にブレクスピプラゾールを単回経口投与, 1 時間後に活性炭及びソルビトールを単回経口摂取 ブレクスピプラゾール 2 mg : 1 mg 錠×2 [] 活性炭/ソルビトール 活性炭 50 g 及びソルビトール 96 g : 240 mL 液 (NDC No. 0574-0120-08) []	健康成人 12 例 (6/6) 23-44 歳	ブレクスピプラゾール	活性炭/ソルビトール併用時 (331-10-239)	10 例	10 例	10 例	10 例	10 例	10 例
					22.5	2.00	892	1090	75.6	36.9
					7.57	2.00-2.00	473	678	36.9	31.1
					12 例	12 例	12 例	11 例	11 例	-
					25.3	4.00	1322	1624	61.6	-
					7.24	2.00-6.05	578	735	15.6	-
					16 例	16 例	16 例	15 例	15 例	15 例
					23.7	5.00	1320	1670	82.1	21.8
					6.88	2.00-6.00	645	1090	30.8	11.1
					40 例	40 例	40 例	38 例	38 例	38 例
25.2	4.02	1640	1800	93.9	17.3					
5.59	1.00-12.00	697	838	34.5	7.19					
24 例	24 例	24 例	20 例	20 例	20 例					
29.1	4.00	1470	1570	67.5	21.1					
10.5	1.07-8.05	585	764	22.1	8.84					

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	治験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	被験薬	相互作用薬 (試験番号)	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)					試験報告書添 付場所 (資料番号)	
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)		CL/F (mL/h/kg)
(続き) 331-10-239 [米国] 活性炭経口摂取のプレクスゾール の薬物動態に及ぼす影響	(続き) 単施設, 非盲検 1 日目にプレクスゾール 1 時間後に活性炭及びソ ルビトールを単回経口 摂取 プレクスゾール 2 mg : 1 mg 錠×2 [] 活性炭/ソルビトール 活性炭 50 g 及びソルビ トール 96 g : 240 mL 液 (NDC No. 0574-0120-08) []	(続き) 健康成人 12 例 (6/6) 23-44 歳		活性炭/ソル ビトール併用 時 (331-10-239)	DM-3411	10 例 5.50 2.16	10 例 7.00 6.00-24.00	10 例 434 199	8 例 475 237	8 例 68.6 24.9	-
			プレク スゾー ル 2 mg	- (331-08-208)		12 例 9.17 3.98	12 例 10.01 6.00-24.00	12 例 753 371	11 例 888 508	11 例 58.1 16.4	-
				- (331-10-241)		16 例 7.50 4.70	16 例 12.00 3.00-24.00	16 例 601 302	12 例 726 357	12 例 68.1 24.9	-
				- (331-10-243)		37 例 7.91 3.28	37 例 8.02 2.00-48.00	37 例 728 318	34 例 783 334	34 例 81.0 34.1	-
				- (331-10-244)		24 例 9.82 5.23	24 例 8.00 6.00-24.00	24 例 738 341	21 例 844 389	21 例 61.9 21.0	-

^a : 治験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	治験デザイン 投与方法 用量: 剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	用量	薬物動態パラメータ (上段: 例数, 下段: 平均値)					試験報告書添 付場所 (資料番号)		
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)		CL/F (mL/h/kg)	
331-07-202 [米国] 単回投与 PET 試験	多施設共同, 非盲検 単回経口投与 0.25 mg : 0.25 mg 錠×1 0.5 mg : 0.25 mg 錠×2 1 mg : 1 mg 錠×1 2 mg : 1 mg 錠×2 4 mg : 1 mg 錠×4 5 mg : 5 mg 錠×1 6 mg : 5 mg 錠×1+1 mg 錠×1 0.25 mg 錠: [] 1 mg 錠: [] 5 mg 錠: []	健康成人 15 例 (14/1) 25-45 歳	0.25 mg	2 例 2.60	2 例 2.24	2 例 106	2 例 134	2 例 47.86	2 例 25.7	5.3.4.1-01	
			0.5 mg	2 例 7.68	2 例 4.34	2 例 332	2 例 381	2 例 55.62	2 例 21.6		
			1 mg	2 例 13.1	2 例 7.48	2 例 838	2 例 924	2 例 124.29	2 例 14.2		
			2 mg	2 例 20.9	2 例 4.96	2 例 1280	2 例 2300	2 例 132.44	2 例 12.2		
			4 mg	2 例 50.5	2 例 5.71	2 例 3100	2 例 4170	2 例 73.43	2 例 11.3		
			5 mg	2 例 68.7	2 例 6.54	2 例 3870	2 例 5030	2 例 74.56	2 例 15.6		
			6 mg	2 例 64.1	2 例 9.34	2 例 4220	2 例 7040	2 例 95.06	2 例 14.2		
			ブレクスピゾラゾール								

^a: 治験薬投与例数, ^b: 下段は中央値, -: 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	用量	薬物動態パラメータ (上段：例数, 下段：平均値)						試験報告書添 付場所 (資料番号)
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)	CL/F (mL/h/kg)	
(続き) 331-07-202 [米国] 単回投与 PET 試験	(続き) 多施設共同, 非盲検 単回経口投与 0.25 mg : 0.25 mg 錠×1 0.5 mg : 0.25 mg 錠×2 1 mg : 1 mg 錠×1 2 mg : 1 mg 錠×2 4 mg : 1 mg 錠×4 5 mg : 5 mg 錠×1 6 mg : 5 mg 錠×1+1 mg 錠×1 0.25 mg 錠 : [] 1 mg 錠 : [] 5 mg 錠 : []	(続き) 健康成人 15 例 (14/1) 25-45 歳	0.25 mg 0.5 mg 1 mg 2 mg 4 mg 5 mg 6 mg	2 例 1.13 2 例 2.06 2 例 2.84 2 例 5.66 2 例 6.78 2 例 12.2 2 例 17.4	2 例 12.00 2 例 20.2 2 例 20.5 2 例 25.7 2 例 11.2 2 例 24.0 2 例 11.4	2 例 61.0 2 例 144 2 例 230 2 例 430 2 例 479 2 例 955 2 例 1290	2 例 84.8 2 例 170 2 例 326 2 例 724 2 例 724 2 例 1470 - -	2 例 42.68 2 例 47.63 2 例 77.83 2 例 50.90 2 例 119.71 2 例 68.43 - -	- - - - - - - - - - - - -	5.3.4.1-01

^a : 試験薬投与例数, ^b : 下段は中央値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	用量	ドパミン D ₂ /D ₃ 受容体占有率 (上段：例数, 下段：平均値)				試験報告書添 付場所 (資料番号)
				被殻		尾状核		
				投与後 4 時間	投与後 23.5 時間	投与後 4 時間	投与後 23.5 時間	
(続き) 331-07-202 [米国] 単回投与 PET 試験	(続き) 多施設共同, 非盲検 単回経口投与 0.25 mg : 0.25 mg 錠×1 0.5 mg : 0.25 mg 錠×2 1 mg : 1 mg 錠×1 2 mg : 1 mg 錠×2 4 mg : 1 mg 錠×4 5 mg : 5 mg 錠×1 6 mg : 5 mg 錠×1+1 mg 錠×1 0.25 mg 錠 : [] 1 mg 錠 : [] 5 mg 錠 : []	(続き) 健康成人 15 例 (14/1) 25-45 歳	0.25 mg	2 例 16.55%	2 例 13.65%	2 例 16.85%	2 例 16.35%	5.3.4.1-01
			0.5 mg	1 例 44.20%	1 例 36.50%	1 例 46.30%	1 例 42.40%	
			1 mg	2 例 52.30%	2 例 47.45%	2 例 55.35%	2 例 51.40%	
			2 mg	2 例 59.00%	1 例 52.70%	2 例 66.90%	1 例 62.70%	
			4 mg	2 例 73.35%	2 例 69.90%	2 例 75.40%	2 例 73.60%	
			5 mg	1 例 78.10%	2 例 73.95%	1 例 88.20%	2 例 82.85%	
			6 mg	2 例 76.75%	2 例 78.20%	2 例 81.95%	2 例 82.10%	

^a : 治療薬投与例数

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	治療デザイン 投与方法 用量; 剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	薬剤 用量	薬物動態パラメータ (上段: 例数, 中段: 平均値, 下段: 標準偏差)				試験報告書添 付場所 (資料番号)
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	CL _{ss} /F (h/mL/kg)	
331-09-219 [米国] 患者における PET 試験	単施設, 非盲検 1 日 1 回反復経口投与 第 1 群: 1~3 日目に 1 mg (1錠), 4~10 日目に 4 mg (1錠) 第 2 群: 1~10 日目に 1 mg (1錠) 第 3 群: 1~3 日目に 1 mg 又は 4 mg (1錠), 4~10 日目に 4 mg (1錠) ブレクスピゾゾール 1 mg 錠: [] 4 mg 錠: []	統合失調症患者 12 例 (7/5) 28-55 歳 第 1 群 4 例 (1/3) 34-43 歳 第 2 群 4 例 (3/1) 28-54 歳 第 3 群 4 例 (3/1) 39-55 歳	ブレクスピゾゾール (10 日目)				5.3.4.2-03	
			4 例	4 例	4 例	4 例		
			46.5	1.50	716	1420		
			7.47	0.93-1.93	118	242		
			4 例	4 例	4 例	4 例		
			126	1.92	2520	1960		
			58.3	0.00-2.92	1290	960		
			3 例	3 例	3 例	3 例		
			70.9	4.87	1410	2970		
			18.8	3.10-6.00	352	831		
DM-3411 (10 日目)								
4 例	4 例	4 例	4 例					
17.3	1.51	329	-					
10.4	0.00-11.92	227						
4 例	4 例	4 例	4 例					
37.1	2.42	807	-					
10.8	0.00-24.08	205						
3 例	3 例	3 例	3 例					
35.7	11.87	761	-					
18.6	3.10-24.00	397						

^a: 治療薬投与例数, ^b: 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, -: 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	治験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	薬剤 用量	受容体/トランスポーター占有率 (%) (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)						試験報告書添 付場所 (資料番号)	
				ドパミン D ₂ 受容体		ドパミン D ₃ 受容体		セロトニン 5-HT _{2A} 受 容体	セロトニン 5-HT _{1A} 受 容体		セロトニン トランスポ ーター
				6 領域 モデル	8 領域 モデル	6 領域 モデル	8 領域 モデル	4 例	4 例		4 例
(続き) 331-09-219 [米国] 患者における PET 試験	(続き) 単施設, 非盲検 1 日 1 回反復経口投与 第 1 群: 1~3 日目に 1 mg (1 錠), 4~10 日目に 4 mg (1 錠) 第 2 群: 1~10 日目に 1 mg (1 錠) 第 3 群: 1~3 日目に 1 mg 又は 4 mg (1 錠), 4~ 10 日目に 4 mg (1 錠) ブレクスピゾゾール 1 mg 錠: [] 4 mg 錠: []	(続き) 統合失調症 患者 12 例 (7/5) 28-55 歳 第 1 群 4 例 (1/3) 34-43 歳 第 2 群 4 例 (3/1) 28-54 歳 第 3 群 4 例 (3/1) 39-55 歳	ブレクスピ ゾゾール 1 mg (最終投与) (第 2 群)	4 例 36 16	4 例 27 25	4 例 2 3	4 例 1 2	4 例 28 10	4 例 - -	5.3.4.2-03	
			ブレクスピ ゾゾール 4 mg (最終投与) (第 1 群)	4 例 59 5	4 例 67 15	4 例 13 10	4 例 31 8	4 例 - 6	4 例 - -	4 例 -3 15	
			ブレクスピ ゾゾール 4 mg (最終投与) (第 3 群)	-	-	-	-	4 例 45 7	-		

^a: 治験薬投与例数, ^b: 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, -: 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	薬剤 用量	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)					試験報告書添 付場所 (資料番号)				
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _τ (ng·h/mL)	C _{ss,min} (ng/mL)		CL _{ss/F} (h/mL/kg)			
331-10-242 [米国] 患者における QT/QTc評 価試験	多施設共同, 無作為化, 二重盲検, プラ セボ対照, 実薬対照, 平行群間 1日1回反復経口投与 Arm 1 ~ Arm 4 : -1日目, プラセボ (4 錠) Arm 1 : 1~11日目, ブレクスピプラゾ ール 4 mg (1 mg 錠 4 錠) を, 12日目, プラセボ (4 錠) Arm 2 : 1~11日目, ブレクスピプラゾ ール 12 mg (5 mg 錠 2 錠及び1 mg 錠 2 錠), 12日目, プラセボ (4 錠) Arm 3 : 1日目, モキシフロキサシン 400 mg (400 mg 錠 1 錠) 及びプラセボ (3 錠), 2~12日目, プラセボ (4 錠) Arm 4 : 1~11日目, プラセボ (4 錠), 12日目, モキシフロキサシン 400 mg (400 mg 錠 1 錠) 及びプラセボ (3 錠)	218例 (169/49) 21-55歳 統合失調症 患者又は統 合失調感情 障害患者	ブレクスピ プラゾール 4 mg (Arm 1)	64例 170 69.8	64例 3.54 1.00-8.00	-	64例 3100 1400	64例 102 55.2	64例 20.0 11.6	5.3.4.2-01			
			ブレクスピ プラゾール 12 mg (Arm 2)	53例 462 249	53例 3.00 0.00-8.00	-	53例 8880 5110	53例 305 192	53例 35.1 63.0				
			DM-3411 (11日目)										
			ブレクスピ プラゾール 4 mg (Arm 1)	64例 67.4 39.1	64例 5.00 2.00-12.00	-	64例 1330 814	64例 44.9 31.1	-				
モキシフロ キサシン 400 mg (Arm 3 及び Arm 4)	ブレクスピプラゾール 1 mg 錠 : [] 5 mg 錠 : [] モキシフロキサシン 400 mg 錠 : []	63例 2760 659	ブレクスピ プラゾール 12 mg (Arm 2)	53例 186 113	53例 5.00 0.00-23.97	-	53例 3750 2410	53例 131 87.8	-	モキシフロキサシン (1日目又は12日目)			
			モキシフロ キサシン 400 mg (Arm 3 及び Arm 4)	63例 2760 659	63例 1.25 0.00-5.00	-	63例 28400 6350	-	-				

^a : 試験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量: 剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	時間	時間一致のQTcIのベースラインからの変化量(プラセボ補正)(ms) (上段: 例数, 中段: 推定値の平均値, 下段: 90%信頼区間) ^b			試験報告書添 付場所 (資料番号)
				ブレクスピプラゾール 4 mg (Arm 1, 11 日目)	ブレクスピプラゾール 12 mg (Arm 2, 11 日目)	モキシフロキサシン 400 mg (Arm 3 及び Arm 4, 1 日目又は 12 日目)	
(続き) 331-10-242 [米国] 患者におけるQT/QTc評価試験	(続き) 多施設共同, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 実薬対照, 平行群間 1 日 1 回反復経口投与 Arm 1 ~ Arm 4: -1 日目, プラセボ (4 錠) Arm 1: 1 ~ 11 日目, ブレクスピプラゾール 4 mg (1 mg 錠 4 錠) を, 12 日目, プラセボ (4 錠) Arm 2: 1 ~ 11 日目, ブレクスピプラゾール 12 mg (5 mg 錠 2 錠及び 1 mg 錠 2 錠), 12 日目, プラセボ (4 錠) Arm 3: 1 日目, モキシフロキサシン 400 mg (400 mg 錠 1 錠) 及び プラセボ (3 錠), 2 ~ 12 日目, プラセボ (4 錠) Arm 4: 1 ~ 11 日目, プラセボ (4 錠), 12 日目, モキシフロキサシン 400 mg (400 mg 錠 1 錠) 及び プラセボ (3 錠) ブレクスピプラゾール 1 mg 錠: [] 5 mg 錠: [] モキシフロキサシン 400 mg 錠: []	(続き) 統合失調症患者又は統合失調感情障害患者 218 例 (169/49) 21-55 歳	0	61 例 1.7 -2.9, 6.3	49 例 -1.6 -6.4, 3.2	-	5.3.4.2-01
1	61 例 2.6 -2.2, 7.4	53 例 -0.2 -5.2, 4.8	61 例 9.2 5.8, 12.6	62 例 1.2 -3.4, 5.7	51 例 1.3 -3.4, 6.0	60 例 8.5 5.1, 11.9	
2	62 例 1.2 -3.4, 5.7	53 例 -0.2 -5.0, 4.5	62 例 9.4 6.0, 12.8	61 例 1.1 -3.4, 5.6	53 例 3.1 -1.7, 8.0	62 例 10.5 7.1, 13.8	
3	61 例 1.1 -3.4, 5.6	52 例 -0.2 -5.1, 4.6	62 例 6.2 2.8, 9.5	62 例 1.7 -2.9, 6.3	52 例 -0.2 -5.1, 4.6	62 例 6.2 2.8, 9.5	
4	62 例 3.6 -1.0, 8.3	52 例 -0.2 -5.1, 4.6	62 例 6.2 2.8, 9.5	62 例 1.7 -2.9, 6.3	52 例 -0.2 -5.1, 4.6	62 例 6.2 2.8, 9.5	
5	62 例 1.7 -2.9, 6.3	52 例 -0.2 -5.1, 4.6	62 例 6.2 2.8, 9.5	62 例 1.7 -2.9, 6.3	52 例 -0.2 -5.1, 4.6	62 例 6.2 2.8, 9.5	
6	62 例 8.3 3.7, 12.9	52 例 1.3 -3.5, 6.1	61 例 7.3 3.8, 10.7	62 例 8.3 3.7, 12.9	52 例 1.3 -3.5, 6.1	61 例 7.3 3.8, 10.7	

^a: 治験薬投与例数, ^b: モキシフロキサシン群では 98%信頼区間, -: 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量: 剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	時間	時間一致の QTcI のベースラインからの変化量(プラセボ補正) (ms) (上段: 例数, 中段: 推定値の平均値, 下段: 90%信頼区間) ^b			試験報告書添 付場所 (資料番号)
				ブレクスピプラゾール 4 mg (Arm 1, 11 日目)	ブレクスピプラゾール 12 mg (Arm 2, 11 日目)	モキシフロキサシン 400 mg (Arm 3 及び Arm 4, 1 日目又は 12 日目)	
(続き) 331-10-242 [米国] 患者における QT/QTc 評価試験	(続き) 多施設共同, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 実薬対照, 平行群間 1 日 1 回反復経口投与 Arm 1 ~ Arm 4: -1 日目, プラセボ (4 錠) Arm 1: 1 ~ 11 日目, ブレクスピプラゾール 4 mg (1 mg 錠 4 錠) を, 12 日目, プラセボ (4 錠) Arm 2: 1 ~ 11 日目, ブレクスピプラゾール 12 mg (5 mg 錠 2 錠及び 1 mg 錠 2 錠), 12 日目, プラセボ (4 錠) Arm 3: 1 日目, モキシフロキサシン 400 mg (400 mg 錠 1 錠) 及び プラセボ (3 錠), 2 ~ 12 日目, プラセボ (4 錠) Arm 4: 1 ~ 11 日目, プラセボ (4 錠), 12 日目, モキシフロキサシン 400 mg (400 mg 錠 1 錠) 及び プラセボ (3 錠) ブレクスピプラゾール 1 mg 錠: [] 5 mg 錠: [] モキシフロキサシン 400 mg 錠: []	(続き) 統合失調症患者又は統合失調感情障害患者 218 例 (169 / 49) 21-55 歳	8	ブレクスピプラゾール 4 mg (Arm 1, 11 日目) 59 例 4.0 -0.2, 8.3	ブレクスピプラゾール 12 mg (Arm 2, 11 日目) 50 例 2.5 -2.0, 6.9	モキシフロキサシン 400 mg (Arm 3 及び Arm 4, 1 日目又は 12 日目) 59 例 7.5 4.1, 10.9	5.3.4.2-01
			10	56 例 5.2 0.8, 9.5	47 例 2.2 -2.3, 6.8	59 例 9.0 5.5, 12.4	
			12	58 例 5.3 0.7, 9.9	47 例 2.6 -2.2, 7.4	58 例 6.8 3.3, 10.3	
			16	53 例 4.0 -0.6, 8.5	48 例 0.8 -3.9, 5.5	59 例 2.2 -1.3, 5.7	
			24	57 例 0.1 -4.6, 4.8	45 例 0.7 -4.2, 5.7	54 例 2.1 -1.5, 5.7	

^a: 治験薬投与例数, ^b: モキシフロキサシン群では 98%信頼区間, -: 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量: 剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	時間	時間一致のQTcFのベースラインからの変化量(プラセボ補正)(ms) (上段: 例数, 中段: 推定値の平均値, 下段: 90%信頼区間) ^b			試験報告書添 付場所 (資料番号)
				ブレクスピプラゾール 4 mg (Arm 1, 11 日目)	ブレクスピプラゾール 12 mg (Arm 2, 11 日目)	モキシフロキサシン 400 mg (Arm 3 及び Arm 4, 1 日目又は 12 日目)	
(続き) 331-10+242 [米国] 患者におけるQT/QTc評価試験	(続き) 多施設共同, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 実薬対照, 平行群間 1 日 1 回反復経口投与 Arm 1 ~ Arm 4: -1 日目, プラセボ (4 錠) Arm 1: 1 ~ 11 日目, ブレクスピプラゾール 4 mg (1 mg 錠 4 錠) を, 12 日目, プラセボ (4 錠) Arm 2: 1 ~ 11 日目, ブレクスピプラゾール 12 mg (5 mg 錠 2 錠及び 1 mg 錠 2 錠), 12 日目, プラセボ (4 錠) Arm 3: 1 日目, モキシフロキサシン 400 mg (400 mg 錠 1 錠) 及び プラセボ (3 錠), 2 ~ 12 日目, プラセボ (4 錠) Arm 4: 1 ~ 11 日目, プラセボ (4 錠), 12 日目, モキシフロキサシン 400 mg (400 mg 錠 1 錠) 及び プラセボ (3 錠) ブレクスピプラゾール 1 mg 錠: [] 5 mg 錠: [] モキシフロキサシン 400 mg 錠: []	(続き) 統合失調症患者又は統合失調感情障害患者 218 例 (169 / 49) 21-55 歳	0	61 例 0.7 -3.8, 5.3	49 例 -0.2 -4.9, 4.5	-	5.3.4.2-01
1	61 例 1.2 -3.6, 6.0	53 例 1.4 -3.6, 6.4	61 例 9.1 5.8, 12.4				
2	62 例 0.3 -4.2, 4.8	53 例 1.3 -3.4, 6.0	62 例 8.3 5.0, 11.6				
3	61 例 -0.2 -4.7, 4.2	51 例 2.2 -2.5, 6.8	60 例 8.0 4.7, 11.4				
4	62 例 1.2 -3.2, 5.6	53 例 4.6 0.0, 9.2	62 例 9.6 6.3, 12.9				
5	62 例 -0.3 -4.8, 4.1	52 例 0.9 -3.7, 5.6	62 例 5.9 2.6, 9.2				
6	62 例 5.6 1.5, 9.6	52 例 2.7 -1.5, 7.0	61 例 6.4 3.1, 9.8				

^a: 治験薬投与例数, ^b: モキシフロキサシン群では 98%信頼区間, -: 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	時間	時間一致のQTcFのベースラインからの変化量(プラセボ補正)(ms) (上段：例数, 中段：推定値の平均値, 下段：90%信頼区間) ^b			試験報告書添 付場所 (資料番号)
				ブレクスピプラゾール 4 mg (Arm 1, 11 日目)	ブレクスピプラゾール 12 mg (Arm 2, 11 日目)	モキシフロキサシン 400 mg (Arm 3 及び Arm 4, 1 日目又は12 日目)	
(続き) 331-10-242 [米国] 患者におけるQT/QTc評価試験	(続き) 多施設共同, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 実薬対照, 平行群間 1 日 1 回反復経口投与 Arm 1 ~ Arm 4 : -1 日目, プラセボ (4 錠) Arm 1 : 1 ~ 11 日目, ブレクスピプラゾール 4 mg (1 mg 錠 4 錠) を, 12 日目, プラセボ (4 錠) Arm 2 : 1 ~ 11 日目, にブレクスピプラゾール 12 mg (5 mg 錠 2 錠及び 1 mg 錠 2 錠), 12 日目, プラセボ (4 錠) Arm 3 : 1 日目, モキシフロキサシン 400 mg (400 mg 錠 1 錠) 及び プラセボ (3 錠), 2 ~ 12 日目, プラセボ (4 錠) Arm 4 : 1 ~ 11 日目, プラセボ (4 錠), 12 日目, モキシフロキサシン 400 mg (400 mg 錠 1 錠) 及び プラセボ (3 錠) ブレクスピプラゾール 1 mg 錠 : [] 5 mg 錠 : [] モキシフロキサシン 400 mg 錠 : []	(続き) 統合失調症患者又は統合失調感情障害患者 218 例 (169/49) 21-55 歳	8	59 例 0.8 -3.1, 4.6	50 例 2.9 -1.1, 6.9	59 例 7.4 4.0, 10.8	5.3.4.2-01
			10	56 例 2.9 -1.0, 6.7	47 例 3.6 -0.4, 7.6	59 例 8.7 5.3, 12.1	
			12	58 例 3.0 -1.1, 7.1	47 例 3.9 -0.3, 8.2	58 例 7.1 3.7, 10.6	
			16	53 例 1.5 -2.7, 5.6	48 例 1.3 -3.0, 5.6	59 例 3.0 -0.4, 6.5	
			24	57 例 -1.1 -5.6, 3.4	45 例 1.7 -3.0, 6.5	54 例 3.3 -0.2, 6.8	

^a : 治験薬投与例数, ^b : モキシフロキサシン群では 98%信頼区間, - : 設定なし又は算出不可

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	薬剤 用量	QTcのカテゴリ－変化 (上段：例数, 中段：基準合致例数, 下段：割合 ^b)					試験報告書添 付場所 (資料番号)
				450 ms 超を 初発	480 ms 超を 初発	500 ms 超を 初発	30 ms 超 60 ms 以下の 変化	60 ms 超の変 化	
(続き) 331-10-242 [米国] 患者における QT/QTc評 価試験	(続き) 多施設共同, 無作為化, 二重盲検, プ ラセボ対照, 実薬対照, 平行群間 1日1回反復経口投与 Arm 1～Arm 4: -1日目, プラセボ (4 錠) Arm 1: 1～11日目, ブレクスピプラゾ ール 4 mg (1 mg 錠 4錠) を, 12日目, プラセボ (4錠) Arm 2: 1～11日目, にブレクスピプラ ゾール 12 mg (5 mg 錠 2錠及び1 mg 錠 2錠), 12日目, プラセボ (4錠) Arm 3: 1日目, モキシフロキサシン 400 mg (400 mg 錠 1錠) 及びプラセボ (3錠), 2～12日目, プラセボ (4錠) Arm 4: 1～11日目, プラセボ (4錠), 12日目, モキシフロキサシン 400 mg (400 mg 錠 1錠) 及びプラセボ (3錠) ブレクスピプラゾール 1 mg 錠: [] 5 mg 錠: [] モキシフロキサシン 400 mg 錠: []	(続き) 統合失調症 患者又は統 合失調感情 障害患者 218例 (169/49) 21-55歳	ブレクスピ プラゾール 4 mg (Arm 1) ブレクスピ プラゾール 12 mg (Arm 2) モキシフロ キサシン 400 mg (Arm 3 及 び Arm 4) プラセボ (Arm 3 及 び Arm 4)	62例 5 8.1 53例 4 7.5 63例 5 7.9 62例 0 0.0	62例 0 0.0 53例 1 1.9 63例 0 0.0 62例 0 0.0	62例 0 0.0 53例 0 0.0 63例 0 0.0 62例 0 0.0	62例 4 6.5 53例 1 1.9 63例 11 17.5 62例 2 3.2	62例 0 0.0 53例 0 0.0 63例 0 0.0 62例 0 0.0	5.3.4.2-01

^a: 治験薬投与例数, ^b: %

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	薬剤 用量	QTcのカテゴリ－変化 (上段：例数, 中段：基準合致例数, 下段：割合 ^b)					試験報告書添 付場所 (資料番号)
				450 ms 超を 初発	480 ms 超を 初発	500 ms 超を 初発	30 ms 超 60 ms 以下の 変化	60 ms 超の 変化	
(続き) 331-10-242 [米国] 患者における QT/QTc評 価試験	(続き) 多施設共同, 無作為化, 二重盲検, プ ラセボ対照, 実薬対照, 平行群間 1日1回反復経口投与 Arm 1～Arm 4: -1日目, プラセボ (4 錠) Arm 1: 1～11日目, ブレクスピプラゾ ール 4 mg (1 mg 錠 4錠) を, 12日目, プラセボ (4錠) Arm 2: 1～11日目, にブレクスピプラ ゾール 12 mg (5 mg 錠 2錠及び1 mg 錠 2錠), 12日目, プラセボ (4錠) Arm 3: 1日目, モキシフロキサシン 400 mg (400 mg 錠 1錠) 及びプラセボ (3錠), 2～12日目, プラセボ (4錠) Arm 4: 1～11日目, プラセボ (4錠), 12日目, モキシフロキサシン 400 mg (400 mg 錠 1錠) 及びプラセボ (3錠) ブレクスピプラゾール 1 mg 錠: [] 5 mg 錠: [] モキシフロキサシン 400 mg 錠: []	(続き) 統合失調症 患者又は統 合失調感情 障害患者 218例 (169/49) 21-55歳	ブレクスピ プラゾール 4 mg (Arm 1) ブレクスピ プラゾール 12 mg (Arm 2) モキシフロ キサシン 400 mg (Arm 3 及 び Arm 4) プラセボ (Arm 3 及 び Arm 4)	62例 2 3.2 53例 2 3.8 63例 4 6.3 62例 0 0.0	62例 0 0.0 53例 1 1.9 63例 0 0.0 62例 0 0.0	62例 0 0.0 53例 0 0.0 63例 0 0.0 62例 0 0.0	62例 7 11.3 53例 3 5.7 63例 11 17.5 62例 2 3.2	62例 0 0.0 53例 0 0.0 63例 0 0.0 62例 0 0.0	5.3.4.2-01

a: 治験薬投与例数, b: %

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	治験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	薬剤 用量	客観的睡眠パラメータ					試験報告書添 付場所 (資料番号)	
				徐波睡眠時 間 (分)	全睡眠時間 (分)	睡眠効率 率	睡眠開始後 の覚醒時間 (分)	睡眠開始後 の覚醒回数		入眠潜時 (分)
331-08-209 [米国] 患者における PSG 予備 検討試験	多施設共同、無作為化、二重盲 検、実薬対照 1 日 1 回反復経口投与 プレクスピプラゾール： 1～3 日目、2 mg (1 mg 錠 2 錠)、 4～5 日目、3 mg (1 mg 錠 3 錠)、 6 日目、4 mg (1 mg 錠 4 錠)、 7～28 日目、4 mg (1 mg 錠 4 錠) (1 mg の減量を 1 回のみ許容 し、プラセボ 1 錠追加で計 4 錠) アリピプラゾール： 1～3 日目、10 mg (5 mg 錠 2 錠)、 4～5 日目、15 mg (5 mg 錠 3 錠)、 6 日目、20 mg (5 mg 錠 4 錠)、 7～28 日目、20 mg (5 mg 錠 4 錠) (5 mg の減量を 1 回のみ許 容し、プラセボ 1 錠追加で計 4 錠)	症状の安定 した統合失 調症患者 75 例 (57/18) 18-55 歳	ブレク スビゾ ール 4 mg	ベースライン値の平均値 (標準偏差)					5.3.4.2-02	
				49.15 (39.01)	371.46 (63.12)	77.39 (13.15)	65.21 (40.64)	11.90 (7.45)		49.22 (57.71)
		1 週目 (1 段目：最小二乗平均の変化，2 段目：群間差，三 段目：95%信頼区間，4 段目：p 値) (37 例)		-1.49 0.74 -7.23, 8.72 0.8525	1.04 5.71 -22.1, 33.55 0.6833	0.17 0.23 -5.04, 5.50 0.9316	19.04 -11.98 -30.8, 6.80 0.2068	0.77 -1.14 -3.84, 1.56 0.4008	-20.05 18.47 -2.36, 39.31 0.0812	
		2 週目 (1 段目：最小二乗平均の変化，2 段目：群間差，三 段目：95%信頼区間，4 段目：p 値) (36 例)		-5.33 -2.31 -11.0, 6.37 0.5963	15.27 15.03 -13.0, 43.04 0.2871	3.14 1.83 -3.65, 7.32 0.5067	12.95 -6.85 -27.7, 14.01 0.5138	0.13 0.55 -2.13, 3.23 0.6821	-31.22 -2.50 -19.5, 14.54 0.7698	
		4 週目 (1 段目：最小二乗平均の変化，2 段目：群間差，三 段目：95%信頼区間，4 段目：p 値) (34 例)		-5.64 -6.08 -15.8, 3.61 0.2141	0.01 16.36 -12.1, 44.81 0.2531	-0.06 2.05 -3.32, 7.42 0.4473	26.71 -2.89 -26.1, 20.33 0.8044	-0.81 0.26 -2.00, 2.53 0.8172	-26.54 -1.68 -12.9, 9.52 0.7637	

^a：治験薬投与例数

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	治験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	薬剤 用量	客観的睡眠パラメータ					試験報告書添 付場所 (資料番号)	
				徐波睡眠時 間 (分)	全睡眠時間 (分)	睡眠効率 率	睡眠開始後 の覚醒時間 (分)	睡眠開始後 の覚醒回数		入眠潜時 (分)
(続き) 331-08-209 [米国] 患者におけ る PSG 予備 検討試験	(続き) 多施設共同、無作為化、二重盲 検、実薬対照 1 日 1 回反復経口投与 ブレスピプラゾール： 1~3 日目, 2 mg (1 mg 錠 2 錠), 4~5 日目, 3 mg (1 mg 錠 3 錠), 6 日目, 4 mg (1 mg 錠 4 錠), 7~28 日目, 4 mg (1 mg 錠 4 錠) (1 mg の減量を 1 回のみ許容 し, プラセボ 1 錠追加で計 4 錠) アリピプラゾール： 1~3 日目, 10 mg (5 mg 錠 2 錠), 4~5 日目, 15 mg (5 mg 錠 3 錠), 6 日目, 20 mg (5 mg 錠 4 錠), 7~28 日目, 20 mg (5 mg 錠 4 錠) (5 mg の減量を 1 回のみ許 容し, プラセボ 1 錠追加で計 4 錠) ブレスピプラゾール 1 mg 錠：[] アリピプラゾール 5 mg 錠：[]	(続き) 症状の安定 した統合失 調症患者 75 例 (57/18) 18-55 歳	アリピ プラゾ ール 20 mg	ベースライン値の平均値 (標準偏差)					5.3.4.2-02	
				37.44 (28.09)	347.42 (59.24)	72.52 (12.10)	80.87 (49.40)	13.60 (6.52)	56.34 (61.58)	
				-2.23	-4.66	-0.05	31.02	1.91	-38.52	
				-3.02	0.24	1.30	19.80	-0.42	-28.71	
				0.44	-16.35	-2.10	29.60	-1.07	-24.86	

^a : 治験薬投与例数

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	治験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	薬剤 用量	睡眠構造のパラメータ					試験報告書添 付場所 (資料番号)	
				睡眠段階 1 (%)	睡眠段階 2 (%)	徐波睡眠 (%)	レム睡眠 (%)	レム睡眠 潜時 (分)		
(続き) 331-08-209 [米国] 患者における PSG 予備 検討試験	(続き) 多施設共同、無作為化、二重盲検、 集薬対照 1 日 1 回反復経口投与 ブレクスピゾール： 1～3 日目, 2 mg (1 mg 錠 2 錠), 4～5 日目, 3 mg (1 mg 錠 3 錠), 6 日目, 4 mg (1 mg 錠 4 錠), 7 ～28 日目, 4 mg (1 mg 錠 4 錠) (1 mg の減量を 1 回のみ許容し, プラセボ 1 錠追加で計 4 錠) アリピゾール： 1～3 日目, 10 mg (5 mg 錠 2 錠), 4～5 日目, 15 mg (5 mg 錠 3 錠), 6 日目, 20 mg (5 mg 錠 4 錠), 7 ～28 日目, 20 mg (5 mg 錠 4 錠) (5 mg の減量を 1 回のみ許容し, プラセボ 1 錠追加で計 4 錠) ブレクスピゾール 1 mg 錠：[] アリピゾール 5 mg 錠：[]	(続き) 症状の安定 した統合失 調症患者 75 例 (57/18) 18-55 歳	ブレクス ピゾール 4 mg	ベースライン値の平均値 (標準偏差)	ベースライン値の平均値 (標準偏差)	ベースライン値の平均値 (標準偏差)	ベースライン値の平均値 (標準偏差)	ベースライン値の平均値 (標準偏差)	5.3.4.2-02	
				11.18 (4.76)	53.66 (11.98)	14.43 (14.03)	20.74 (6.28)	60.33 (24.70)		
				1.26 2.04 -0.93, 5.01 0.1750	5.91 0.37 -3.83, 4.56 0.8614	-1.68 -1.72 -4.77, 1.32 0.2628	-5.41 0.00 -2.38, 2.38 0.9981	37.45 11.91 -6.59, 30.41 0.2021		
				12.31 (5.58)	56.26 (10.60)	10.62 (8.16)	20.82 (7.21)	57.41 (27.36)		
			アリピブ ラゾール 20 mg	-0.78	5.54	0.04	-5.41	25.54		

^a : 治験薬投与例数

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	治験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	薬剤 用量	主観的睡眠パラメータ				試験報告書添 付場所 (資料番号)
				主観的 全睡眠時間 (分)	主観的 睡眠開始後の 覚醒回数	主観的 入眠時間 (分)	睡眠の質	
(続き) 331-08-209 [米国] 患者における PSG 予備 検討試験	(続き) 多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照 1日1回反復経口投与 ブレイクスピプラゾール： 1～3日目、2 mg (1 mg 錠2錠)、4～5日目、3 mg (1 mg 錠3錠)、6日目、4 mg (1 mg 錠4錠)、 7～28日目、4 mg (1 mg 錠4錠) (1 mg の減量 を1回のみ許容し、プラセボ1錠追加で計4錠) アリピプラゾール： 1～3日目、10 mg (5 mg 錠2錠)、4～5日目、 15 mg (5 mg 錠3錠)、6日目、20 mg (5 mg 錠4錠)、7～28日目、20 mg (5 mg 錠4錠) (5 mg の減量を1回のみ許容し、プラセボ1錠 追加で計4錠) ブレイクスピプラゾール 1 mg 錠：[] アリピプラゾール 5 mg 錠：[]	(続き) 症状の安定 した統合失 調症患者 75例 (57/18) 18-55歳	ブレイクスピ プラゾール 4 mg	ベースライン値の平均値 (標準偏差) 435.31 (67.20) 4週目 (1 段目：最小二乗平均の変化, 2 段目：群間差, 3 段目： 95%信頼区間, 4 段目：p 値) (34 例) 3.01 -3.56 -32.9, 25.73 0.8085	1.60 (0.65)	29.33 (19.76)	5.31 (1.16)	5.3.4.2-02
			アリピプラ ゾール 20 mg	ベースライン値の平均値 (標準偏差) 407.36 (74.11) 4週目 (最小二乗平均の変化) (30 例) 6.57	0.00 0.07 -0.42, 0.56 0.7668	-8.03 -4.96 -16.3, 6.40 0.3814	0.46 0.14 -0.46, 0.73 0.6439	

^a : 治験薬投与例数, 4週目の主観的睡眠開始後の覚醒回数でのブレイクスピプラゾール4 mg 投与は N = 23, アリピプラゾール 20 mg 投与は N = 20

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 [実施国] 試験の目的	試験デザイン 投与方法 用量：剤形 [ロット番号]	対象 被験者数 ^a (男/女) 年齢	薬剤 用量	薬物動態パラメータ (上段：例数, 中段：平均値, 下段：標準偏差)				試験報告書添 付場所 (資料番号)	
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _t (ng·h/mL)	C _{min} (ng/mL)		C _{avg} (ng/mL)
(続き) 331-08-209 [米国] 患者における PSG 予備 検討試験	(続き) 多施設共同, 無作為化, 二重盲検, 実 薬対照 1 日 1 回反復経口投与 ブレクスピゾール: 1~3 日目, 2 mg (1 mg 錠 2 錠), 4~ 5 日目, 3 mg (1 mg 錠 3 錠), 6 日目, 4 mg (1 mg 錠 4 錠), 7~28 日目, 4 mg (1 mg 錠 4 錠) (1 mg の減量を 1 回 のみ許容し, プラセボ 1 錠追加で計 4 錠) アリピゾール: 1~3 日目, 10 mg (5 mg 錠 2 錠), 4 ~5 日目, 15 mg (5 mg 錠 3 錠), 6 日 目, 20 mg (5 mg 錠 4 錠), 7~28 日 目, 20 mg (5 mg 錠 4 錠) (5 mg の減 量を 1 回のみ許容し, プラセボ 1 錠追 加で計 4 錠) ブレクスピゾール 1 mg 錠: [] アリピゾール 5 mg 錠: []	(続き) 症状の安定 した統合失 調症患者 75 例 (57/18) 18-55 歳	ブ レ ク ス ピ ゾ ー ル 4 m g	ブレクスピゾール (21 日目)					5.3.4.2-02
				33 例	33 例	29 例	33 例	29 例	
				158	4.00	2970	109	124	
				92.4	0.00-23.95	1760	75.1	73.4	
				DM-3411 (21 日目)					
				33 例	33 例	27 例	33 例	27 例	
				46.4	5.00	968	33.5	40.3	
				23.2	0.00-24.00	474	20.3	19.8	
				DM-3412 (21 日目)					
				33 例	33 例	21 例	33 例	21 例	
7.58	3.00	171	5.57	7.13					
5.97	0.00-24.00	125	4.23	5.20					
アリピゾール (21 日目)									
アリピゾ ール 20 mg	29 例	29 例	29 例	29 例	29 例				
306	2.02	5740	199	239					
113	1.00-24.00	2500	102	104					
デヒドロアリピゾール (21 日目)									
アリピゾ ール 20 mg	29 例	29 例	18 例	29 例	18 例				
88.2	3.08	1950	64.4	81.2					
33.9	0.00-24.00	653	31.1	27.2					

^a : 試験薬投与例数, ^b : 中段は中央値, 下段は最小値-最大値

表 2.7.2.5-2 海外単回投与試験のブレクスピラゾールの薬物動態パラメータの統合解析

薬物動態 パラメータ	0.2 mg 試験番号： 331-07-201	0.5 mg 試験番号： 331-07-201 331-08-206	1 mg 試験番号： 331-07-201 331-08-206	2 mg 試験番号： 331-07-201 331-08-208 331-10-241 331-10-243 331-10-244	3 mg 試験番号： 331-10-243 331-13-209	4 mg 試験番号： 331-07-201 331-09-224 331-10-240 331-10-246	6 mg 試験番号： 331-07-201	8 mg 試験番号： 331-07-201	全用量 (0.2-8 mg)
C _{max} (ng/mL)	6例 2.85 (0.713) 25%	18例 6.76 (1.26) 19%	18例 12.4 (2.93) 24%	137例 25.6 (7.80) 30%	77例 39.7 (8.51) 21%	53例 51.5 (16.7) 32%	5例 72.7 (17.0) 23%	5例 93.0 (48.9) 53%	-
t _{max} ^a (h)	6例 2.00 (2.00-4.00)	18例 3.00 (1.50-8.00)	18例 4.08 (2.00-6.27)	137例 4.03 (1.00-12.00)	77例 4.00 (1.00-8.00)	53例 5.00 (2.00-8.00)	5例 4.00 (2.12-6.00)	5例 6.00 (1.50-12.00)	319例 4.00 (1.00-12.00)
AUC _t (ng·h/mL)	6例 111 (42.1) 38%	18例 303 (102) 34%	18例 542 (178) 33%	137例 1580 (750) 47%	77例 2560 (1090) 42%	53例 3240 (1520) 47%	5例 4040 (1680) 42%	5例 5990 (2290) 38%	-
AUC _∞ (ng·h/mL)	6例 143 (56.5) 39%	17例 404 (178) 44%	17例 791 (374) 47%	127例 1870 (1030) 55%	74例 2730 (1290) 47%	51例 3760 (2050) 55%	5例 5040 (2520) 50%	5例 7950 (3310) 42%	-
t _{1/2,z} (h)	6例 50.4 (13.2) 26%	17例 53.1 (14.9) 28%	17例 59.0 (18.7) 32%	127例 80.7 (31.5) 39%	74例 88.5 (30.0) 34%	51例 82.8 (32.6) 39%	5例 64.8 (25.1) 39%	5例 80.8 (31.7) 39%	302例 79.3 (31.1) 39%
CL/F (mL/h/kg)	-	-	-	82例 18.2 (8.89) 49%	74例 18.5 (10.2) 55%	45例 17.3 (8.98) 52%	-	-	201例 18.1 (9.36) 52%

上段：例数，中段：平均値（標準偏差），下段及び変動係数（%），^a：中央値（最大値-最小値），-：設定なし又は算出不可

<資料番号 5.3.1.1-01：PKT-8；資料番号 5.3.1.1-02：PKT-7；資料番号 5.3.1.2-01：PKT-12，PKT-14；資料番号 5.3.1.2-03：PKT-7；資料番号 5.3.3.1-02：PKT-16～PKT-22；資料番号 5.3.3.1-03：PKT-34，PKT-34，PKT-34，PKT-35；資料番号 5.3.3.3-01：PKT-19；資料番号 5.3.3.4-01：PKT-8；資料番号 5.3.3.4-03：PKT-22～PKT25；資料番号 5.3.3.4-04：PKT-7 により作成 >

表 2.7.2.5-3 海外単回投与試験の主要代謝物 DM-3411 の薬物動態パラメータの統合解析

薬物動態 パラメータ	0.2 mg 試験番号： 331-07-201	0.5 mg 試験番号： 331-07-201 331-08-206	1 mg 試験番号： 331-07-201 331-08-206	2 mg 試験番号： 331-07-201 331-08-208 331-10-241 331-10-243 331-10-244	3 mg 試験番号： 331-10-243 331-13-209	4 mg 試験番号： 331-07-201 331-09-224 331-10-240 331-10-246	6 mg 試験番号： 331-07-201	8 mg 試験番号： 331-07-201	全用量 (0.2-8 mg)
C _{max} (ng/mL)	6 例 1.06 (0.484) 46%	18 例 2.16 (0.962) 45%	18 例 4.78 (2.52) 53%	137 例 8.09 (4.19) 52%	77 例 13.5 (6.37) 47%	53 例 17.8 (8.95) 50%	5 例 25.6 (17.0) 66%	5 例 24.3 (20.6) 85%	-
t _{max} ^a (h)	6 例 16.00 (4.00-36.00)	18 例 12.00 (2.00-24.00)	18 例 16.00 (4.00-24.00)	137 例 12.00 (2.00-48.00)	77 例 12.00 (2.00-48.00)	53 例 12.00 (2.00-72.00)	5 例 16.00 (12.02-24.00)	5 例 24.00 (24.00-36.00)	319 例 12.00 (2.00-72.00)
AUC _t (ng·h/mL)	6 例 72.7 (38.2) 52%	18 例 137 (56.9) 42%	18 例 278 (134) 48%	137 例 698 (328) 47%	77 例 1220 (530) 43%	53 例 1560 (632) 40%	5 例 1990 (254) 13%	5 例 2390 (1880) 79%	-
AUC _∞ (ng·h/mL)	6 例 110 (44.4) 40%	16 例 204 (64.6) 32%	17 例 401 (208) 52%	121 例 798 (378) 47%	74 例 1320 (576) 43%	49 例 1780 (759) 43%	5 例 2420 (167) 7%	5 例 2900 (1870) 65%	-
t _{1/2,z} (h)	6 例 66.5 (15.1) 23%	16 例 52.9 (14.6) 28%	17 例 58.0 (19.5) 34%	121 例 72.9 (31.1) 43%	74 例 80.7 (28.4) 35%	49 例 78.0 (30.6) 39%	5 例 63.2 (22.3) 35%	5 例 77.5 (33.1) 43%	293 例 73.6 (29.4) 40%

上段：例数，中段：平均値（標準偏差），下段及び変動係数（%），^a：中央値（最大値-最小値），-：設定なし又は算出不可

<資料番号 5.3.1.1-01：PKT-9；資料番号 5.3.1.1-02：PKT-9；資料番号 5.3.1.2-01：PKT-18；資料番号 5.3.1.2-03：PKT-9；資料番号 5.3.3.1-02：PKT-23～PKT-29；資料番号 5.3.3.1-03：PKT-38，PKT-39；資料番号 5.3.3.3-01：PKT-23；資料番号 5.3.3.4-01：PKT-9；資料番号 5.3.3.4-03：PKT-29～PKT32；資料番号 5.3.3.4-04：PKT-8 より作成 >

表 2.7.2.5-4 海外反復投与試験のブレクスピラゾールの薬物動態パラメータの統合解析

薬物動態 パラメータ	0.5 mg 試験番号： 331-08-206	1 mg 試験番号： 331-08-205 331-08-206	2 mg 試験番号： 331-08-205 331-08-206	4 mg 試験番号： 331-08-205 331-08-209 331-10-242	6 mg 試験番号： 331-08-205	8 mg 試験番号： 331-08-205	10 mg 試験番号： 331-08-205	12 mg 試験番号： 331-08-205 331-10-242	全用量 (0.5-12 mg)
C _{max} (ng/mL)	11例 27.9 (14.3) 51%	23例 41.8 (22.5) 54%	10例 76.4 (23.7) 31%	102例 167 (80.9) 48%	6例 228 (93.9) 41%	5例 276 (80.7) 29%	5例 237 (179) 75%	57例 456 (241) 53%	-
t _{max} ^a (h)	11例 4.00 (1.00-16.00)	23例 4.00 (0.50-8.00)	10例 3.00 (2.00-24.00)	102例 4.00 (0.00-23.95)	6例 14.48 (3.00-23.95)	5例 4.30 (0.50-12.00)	5例 3.00 (0.00-23.95)	57例 3.00 (0.00-8.00)	219例 4.00 (0.00-24.00)
AUC _τ (ng·h/mL)	11例 506 (299) 59%	23例 776 (425) 55%	10例 1520 (507) 33%	98例 3110 (1600) 51%	6例 4530 (1910) 42%	5例 5280 (1790) 34%	5例 4810 (3810) 79%	57例 8750 (4960) 57%	-
t _{1/2,z} (h)	11例 84.8 (39.6) 47%	21例 77.6 (27.0) 35%	10例 94.2 (24.6) 26%	3例 86.9 (14.5) 17%	6例 96.0 (37.1) 39%	4例 106.8 (11.0) 10%	5例 112.7 (44.4) 39%	4例 100.2 (32.0) 32%	64例 89.6 (31.5) 35%
Cl _{ss} /F (mL/h/kg)	-	12例 23.8 (18.9) 79%	6例 16.6 (5.9) 36%	69例 19.8 (11.4) 58%	6例 17.9 (10.0) 56%	5例 25.1 (16.8) 67%	5例 44.1 (34.4) 78%	57例 34.0 (60.9) 179%	160例 25.9 (38.5) 149%

上段：例数，中段：平均値（標準偏差），下段：変動係数（%），^a：中央値（最大値-最小値），-：設定なし又は算出不可

<資料番号 5.3.3.1-03：PKT-36，PKT-37，PKT-115；資料番号 5.3.3.2-02：PKT-128～PKT-132；資料番号 5.3.4.2-01：PKT-6，PKT-7；資料番号 5.3.4.2-02：PKT-7 より作成>

表 2.7.2.5-5 海外反復投与試験の主要代謝物 DM-3411 の薬物動態パラメータの統合解析

薬物動態 パラメータ	0.5 mg 試験番号： 331-08-206	1 mg 試験番号： 331-08-205 331-08-206	2 mg 試験番号： 331-08-205 331-08-206	4 mg 試験番号： 331-08-205 331-08-209 331-10-242	6 mg 試験番号： 331-08-205	8 mg 試験番号： 331-08-205	10 mg 試験番号： 331-08-205	12 mg 試験番号： 331-08-205 331-10-242	全用量 (0.5-12 mg)
C _{max} (ng/mL)	11例 9.25(3.46) 37%	23例 17.2(9.09) 53%	10例 22.3(9.49) 42%	102例 60.4(35.4) 59%	6例 57.6(16.3) 28%	5例 103(25.9) 25%	5例 83.7(68.0) 81%	57例 188(111) 59%	-
t _{max} ^a (h)	11例 5.00 (2.02-8.02)	23例 4.00 (0.00-24.00)	10例 3.00 (0.50-24.00)	102例 5.00 (0.00-24.00)	6例 23.95 (8.00-24.00)	5例 8.00 (0.50-24.00)	5例 8.00 (2.00-23.95)	57例 5.00 (0.00-23.97)	219例 5.00 (0.00-24.00)
AUC _τ (ng·h/mL)	11例 191(73.2) 38%	23例 345(191) 55%	10例 477(200) 42%	96例 1220(733) 60%	6例 1190(381) 32%	5例 1900(463) 24%	5例 1630(1400) 86%	57例 3790(2360) 62%	-
t _{1/2,z} (h)	9例 76.4(32.0) 42%	22例 78.5(28.6) 36%	10例 106.7(33.2) 31%	2例 55.0(-) -	5例 85.2(34.5) 40%	3例 87.4(13.9) 16%	5例 104.6(41.7) 40%	4例 88.9(49.9) 56%	60例 86.0(33.2) 39%

上段：例数，中段：平均値（標準偏差），下段：変動係数（%），^a：中央値（最大値-最小値），-：設定なし又は算出不可

<資料番号 5.3.3.1-03：PKT-40，PKT-41，PKT-117；資料番号 5.3.3.2-02：PKT-142～PKT-148；資料番号 5.3.4.2-01：PKT-8，PKT-9；資料番号 5.3.4.2-02：PKT-8 より作成>

表 2.7.2.5-6 未変化体に対する代謝物の AUC 比

試験番号 (試験内容, 対象)	AUC パラメータ (検討日)	例数	用量 (mg)	AUC の平均値 (ng・h/mL) (代謝物 / 未変化体比 ^c , %)		
				プレクスビ ブラゾール	DM-3411	DM-3412
331-07-002 (単回投与, 健康成人)	AUC _t (1 日目) ^a	8	0.2	78.65	37.60 (47.8)	-
		8	0.5	161.4	113.6 (70.4)	-
		8	1	438.6	159.6 (36.4)	-
		8	2	766.4	465.1 (60.7)	38.12 (4.97)
		5	4	2346	715.2 (30.5)	92.12 (3.93)
		8	6	2675	1093 (40.9)	189.3 (7.08)
331-07-201 Arm 2 (マスバランス, 単回投与, 健康成人)	AUC _t (1 日目) ^a	16	2	1580	552 (34.9)	101 (6.39)
331-08-206 (反復投与, 健康成人)	AUC _τ (14 日目) ^b	11	0.5	506	191 (37.7)	44.0 (8.69)
		11	1	827	395 (47.7)	67.5 (8.16)
		4	2	1377	631 (45.8)	110 (7.99)
331-10-001 (反復投与, 統合失調症患者)	AUC _τ (14 日目) ^b	6	1	573.0	318.9 (55.7)	-
		7	4	3238	1467 (45.3)	-
		6	6	3738	2605 (69.7)	-
331-08-205 (反復投与, 統合失調症患者及び統合失調感情障害患者)	AUC _τ (14 日目) ^b	12	1	728	299 (41.0)	44.5 (6.11)
		6	2	1620	374 (23.1)	41.6 (2.56)
		5	4	3950	1280 (32.4)	174 (4.4)
		6	6	4530	1190 (26.3)	219 (4.83)
		5	8	5280	1900 (36.0)	296 (5.60)
		6	10	4040	1390 (32.4)	238 (5.89)
		4	12	6950	4240 (61.0)	586 (8.43)
331-10-242 (QT/QTc 評価試験, 反復投与, 統合失調症患者及び統合失調感情障害患者)	AUC _τ (11 日目) ^b	64	4	3100	1330 (42.9)	-
		53	12	8880	3750 (42.6)	-
331-08-209 (睡眠への影響試験, 反復投与, 統合失調症患者)	AUC _τ (21 日目) ^b	33	4	2970	968 (32.6)	171 (5.76)

a : 単回投与時の AUC_t の平均値

b : 定常状態での投与間隔の AUC の平均値。治験総括報告書の付表では AUC_τ は AUC_{24h}(331-10-001 試験), AUC_{0-24h}(331-08-205 試験及び 331-08-206 試験)又は AUC_τ (331-08-209 試験及び 331-10-242 試験) と記載されている。

c : 平均値の比に基づく

- : 設定なし又は算出不可

<資料番号 5.3.3.1-01 : 表 11.4-1, 11.4-2, 11.4-3 ; 資料番号 5.3.3.1-02 : Table 2.9.2.3.2.2-1 ; 資料番号 5.3.3.1-03 : Table 9.2.3.1-1, 9.2.3.1-2, 9.2.3.2-1, 9.2.3.2-2, PKT-44, PKT-45, PKT-119 ; 資料番号 5.3.3.2-01 : 表 11.4-2, 11.4-6 ; 資料番号 5.3.3.2-02 : Table 9.2.3.1-1, 9.2.3.2-1, PKT-156~PKT-162 ; 資料番号 5.3.4.2-01 : Table 9.2.3.1-1, 9.2.3.1-2 ; 資料番号 5.3.4.2-02 : Table 10.2.1-1 より作成>

表 2.7.2.5-7 パワーモデルでの解析結果（海外データ）

ブレイクスピプラゾール投与時の薬物動態パラメータの 用量比例性		ブレイクスピプラゾールの 薬物動態パラメータ	
		C_{max}	AUC_{∞}
単回投与	回帰直線 ^a の切片 (α)	2.54	6.64
	傾き (β)	0.963	1.06
	傾き (β) の 95%信頼区間 (上限)	1.021	1.156
	(下限)	0.9051	0.9554
		C_{max}	AUC_{24h}
反復投与	回帰直線 ^a の切片 (α)	3.59	6.50
	傾き (β)	1.01	0.985
	傾き (β) の 95%信頼区間 (上限)	1.178	1.208
	(下限)	0.8398	0.7613

^a : $\ln Y = \alpha + \beta \times \ln X$, X : 用量, Y : パラメータ値 (C_{max} 並びに AUC_{∞} 又は AUC_{24h})

<資料番号 5.3.1.1-01 : PKT-8 ; 資料番号 5.3.1.1-02 : PKT-7 ; 資料番号 5.3.1.2-01 : PKT-14 ; 資料番号 5.3.3.1-02 : PKT-16~PKT-21 ; 資料番号 5.3.3.1-03 : PKT-34, PKT-35, PKT-37 ; 資料番号 5.3.3.2-02 : PKT-128, PKT-130, PKT-131 ; 資料番号 5.3.3.3-01 : PKT-19 ; 資料番号 5.3.3.4-01 : PKT-8 ; 資料番号 5.3.3.4-04 : PKT-7 ; 資料番号 5.3.4.2-01 : PKT-6 ; 資料番号 5.3.4.2-02 : PKT-7 より作成>

参考文献

- ¹ FDA Guidance for Industry, Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling Recommendations, DRAFT GUIDANCE, 2012.
- ² FDA Guidance for Industry, Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling, DRAFT GUIDANCE, 2006.
- ³ Nolin TD, Naud J, Leblond FA, Pichette V. Emerging evidence of the impact of kidney disease on drug metabolism and transport. Clin Pharmacol Ther. 2008;83:898-903.

レキサルティ錠 1 mg

レキサルティ錠 2 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.3 臨床的有効性

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
略号一覧	4
2.7.3 臨床的有効性	6
2.7.3.1 背景及び概観	6
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験	6
2.7.3.1.2 臨床試験の概略	7
2.7.3.1.2.1 主なプラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231)	7
2.7.3.1.2.2 長期投与試験 (331-10-003)	12
2.7.3.1.2.3 再発予防検討試験 (331-10-232)	13
2.7.3.1.2.4 用量検討試験 (331-07-203)	14
2.7.3.1.2.5 可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験 (14644A)	14
2.7.3.2 個々の試験結果の要約	15
2.7.3.2.1 主なプラセボ対照二重盲検試験	15
2.7.3.2.1.1 国内プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002 : 資料番号 5.3.5.1-01)	15
2.7.3.2.1.2 海外プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-230 : 資料番号 5.3.5.1-02)	18
2.7.3.2.1.3 海外プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-231 : 資料番号 5.3.5.1-03)	21
2.7.3.2.2 長期投与試験 (331-10-003 : 資料番号 5.3.5.2-01)	24
2.7.3.2.3 再発予防検討試験 (331-10-232 : 資料番号 5.3.5.1-04)	26
2.7.3.2.4 用量検討試験 (331-07-203 : 資料番号 5.3.5.1-05)	28
2.7.3.2.5 可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験 (14644A : 資料番号 5.3.5.1-06)	29
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析	30
2.7.3.3.1 対象集団	30
2.7.3.3.1.1 選択・除外基準の比較	30
2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性	30
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の検討	33
2.7.3.3.2.1 海外臨床試験成績との比較	33
2.7.3.3.2.2 精神症状の評価	34
2.7.3.3.2.3 医師の印象に基づく評価	38
2.7.3.3.2.4 Week 6 での反応率	40
2.7.3.3.2.5 社会的機能に関する評価 (PSP)	40
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較	41

2.7.3.3.3.1	事前に計画した部分集団の解析結果	41
2.7.3.3.3.2	有効性に影響を与える因子の検討（追加解析）	43
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	46
2.7.3.4.1	推奨用法の妥当性	46
2.7.3.4.2	推奨用量に関する臨床情報の解析	46
2.7.3.4.2.1	国内プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）用量設定の根拠	46
2.7.3.4.2.2	開始用量を1 mg とすることの妥当性	47
2.7.3.4.2.3	維持用量を2 mg とすることの妥当性	47
2.7.3.4.2.4	2 mg を超える用量の有効性及び安全性	48
2.7.3.4.3	高齢者における推奨用量	50
2.7.3.5	効果の持続, 耐薬性	50
2.7.3.6	付録	52

略号一覧

略号	省略していない表現
ANCOVA	analysis of covariance, 共分散分析
BMI	body mass index, 肥満度指数
BPRS	brief psychiatric rating scale, 簡易精神症状評価尺度
CGI-I	clinical global impression - global improvement, 全般印象評価尺度-改善度
CGI-S	clinical global impression - severity of illness, 全般印象評価尺度-重症度
CI	confidence interval, 信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CP	chlorpromazine, クロルプロマジン
C-SSRS	Columbia suicide severity rating scale, コロンビア自殺評価スケール
DSM-IV-TR	diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revision, 精神疾患の診断・統計マニュアル (第4版用語修正版)
EMA	European medicines agency, 欧州医薬品庁
FDA	Food and drug administration, 米国食品医薬品局
GAF	global assessment of functioning scale, 機能の全体的評定尺度
JDS	Japan diabetes society, 日本糖尿病学会
LOCF	last observation carried forward, 最終観測値をそれ以降の値に外挿する方法
LS	least square, 最小二乗
LSM	least square mean, 最小二乗平均
LSMD	least square mean difference, 最小二乗平均の差
MMRM	mixed model repeated measures, 反復測定データ解析法
OC	observed case, 観察された症例
OPDC	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.
PANSS	positive and negative syndrome scale, 陽性・陰性症状評価尺度
PEC	PANSS excited component
PSP	personal and social performance scale, 個人的・社会的機能遂行度尺度
SCI-PANSS	structured clinical interview for PANSS 陽性・陰性症状評価尺度に対する構造化面接
SD	standard deviation, 標準偏差
SE	standard error, 標準誤差
STD	standard, 標準

名称 (由来)	構造式
ブレクスピプラゾール (JAN) OPC-34712 (OPC-331, Lu AF41156)	
スルホキシド体 DM-3411 (主要代謝物, Lu AF59163)	
トランス-3,4-ジヒドロ-3,4-ジオール体 DM-3412 (代謝物, 鏡像異性体を含む)	
シス-3,4-ジヒドロ-3,4-ジオール体 DM-3413 (代謝物, 鏡像異性体を含む)	
7-ヒドロキシベンゾチオフェン体 DM-3404 (代謝物)	
脱ベンゾチオフェンピペラジン-カルボン酸体 OPC-3952 (代謝物)	
ピペラジン-1-オキシド体 OPC-34835 FRE (代謝物)	
スルホン体 OPC-54050 (代謝物)	
脱キノリノン-カルボン酸体 MOP-54522 (代謝物)	
ベンゾチオフェンピペラジン体 SFO-34318 (代謝物, MOP-34318FRE)	

2.7.3 臨床の有効性

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験

ブレクスピプラゾールの有効性を評価した7試験は、いずれもDSM-IV-TR分類に基づき統合失調症と診断された患者を対象として実施した。これらの試験一覧を表2.7.3.1.1-1、試験一覧（詳細）を表2.7.3.6-1に示した。

国内ではプラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）及び長期投与試験（331-10-003）の2試験を実施した。海外では、プラセボ対照二重盲検試験（331-10-230, 331-10-231）、再発予防検討試験（331-10-232）、用量検討試験（331-07-203）、可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験（14644A）の計5試験を実施した。

国内331-10-002試験は、海外331-10-230試験及び海外331-10-231試験と類似したデザインとし、日本人統合失調症患者を対象にブレクスピプラゾールの有効性及び安全性を評価した。これらプラセボ対照二重盲検試験の3試験及び国内の長期投与試験（331-10-003）を有効性の評価資料とした。

有効性評価は、20■■年■■月■■日時点で総括報告書が完成している臨床試験の有効性成績に基づいて行った。上記の試験以外に、用量検討試験（331-07-203）からの長期投与試験（331-08-210）がある。本試験は試験の途中で6週間投与から52週間投与に変更したため、52週間投与例は28例と少なく、長期投与時の有効性評価は国内の長期投与試験（331-10-003）で評価できると考え、有効性評価に含めなかった。

表 2.7.3.1.1-1 統合失調症患者を対象とした有効性評価試験一覧

評価/参考資料番号	国内/海外	試験略名 (試験番号)	投与量 ^a	投与期間 ^b	有効性解析対象例数
評価資料 5.3.5.1-01	国内	プラセボ対照二重 盲検試験 (331-10-002)	1 mg 2 mg 4 mg	6週間	1 mg群：112例 2 mg群：113例 4 mg群：109例 プラセボ群：113例
評価資料 5.3.5.1-02	海外	プラセボ対照二重 盲検試験 (331-10-230)	1 mg 2 mg 4 mg	6週間	1 mg群：117例 2 mg群：179例 4 mg群：181例 プラセボ群：180例
評価資料 5.3.5.1-03	海外	プラセボ対照二重 盲検試験 (331-10-231) ^c	0.25 mg 2 mg 4 mg	6週間	0.25 mg群：87例 2 mg群：180例 4 mg群：178例 プラセボ群：178例
評価資料 5.3.5.2-01	国内	長期投与試験 (331-10-003)	1～4 mg	52週間	第2期(治療期)：279例
参考資料 5.3.5.1-04	海外	再発予防検討試験 (331-10-232)	1～4 mg	52週間	ブレクスピプラゾール群：96例 プラセボ群：104例
参考資料 5.3.5.1-05	海外	用量検討試験 (331-07-203)	0.25 mg (固定用量) 1.0±0.5 mg 2.5±0.5 mg 5.0±1.0 mg	6週間	0.25 mg群：41例 1.0±0.5 mg群：88例 2.5±0.5 mg群：90例 5.0±1.0 mg群：92例 プラセボ群：93例 アリビプラゾール15±5 mg群：50例
参考資料 5.3.5.1-06	海外	可変用量でのプラ セボ対照二重盲検 試験 (14644A)	2～4 mg (可変用量)	6週間	ブレクスピプラゾール群：150例 プラセボ群：159例 クエチアピン群：150例

^a：ブレクスピプラゾールの投与量

^b：二重盲検期又は治療期

^c：日本人19名を含む

2.7.3.1.2 臨床試験の概略

2.7.3.1.2.1 主なプラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231)

国内のプラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) は、海外のプラセボ対照二重盲検試験 (331-10-230, 331-10-231) と類似したデザインで実施した。これら3試験の試験概要を表 2.7.3.6-2 に示した。

(1) デザイン

いずれの試験も多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験である。投与群は、331-10-002 試験及び331-10-230 試験でブレクスピプラゾール1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群、プラセボ群、331-10-231 試験で0.25 mg 群、2 mg 群、4 mg 群、プラセボ群のいずれも4群であった。

(2) 対象

各試験の選択・除外基準を表 2.7.3.6-3 に示した。主なプラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231) では、年齢が 18 歳以上 65 歳未満 (331-10-230 試験及び 331-10-231 試験では 65 歳以下) で、DSM-IV-TR に基づき統合失調症と診断された患者を対象とした。急性再発の統合失調症患者を特定するために、同意取得時点で統合失調症の急性再発のために入院している患者、又は入院が必要であると判断された患者で、精神病症状の急性増悪及び日常機能の顕著な低下が認められ、スクリーニング時及びベースライン時に以下の基準をすべて満たす患者とした。

- BPRS 総スコアが 40 以上
- BPRS の 4 項目 (幻覚による行動, 不自然な思考内容, 概念の統合障害, 猜疑心) のうち 2 項目以上が 4 (中等度) 以上
- CGI-S スコアが 4 (中等度) 以上

BPRS は、精神症状を簡便で包括的に評価する目的で開発された評価尺度であり (表 2.7.3.6-6)¹、抗精神病薬の臨床試験に広く使用されている。統合失調症の 18 項目の症状を 1 (なし) ~7 (最重度) の 7 段階で治験担当医師が評価した。

これら 3 試験の選択・除外基準は、HbA_{1c} の基準値を除いて同様であった。国内の 331-10-002 試験では糖尿病患者を除外とするため、スクリーニング時の HbA_{1c} が国際標準値 6.5% (JDS 値 6.1%) 以上、又は空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上、又は随時血糖値が 200 mg/dL 以上の患者は除外とした。海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験ではインスリン依存性糖尿病患者は除外としたが、インスリン非依存性糖尿病患者で、HbA_{1c} が 7.0% 未満などの基準をすべて満たし、病状が安定していると考えられる場合は除外とせず組み入れられた。空腹時血糖値及び随時血糖値の基準は国内 331-10-002 試験と同様であった。

(3) 治験方法

いずれの試験もスクリーニング期、治療期、後観察期の 3 つの期間から構成され、治療期の投与期間は 6 週間であった。

国内外の治療ガイドライン^{2,3,4,5}より、急性期の有効性評価には 6 週間の投与期間が必要と考えられ、EMA の統合失調症における抗精神病薬の臨床評価ガイドライン⁶では、有効性評価に 6 週間以上の投与期間を推奨していることから投与期間を 6 週間と設定した。

治療期の Day 1 (ベースライン) から Day 7 (Week 1) を漸増期間とした。国内 331-10-002 試験及び海外 331-10-230 試験において、1 mg 群では本剤 1 mg/日を 6 週間投与し、2 mg 群では本剤 1 mg/日を 4 日間、2 mg/日を Day 5 から Week 6 まで投与し、4 mg 群では本剤 1 mg/日を 4 日間、2 mg/日を Day 5 から Day 7 まで 3 日間、4 mg/日を Day 8 から Week 6 まで投与した。海外 331-10-231 試験では、低用量が 1 mg ではなく、0.25 mg であったこと以外は国内 331-10-002 試験及び海外 331-10-230 試験と同じ用法・用量であった。

海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験では、本剤の臨床用量を 1~4 mg/日と推定し、副次評価の位置付けである最小用量群の無作為割付比を小さく設定した。海外 331-10-231 試験は 1 : 2 : 2 : 2 (0.25 mg 群 : 2 mg 群 : 4 mg 群 : プラセボ群) の無作為割付比で目標被験者数を

全体で 630 例とし、海外 331-10-230 試験は 2 : 3 : 3 : 3 (1 mg 群 : 2 mg 群 : 4 mg 群 : プラセボ群) の無作為割付比で目標被験者数を全体で 660 例とした。国内 331-10-002 試験は、1 : 1 : 1 : 1 (1 mg 群 : 2 mg 群 : 4 mg 群 : プラセボ群) の無作為割付比で目標例数を全体で 440 例とした。

各試験の併用禁止薬を表 2.7.3.6-5 に添付した。併用禁止薬の規定はいずれの試験も同様であった。

(4) 有効性の評価

(a) 主要評価項目

いずれの試験も主要評価項目は、PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量とした。PANSS は、統合失調症の精神状態を全般的に把握することを目的として作成された評価尺度である^{1,7} (表 2.7.3.6-8)。PANSS は、世界的に用いられ信頼性と妥当性が十分に担保されており^{7,8}、国内の抗精神病薬の臨床試験でも標準的な評価方法として頻繁に使用されている。いずれの試験でも信頼度を高めるために、トレーニングを受け認定された治験担当医師が SCI-PANSS (構造化面接) を用いて評価した。SCI-PANSS は、問診及び家族又は一次医療従事者等からの報告に基づき評価する方法である。PANSS の評価尺度は 30 項目で構成され、各項目は 7 段階 (「1 なし」～「7 最重度」) で判定された。

(b) 副次評価項目

副次評価項目は以下のとおり設定した。国内 331-10-002 試験では PSP を実施しなかったが、それ以外の副次評価項目はいずれの試験も同じであり、評価時期も同じであった。なお、海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験では CGI-S を Key secondary endpoint と設定したが、国内 331-10-002 試験では Key secondary endpoint を設定しなかった。

- PANSS 陽性尺度、陰性尺度スコアのベースラインから Week 6 の変化量
PANSS の下位尺度である陽性症状、陰性症状を全般的に把握するために設定した。
- PEC スコア、PANSS Marder Factor スコアのベースラインから Week 6 の変化量
PEC スコアは興奮、敵意、緊張、非協調性、衝動制御の障害を評価するために、PANSS Marder Factor スコアは陽性症状、陰性症状、思考解体、制御されない敵意/興奮、不安/抑うつを評価するために設定した (表 2.7.3.6-7)^{9,10}。
- CGI-S スコアのベースラインから Week 6 の変化量、Week 6 での CGI-I スコア
これらは、医師の印象に基づき評価するために設定した。CGI-S は全般的な臨床症状の重症度であり、8 段階 (「0 Not assessed」～「7 Among the most extremely ill patients」) で判定された (表 2.7.3.6-9)。CGI-I は全般的な臨床症状をベースラインと比較した改善度であり、8 段階 (「0 Not assessed」～「7 Very much worse」) で判定された (表 2.7.3.6-10)。
- Week 6 での反応率 [Week 6 に、ベースラインから PANSS 総スコアが 30%以上減少、又は CGI-I スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善)]
PANSS 総スコア又は CGI-I のいずれかが一定以上改善した被験者の割合を評価するために設定した。

- 中止率（効果不十分による中止）
効果不十分が原因で中止に至った被験者の割合を評価するために設定した。
- PSP スコアのベースラインから Week 6 の変化量
個人的・社会的機能遂行度を評価するために設定され、主な 4 領域 [セルフケア, 社会的に有用な活動 (仕事及び勉強を含む), 個人的・社会的関係, 不穏な・攻撃的な行為] の機能を 6 段階 (「なし」～「最重度」) で判定された。

(5) 統計解析

(a) 解析対象集団

海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験の有効性解析対象は、「無作為割付けされた被験者のうち、治療期の治験薬を 1 回以上投与され、いずれかの有効性評価項目についてベースライン値と少なくとも 1 時点の治験薬投与開始後の値が得られた被験者」と定義された。国内 331-10-002 試験では、「いずれかの有効性評価項目」ではなく、「PANSS 総スコア」で規定したこと以外は同様であり、「無作為割付けされた被験者のうち、治療期の治験薬を 1 回以上投与され、PANSS 総スコアについてベースライン値と少なくとも 1 時点の治験薬投与開始後の値が得られた被験者」と定義された。

(b) 解析方法

i) 主要評価項目

主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量の主たる解析は、いずれの試験も MMRM を用いて行った。

海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験の MMRM 解析では、固定効果を投与群、施設、時期、投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし、分散共分散構造を Unstructured とした。国内 331-10-002 試験では、1 施設あたりの被験者数が少なくなると考えられたことから、固定効果に施設を含まないモデルで MMRM 解析を行った。

いずれの試験も、主たる比較は、2 mg 群とプラセボ群との比較、及び 4 mg 群とプラセボ群との比較とし、検定の多重性は、ステップワイズ法 (グローバル検定後に対比較に移行する検定方法) により調整した。はじめに、2 mg 群と 4 mg 群の平均効果とプラセボ群との比較を有意水準 0.05 で行い、このグローバル検定が有意だった場合に、2 mg 群とプラセボ群の比較、及び 4 mg 群とプラセボ群の比較をそれぞれ有意水準 0.05 で行うこととした。

海外 331-10-230 試験の 1 mg 群とプラセボ群との比較は、多重性を考慮し、PANSS 総スコアのベースラインからの変化量及び key secondary endpoint として設定した CGI-S のベースラインからの変化量について 2 mg 群及び 4 mg 群が共に有意であった場合にのみ、有意水準 0.05 で行うこととした。海外 331-10-231 試験の 0.25 mg 群は探索的な低用量群として設定したことから、0.25 mg 群とプラセボ群の比較では多重性の調整は行わなかった。国内 331-10-002 試験の 1 mg 群とプラセボ群との比較では、PANSS 総スコアのベースラインからの変化量について

2 mg 群及び4 mg 群が共に有意であった場合にのみ、有意水準 0.05 で行うこととした。

MMRM 解析により、各投与群の最小二乗平均値、最小二乗平均値の投与群間の差、差の 95%CI、及びプラセボとの比較の p 値を算出した。

感度分析として、LOCF データを用いた共分散分析などの解析を行い、各試験の総括報告書に示した。

なお、海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験ではスポンサーである OPDC (Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.) が、主要評価項目の主たる解析方法及び多重性の調整方法を変更した。国内 331-10-002 試験は、海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験と同様の解析方法及び多重性の調整方法で評価するために変更した。これら解析方法及び多重性の調整方法の変更の経緯を以下に記載した。

主要評価項目の主たる解析方法について、OPDC は 20 年 月 日の FDA の助言を踏まえ、LOCF データを用いた共分散分析モデルによる解析から MMRM 解析へ変更した。治験実施計画書は 20 年 月 日に改訂された。国内 331-10-002 試験でも、20 年 月 日に総合機構へ同様の変更について報告し、合意を得たうえで、20 年 月 日に治験実施計画書を改訂した。

多重性の調整方法を Hochberg 法からステップワイズ法に変更することについて、OPDC は FDA と協議した。その結果、20 年 月 日に FDA から「提案された は許容される。しかし、 するために、例えば ができないのであれば、 に はすすめられない。」との助言を受けた。これに対し OPDC は であることを回答し、FDA の了承を得て、20 年 月 日に治験実施計画書を改訂した。国内 331-10-002 試験でも、20 年 月 日に総合機構へ について報告し、合意を得たうえで、20 年 月 日に治験実施計画書を改訂した。

ii) 副次評価項目

- PANSS 陽性尺度スコアのベースラインから Week 6 の変化量、PANSS 陰性尺度スコアのベースラインから Week 6 の変化量、PEC スコアのベースラインから Week 6 の変化量、PANSS Marder Factor スコアのベースラインから Week 6 の変化量

いずれの試験も、主要評価項目の主たる解析で用いた MMRM 解析と同様の MMRM 解析を行い、各投与群の最小二乗平均値、最小二乗平均値の投与群間の差、差の 95%CI、及びプラセボ群との比較の p 値を算出した。

- CGI-S スコアのベースラインから Week 6 の変化量

いずれの試験も、主要評価項目の主たる解析で用いた MMRM 解析と同様の MMRM 解析を行い、各投与群の最小二乗平均値、最小二乗平均値の投与群間の差、差の 95%CI、及びプラセボ群との比較の p 値を算出した。

- Week 6 での CGI-I スコア

国内 331-10-002 試験では、LOCF により欠測値を補完した Week 6 の値について、Wilcoxon 2 標本検定により、プラセボ群と本剤投与群をそれぞれ比較した。

海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験では、施設を調整因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定により、プラセボ群と本剤投与群をそれぞれ比較した。

- Week 6 での反応率 [Week 6 に、ベースラインから PANSS 総スコアが 30%以上減少、又は CGI-I スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善)]

国内 331-10-002 試験では、反応率について、カイ 2 乗検定により、プラセボ群と本剤投与群をそれぞれ比較し、プラセボ群に対する本剤投与群の反応率の差とその 95%CI をそれぞれ示した。

海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験では、反応率について、施設を調整因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定により、プラセボ群と本剤投与群をそれぞれ比較し、プラセボ群に対する本剤投与群の相対リスクとその 95%CI をそれぞれ示した。

- 中止率 (効果不十分による中止)

国内 331-10-002 試験では、効果不十分による中止率について、カイ 2 乗検定により、プラセボ群と本剤投与群をそれぞれ比較し、プラセボ群に対する本剤投与群の効果不十分による中止率の差とその 95%CI をそれぞれ示した。また、効果不十分又は統合失調症の悪化による中止率についても同様に解析した。

海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験では、効果不十分による中止率について、施設を調整因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定により、プラセボ群と本剤投与群をそれぞれ比較し、プラセボ群に対する本剤投与群の相対リスクとその 95%CI をそれぞれ示した。

- PSP スコアのベースラインから Week 6 の変化量

海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験では、主要評価項目の主たる解析で用いた MMRM 解析と同様の MMRM 解析を行い、各投与群の最小二乗平均値、最小二乗平均値の投与群間の差、差の 95%CI、及びプラセボ群との比較の p 値を算出した。

2.7.3.1.2.2 長期投与試験 (331-10-003)

国内で実施した長期投与試験 (331-10-003) は、プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) からの継続例及び 65 歳以上の高齢者を含む新規例を対象とした非盲検試験である。治験計画の概要を [図 2.7.3.1.2-1](#) に示した。

331-10-002 試験で 6 週間の治療期を完了した被験者、又は Week 4 評価以降に中止し、中止時とその前の規定観察時の CGI-I が 5 (軽度悪化) 以上であった被験者は、331-10-003 試験の第 2 期 (治療期) へ移行できることとした。新規例は第 1 期 (切替え期) に本剤 1 mg/日 で投与を開始し、4 週間のうちに 2 mg/日 へ増量し、前治療抗精神病薬から本剤単剤投与へ切り替えた。第 2 期 (治療期) は 52 週間で、開始用量は 2 mg/日、CGI-I 評価を用い、治験担当医師の判断により、1 mg/日 ずつ 4 mg/日 まで増量した。忍容性に応じて最低 1 mg/日 まで 1 mg/日 ずつ減量してもよいこととした。有効性は 331-10-002 試験同様、PANSS 及び CGI を用いて評価した。

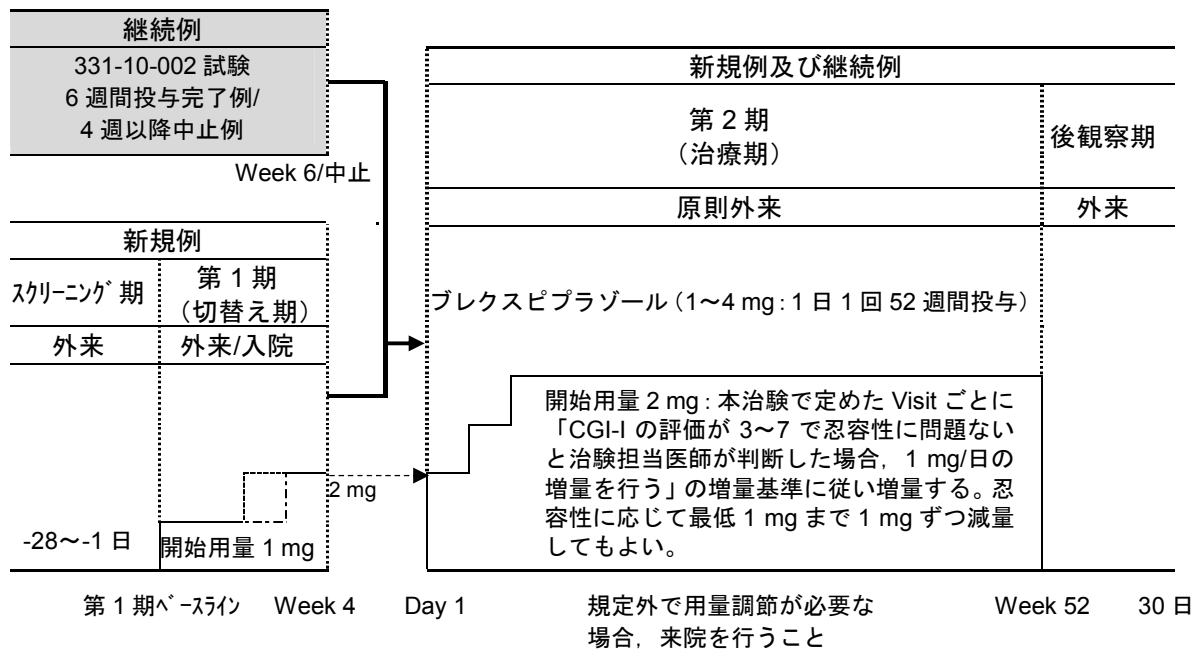


図 2.7.3.1.2-1 試験計画の概要 (331-10-003)

<資料番号 5.3.5.2-01 : 図 3.1-1>

2.7.3.1.2.3 再発予防検討試験 (331-10-232)

海外で実施した再発予防検討試験 (331-10-232) は、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験であり、精神症状の再発・悪化に対する予防効果を検討した。本試験の対象は、本剤 1~4 mg/日で 4 週間以上症状が安定化している統合失調症患者とした。安定化の定義は以下のすべての基準を満たすこととした。

- 外来患者
- PANSS 総スコアが 70 以下
- PANSS 評価項目のうち「概念の統合障害 (P2) , 幻覚による行動 (P3) , 猜疑心/迫害感 (P6) 異常な思考内容 (G9) 」のスコアが 4 (中等度) 以下
- CGI-S スコアが 4 (中等度) 以下
- C-SSRS の評価より、現在自殺行動を有していない (自殺行動のすべての質問、自殺念慮の質問 4 及び 5 に「いいえ」と回答)
- 臨床的に問題となる自傷行為、他者への傷害又は物品損害の原因となる攻撃行動や暴力行為がない

本剤 1 mg/日で投与開始し、前治療抗精神病薬から本剤 1~4 mg/日へ切り替えた (切替え期 : 1~4 週間) 。1 mg/日以上 の忍容性が確認された被験者は、単盲検期 (12~36 週間) に本剤 1~4 mg/日を投与された。4 週間以上安定していることを確認された被験者は、本剤又はプラセボに割付けられ、治療期に単盲検期の最終投与量を 52 週間投与された。用量変更は 1 回可能で、変更後 1 回は元の用量に戻すことができることとした。

主要評価項目は、無作為化割付から精神症状の再発・悪化までの時間であり、再発・悪化の定義は以下のとおりとした。

- 1) CGI-I が 5（軽度悪化）以上、及び以下のいずれかの条件を満たした場合
 - PANSS の項目「概念の統合障害（P2）、幻覚による行動（P3）、猜疑心/迫害感（P6）、異常な思考内容（G9）」のいずれかのスコアが 4（中等度）より大きくなり、無作為割付け時より 2 以上増加
 - PANSS の項目「概念の統合障害（P2）、幻覚による行動（P3）、猜疑心/迫害感（P6）、異常な思考内容（G9）」のいずれかのスコアが 4（中等度）より大きくなり、4 項目の合計スコアが無作為割付け時より 4 以上増加
- 2) 精神症状悪化による入院（部分的入院プログラムを含む）。ただし、心理社会的治療のための入院を除く。
- 3) C-SSRS の評価より、現在自殺行動を有している（自殺行動のセクションのいずれかの質問に「はい」と回答）
- 4) 臨床的に問題となる自傷行為、他者への傷害又は物品損害の原因となる攻撃行動や暴力行為が認められた場合

副次的評価項目は、再発・悪化基準に該当した被験者の割合、安定化基準に該当した被験者の割合、中止までの時間、及び PANSS, CGI, PSP, GAF を用いた評価項目であった。その他、CogState cognitive test battery を用いて認知機能を評価した。

2.7.3.1.2.4 用量検討試験（331-07-203）

海外で実施した用量検討試験（331-07-203）は、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験である。本試験の選択・除外基準は、スクリーニング時及びベースライン時の選択基準に BPRS ではなく PANSS を用いたこと以外、主なプラセボ対照二重盲検試験（331-10-002, 331-10-230, 331-10-231）とほぼ同様の選択・除外基準であった。

用法・用量は、本剤（0.25～6 mg）、アリピプラゾール（10～20 mg）、又はプラセボを 1 日 1 回、6 週間投与とした。投与群は、ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群、1.0 ± 0.5 mg 群、2.5 ± 0.5 mg 群、5.0 ± 1.0 mg 群、アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群、プラセボ群の 6 群であった（資料番号 5.3.5.1-05, Table 5.4.4-1 参照）。アリピプラゾールは分析感度を確認するための参照薬として用いた。

有効性は 331-10-002 試験同様、PANSS 及び CGI を用いて評価した。

2.7.3.1.2.5 可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験（14644A）

海外で実施した可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験（14644A）は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。本試験の選択・除外基準は、スクリーニング時及びベースライン時の選択基準に BPRS ではなく PANSS を用いたこと以外、主なプラセボ対照二重盲検試験（331-10-002, 331-10-230, 331-10-231）とほぼ同様であった。

用法・用量は、本剤（2～4 mg）、クエチアピン徐放カプセル（400～800 mg）、又はプラセボを 1 日 1 回、6 週間投与とした（資料番号 5.3.5.1-06, Panel 2 参照）。クエチアピン徐放カプセル

は分析感度を確認するための参照薬として用いた。

有効性は 331-10-002 試験同様、PANSS 及び CGI を用いて評価した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本剤の有効性を評価した臨床試験の主要な結果を下記に要約し、詳細な結果については、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

2.7.3.2.1 主なプラセボ対照二重盲検試験

2.7.3.2.1.1 国内プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002 : 資料番号 5.3.5.1-01)

331-10-002 試験では、統合失調症患者を対象に本剤 1 mg, 2 mg, 4 mg の有効性及び安全性をプラセボと比較した。

(1) 被験者の内訳及び有効性解析対象集団

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.3.6-11 及び表 2.7.3.6-12 に示した。

本試験では 662 例がスクリーニング検査を受け、適格と判断された 459 例が無作為割付けされ、458 例に試験薬が投与された。試験完了例は 459 例のうち 291 例 (63.4%) であった。中止例の割合は 1 mg 群, 4 mg 群, 及びプラセボ群で同程度であり, 2 mg 群で低かった。中止例で最も多かった中止理由はいずれの投与群も有害事象であり, 全体で 15.3% (70/459 例) であった。

本試験の有効性解析対象 (FAS) は、PANSS 総スコアがベースラインと試験薬投与開始後 1 回以上評価された被験者とし、447 例 (1 mg 群 112 例, 2 mg 群 113 例, 4 mg 群 109 例, プラセボ群 113 例) であった。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

無作為割付けされた被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.6-19, 表 2.7.3.6-20, 表 2.7.3.6-21 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は、各投与群で大きく異ならなかった。各投与群の男性の割合は 44.0%~53.0%, 年齢 (平均値, 以下同様) は 43.3~45.0 歳, BMI は 22.85~23.80 kg/m² であった。ベースライン時の PANSS 総スコアの分布は、各投与群で 80 以上 100 未満と 100 以上 120 未満が多かった。スクリーニング検査時の精神医学的病歴は各投与群で同様であり、統合失調症の初発年齢は 27.3~28.7 歳, 今回のエピソードの罹病期間は 2.84~3.98 週間であった。ベースライン時の原疾患の重症度は、各投与群で同様であり、各投与群の PANSS 総スコアは 96.6~98.8, CGI-S スコアは 4.7 又は 4.8 であった。

(3) 有効性の結果

主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量を表 2.7.3.2.1-1 に示した。

PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量 (最小二乗平均値) は、1 mg 群で-8.26, 2 mg 群で-14.95, 4 mg 群で-11.49, プラセボ群で-7.63 であった。2 mg 群及び 4 mg 群の平均効果は、プラセボ群と比較して、有意な差が認められたことから (最小二乗平均値の差 = -5.59,

p = 0.0298) , 2 mg 群とプラセボ群, 4 mg 群とプラセボ群を比較した (ステップワイズ法) 。その結果, 2 mg 群のプラセボ群に対する有意な差が認められた (最小二乗平均値の差 = -7.32, p = 0.0124, MMRM) 。一方, 4 mg 群でプラセボ群に対する有意な差は認められなかったが, その変化量はプラセボ群と比較して数値的に大きかった (最小二乗平均値の差 = -3.86, p = 0.1959, MMRM) 。

多重比較を Hochberg 法で調整した結果, 4 mg 群とプラセボ群の比較で p 値が 0.05 を上回ったが, 2 mg 群とプラセボ群の比較では p 値が 0.025 を下回り, 2 mg 群のプラセボ群に対する有意な差が認められた。ステップワイズ法と Hochberg 法のいずれの多重性を調整する方法を用いても, 主解析の結論は一致していた (資料番号 5.3.5.1-01, Table 14.1.1.2-3 参照) 。

表 2.7.3.2.1-1 PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量 (OC)
(331-10-002)

Variable	Brexipiprazole				Placebo
	1 mg	2 mg	4 mg	Average Effect (2 mg & 4 mg) ^b	
PANSS Total Score	N=112	N=113	N=109		N=113
Baseline Mean (SD)	99.26 (20.64)	96.55 (19.20)	96.39 (15.73)		97.19 (19.27)
LS Mean Change at Week 6 ^a	-8.26	-14.95	-11.49		-7.63
Treatment Difference (95% CI) ^a	-0.63 (-6.50, 5.24)	-7.32 (-13.04, -1.59)	-3.86 (-9.71, 2.00)	-5.59 (-10.62, -0.55)	
p-value ^a	0.8330	0.0124	0.1959	0.0298	

^a : 固定効果を投与群, 時期, 投与群と時期の交互作用, 共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし, 分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した。

^b : P-value of average dose of brexipiprazole 2 mg and 4 mg

Treatment Difference : ブレクスピプラゾール群-プラセボ群

多重性の調整方法 : 2 mg 群及び 4 mg 群の平均効果とプラセボ群を有意水準 0.05 で比較し, このグローバル検定が有意だった場合のみ, 2 mg 群とプラセボ群, 4 mg 群とプラセボ群をそれぞれ有意水準 0.05 で比較した。

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 11.4.1.1.1-1>

PANSS 総スコアのベースラインから各時期の変化量を [図 2.7.3.2.1-1](#) 及び [表 2.7.3.6-37](#) に示した。

PANSS 総スコアは, 2 mg 群で Week 3 にプラセボ群と比較して有意に減少し (p = 0.0247, MMRM) , それ以降も治療期 (Week 4 から Week 6) を通じて有意に減少した。4 mg 群では, Week 4 にプラセボ群と比較して有意に減少した (p = 0.0300, MMRM) 。なお, 2 mg 群及び 4 mg 群ともにすべての評価時点で, プラセボ群と比較し PANSS 総スコアは数値的に減少した。

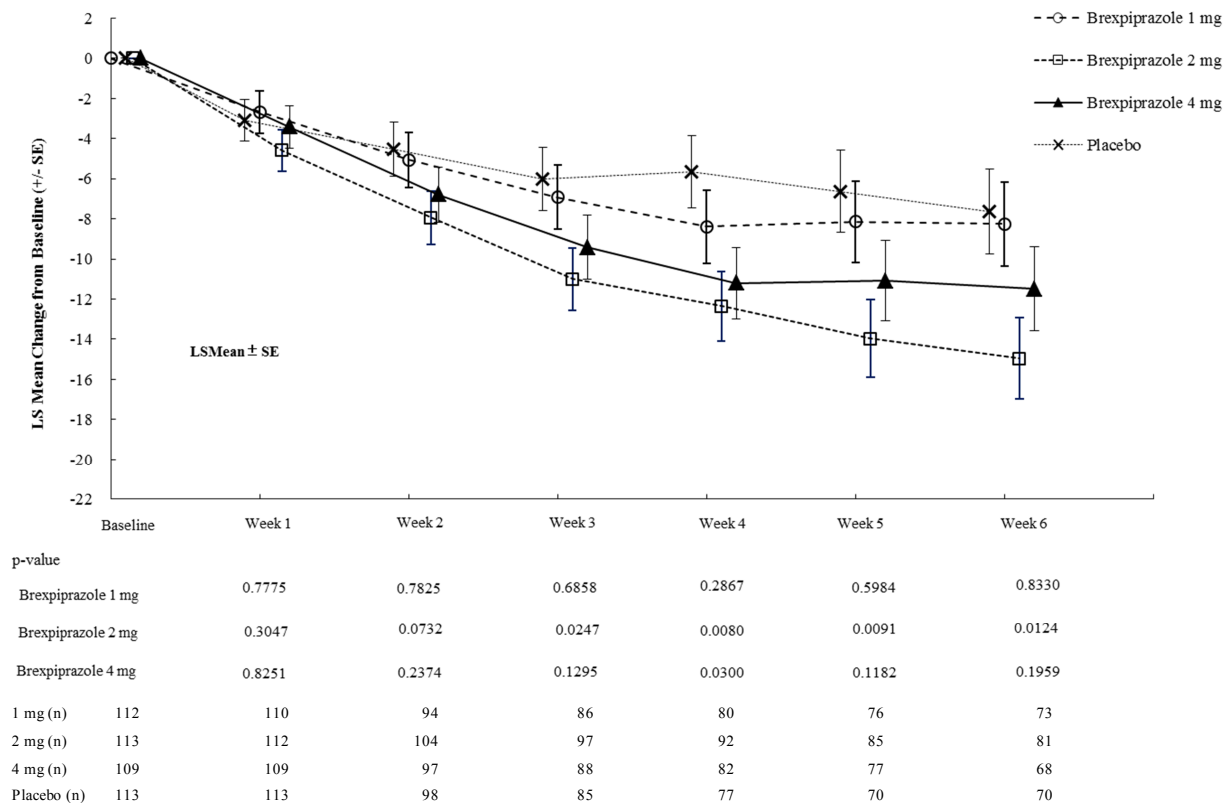


図 2.7.3.2.1-1 PANSS 総スコアのベースラインから各時期の変化量 (OC) (331-10-002)

<資料番号 5.3.5.1-01 : 図 11.4.1.1.2-1>

PANSS 陽性尺度スコアのベースラインから Week 6 の変化量(最小二乗平均値, 以下同様)は, プラセボ群の-3.69 に対し, 2 mg 群で-4.32, 4 mg 群で-3.15 であった。PANSS 陰性尺度スコアのベースラインから Week 6 の変化量は, プラセボ群の-1.20 に対し, 2 mg 群で-3.48, 4 mg 群で-3.24 であり, 2 mg 群及び 4 mg 群はプラセボ群よりも改善した (2 mg 群: 最小二乗平均値の差 = -2.28, $p = 0.0028$, 4 mg 群: 最小二乗平均値の差 = -2.04, $p = 0.0087$, MMRM)。PEC スコアのベースラインから Week 6 の変化量は, プラセボ群の-1.14 に対し, 2 mg 群で-2.08, 4 mg 群で-1.58 であった。PANSS Marder Factor スコアでは, 2 mg 群及び 4 mg 群の陰性症状, 2 mg 群の思考解体の各スコアがプラセボ群よりも改善した ($p < 0.05$, MMRM) (資料番号 5.3.5.1-01, 表 11.4.1.2.3-1, 表 11.4.1.2.4-1, 表 11.4.1.2.5-1, 表 11.4.1.2.6-1 参照)。

CGI-S スコアのベースラインから Week 6 の変化量 (最小二乗平均値) は, プラセボ群の-0.57 に対し, 2 mg 群で-0.85, 4 mg 群で-0.62 であった (資料番号 5.3.5.1-01, 表 11.4.1.2.1-1 参照)。Week 6 での CGI-I スコア (平均値) は, プラセボ群の 3.83 に対し, 2 mg 群で 3.49, 4 mg 群で 3.78 であった (資料番号 5.3.5.1-01, 表 11.4.1.2.2-1 参照)。

Week 6 での反応率は, プラセボ群の 20.35% (23/113 例) に対し, 2 mg 群で 25.66% (29/113 例), 4 mg 群で 24.77% (27/109 例) であった (資料番号 5.3.5.1-01, 表 11.4.1.2.7-1 参照)。

有害事象 (統合失調症の悪化) による中止例も効果不十分によるものと考え, 効果不十分による中止率, 及び効果不十分又は統合失調症の悪化による中止率を示した。効果不十分による中止

率はプラセボ群の 6.19% (7/113 例) に対し、2 mg 群で 7.96% (9/113 例)、4 mg 群で 8.26% (9/109 例) であった。効果不十分又は統合失調症の悪化による中止率は、プラセボ群の 21.24% (24/113 例) に対し、2 mg 群で 16.81% (19/113 例)、4 mg 群で 18.35% (20/109 例) であった (資料番号 5.3.5.1-01, 表 11.4.1.2.8-1 参照)。

2.7.3.2.1.2 海外プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-230 : 資料番号 5.3.5.1-02)

331-10-230 試験では、統合失調症患者を対象に本剤 1 mg, 2 mg, 4 mg の有効性及び安全性をプラセボと比較した。

(1) 被験者の内訳及び有効性解析対象集団

被験者の内訳を表 2.7.3.6-13 に示した。

無作為割付けされた被験者は 674 例で、全例に治験薬が投与された。このうち 458 例 (68.0%) が治験を完了した。本剤投与群の完了例の割合は同程度で、プラセボ群より高かった。中止例で最も多かった中止理由は、同意撤回で 84 例 (12.5%) であった。

本治験の有効性解析対象は、いずれかの有効性評価項目がベースラインと治験薬投与開始後 1 回以上評価された被験者とした。PANSS は 657 例 (1 mg 群 117 例, 2 mg 群 179 例, 4 mg 群 181 例, プラセボ群 180 例), CGI は 664 例 (1 mg 群 120 例, 2 mg 群 180 例, 4 mg 群 183 例, プラセボ群 181 例) で評価された (資料番号 5.3.5.1-02, 16.2.3 参照)。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

無作為割付けされた被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.6-22, 表 2.7.3.6-23 及び表 2.7.3.6-24 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は、各投与群で同様であった。無作為割付けされた被験者の多くが男性 (62.8%), 白人 (60.4%) 及び非ヒスパニック系及び非ラテン系 (81.5%) であった。全体で年齢 (平均値, 以下同様) は 38.4 歳, BMI は 26.7 kg/m² であった。登録時の精神医学的病歴は各投与群で同様であり、全体で統合失調症の初発年齢は 25.6 歳, 今回のエピソードの罹病期間は 2.5 週間であった。ベースライン時の原疾患の重症度は各投与群で同様であり、全体で PANSS 総スコアは 95, CGI-S スコアは 4.9 であった。

(3) 有効性の結果

主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量を表 2.7.3.2.1-2 に示した。

PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量 (最小二乗平均値) は、1 mg 群で -16.90, 2 mg 群で -16.61, 4 mg 群で -20.00, プラセボ群で -13.53 であった。2 mg 群及び 4 mg 群の平均効果は、プラセボ群と比較して、有意な差が認められたことから (最小二乗平均値の差 = -4.78, $p = 0.0093$), 2 mg 群とプラセボ群, 4 mg 群とプラセボ群を比較した。その結果、プラセボ群と比較して 4 mg 群では統計学的に有意な PANSS 総スコアの減少が認められた (最小二乗平均値の差 = -6.47, $p = 0.0022$, MMRM)。1 mg 群及び 2 mg 群の PANSS 総スコアの減少は、プラセボ群より数値的に大きかった。

なお、主要評価項目の主たる解析結果は、ステップワイズ法で調整しても Hochberg 法で調整しても同じであった。

表 2.7.3.2.1-2 PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量 (OC)
(331-10-230)

Variable	Brexiprazole			Average Effect (2 mg & 4 mg)	Placebo
	1 mg	2 mg	4 mg		
PANSS Total Score	N=117	N=179	N=181		N=180
Baseline Mean (SD)	93.17 (12.74)	96.30 (12.91)	94.99 (12.38)		94.63 (12.84)
LS Mean Change at Week 6 ^a	-16.90	-16.61	-20.00		-13.53
Treatment Difference (95% CI) ^a	-3.37 (-8.06, 1.32)	-3.08 (-7.23, 1.07)	-6.47 (-10.6, -2.35)	-4.78 (-8.37, -1.18)	-
P-value ^a	0.1588	0.1448	0.0022	0.0093	-

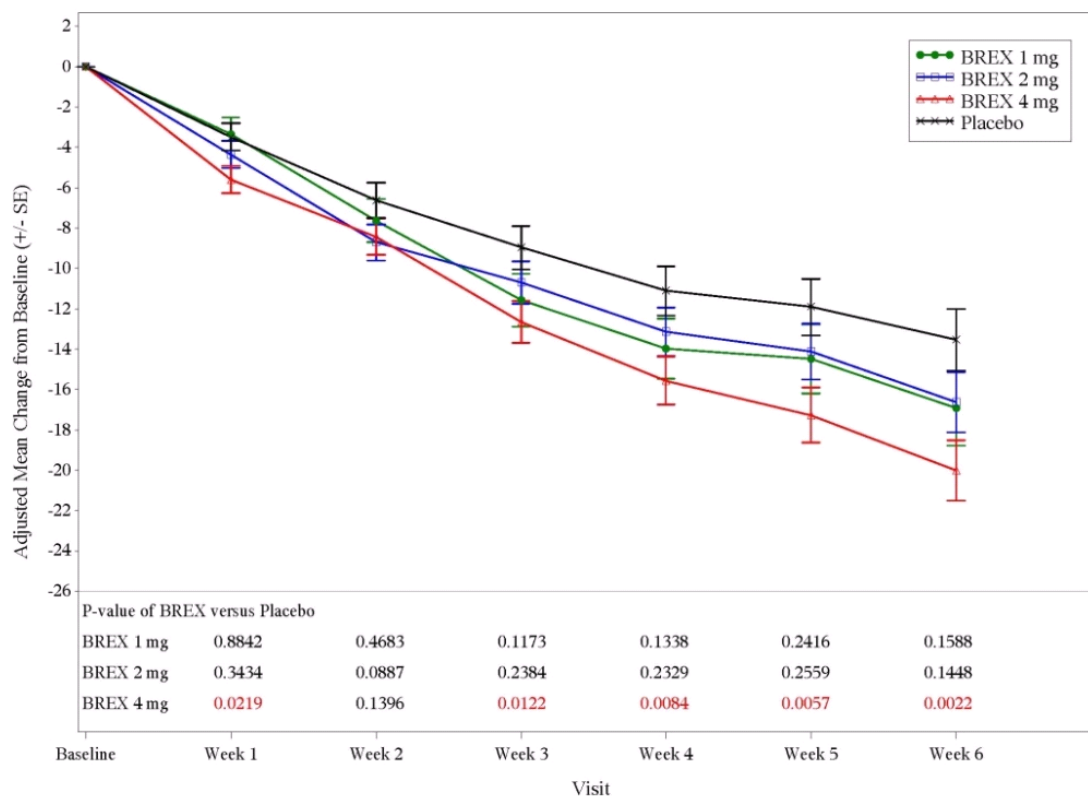
^a : 固定効果を投与群, 施設, 時期, 投与群と時期の交互作用, 共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし, 分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した。

多重性の調整方法: 2 mg 群及び 4 mg 群の平均効果とプラセボ群を有意水準 0.05 で比較し, このグローバル検定が有意だった場合のみ, 2 mg 群とプラセボ群, 4 mg 群とプラセボ群をそれぞれ有意水準 0.05 で比較した。

<資料番号 5.3.5.1-02 : Table 11.4.1.1.1-1, CT-5.2.1.1 より作成>

PANSS 総スコアのベースラインから各時期の変化量を図 2.7.3.2.1-2 及び表 2.7.3.6-38 に示した。

時期別の PANSS 総スコアは, 4 mg 群で Week 1 及び Week 3 以降 Week 6 までプラセボ群と比較して改善を示し ($p < 0.05$, MMRM), 4 mg 群の Week 2 及び 2 mg 群のいずれの時期もプラセボ群と比較して数値的には減少した。



1 mg (n)	117	116	110	100	92	86	81
2 mg (n)	179	179	168	154	145	134	130
4 mg (n)	181	181	170	161	150	135	128
Placebo (n)	180	180	164	153	137	129	119

図 2.7.3.2.1-2 PANSS 総スコアのベースラインから各時期の変化量 (OC) (331-10-230)

<資料番号 5.3.5.1-02 : Figure 11.4.1.1.3-1, Table 11.4.1.1.3-1 より作成>

4 mg 群の Week 6 における PANSS 陽性、陰性尺度スコア及び PEC スコアはプラセボ群よりも改善し ($p < 0.05$, MMRM), 2 mg 群ではプラセボ群より数値的に減少した。PANSS Marder Factor スコアでは, 4 mg 群の陰性症状, 思考解体, 制御されない敵意/興奮, 2 mg 群及び 4 mg 群の不安/抑うつ各スコアがプラセボ群よりも改善した ($p < 0.05$, MMRM) (資料番号 5.3.5.1-02, Table 11.4.1.2.2.2-1, Table 11.4.1.2.2.3-1, Table 11.4.1.2.2.7-1, Table 11.4.1.2.2.8-1 参照)。

4 mg 群の Week 6 における CGI-S スコアはプラセボ群よりも改善し (最小二乗平均値の差 = -0.38 , $p = 0.0015$, MMRM), 2 mg 群の CGI-S スコアはプラセボ群より数値的に減少した。Week 6 での CGI-I スコアは 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群よりも低かった (2 mg 群: 平均値の差 = -0.30 , $p = 0.0422$, 4 mg 群: 平均値の差 = -0.49 , $p = 0.0009$, CMH 検定) (資料番号 5.3.5.1-02, Table 11.4.1.2.1.1-1, Table 11.4.1.2.2.4-1 参照)。

Week 6 での反応率は 2 mg 群で 38.5% (69/179 例), 4 mg 群で 49.7% (90/181 例), プラセボ群で 31.7% (57/180 例) であった。プラセボ群と比較して 4 mg 群の反応率は高かった (相対リスク = 1.54, $p = 0.0006$, CMH 検定)。2 mg 群の反応率は, プラセボ群より数値的に高かった (資料番号 5.3.5.1-02, Table 11.4.1.2.2.5-1 参照)。

効果不十分による中止率は、投与群間で大きな差異はなかった（資料番号 5.3.5.1-02, Table 11.4.1.2.2.6-1 参照）。

個人的・社会的機能遂行度を評価する PSP スコアは、Week 6 で 4 mg 群でプラセボ群よりも改善し（最小二乗平均値の差 = 4.59, $p = 0.0005$, MMRM）, 2 mg 群はプラセボ群より数値的に増加した（資料番号 5.3.5.1-02, Table 11.4.1.2.2.1-1 参照）。

2.7.3.2.1.3 海外プラセボ対照二重盲検試験（331-10-231：資料番号 5.3.5.1-03）

331-10-231 試験では、統合失調症患者を対象に本剤 0.25 mg, 2 mg, 4 mg の有効性及び安全性をプラセボと比較した。

(1) 被験者の内訳及び有効性解析対象集団

被験者の内訳を表 2.7.3.6-14 に示した。

無作為割付けされた被験者は 636 例で、全例に治験薬が投与された。このうち、410 例 (64.5%) が治験を完了した。2 mg 群及び 4 mg 群の完了例の割合は、0.25 mg 群及びプラセボ群より高かった。中止例で最も多かった中止理由は、同意撤回で、89 例 (14.0%) であった。

本治験の有効性解析対象は、いずれかの有効性評価項目がベースラインと治験薬投与開始後 1 回以上評価された被験者とした。PANSS は 623 例 (0.25 mg 群 87 例, 2 mg 群 180 例, 4 mg 群 178 例, プラセボ群 178 例), CGI は 629 例 (0.25 mg 群 89 例, 2 mg 群 181 例, 4 mg 群 178 例, プラセボ群 181 例) で評価された（資料番号 5.3.5.1-03, 16.2.3 参照）。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

無作為割付けされた被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.6-25, 表 2.7.3.6-26 及び表 2.7.3.6-27 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は、各投与群で同様であった。無作為割付けされた被験者の多くが男性 (63.1%), 白人 (66.5%) 及び非ヒスパニック系及び非ラテン系 (95.3%) であった。全体で年齢 (平均値, 以下同様) は 40.1 歳, BMI は 26.8 kg/m^2 であった。登録時の精神医学的病歴は各投与群で同様であり、全体で統合失調症の初発年齢は 27.4 歳, 今回のエピソードの罹病期間は 2.6 週間であった。ベースライン時の原疾患の重症度は各投与群で同様であり、全体で PANSS 総スコアは 95.2, CGI-S スコアは 4.9 であった。

(3) 有効性の結果

主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量を表 2.7.3.2.1-3 に示した。

PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量 (最小二乗平均値) は、0.25 mg 群で -14.90, 2 mg 群で -20.73, 4 mg 群で -19.65, プラセボ群で -12.01 であった。2 mg 群及び 4 mg 群の平均効果は、プラセボ群と比較して、有意な差が認められたことから (最小二乗平均値の差 = -8.18, $p < 0.0001$), 2 mg 群とプラセボ群, 4 mg 群とプラセボ群を比較した。その結果、プラセボ群と比較して 2 mg 群及び 4 mg 群では統計学的に有意な PANSS 総スコアの減少が認められた (2 mg 群: 最小二乗平均値の差 = -8.72, $p < 0.0001$, 4 mg 群: 最小二乗平均値の差 = -7.64, $p = 0.0006$,

MMRM)。0.25 mg 群の PANSS 総スコアの減少は、プラセボ群より数値的に大きかった。

なお、主要評価項目の主たる解析結果は、ステップワイズ法で調整しても Hochberg 法で調整しても同じであった。

表 2.7.3.2.1-3 PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量 (OC)
(331-10-231)

Variable	Brexiprazole			Average Effect (2 mg & 4 mg)	Placebo
	0.25 mg	2 mg	4 mg		
PANSS Total Score	N=87	N=180	N=178		N=178
Baseline Mean (SD)	93.61 (11.53)	95.85 (13.75)	94.70 (12.06)		95.69 (11.46)
LS Mean Change at Week 6 ^a	-14.90	-20.73	-19.65		-12.01
Treatment Difference (95% CI) ^a	-2.89 (-8.27, 2.49)	-8.72 (-13.1, -4.37)	-7.64 (-12.0, -3.30)	-8.18 (-12.0, -4.40)	-
P-value ^a	0.2910	<0.0001	0.0006	<0.0001	-

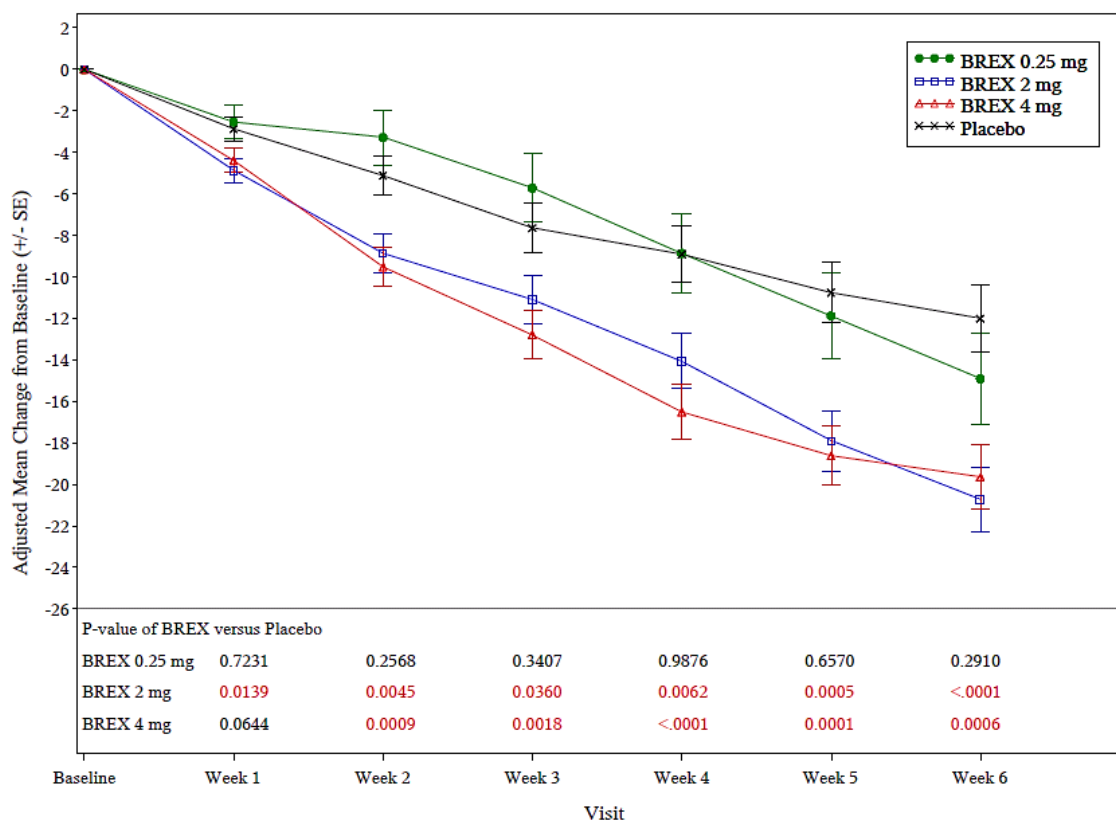
^a : 固定効果を投与群, 施設, 時期, 投与群と時期の交互作用, 共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし, 分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した。

多重性の調整方法: 2 mg 群及び 4 mg 群の平均効果とプラセボ群を有意水準 0.05 で比較し, このグローバル検定が有意だった場合のみ, 2 mg 群とプラセボ群, 4 mg 群とプラセボ群をそれぞれ有意水準 0.05 で比較した。

<資料番号 5.3.5.1-03 : Table 11.4.1.1.1-1, CT-5.2.1.1 より作成>

PANSS 総スコアのベースラインから各時期の変化量を図 2.7.3.2.1-3 及び表 2.7.3.6-39 に示した。

時期別の PANSS 総スコアは, 2 mg 群で Week 1 以降, 4 mg 群で Week 2 以降それぞれ Week 6 までプラセボ群と比較して改善を示した ($p < 0.05$, MMRM)。



0.25 mg (n)	87	87	80	70	62	61	56
2 mg (n)	180	180	165	146	132	123	123
4 mg (n)	178	178	167	151	134	125	121
Placebo (n)	178	178	156	138	124	112	108

図 2.7.3.2.1-3 PANSS 総スコアのベースラインから各時期の変化量 (OC)
(331-10-231)

<資料番号 5.3.5.1-03 : Figure 11.4.1.1.3-1, Table 11.4.1.1.3-1 より作成>

2 mg 群及び 4 mg 群の Week 6 における PANSS 陽性、陰性尺度スコア及び PEC スコアはプラセボ群よりも改善した ($p < 0.05$, MMRM)。PANSS Marder Factor スコアでは、2 mg 群及び 4 mg 群の陽性症状、陰性症状、思考解体、制御されない敵意/興奮の各スコアがプラセボ群よりも改善した ($p < 0.05$, MMRM) (資料番号 5.3.5.1-03, Table 11.4.1.2.2.2-1, Table 11.4.1.2.2.3-1, Table 11.4.1.2.2.7-1, Table 11.4.1.2.2.8-1 参照)。

2 mg 群及び 4 mg 群の Week 6 における CGI-S スコアはプラセボ群よりも改善した (2 mg 群 : 最小二乗平均値の差 = -0.33 , $p = 0.0056$, 4 mg 群 : 最小二乗平均値の差 = -0.38 , $p = 0.0012$, MMRM)。Week 6 での CGI-I スコアは 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群よりも低かった (2 mg 群 : 平均値の差 = -0.54 , $p = 0.0002$, 4 mg 群 : 平均値の差 = -0.50 , $p = 0.0004$, CMH 検定) (資料番号 5.3.5.1-03, Table 11.4.1.2.1.1-1, Table 11.4.1.2.2.4-1 参照)。

Week 6 での反応率は 2 mg 群で 47.8% (86/180 例), 4 mg 群で 46.1% (82/178 例), プラセボ群で 30.3% (54/178 例) であった。プラセボ群と比較して 2 mg 群及び 4 mg 群の反応率は高かった (2 mg 群 : 相対リスク = 1.59, $p = 0.0004$, 4 mg 群 : 相対リスク = 1.48, $p = 0.0032$, CMH 検

定) (資料番号 5.3.5.1-03, Table 11.4.1.2.2.5-1 参照)。

効果不十分による中止率は、プラセボ群と比較して 4 mg 群で低かった (相対リスク = 0.39, $p = 0.0143$, CMH 検定) (資料番号 5.3.5.1-03, Table 11.4.1.2.2.6-1 参照)。

Week 6 での PSP スコアは、2 mg 群でプラセボ群よりも改善し (最小二乗平均値の差 = 2.89, $p = 0.0250$, MMRM), 4 mg 群はプラセボ群より数値的に増加した (資料番号 5.3.5.1-03, Table 11.4.1.2.2.1-1 参照)。

2.7.3.2.2 長期投与試験 (331-10-003 : 資料番号 5.3.5.2-01)

国内で実施した長期投与試験 (331-10-003) は、331-10-002 試験から継続される統合失調症被験者 (継続例), 及び新たに組入れられる統合失調症患者 (新規例) を対象として、本剤の長期投与における安全性及び有効性を検討した。

(1) 被験者の内訳及び有効性解析対象集団

被験者の内訳を表 2.7.3.6-15, 第 2 期中止理由を表 2.7.3.6-16 に示した。

本治験では、第 1 期に新規例 250 例がスクリーニング検査を受け、適格と判断された 208 例に治験薬が投与された。このうち 184 例はブレクスピプラゾール単剤に切替え、第 1 期を完了した。第 2 期では、331-10-002 試験からの継続例 98 例, 及び第 1 期を完了した新規例 184 例のうち 1 例を除く 183 例に治験薬が投与された。第 2 期の Week 52 評価を実施した完了例は、新規例 184 例中 109 例 (59.2%), 継続例 98 例中 41 例 (41.8%) であった。中止例の最も多かった中止理由は、新規例で同意撤回 (23.9%, 44/184 例), 継続例で有害事象 (22.4%, 22/98 例) であった。

有効性解析対象は、第 2 期に治験薬を 1 回以上投与され、治験薬投与開始後の有効性に関するデータが得られた被験者とし、新規例 182 例, 継続例 97 例, 計 279 例であった。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.6-28, 表 2.7.3.6-29 及び表 2.7.3.6-30 に示した。第 2 期は新規例 184 例, 継続例 98 例であり、新規例は男女の割合が同程度で男性 48.9%, 女性 51.1%, 継続例は女性がやや多く、男性 40.8%, 女性 59.2% であった。年齢 (平均値, 以下同様) は新規例で 45.5 歳, 継続例で 42.5 歳であり、新規例には 65 歳以上の被験者が 29 例含まれていた。BMI は新規例で 24.36 kg/m^2 , 継続例で 22.48 kg/m^2 であった。ベースライン時の PANSS 総スコアの分布では、いずれも 80 未満が最も多く、新規例で 67.9%, 継続例で 42.9% であり、次いで 80 以上 100 未満が多く、新規例で 26.6%, 継続例で 33.7% であった。統合失調症の初発年齢は、新規例で 28.5 歳, 継続例で 27.8 歳であった。第 2 期ベースライン時の PANSS 総スコアは新規例で 67.1, 継続例で 83.0, CGI-S スコアは新規例で 3.3, 継続例で 3.8 であった。

(3) 有効性の結果

OC を用いた PANSS 総スコアの第 2 期ベースラインから各時期の変化量を図 2.7.3.2.2-1 及び表 2.7.3.6-40, LOCF を用いた結果を表 2.7.3.6-41 に示した。

PANSS 総スコア (平均値, 以下同様) の第 2 期ベースラインは新規例で 66.93 であり、第 2 期ベースラインからの変化量 (OC) は Week 24 に -5.31 となり、その後 Week 52 まで $-7.01 \sim -5.86$

の範囲で安定して推移し、Week 52 の変化量 (LOCF) は-3.11 であった。継続例の PANSS 総スコアの第 2 期ベースラインは 83.24 であり、第 2 期ベースラインからの変化量 (OC) は Week 24 に-7.20 となり、その後 Week 52 まで-9.93~-5.84 の範囲で安定して推移し、Week 52 の変化量 (LOCF) は-2.58 であった。

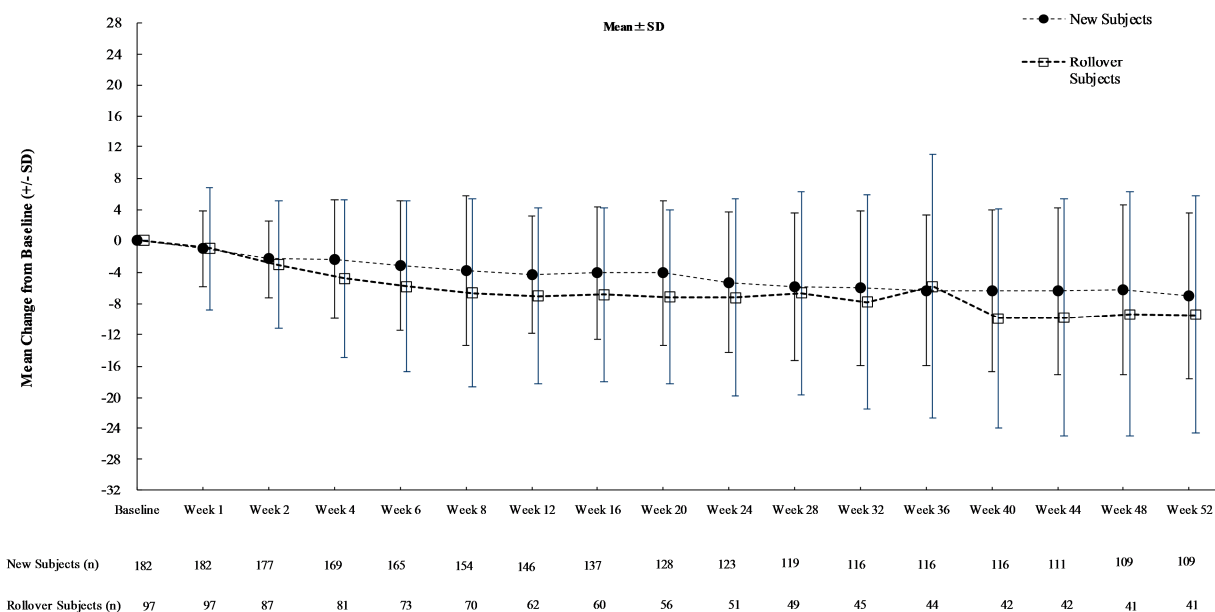


図 2.7.3.2.2-1 PANSS 総スコアの第 2 期ベースラインから各時期の変化量 (OC) (331-10-003)

<資料番号 5.3.5.2-01 : 図 11.4.1.1-1>

PANSS 陽性尺度スコアの第 2 期ベースラインから Week 52 の変化量 (LOCF) は新規例-0.19, 継続例 0.24 であった。PANSS 陰性尺度スコアの第 2 期ベースラインから Week 52 の変化量 (LOCF) は新規例-1.43, 継続例-0.89 であった。PEC スコアの第 2 期ベースラインから Week 52 の変化量 (LOCF) は新規例 0.09, 継続例 0.05 であった。PANSS Marder Factor 各スコア (陽性症状スコア, 陰性症状スコア, 思考解体スコア, 制御されない敵意/興奮スコア, 不安/抑うつスコア) の第 2 期ベースラインから Week 52 の変化量 (LOCF) の範囲は新規例で-1.48~0.15, 継続例で-1.16~0.18 であった。CGI-S スコアの第 2 期ベースラインから Week 52 の変化量 (LOCF) は新規例-0.13, 継続例 0.03 であった。CGI-I スコアは、Week 52 (LOCF) で新規例 3.48, 継続例 3.86 であった。PANSS 陽性尺度スコア, PANSS 陰性尺度スコア, PEC スコア, PANSS Marder Factor スコア, CGI-S スコア, CGI-I スコアは、いずれも 52 週後まで安定して推移した。

Week 52 での反応率 (LOCF) は、新規例 23.6% (43/182 例), 継続例 14.4% (14/97 例) であった。有害事象 (統合失調症の悪化) による中止例も効果不十分によるものと考え、効果不十分による中止率, 及び効果不十分又は統合失調症の悪化による中止率を示した。効果不十分による中止率 (OC) は、新規例 2.2% (4/182 例), 継続例 11.3% (11/97 例) であり、効果不十分又は統合失調症の悪化による中止率 (OC) は、新規例 11.0% (20/182 例), 継続例 26.8% (26/97 例)

であった（資料番号 5.3.5.2-01，表 11.4.1-1，表 11.4.1-2 参照）。

2.7.3.2.3 再発予防検討試験（331-10-232：資料番号 5.3.5.1-04）

海外で実施した再発予防検討試験（331-10-232）は、本剤 1～4 mg/日で 4 週間以上症状が安定化している統合失調症患者を対象に、本剤 1～4 mg/日の精神症状の悪化・再発に対する予防効果を検討した。

(1) 被験者の内訳及び有効性解析対象集団

被験者の内訳を表 2.7.3.6-17 に示した。

無作為割付けされた被験者は 202 例で、97 例がブレクスピプラゾール群、105 例がプラセボ群であった。本試験は中間解析の結果、本剤群はプラセボ群に比べ悪化・再発を予防する肯定的な結果が得られたため早期に試験終了となり、治療期の完了例は 202 例中 23 例（11.4%）と少なかった。試験依頼者による中止以外で最も多かった中止理由は、ブレクスピプラゾール群及びプラセボ群ともに有害事象を伴わない精神症状の再発・悪化であり、その割合はブレクスピプラゾール群（11.3%，11/97 例）がプラセボ群（28.6%，30/105 例）よりも低かった。

本試験の有効性解析対象は、いずれかの有効性評価項目がベースラインと試験薬投与開始後 1 回以上評価された被験者とし、200 例であった（ブレクスピプラゾール群 96 例，プラセボ群 104 例）。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.6-31，表 2.7.3.6-32 及び表 2.7.3.6-33 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は、各投与群で同様であった。被験者の多くが男性（60.9%），白人（62.9%）及び非ヒスパニック系及び非ラテン系（81.7%）であった。全体で年齢（平均値，以下同様）は 40.2 歳，BMI は 28.6 kg/m² であった。登録時の精神医学的病歴は各投与群で同様であり，全体で統合失調症の初発年齢は 27.2 歳であった。ベースライン時の原疾患の重症度は各投与群で同様であり，全体で PANSS 総スコアは 57.3，CGI-S スコアは 3.0 であった。

(3) 有効性の結果

再発・悪化までの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2.3-1，再発・悪化までの時間の解析結果を表 2.7.3.2.3-1 に示した。有効性解析対象 200 例のうち，再発・悪化の基準に合致した被験者は 53 例であった。その内訳は，ブレクスピプラゾール群で 96 例中 13 例（13.54%），プラセボ群で 104 例中 40 例（38.46%）であった。再発・悪化までの時間は，ブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較して有意に長かった（ $p < 0.0001$ ，log-rank 検定）。投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルから算出したブレクスピプラゾール群に対するプラセボ群のハザード比は 3.420 であり（95%CI = 1.825，6.411），ブレクスピプラゾール群に対しプラセボ群は，再発・悪化のリスクが 3.420 倍高いことが示された。

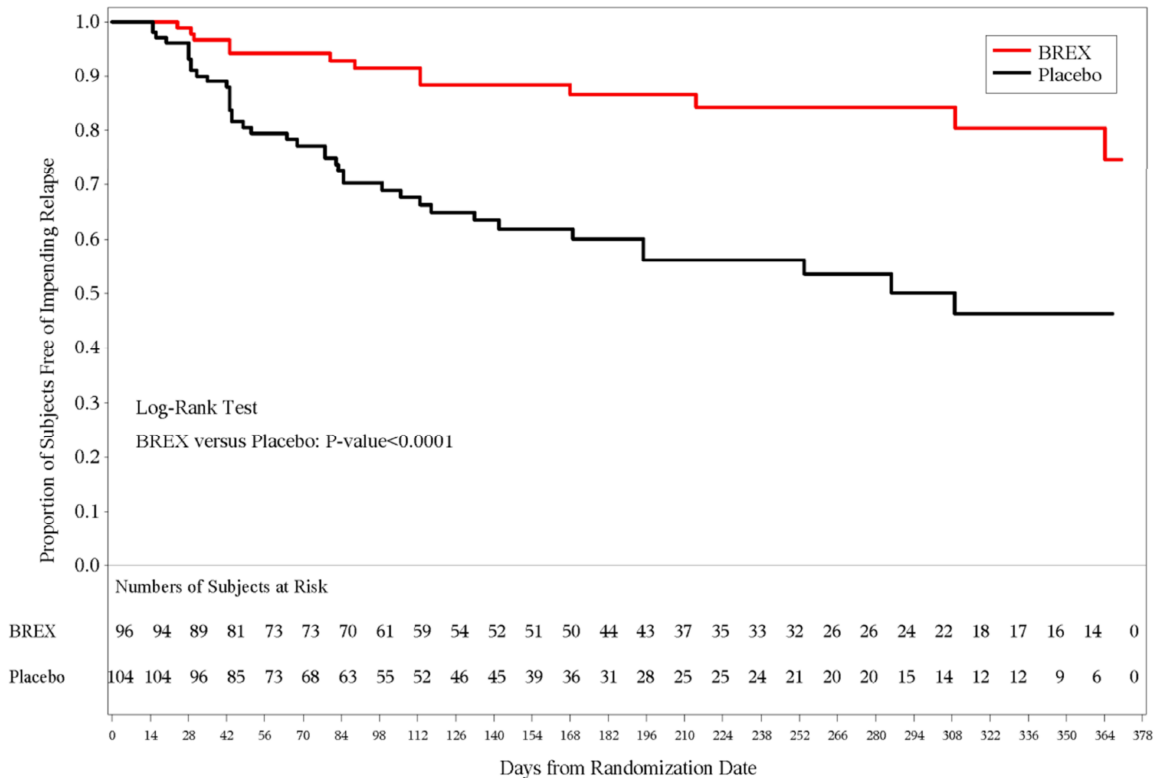


図 2.7.3.2.3-1 再発・悪化までの時間の Kaplan-Meier 曲線 (331-10-232)

<資料番号 5.3.5.1-04 : Figure 11.4.1.1.1-2>

表 2.7.3.2.3-1 再発・悪化までの時間の解析 (331-10-232)

Treatment Group	N Randomized	N Impending Relapse	Impending Relapse Rate(%)	Hazard Ratio	(95% CI)	P-value
Final Analysis						
Brexipiprazole (1 to 4 mg)	96	13	13.54	0.292	(0.156, 0.548)	<.0001
Placebo	104	40	38.46	3.420	(1.825, 6.411)	-

ハザード比は Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。p 値は log-rank 検定を用いて算出した。

<資料番号 5.3.5.1-04 : Table 11.4.1.1.1-1 より作成>

再発・悪化基準に該当した被験者の割合はプラセボ群 (38.46%) と比較して、ブレクスピプラゾール群 (13.54%) で低かった ($p < 0.0001$)。最終来院時に安定化基準に該当した被験者の割合は、プラセボ群 (56.73%) と比較して、ブレクスピプラゾール群 (79.17%) で高かった ($p = 0.0007$, カイ 2 乗検定)。本試験では中間解析で肯定的な結果が得られたため早期に治験終了となり、Week 52 の例数が少なかったため、MMRM 解析が行われた評価項目では MMRM 解析に加え、共分散分析 (LOCF) も合わせて評価した。PANSS 総スコア、PANSS 陽性・陰性尺度スコア、CGI-S、CGI-I、PEC スコア、PANSS Marder Factor スコアはいずれもブレクスピプラゾール群で安定して推移し、プラセボ群では悪化傾向を示した。中止率 (中止理由は問わない) はブレクスピプラゾール群で 34.38%、プラセボ群で 54.81% であった。ブレクスピプラゾール群の中止までの時間はプラセボ群よりも長かった ($p = 0.0014$, log-rank 検定) (資料番号 5.3.5.1-04, Table

11.4.1.2.1-1, Table 11.4.1.3.1-1, Table 11.4.1.3.2-1, Table 11.4.1.3.3-1, Table 11.4.1.3.4-1, Table 11.4.1.3.5-1, Table 11.4.1.3.6-1, Table 11.4.1.3.10-1, Table 11.4.1.3.11-1, Table 11.4.1.3.9-1 参照)。

PSP スコア, GAF スコア及び CogState Composite スコアは, LOCF を用いた解析でプラセボ群よりもブレクスピプラゾール群で改善を示した(資料番号 5.3.5.1-04, Table 11.4.1.3.7-1, Table 11.4.1.3.8-1, Table 11.4.1.4.1-2 参照)。

2.7.3.2.4 用量検討試験 (331-07-203 : 資料番号 5.3.5.1-05)

海外で実施した 331-07-203 試験では, 統合失調症患者を対象に本剤 0.25 mg, 1.0 ± 0.5 mg, 2.5 ± 0.5 mg, 5.0 ± 1.0 mg の有効性及び安全性をプラセボと比較し, 本剤の至適用量を検討した。なお, 分析感度を確保するための参照薬としてアリピプラゾール 15 ± 5 mg 群を設定した。

(1) 被験者の内訳及び有効性解析対象集団

被験者の内訳を表 2.7.3.6-18 に示した。

本試験では 459 例が無作為割付けされ, 全例に試験薬が投与された。このうち, 268 例(58.4%) は試験を完了し, 126 例(27.5%) は試験を中止し, 残りの 65 例(14.2%) は本試験の Week 4 から Non-responder を対象とした非盲検下投与に移行した。

有効性解析対象集団は 454 例であり, その内訳は, 0.25 mg 群 41 例, 1.0 ± 0.5 mg 群 88 例, 2.5 ± 0.5 mg 群 90 例, 5.0 ± 1.0 mg 群 92 例, アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群 50 例及びプラセボ群 93 例であった。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

無作為割付けされた被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.6-34, 表 2.7.3.6-35 及び表 2.7.3.6-36 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は, 各投与群で同様であった。無作為割付けされた被験者の多くが男性(62.5%), 白人(62.5%) 及び非ヒスパニック系及び非ラテン系(94.8%) であった。全体で, 年齢(平均値, 以下同様)は 39.1 歳, BMI は 26.0 kg/m² であった。登録時の精神医学的病歴は各投与群で同様であり, 全体で統合失調症の初発年齢は 26.3 歳, 今回のエピソードの罹病期間は 0.6 ヶ月であった。ベースライン時の原疾患の重症度は各投与群で同様であり, 全体で PANSS 総スコアは 97.5, CGI-S スコアは 4.9 であった。

(3) 有効性の結果

有効性の主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 又は中止時の変化量を表 2.7.3.2.4-1 及び表 2.7.3.2.4-2 に示した。

Week 6 又は中止時に PANSS 総スコアは, 本剤の可変用量群(1.0 ± 0.5 mg 群, 2.5 ± 0.5 mg 群, 5.0 ± 1.0 mg 群) もプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少が認められなかったが, プラセボ群よりも数値的に減少した。本試験では, プラセボ効果が大きく, アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群もプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少は認められなかったが, プラセボ群よりも数値的に減少した。

表 2.7.3.2.4-1 PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量 (LOCF) のブレクスピプラゾール可変用量 3 群とプラセボ群との比較 (331-07-203)

Efficacy Variable	Brexiprazole 1.0 ± 0.5 mg (N = 88)	Brexiprazole 2.5 ± 0.5 mg (N = 90)	Brexiprazole 5.0 ± 1.0 mg (N = 92)	Placebo (N = 93)
Baseline mean (SD)	96.33 (9.93)	98.59 (10.50)	97.76 (10.99)	97.62 (9.91)
LSM change at Week 6 ^a	-18.47	-15.22	-17.64	-13.77
Treatment Difference ^b (95% CI)	-4.70 (-10.2, 0.82)	-1.44 (-6.96, 4.07)	-3.86 (-9.32, 1.59)	-
p-value ^a	0.0949\0.2846 ^c	0.6066\0.6066 ^c	0.1646\0.3293 ^c	-

^a: ANCOVA-1 モデル (投与群及び施設を主効果とし、ベースライン値を共変量とする) により算出した。

^b: ブレクスピプラゾール群 - プラセボ群の調整済み平均変化量の差

^c: Hochberg の方法による調整 p 値

<資料番号 5.3.5.1-05 : Table 9.3-1>

表 2.7.3.2.4-2 PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量 (LOCF) のブレクスピプラゾール 0.25 mg 群及びアリピプラゾール 15 ± 5 mg 群とプラセボ群との比較 (331-07-203)

Efficacy variable	Brexiprazole 0.25 mg (N = 41)	Aripiprazole 15 ± 5 mg (N = 50)	Placebo (N = 93)
Baseline mean (SD)	97.07 (8.54)	97.12 (10.68)	97.62 (9.91)
LSM change at Week 6 ^a	-9.76	-18.02	-14.38
Treatment Difference ^b (95% CI)	4.62 (-2.89, 12.12)	-3.64 (-10.7, 3.38)	-
p-value ^a	0.2263	0.3074	-

^a: ANCOVA-2 モデル (投与群を主効果とし、ベースライン値を共変量とする) により算出した。

^b: ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群又はアリピプラゾール 15 ± 5 mg 群 - プラセボ群の調整済み平均変化量の差

<資料番号 5.3.5.1-05 : Table 9.3-2>

PANSS 陽性、陰性尺度スコア、CGI-S スコア、PSP スコアの Week 6 又は中止時の変化量は、いずれの可変用量群 (1.0 ± 0.5 mg 群, 2.5 ± 0.5 mg 群, 5.0 ± 1.0 mg 群) でも数値的にプラセボ群よりも大きかった。アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群も数値的にプラセボ群よりも大きかった (資料番号 5.3.5.1-05, Table 9-1 参照)。

2.7.3.2.5 可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験 (14644A : 資料番号 5.3.5.1-06)

海外で実施した 14644A 試験では、統合失調症患者を対象に本剤 2~4 mg の可変用量の有効性及び安全性をプラセボと比較した。

無作為割付けされた被験者は 468 例で、そのうち 464 例に治験薬が投与された。このうち、343 例 (73.9%) が治験を完了した。ブレクスピプラゾール群の完了例の割合は、プラセボ群より高かった。各投与群の中止例で最も多かった中止理由は、プラセボ群が効果不十分で 24 例 (14.9%)、ブレクスピプラゾール群が有害事象で 14 例 (9.3%) であった。

PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量（最小二乗平均値）は、ブレクスピプラゾール群で-20.0、プラセボ群で-15.9 であった。ブレクスピプラゾール群の PANSS 総スコアの減少はプラセボ群と比較し統計学的に有意ではなかったが、数値的に大きかった（最小二乗平均値の差 = -4.1, $p = 0.0560$, MMRM）。なお、分析感度を確認するためのクエチアピン群では、PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量（最小二乗平均値）が-24.0 であった（最小二乗平均値の差 = -8.0, $p = 0.0002$, MMRM）（資料番号 5.3.5.1-06, Panel 21 参照）。ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の比較についての感度分析の結果、LOCF 及び OC を用いた共分散分析では $p = 0.025$ 及び $p = 0.026$ であり、missing at random を仮定した多重補完法では $p = 0.0496$ であった（資料番号 5.3.5.1-06, Table 49, 50, 66 参照）。その他の感度分析では、 $p > 0.05$ であった（資料番号 5.3.5.1-06, Table 48, 57, 60 参照）。

ブレクスピプラゾール群の Week 6 における CGI-S スコアは、プラセボ群よりも改善した（最小二乗平均値の差 = -0.3, $p = 0.0142$, MMRM）（資料番号 5.3.5.1-06, Table 102 参照）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、主なプラセボ対照二重盲検試験である国内のプラセボ対照二重盲検試験(331-10-002)、海外のプラセボ対照二重盲検試験（331-10-230, 331-10-231）の結果を比較した。これら 3 試験の試験概要を表 2.7.3.6-2 に示した。

2.7.3.3.1 対象集団

2.7.3.3.1.1 選択・除外基準の比較

これら 3 試験の選択・除外基準は 2.7.3.1.2.1(2)に示したとおり、HbA_{1c} の基準値を除いて同様であった。各試験の選択・除外基準を表 2.7.3.6-3 に添付した。

各試験の対象は、年齢が 18 歳以上 65 歳未満（331-10-230 試験及び 331-10-231 試験では 65 歳以下）で、DSM-IV-TR に基づき統合失調症と診断された急性再発の患者であり、スクリーニング時及びベースライン時の BPRS 及び CGI-S の選択基準も同じであった。

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

各試験での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1-1 に示した。

男性の割合は、国内のプラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）で 47.5%（218/459 例）、海外のプラセボ対照二重盲検試験（331-10-230）で 62.8%（423/674 例）、海外のプラセボ対照二重盲検試験（331-10-231）で 63.1%（401/636 例）であった。年齢（平均値、以下同様）は、331-10-002 試験で 44.3 歳、331-10-230 試験で 38.4 歳、331-10-231 試験で 40.1 歳であった。人種で最も多かったのは、331-10-002 試験で日本人、331-10-230 試験及び 331-10-231 試験で白人であった。BMI は、331-10-002 試験で 23.20 kg/m²、331-10-230 試験で 26.7 kg/m²、331-10-231 試験で 26.8 kg/m² であった。統合失調症の初発年齢は、331-10-002 試験で 27.8 歳、331-10-230 試験で 25.6 歳、331-10-231 試験で 27.4 歳であった。治療期のベースライン時の PANSS 総スコアは、331-10-002 試験で 97.3、331-10-230 試験で 95、331-10-231 試験で 95.2 であった。治療期のベースライン時の CGI-S スコアは、331-10-002 試験で 4.7、331-10-230 試験及び 331-10-231 試験で 4.9 であった。

これら 3 試験の平均年齢は 38.4～44.3 歳，統合失調症の平均初発年齢は 25.6～27.8 歳であり，ベースライン時の PANSS 総スコアの平均値は 95～97.3，CGI-S スコアの平均値は 4.7 又は 4.9 であった。一方，性別は国内 331-10-002 試験では男女の割合は同程度で，海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験では男性が多く，BMI は国内 331-10-002 試験では海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験と比較し低かった。人種及び民族の分布は国内 331-10-002 試験と海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験で異なっていた。これら 3 試験の対象集団は，性別，BMI，人種，民族を除いて，大きな相違は認められなかった。

市販後にブレクスピプラゾールの投与が予想される国内の統合失調症患者は，10 歳代後半から 30 歳代に多く発症するとされている¹¹。これら 3 試験での統合失調症の初発年齢は，国内の統合失調症患者と大きく異ならなかった。

表 2.7.3.3.1-1 人口統計学的及び他の基準値の特性 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231)

	331-10-002 N=459	331-10-230 N=674	331-10-231 N=636
Age (yrs)			
n	459	674	636
Mean (SD)	44.3 (11.8)	38.4 (11.1)	40.1 (10.8)
Median	44.0	38	40
Min, Max	18, 64	18, 65	18, 65
Gender [n (%)]^a			
n	459	674	636
Male	218 (47.5)	423 (62.8)	401 (63.1)
Female	241 (52.5)	251 (37.2)	235 (36.9)
Race [n (%)]^a			
n	-	674	636
White	-	407 (60.4)	423 (66.5)
Black or African American	-	162 (24.0)	150 (23.6)
American Indian or Alaska Native	-	24 (3.6)	1 (0.2)
Asian	-	34 (5.0)	58 (9.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	-	-	2 (0.3)
Other	-	47 (7.0)	2 (0.3)
Ethnicity [n (%)]^a			
n	-	674	636
Hispanic or Latino	-	121 (18.0)	30 (4.7)
Not Hispanic or Latino	-	549 (81.5)	606 (95.3)
Unknown	-	4 (0.6)	-
Height (cm)			
n	459	674	636
Mean (SD)	162.95 (9.24)	170.5 (9.6)	171.5 (9.5)
Median	162.00	170	171
Min, Max	130.0, 187.6	143, 198	145, 200
Weight (kg)			
n	459	674	636
Mean (SD)	61.77 (13.26)	77.7 (19.5)	79.1 (18.8)
Median	61.20	74.2	77
Min, Max	31.9, 127.2	37.3, 170.6	44, 170.4
Body Mass Index (kg/m²)			
n	459	674	636
Mean (SD)	23.20 (4.27)	26.7 (6.1)	26.8 (5.8)
Median	22.60	25.8	26.1
Min, Max	12.7, 39.7	15.9, 51.5	16.4, 56.1
Age of first diagnosis (yrs)			
n	459	674	636
Mean (SD)	27.8 (10.5)	25.6 (8.1)	27.4 (9.2)
Median	25.0	24	25
Min, Max	12, 62	8, 55	4, 58
Duration of current episode (weeks)			
n	459	674	636
Mean (SD)	3.34 (5.93)	2.5 (2.7)	2.6 (2.2)
Median	1.70	1.7	2
Min, Max	0.1, 89.0	0, 24.7	0, 21.6

^a: 割合は無作為割付けされた被験者の例数に基づく。

331-10-002 試験は日本人を対象に実施した。

表 2.7.3.3.1-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（331-10-002, 331-10-230, 331-10-231）（続き）

	331-10-002 N=459	331-10-230 N=674	331-10-231 N=636
PANSS Total Score			
n	459	669	634
Mean (SD)	97.3 (18.8)	95 (12.8)	95.2 (12.4)
Median	96.0	94	95
Min, Max	53, 180	63, 146	46, 156
PANSS Positive Subscale Score			
n	459	669	634
Mean (SD)	23.7 (5.4)	24.9 (4.4)	25.2 (4.2)
Median	23.0	25	25
Min, Max	11, 44	12, 38	13, 38
PANSS Negative Subscale Score			
n	459	669	634
Mean (SD)	24.9 (6.7)	23.9 (5.2)	23.2 (4.6)
Median	24.0	24	23
Min, Max	8, 47	10, 44	8, 39
CGI-S Score			
n	459	674	636
Mean (SD)	4.7 (0.8)	4.9 (0.6)	4.9 (0.6)
Median	5.0	5	5
Min, Max	4, 7	4, 6	4, 6
PSP Score			
n	-	653	631
Mean (SD)	-	44.3 (11.0)	45.1 (10.2)
Median	-	44	45
Min, Max	-	21, 75	21, 80
BPRS Total Score			
n	459	674	636
Mean (SD)	56.9 (11.0)	55.1 (8.0)	55.7 (7.7)
Median	55.0	54	55
Min, Max	40, 107	40, 86	40, 91

<資料番号 5.3.5.3-04 : CTD 1.1-1, CTD 1.1-2, CTD 1.1-3, 資料番号 5.3.5.1-02 : Table 11.2-1, Table 11.2.1-1, Table 11.2.2-1, 資料番号 5.3.5.1-03 : Table 11.2-1, Table 11.2.1-1, Table 11.2.2-1 より作成>

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の検討

2.7.3.3.2.1 海外臨床試験成績との比較

(1) 診断基準及びガイドラインで推奨される治療方法

主なプラセボ対照二重盲検試験（331-10-002, 331-10-230, 331-10-231）では、統合失調症の診断基準として、試験開始時に汎用されていた DSM-IV-TR¹²を用いて試験を実施したことより、診断基準に試験間の差はなかったと考えられる。治療方法としては、国内外いずれのガイドライン^{2,3,5,13,14,15,16}でも統合失調症の治療は薬物療法が中心であり、非定型抗精神病薬が主に推奨されている。

よって、国内外の診断基準及びガイドラインで推奨される治療方法に大きな差異はないと考えられた。

(2) 薬物動態

国内反復投与試験（331-10-001）の本剤の薬物動態と海外反復投与試験 4 試験の統合解析結果を比較した結果、本剤の薬物動態は日本人と外国人で類似していた（2.7.2.3.6.2 参照）。

(3) 被験者背景

主なプラセボ対照二重盲検試験（331-10-002, 331-10-230, 331-10-231）では、同様の選択・除外基準を設定した（2.7.3.1.2.1(2), 表 2.7.3.6-3 参照）。

各試験の被験者背景（性別、年齢、人種、民族、BMI、統合失調症の初発年齢、ベースライン時の PANSS 総スコア及び CGI-S スコア）を比較した（2.7.3.3.1.2 参照）。これら 3 試験では、性別、人種、民族、BMI を除いて、大きな相違は認められなかった。性別、人種、BMI は部分集団の有効性結果の比較（2.7.3.3.3 参照）より、有効性に顕著な影響を与える因子ではないと考えられた。

(4) まとめ

国内外の統合失調症に対する診断基準及びガイドラインで推奨される治療方法といった外因性要因、国内外の臨床試験における薬物動態、被験者背景といった内因性要因に大きな差異がなく、国内外の有効性成績を比較することは可能であると考えた。

2.7.3.3.2.2 精神症状の評価

(1) PANSS 総スコア

主なプラセボ対照二重盲検試験（331-10-002, 331-10-230, 331-10-231）の PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量を表 2.7.3.3.2-1 に示した。

いずれの試験でも、2 mg 群及び 4 mg 群の平均効果は、プラセボ群と比較して、有意な差が認められたことから、2 mg 群とプラセボ群、4 mg 群とプラセボ群を比較した。

国内 331-10-002 試験の 2 mg 群はプラセボ群に対する有意な差が認められ（最小二乗平均値の差 = -7.32, $p = 0.0124$, MMRM）、4 mg 群の PANSS 総スコアはプラセボ群より数値的に減少した（最小二乗平均値の差 = -3.86, $p = 0.1959$, MMRM）。

海外 331-10-230 試験の 4 mg 群はプラセボ群に対する有意な差が認められ（最小二乗平均値の差 = -6.47, $p = 0.0022$, MMRM）、2 mg 群の PANSS 総スコアはプラセボ群より数値的に減少した（最小二乗平均値の差 = -3.08, $p = 0.1448$, MMRM）。

海外 331-10-231 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群はプラセボ群に対する有意な差が認められた（2 mg 群の最小二乗平均値の差 = -8.72, $p < 0.0001$, 4 mg 群の最小二乗平均値の差 = -7.64, $p = 0.0006$, MMRM）。

表 2.7.3.3.2-1 PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量 (OC)
(331-10-002, 331-10-230, 331-10-231)

Trial Treatment Group	N	Baseline	Change from Baseline	Treatment Difference Versus Placebo		
		Mean (SD)	LS Mean (SE) ^a	LSMD ^{a,b}	95% CI ^a	P-value ^{a,c}
331-10-002						
Brexpiprazole 1 mg	112	99.26 (20.64)	-8.26 (2.10)	-0.63	(-6.50, 5.24)	0.8330
Brexpiprazole 2 mg	113	96.55 (19.20)	-14.95 (2.00)	-7.32	(-13.04, -1.59)	0.0124
Brexpiprazole 4 mg	109	96.39 (15.73)	-11.49 (2.10)	-3.86	(-9.71, 2.00)	0.1959
Average Effect (2 mg & 4 mg)	-	-	-	-5.59	(-10.62, -0.55)	0.0298
Placebo	113	97.19 (19.27)	-7.63 (2.11)	-	-	-
331-10-230						
Brexpiprazole 1 mg	117	93.17 (12.74)	-16.90 (1.86)	-3.37	(-8.06, 1.32)	0.1588
Brexpiprazole 2 mg	179	96.30 (12.91)	-16.61 (1.49)	-3.08	(-7.23, 1.07)	0.1448
Brexpiprazole 4 mg	181	94.99 (12.38)	-20.00 (1.48)	-6.47	(-10.6, -2.35)	0.0022
Average Effect (2 mg & 4 mg)	-	-	-	-4.78	(-8.37, -1.18)	0.0093
Placebo	180	94.63 (12.84)	-13.53 (1.52)	-	-	-
331-10-231						
Brexpiprazole 0.25 mg	87	93.61 (11.53)	-14.90 (2.23)	-2.89	(-8.27, 2.49)	0.2910
Brexpiprazole 2 mg	180	95.85 (13.75)	-20.73 (1.55)	-8.72	(-13.1, -4.37)	<0.0001
Brexpiprazole 4 mg	178	94.70 (12.06)	-19.65 (1.54)	-7.64	(-12.0, -3.30)	0.0006
Average Effect (2 mg & 4 mg)	-	-	-	-8.18	(-12.0, -4.40)	<0.0001
Placebo	178	95.69 (11.46)	-12.01 (1.60)	-	-	-

^a: 固定効果を施設、投与群、時期及び投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし、分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した (331-10-002 試験は固定効果の因子に施設を含まないモデルで解析した)。

^b: ブレクスピプラゾール群のプラセボ群に対する最小二乗平均値の差

^c: 多重性の調整方法: 2 mg 群及び 4 mg 群の平均効果とプラセボ群を有意水準 0.05 で比較し、このグローバル検定が有意だった場合のみ、2 mg 群とプラセボ群、4 mg 群とプラセボ群をそれぞれ有意水準 0.05 で比較した。

<資料番号 5.3.5.1-01: 表 11.4.1.1.1-1, Table 14.1.1.2-4, 資料番号 5.3.5.3-01: Table 3.2.1-1 より作成>

主なプラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231) の PANSS 総スコアのベースラインから各時期の変化量を、表 2.7.3.6-37, 図 2.7.3.2.1-1, 表 2.7.3.6-38, 図 2.7.3.2.1-2, 表 2.7.3.6-39, 図 2.7.3.2.1-3 に示した。

時期別の PANSS 総スコアにおいて、国内 331-10-002 試験では 2 mg 群で Week 3 以降 Week 6 まで、4 mg 群で Week 4 にプラセボ群と比較して改善を示した ($p < 0.05$, MMRM)。

海外 331-10-230 試験では 4 mg 群で Week 1 及び Week 3 以降 Week 6 までプラセボ群と比較して改善を示し ($p < 0.05$, MMRM), 海外 331-10-231 試験では 2 mg 群で Week 1 以降、4 mg 群で Week 2 以降それぞれ Week 6 までプラセボ群と比較して改善を示した ($p < 0.05$, MMRM)。

いずれの試験も 2 mg 群及び 4 mg 群の PANSS 総スコアは、いずれの時期においてもプラセボ群と比較し数値的に減少した。

(2) PANSS 陽性尺度スコア

主なプラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231) の PANSS 陽性尺度スコアのベースラインから Week 6 の変化量を表 2.7.3.3.2-2 に示した。

PANSS 陽性尺度スコアは、国内 331-10-002 試験の 2 mg 群でプラセボ群より数値的に減少し、

4 mg 群はプラセボ群との最小二乗平均値の差が 0.54 であった。

海外 331-10-230 試験の 4 mg 群, 331-10-231 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群よりも改善し ($p < 0.05$, MMRM), 海外 331-10-230 試験の 2 mg 群でプラセボ群より数値的に減少した。

表 2.7.3.3.2-2 PANSS 陽性尺度スコアのベースラインから Week 6 の変化量(OC)
(331-10-002, 331-10-230, 331-10-231)

Trial	Treatment Group	Baseline		Change from Baseline	Treatment Difference Versus Placebo		
		N	Mean (SD)	LS Mean (SE) ^a	LSMD ^{a,b}	95% CI ^a	P-value ^a
331-10-002							
	Brexpiprazole 1 mg	112	23.97 (5.45)	-2.22 (0.64)	1.47	(-0.31, 3.26)	0.1047
	Brexpiprazole 2 mg	113	23.55 (5.56)	-4.32 (0.61)	-0.62	(-2.37, 1.12)	0.4814
	Brexpiprazole 4 mg	109	23.44 (5.16)	-3.15 (0.64)	0.54	(-1.24, 2.32)	0.5506
	Placebo	113	23.76 (5.45)	-3.69 (0.64)	-	-	-
331-10-230							
	Brexpiprazole 1 mg	117	25.04 (4.28)	-5.63 (0.62)	-0.68	(-2.26, 0.89)	0.3938
	Brexpiprazole 2 mg	179	24.90 (4.27)	-5.42 (0.50)	-0.47	(-1.86, 0.93)	0.5101
	Brexpiprazole 4 mg	181	24.87 (4.43)	-6.65 (0.50)	-1.70	(-3.08, -0.31)	0.0166
	Placebo	180	24.96 (4.58)	-4.95 (0.51)	-	-	-
331-10-231							
	Brexpiprazole 0.25 mg	87	24.95 (3.54)	-5.46 (0.74)	-1.11	(-2.90, 0.68)	0.2227
	Brexpiprazole 2 mg	180	25.58 (4.40)	-6.57 (0.52)	-2.22	(-3.67, -0.77)	0.0029
	Brexpiprazole 4 mg	178	24.92 (4.39)	-6.78 (0.51)	-2.44	(-3.88, -0.99)	0.0010
	Placebo	178	25.19 (4.16)	-4.35 (0.54)	-	-	-

^a: 固定効果を施設, 投与群, 時期及び投与群と時期の交互作用, 共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし, 分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した (331-10-002 試験は固定効果の因子に施設を含まないモデルで解析した)。

^b: ブレクスピプラゾール群のプラセボ群に対する最小二乗平均値の差

<資料番号 5.3.5.1-01: 表 11.4.1.2.3-1, Table 14.1.1.2-19, 資料番号 5.3.5.3-01: Table 3.2.3.2-1 より作成>

(3) PANSS 陰性尺度スコア

主なプラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231) の PANSS 陰性尺度スコアのベースラインから Week 6 の変化量を表 2.7.3.3.2-3 に示した。

PANSS 陰性尺度スコアは, 国内 331-10-002 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群よりも改善した (2 mg 群: $p = 0.0028$, 4 mg 群: $p = 0.0087$, MMRM)。

海外 331-10-230 試験の 4 mg 群, 海外 331-10-231 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群よりも改善し ($p < 0.05$, MMRM), 海外 331-10-230 試験の 2 mg 群でプラセボ群より数値的に減少した。

表 2.7.3.3.2-3 PANSS 陰性尺度スコアのベースラインから Week 6 の変化量 (OC)
(331-10-002, 331-10-230, 331-10-231)

Trial	Baseline		Change from Baseline	Treatment Difference Versus Placebo			
	Treatment Group	N	Mean (SD)	LS Mean (SE) ^a	LSMD ^{a,b}	95% CI ^a	P-value ^a
331-10-002							
Brexpiprazole 1 mg	112	25.63 (7.35)	-2.34 (0.55)	-1.14	(-2.67, 0.39)	0.1426	
Brexpiprazole 2 mg	113	24.75 (6.86)	-3.48 (0.52)	-2.28	(-3.77, -0.79)	0.0028	
Brexpiprazole 4 mg	109	24.69 (5.92)	-3.24 (0.55)	-2.04	(-3.57, -0.52)	0.0087	
Placebo	113	24.88 (6.37)	-1.20 (0.55)	-	-	-	
331-10-230							
Brexpiprazole 1 mg	117	23.14 (5.39)	-2.92 (0.48)	-0.78	(-1.98, 0.42)	0.2004	
Brexpiprazole 2 mg	179	24.18 (5.22)	-2.91 (0.38)	-0.77	(-1.83, 0.29)	0.1547	
Brexpiprazole 4 mg	181	23.87 (5.00)	-3.36 (0.38)	-1.22	(-2.28, -0.17)	0.0231	
Placebo	180	23.96 (5.32)	-2.14 (0.39)	-	-	-	
331-10-231							
Brexpiprazole 0.25 mg	87	22.74 (4.50)	-3.31 (0.53)	-1.07	(-2.33, 0.20)	0.0996	
Brexpiprazole 2 mg	180	23.22 (4.66)	-4.02 (0.36)	-1.78	(-2.81, -0.76)	0.0007	
Brexpiprazole 4 mg	178	23.24 (4.67)	-3.65 (0.36)	-1.41	(-2.44, -0.39)	0.0069	
Placebo	178	23.39 (4.40)	-2.24 (0.38)	-	-	-	

^a: 固定効果を施設、投与群、時期及び投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし、分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した (331-10-002 試験は固定効果の因子に施設を含まないモデルで解析した)。

^b: ブレクスピプラゾール群のプラセボ群に対する最小二乗平均値の差

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 11.4.1.2.4-1, Table 14.1.1.2-23, 資料番号 5.3.5.3-01 : Table 3.2.3.3-1 より作成>

(4) PEC スコア

主なプラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231) の PEC スコアのベースラインから Week 6 の変化量を表 2.7.3.3.2-4 に示した。

PEC スコアは、国内 331-10-002 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群より数値的に減少した。

海外 331-10-230 試験の 4 mg 群、海外 331-10-231 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群よりも改善し ($p < 0.05$, MMRM), 海外 331-10-230 試験の 2 mg 群でプラセボ群より数値的に減少した。

表 2.7.3.3.2-4 PEC スコアのベースラインから Week 6 の変化量 (OC)
(331-10-002, 331-10-230, 331-10-231)

Trial	Baseline		Change from Baseline	Treatment Difference Versus Placebo			
	Treatment Group	N	Mean (SD)	LS Mean (SE) ^a	LSMD ^{a,b}	95% CI ^a	P-value ^a
331-10-002							
Brexpiprazole 1 mg	112	13.55 (4.52)	-0.72 (0.41)	0.42	(-0.71, 1.55)	0.4664	
Brexpiprazole 2 mg	113	13.22 (4.33)	-2.08 (0.39)	-0.94	(-2.05, 0.16)	0.0946	
Brexpiprazole 4 mg	109	12.91 (3.74)	-1.58 (0.41)	-0.44	(-1.58, 0.69)	0.4432	
Placebo	113	13.27 (4.82)	-1.14 (0.41)	-	-	-	
331-10-230							
Brexpiprazole 1 mg	117	11.95 (3.47)	-1.94 (0.41)	-0.48	(-1.51, 0.56)	0.3646	
Brexpiprazole 2 mg	179	12.25 (3.38)	-1.90 (0.33)	-0.43	(-1.34, 0.48)	0.3559	
Brexpiprazole 4 mg	181	12.62 (3.69)	-2.86 (0.33)	-1.39	(-2.30, -0.48)	0.0029	
Placebo	180	12.23 (3.82)	-1.47 (0.34)	-	-	-	
331-10-231							
Brexpiprazole 0.25 mg	87	12.70 (3.81)	-1.99 (0.49)	-0.34	(-1.53, 0.85)	0.5706	
Brexpiprazole 2 mg	180	13.36 (4.08)	-2.87 (0.34)	-1.22	(-2.19, -0.26)	0.0131	
Brexpiprazole 4 mg	178	13.12 (3.64)	-2.75 (0.34)	-1.10	(-2.06, -0.14)	0.0246	
Placebo	178	13.04 (3.67)	-1.64 (0.36)	-	-	-	

^a: 固定効果を施設、投与群、時期及び投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし、分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した (331-10-002 試験は固定効果の因子に施設を含まないモデルで解析した)。

^b: ブレクスピプラゾール群のプラセボ群に対する最小二乗平均値の差

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 11.4.1.2.6-1, Table 14.1.1.2-31, 資料番号 5.3.5.3-01 : Table 3.2.3.7-1 より作成>

(5) PANSS Marder Factor スコア

主なプラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231) の PANSS Marder Factor スコアのベースラインから Week 6 の変化量を表 2.7.3.6-42, 表 2.7.3.6-43, 表 2.7.3.6-44, 表 2.7.3.6-45 及び表 2.7.3.6-46 に示した。

国内 331-10-002 試験では、2 mg 群及び 4 mg 群の陰性症状、2 mg 群の思考解体の各スコアがプラセボ群よりも改善した ($p < 0.05$, MMRM)。海外 331-10-230 試験では、2 mg 群及び 4 mg 群の不安/抑うつ、4 mg 群の陰性症状、思考解体、制御されない敵意/興奮の各スコアがプラセボ群よりも改善した ($p < 0.05$, MMRM)。海外 331-10-231 試験では、2 mg 群及び 4 mg 群の陽性症状、陰性症状、思考解体、制御されない敵意/興奮の各スコアがプラセボ群よりも改善した ($p < 0.05$, MMRM)。

2.7.3.3.2.3 医師の印象に基づく評価

(1) CGI-S

主なプラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231) の CGI-S スコアのベースラインから Week 6 の変化量を表 2.7.3.3.2-5 に示した。

CGI-S スコアは、国内 331-10-002 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群より数値的に減少した。

海外 331-10-230 試験の 4 mg 群, 海外 331-10-231 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群よりも改善し ($p < 0.05$, MMRM), 海外 331-10-230 試験の 2 mg 群でプラセボ群より数値的に減少した。

表 2.7.3.3.2-5 CGI-S スコアのベースラインから Week 6 の変化量 (OC)
(331-10-002, 331-10-230, 331-10-231)

Trial	Treatment Group	N	Baseline	Change from Baseline	Treatment Difference Versus Placebo		
			Mean (SD)	LS Mean (SE) ^a	LSMD ^{a,b}	95% CI ^a	P-value ^a
331-10-002							
	Brexpiprazole 1 mg	112	4.69 (0.76)	-0.52 (0.11)	0.04	(-0.27, 0.36)	0.7770
	Brexpiprazole 2 mg	113	4.80 (0.78)	-0.85 (0.11)	-0.28	(-0.58, 0.03)	0.0727
	Brexpiprazole 4 mg	109	4.71 (0.75)	-0.62 (0.11)	-0.05	(-0.37, 0.26)	0.7316
	Average Effect (2 mg & 4 mg)	-	-	-	-	-	-
	Placebo	113	4.73 (0.71)	-0.57 (0.11)	-	-	-
331-10-230							
	Brexpiprazole 1 mg	120	4.85 (0.66)	-0.91 (0.11)	-0.10	(-0.37, 0.16)	0.4449
	Brexpiprazole 2 mg	180	4.96 (0.65)	-0.99 (0.09)	-0.19	(-0.42, 0.05)	0.1269
	Brexpiprazole 4 mg	183	4.85 (0.64)	-1.19 (0.08)	-0.38	(-0.62, -0.15)	0.0015
	Average Effect (2 mg & 4 mg)	-	-	-	-0.28	(-0.49, -0.08)	0.0069
	Placebo	181	4.87 (0.61)	-0.81 (0.09)	-	-	-
331-10-231							
	Brexpiprazole 0.25 mg	89	4.85 (0.58)	-0.85 (0.12)	-0.03	(-0.31, 0.26)	0.8491
	Brexpiprazole 2 mg	181	4.90 (0.64)	-1.15 (0.08)	-0.33	(-0.56, -0.10)	0.0056
	Brexpiprazole 4 mg	178	4.81 (0.64)	-1.20 (0.08)	-0.38	(-0.61, -0.15)	0.0012
	Average Effect (2 mg & 4 mg)	-	-	-	-0.36	(-0.56, -0.15)	0.0006
	Placebo	181	4.84 (0.66)	-0.82 (0.09)	-	-	-

^a: 固定効果を投与群, 施設, 時期, 投与群と時期の交互作用, 共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし, 分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した (331-10-002 試験は固定効果の因子に施設を含まないモデルで解析した)。

^b: ブレクスピプラゾール群のプラセボ群に対する最小二乗平均値の差

多重性の調整方法: 2 mg 群及び 4 mg 群の平均効果とプラセボ群を有意水準 0.05 で比較し, このグローバル検定が有意だった場合のみ, 2 mg 群とプラセボ群, 4 mg 群とプラセボ群をそれぞれ有意水準 0.05 で比較した。

<資料番号 5.3.5.1-01: 表 11.4.1.2.1-1, Table 14.1.1.2-12, 資料番号 5.3.5.3-01: Table 3.2.2-1 より作成>

(2) CGI-I

主なプラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231) の Week 6 での CGI-I スコアを表 2.7.3.3.2-6 に示した。

CGI-I スコアは, 国内 331-10-002 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群より数値的に減少した。

海外 331-10-230 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群, 海外 331-10-231 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群よりも改善した ($p < 0.05$, CMH 検定)。

表 2.7.3.3.2-6 Week 6 での CGI-I スコア (LOCF) (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231)

Trial	Value				Treatment Difference Versus Placebo Mean		
	Treatment Group	N	Mean (SD)	Median (Min, Max)	Difference ^a	95% CI ^a	P-value ^a
331-10-002							
Brexpiprazole 1 mg	112	3.90 (1.32)	4.00 (2.00, 7.00)	0.07	(-0.30, 0.44)	0.8003	
Brexpiprazole 2 mg	113	3.49 (1.30)	3.00 (1.00, 6.00)	-0.35	(-0.71, 0.02)	0.0884	
Brexpiprazole 4 mg	109	3.78 (1.33)	4.00 (1.00, 7.00)	-0.05	(-0.43, 0.32)	0.7891	
Placebo	113	3.83 (1.49)	4.00 (1.00, 7.00)	-	-	-	
331-10-230							
Brexpiprazole 1 mg	120	3.20 (1.45)	3 (1, 7)	-0.24	(-0.56, 0.08)	0.1358	
Brexpiprazole 2 mg	180	3.17 (1.34)	3 (1, 7)	-0.30	(-0.60, -0.01)	0.0422	
Brexpiprazole 4 mg	183	2.95 (1.33)	3 (1, 7)	-0.49	(-0.78, -0.20)	0.0009	
Placebo	181	3.48 (1.46)	3 (1, 7)	-	-	-	
331-10-231							
Brexpiprazole 0.25 mg	89	3.37 (1.46)	3 (1, 7)	-0.14	(-0.50, 0.22)	0.4505	
Brexpiprazole 2 mg	181	2.94 (1.34)	3 (1, 7)	-0.54	(-0.82, -0.26)	0.0002	
Brexpiprazole 4 mg	178	2.94 (1.29)	3 (1, 6)	-0.50	(-0.77, -0.22)	0.0004	
Placebo	181	3.48 (1.47)	3 (1, 7)	-	-	-	

^a : 331-10-002 試験 : Wilcoxon rank sum test を用いて算出した。

331-10-230 及び 331-10-231 試験 : 施設で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (row mean scores differ) を用いて算出した。

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 11.4.1.2.2-1, Table 14.1.1.2-16, 資料番号 5.3.5.3-01 : Table 3.2.3.4-1 より作成>

2.7.3.3.2.4 Week 6 での反応率

主なプラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231) の Week 6 での反応率を表 2.7.3.6-47 に示した。Week 6 での反応率は、Week 6 に、ベースラインから PANSS 総スコアが 30%以上減少、又は CGI-I スコアが 1 (著明改善) 又は 2 (中等度改善) の被験者の割合と定義した。

Week 6 での反応率において、国内 331-10-002 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群はプラセボ群より数値的に高かった。

海外 331-10-230 試験の 4 mg 群、海外 331-10-231 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群はプラセボ群よりも高く (p < 0.05, CMH 検定)、海外 331-10-230 試験の 2 mg 群はプラセボ群より数値的に高かった。

2.7.3.3.2.5 社会的機能に関する評価 (PSP)

海外の主なプラセボ対照二重盲検試験 (331-10-230, 331-10-231) の PSP スコアのベースラインから Week 6 の変化量を表 2.7.3.6-48 に示した。

Week 6 での PSP スコアにおいて、海外 331-10-230 試験の 4 mg 群、331-10-231 試験の 2 mg 群はプラセボ群よりも改善し (p < 0.05, MMRM)、海外 331-10-230 試験の 2 mg 群、331-10-231 試験の 4 mg 群はプラセボ群より数値的に増加した。海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験の PSP スコアのベースラインから Week 6 の変化量(最小二乗平均値)は、2 mg 群で 10.52 及び 13.15、

4 mg 群で 13.11 及び 12.72 といずれも試験間で同程度であり、プラセボ群の 8.52 及び 10.26 に比べ PSP スコアの増加を示した。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

主なプラセボ対照二重盲検試験（331-10-002, 331-10-230, 331-10-231）において、主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量を部分集団で解析し、2 mg 群及び 4 mg 群の有効性に影響を及ぼす因子を検討した。

2.7.3.3.3.1 事前に計画した部分集団の解析結果

(1) 国内プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）

国内 331-10-002 試験では、PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量を年齢（18 歳以上 55 歳未満, 55 歳以上）、性別、BMI（25 kg/m² 未満, 25 kg/m² 以上）、ベースライン時の PANSS 総スコア（80 未満, 80 以上 100 未満, 100 以上 120 未満, 120 以上）、治療期のベンゾジアゼピン類（ロラゼパム, ジアゼパム）併用の有無、治療期の非ベンゾジアゼピン系睡眠補助薬（ゾルピデム, ゾピクロン, エスゾピクロン）併用の有無で層別解析し、その結果を表 2.7.3.6-49 に示した。

(a) 年齢

2 mg 群及び 4 mg 群で PANSS 総スコアの変化量のプラセボ群との差が小さい（-1 以上）因子は、55 歳以上の 4 mg 群のみであったが、その群間差は 2 未満であった。

(b) 性別

2 mg 群及び 4 mg 群で PANSS 総スコアの変化量のプラセボ群との差が小さい（-1 以上）因子は認められなかった。

(c) BMI

2 mg 群及び 4 mg 群で PANSS 総スコアの変化量のプラセボ群との差が小さい（-1 以上）因子は認められなかった。

(d) ベースライン時の PANSS 総スコア

ベースライン時の PANSS 総スコアが 120 以上の集団は被験者数が 10 例以下と少なく、有効性に影響を及ぼす因子を検討するには限界があった。120 以上の集団を除いて、2 mg 群及び 4 mg 群で PANSS 総スコアの変化量のプラセボ群との差が小さい（-1 以上）因子は、4 mg 群の 80 以上 100 未満の集団のみであったが、その群間差は 2 未満であった。

(e) ベンゾジアゼピン併用の有無

2 mg 群及び 4 mg 群で PANSS 総スコアの変化量のプラセボ群との差が小さい（-1 以上）因子は認められなかった。

(f) 非ベンゾジアゼピン併用の有無

2 mg 群及び4 mg 群で PANSS 総スコアの変化量のプラセボ群との差が小さい (-1 以上) 因子は認められなかった。

(g) まとめ

被験者数が少ない部分集団を除いて、本項で検討した因子 (年齢, 性別, BMI, ベースライン時の PANSS 総スコア, 治療期のベンゾジアゼピン類併用の有無, 治療期の非ベンゾジアゼピン系睡眠補助薬併用の有無) は 2 mg 群及び4 mg 群の有効性に顕著な影響を及ぼさないと考えられた。

(2) 海外プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-230, 331-10-231)

海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験では, PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量を年齢 (55 歳未満, 55 歳以上), 性別, 人種 (白人, 白人以外), 地域 (アジア, 欧州, 北米等) で層別解析し, その結果を表 2.7.3.6-50, 表 2.7.3.6-51, 表 2.7.3.6-52 及び表 2.7.3.6-53 に示した。

(a) 年齢 (55 歳未満, 55 歳以上)

2 mg 群及び4 mg 群で PANSS 総スコアの変化量のプラセボ群との差が小さい (-1 以上) 因子は, 331-10-231 試験における 55 歳以上の 2 mg 群のみであったが, 331-10-230 試験では同様の傾向が認められなかった。

(b) 性別

2 mg 群及び4 mg 群で PANSS 総スコアの変化量のプラセボ群との差が小さい (-1 以上) 因子は, 331-10-230 試験及び 331-10-231 試験で認められなかった。

(c) 人種 (白人, 白人以外)

2 mg 群及び4 mg 群で PANSS 総スコアの変化量のプラセボ群との差が小さい (-1 以上) 因子は, 331-10-230 試験における白人の 2 mg 群のみであったが, 331-10-231 試験では同様の傾向が認められなかった。

(d) 地域 (アジア, 欧州, 北米等)

2 mg 群及び4 mg 群で PANSS 総スコアの変化量のプラセボ群との差が小さい (-1 以上) 因子は, 331-10-230 試験及び 331-10-231 試験で認められなかった。

(e) まとめ

331-10-231 試験の年齢では 55 歳以上の 2 mg 群, 331-10-230 試験の人種では白人の 2 mg 群で PANSS 総スコアの変化量のプラセボ群との差が小さい傾向が認められたが, それぞれ他方の試験では同様の傾向は認められなかったことより, 有効性に顕著な影響を与える因子とは考えられなかった。その他は, いずれの部分集団でもプラセボ群より 2 mg 群及び4 mg 群で PANSS 総ス

コアの減少が大きく、有効性に顕著な影響を与える因子は認められなかった。

2.7.3.3.2 有効性に影響を与える因子の検討（追加解析）

(1) 経緯

国内 331-10-002 試験では 4 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示されなかったことから、以下の検討を行った。

一般に、用量の増加に伴い効果が減弱する要因の 1 つとして、高用量で安全性に問題があり投与を中止し、十分な期間、薬剤が投与されなかったために有効性が発揮できなかったことが考えられる。しかし、国内 331-10-002 試験の 4 mg 群の Week 2, Week 3 までの中止率は、他の投与群と比較して大きな違いはなかった（資料番号 5.3.5.1-01, Table 14.1.1.1-2 参照）。また、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、副作用の発現割合も他の投与群と比較して大きな違いはなく、4 mg 群の安全性に問題があるために有効性が減弱したとは考えられなかった（資料番号 5.3.5.1-01, Table 14.1.1.3-4 参照）。また、前項に記載したとおり、年齢、性別などの部分集団別の解析では有効性に顕著な影響を与える因子は認められなかった。そこで、前項で検討した因子以外に有効性に影響を与えた因子が存在すると考えた。

今回の再発エピソードの症状改善、又は症状コントロールのために抗精神病薬が高用量投与されていた被験者は、抗精神病薬が複数投与されていることが多かった。これら多剤大量投与例ではウォッシュアウトの影響を受けやすいこと、多剤大量投与となった原因によって減量後の経過が異なることなど、薬効評価の妨げとなる様々な要因が混在し、一貫した結論を導くのが難しく薬効評価に適さない集団と考えられる。

本剤の国内 331-10-002 試験は先行する海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験と結果を比較するため、これらの試験と同じ選択・除外基準で実施した。海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験では前治療抗精神病薬の多剤大量投与例の具体的な数値基準を除外基準として設定しなかった。試験実施の結果、海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験では多剤大量投与例がほとんど存在しなかったのに対し（資料番号 5.3.5.3-04, CTD 9.1-4 参照）、国内 331-10-002 試験では多剤大量投与例が一部組み入れられていた。前治療抗精神病薬の数及び投与量について検討した結果、抗精神病薬の多剤大量投与を受けていた被験者が 4 mg 群で 12 例（11.0%）と他の投与群に比べて多く存在することが判明した（資料番号 5.3.5.3-04, CTD 9.1-3 参照）。そこで、多剤大量投与に関する部分集団解析を行い、本剤の有効性に影響を与えたかどうか検討した。

(2) 多剤大量投与例の部分集団解析

抗精神病薬の多剤大量投与を受けていた被験者（多剤大量投与例）を、統合失調症薬物治療ガイドライン¹⁷及び治療抵抗性統合失調症の定義¹⁸を参考に設定した以下のいずれかの基準を満たす被験者と定義した。

- 同意取得 30 日前から入院日前日までの期間において、3 種類以上の抗精神病薬を投与され、2 種類以上の抗精神病薬をそれぞれ CP 換算で 600 mg/日以上投与されていた被験者
- 同意取得 30 日前から入院日前日までの期間において、3 種類以上の抗精神病薬を投与され、平均 CP 換算 1000 mg/日以上^{19,20}の高用量の抗精神病薬が投与されていた被験者

国内 331-10-002 試験の結果を表 2.7.3.3.3-1 に示した。非多剤大量投与例では、プラセボ群と比較し 2 mg 群及び 4 mg 群共に PANSS 総スコアの減少が認められ (2 mg 群：最小二乗平均値の差 = -7.72, p = 0.0092, 4 mg 群：最小二乗平均値の差 = -6.21, p = 0.0431, MMRM) , 本剤 4 mg/日の有効性が示唆された。

海外 331-10-230 試験で定義に合致する被験者はいなかった。海外 331-10-231 試験で定義に合致する被験者は、4 mg 群で 4 例 (2.2%) , プラセボ群で 2 例 (1.1%) であった。

国内 331-10-002 試験, 海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験の非多剤大量投与例における PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量を表 2.7.3.3.3-2 に示した。主たる解析で 4 mg 群のプラセボ群に対する有意な差が認められた海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験では、多剤大量投与例がほとんど存在しなかったため、有効性に影響を与えなかった。一方、国内 331-10-002 試験では 4 mg 群の有効性が示唆され、4 mg 群のプラセボ群との群間差は海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験と類似していた。

表 2.7.3.3.3-1 PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量 (非多剤大量投与例又は多剤大量投与例別, OC) (331-10-002)

Sub Group	Treatment Group	Baseline Value			Week 6 Value			Change from Baseline			Treatment Difference ^b		
		N	Mean	SD	N	Mean	SD	LS		Diff ^a	(95% CI) ^a	p-value ^a	
								Mean ^a	Error ^a				
非多剤大量投与例	Brexpiprazole 1 mg	103	98.86	20.17	67	86.18	23.39	67	-7.66	2.15	-0.22 (-6.20, 5.76)	0.9417	
	Brexpiprazole 2 mg	106	96.68	19.44	76	76.84	20.96	76	-15.16	2.03	-7.72 (-13.52, -1.92)	0.0092	
	Brexpiprazole 4 mg	97	96.58	15.46	64	78.38	21.77	64	-13.64	2.18	-6.21 (-12.22, -0.19)	0.0431	
	Placebo	106	96.22	18.51	67	80.64	21.40	67	-7.44	2.13			
多剤大量投与例	Brexpiprazole 1 mg	9	103.78	26.37	6	91.83	23.22	6	-11.93	9.60	-14.34 (-60.16, 31.49)	0.4647	
	Brexpiprazole 2 mg	7	94.57	16.21	5	86.20	15.83	5	-10.45	10.23	-12.86 (-63.42, 37.70)	0.5482	
	Brexpiprazole 4 mg	12	94.92	18.48	4	91.00	14.07	4	7.75	14.02	5.34 (-49.86, 60.55)	0.8238	
	Placebo	7	111.86	25.84	3	106.33	31.50	3	2.41	16.74			

^a : 固定効果を投与群, 時期及び投与群と時期の交互作用, 共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし, 分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した。

^b : プレクスピプラゾール群のプラセボ群に対する最小二乗平均値の差

<資料番号 5.3.5.3-04 : CTD 9.1-1 より作成>

表 2.7.3.3.3-2 非多剤大量投与例における PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量(最小二乗平均値, OC) (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231)

試験名	投与群	N	ベースラインから Week 6 の変化量	Placebo との 群間差	p 値
331-10-002 (国内試験)	1 mg	103	-7.66	-0.22	0.9417
	2 mg	106	-15.16	-7.72	0.0092
	4 mg	97	-13.64	-6.21	0.0431
	Placebo	106	-7.44	-	-
331-10-230 (海外試験)	1 mg	117	-16.90	-3.37	0.1588
	2 mg	179	-16.61	-3.08	0.1448
	4 mg	181	-20.00	-6.47	0.0022
	Placebo	180	-13.53	-	-
331-10-231 (海外試験)	0.25 mg	87	-14.91	-2.84	0.3014
	2 mg	180	-20.69	-8.62	0.0001
	4 mg	174	-19.64	-7.58	0.0007
	Placebo	176	-12.07	-	-

固定効果を施設、投与群、時期及び投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし、分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した (331-10-002 試験は固定効果の因子に施設を含まないモデルで解析した)。

Placebo との群間差：プレクスピプラゾール群のプラセボ群に対する最小二乗平均値の差

N：PANSS 総スコアでベースラインとベースライン後のデータのある被験者の例数

<資料番号 5.3.5.3-04：CTD 9.1-1, CTD 9.1-2 より作成>

さらに、多剤大量投与例が多かった国内 331-10-002 試験を対象に異なる多剤大量投与の定義を適用して部分集団解析を実施し、表 2.7.3.3.3-1 と同様の結果が得られるかどうか検討した。上記の定義では、同意取得 30 日前から入院日前日までの期間で抗精神病薬を 3 種類以上使用していることが基準として含まれるが、抗精神病薬 2 種類で大量投与となっている症例が存在する可能性も考えられる。Essok SM らの治療抵抗性統合失調症の基準²¹を参考として、「同意取得 30 日前から入院日前日までの期間において、2 種類以上の抗精神病薬を投与され、平均 CP 換算 1000 mg/日以上の高用量の抗精神病薬が投与されている症例」を多剤大量投与例の基準 (Essok) として定義し、部分集団解析の結果を表 2.7.3.3.3-3 に示した。非多剤大量投与例では、プラセボ群と比較し 2 mg 群及び 4 mg 群共に PANSS 総スコアの減少が認められ (2 mg 群：最小二乗平均値の差 = -6.30, p = 0.0336, 4 mg 群：最小二乗平均値の差 = -6.47, p = 0.0349, MMRM), Essok の定義でも本剤 4 mg/日の有効性が示唆されたことから表 2.7.3.3.3-1 の結果を支持する結果であった。

表 2.7.3.3.3-3 PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量 (Essok の定義 非多剤大量投与例又は多剤大量投与例別, OC) (331-10-002)

Sub Group	Treatment Group	Baseline Value			Week 6 Value			Change from Baseline			Treatment Difference ^b		
		N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean ^a	STD ^a	Diff ^a	(95% CI) ^a	p-value ^a
非多剤大量投与例 (Essok)	Brexpiprazole 1 mg	90	96.94	18.07	57	82.07	21.04	57	-8.86	2.24	-1.04	(-7.13, 5.05)	0.7372
	Brexpiprazole 2 mg	98	96.15	19.73	70	76.90	20.70	70	-14.12	2.04	-6.30	(-12.11, -0.49)	0.0336
	Brexpiprazole 4 mg	89	96.16	15.20	60	77.70	21.89	60	-14.29	2.18	-6.47	(-12.47, -0.46)	0.0349
	Placebo	98	96.44	18.23	63	81.40	21.67	63	-7.82	2.13			
多剤大量投与例 (Essok)	Brexpiprazole 1 mg	22	108.73	27.40	16	102.94	24.15	16	-4.22	6.28	-3.02	(-24.74, 18.70)	0.7774
	Brexpiprazole 2 mg	15	99.13	15.57	11	80.73	21.59	11	-21.00	7.31	-19.79	(-42.95, 3.36)	0.0907
	Brexpiprazole 4 mg	20	97.45	18.31	8	89.75	15.75	8	-1.06	7.45	0.15	(-23.16, 23.46)	0.9896
	Placebo	15	102.07	25.27	7	84.86	28.61	7	-1.21	8.57			

^a : 固定効果を投与群, 時期及び投与群と時期の交互作用, 共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし, 分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した。

^b : ブレクスピプラゾール群のプラセボ群に対する最小二乗平均値の差

(3) まとめ

海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験では多剤大量投与例がほとんど存在せず, 有効性に影響を与えなかった。一方, 国内 331-10-002 試験では, 多剤大量投与例が 4 mg 群に多く存在し, 前治療抗精神病薬の多剤大量投与が 4 mg/日の有効性評価に影響を及ぼしていると考えられた。非多剤大量投与例で 4 mg 群は PANSS 総スコアの減少が認められ ($P < 0.05$), 有効性が示唆された。主なプラセボ対照二重盲検試験 3 試験の非多剤大量投与例の結果は類似していた。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 推奨用法の妥当性

食事の影響試験 (331-07-201, Arm 3) 及び市販用錠剤での食事の影響試験 (331-10-246) の結果, 食事は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた (2.7.2.3.7.1 参照)。国内で実施した健康成人を対象とした単回投与試験 (331-07-002) では, 本剤 0.2~6 mg を投与した結果, 本剤の $t_{1/2}$ の平均値は 43.94~66.58 時間であった。国内で実施した統合失調症患者を対象とした反復投与試験 (331-10-001) では, 本剤 1, 4, 6 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した結果, 本剤の $t_{1/2}$ の平均値は 51.88~91.85 時間であり, 10 日目で定常状態に達した (2.7.2.3.5.1 参照)。よって, 国内外の臨床試験はいずれも, 食事摂取の有無を考慮せず, 1 日 1 回経口投与する用法で実施した。その結果, 本剤の有効性及び安全性が確認できた。

以上, 薬物動態, 有効性及び安全性の結果から, 本剤は食事に関係なく 1 日 1 回投与することが妥当であると判断した。

2.7.3.4.2 推奨用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.2.1 国内プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) 用量設定の根拠

国内外で薬物動態に大きな差は認められなかったことから (2.7.2.2.4 参照), 海外で実施され

た用量検討試験 (331-07-203, 2.7.6.5.5 参照) 及び受容体占有率試験 (331-07-202, 2.7.2.3.9.1 参照) の結果を参考に、国内のプラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) の用量を 1~4 mg と設定した。

また、多くの抗精神病薬では、投与初期に有害事象が発現することがあるので、低用量から開始することが推奨されている²。国内 331-10-002 試験では本剤投与群はすべて 1 mg から投与を開始し、忍容性に問題ないことを確認しながら規定された用量まで増量することとした。

よって、国内 331-10-002 試験の用量を次のように設定した。1 mg 群は本剤 1 mg/日を 6 週間投与し、2 mg 群は本剤 1 mg/日を 4 日間、2 mg/日を Day 5 から Week 6 まで投与し、4 mg 群は本剤 1 mg/日を 4 日間、2 mg/日を Day 5 から Day 7 まで 3 日間、4 mg/日を Day 8 から Week 6 まで投与した。

国内 331-10-002 試験の用法・用量は、海外 331-10-231 試験の低用量が 0.25 mg/日であることを除き、海外 331-10-230 試験及び 331-10-231 の用法・用量と同じであった。

2.7.3.4.2.2 開始用量を 1 mg とすることの妥当性

国内 331-10-002 試験の開始用量は 1 mg/日であり、投与開始から 4 日間はすべての本剤投与群で 1 mg/日を投与するデザインとした。

1 mg 群での有害事象の発現割合は 70.4% (81/115 例) であり、プラセボ群の 76.7% (89/116 例) より低かった。重篤な有害事象を発現した被験者の割合は 1 mg 群で 7.0% (8/115 例)、プラセボ群で 4.3% (5/116 例) であり、有害事象により投与中止となった被験者の割合も、1 mg 群で 16.5% (19/115 例)、プラセボ群で 17.2% (20/116 例) と大きな差は認められなかった。更に、高度な事象を発現した被験者の割合も 1 mg 群で 7.8% (9/115 例)、プラセボ群で 7.8% (9/116 例) と同程度であり、1 mg/日の忍容性は良好であると考えられた (資料番号 5.3.5.1-01, 表 12.2.1-1 参照)。

以上より、開始用量を 1 mg/日とすることは妥当であると考えた。

2.7.3.4.2.3 維持用量を 2 mg とすることの妥当性

国内プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) の主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量を表 2.7.3.3.2-1 に示した。2 mg 群と 4 mg 群の平均効果はプラセボ群と比較して有意差が認められたことから、2 mg 群とプラセボ群、4 mg 群とプラセボ群を比較した。PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量 (最小二乗平均値) は、1 mg 群で-8.26, 2 mg 群で-14.95, 4 mg 群で-11.49, プラセボ群で-7.63 であった。プラセボ群と比較して 2 mg 群で有意な差が認められた (最小二乗平均値の差 = -7.32, $p = 0.0124$, MMRM)。

国内長期投与試験 (331-10-003) では、本剤 1~4 mg/日を 52 週間投与した。平均用量、最頻用量及び最終用量が 2 mg/日であった被験者の新規例及び継続例のいずれも、長期投与により効果が維持された (2.7.3.5 参照)。

海外 331-10-231 試験でも 2 mg 群のプラセボ群に対する有意な差が認められた。

以上より、維持用量を 2 mg/日とすることは妥当であると考えた。

2.7.3.4.2.4 2 mg を超える用量の有効性及び安全性

(1) 主なプラセボ対照二重盲検試験（331-10-002, 331-10-230, 331-10-231）の 4 mg 群の有効性

国内 331-10-002 試験の主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量を表 2.7.3.3.2-1 に示した。4 mg 群では有意な差が認められなかったが、4 mg 群の PANSS 総スコアがプラセボ群より数値的に減少した。2.7.3.3.3.2 に記載したとおり、多剤大量投与に関する部分集団解析を行った結果、非多剤大量投与例で 4 mg 群の有効性が示唆された。

海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験のいずれも 4 mg 群のプラセボ群に対する有意な差が認められた（表 2.7.3.3.2-1）。

(2) 国内長期投与試験（331-10-003）で 3 mg 又は 4 mg を投与された被験者の割合及びその有効性

国内 331-10-003 試験では、本剤 1~4 mg/日を 52 週間投与した。第 2 期（治療期）では、来院毎に増量基準に従い 4 mg/日まで増量し、忍容性に問題がある場合には 1 mg/日まで減量することができた。

平均投与量（平均値 ± 標準偏差）は新規例 3.11 ± 0.83 mg/日、継続例 3.02 ± 0.77 mg/日であった（資料番号 5.3.5.2-01, Table 14.1.1.3-7 参照）。平均用量、最頻用量、最終用量が 3 mg/日又は 4 mg/日であった被験者の割合は、新規例及び継続例のいずれも約 70%であった（資料番号 5.3.5.2-01, Table 14.1.1.3-72, Table 14.1.1.3-8 参照）。国内 331-10-003 試験では、来院毎に「CGI-I の評価が 3（軽度改善）から 7（重度悪化）で忍容性に問題ないと治験担当医師が判断した場合、1 mg/日の増量を行う」という増量基準に従い実施したため、高い用量を投与された被験者が多くなったと考えられたが、効果を維持するために 3 mg/日又は 4 mg/日を必要とする被験者は一定の割合で存在した。

平均用量別、最頻用量別、及び最終用量別の PANSS 総スコアの第 2 期ベースラインからの Week 24 及び Week 52 の変化量を OC 及び LOCF を用いて表 2.7.3.6-54 及び表 2.7.3.6-55、表 2.7.3.6-56 及び表 2.7.3.6-57、表 2.7.3.6-58 及び表 2.7.3.6-59 に示した。新規例、継続例ともに、平均用量別、最頻用量別、及び最終用量別のいずれにおいても、3 mg/日又は 4 mg/日で長期投与時の有効性が維持された。また、平均用量、最頻用量、及び最終用量が 3 mg/日又は 4 mg/日であった被験者は、第 2 期ベースラインの PANSS 総スコアが高い傾向が認められた。これは、ベースラインでの精神症状の重症度が高い被験者ほど増量基準に合致し、増量されたことを反映しており、重症度の高い被験者では、本剤の高い用量を投与する必要があると判断された被験者が多いことを示唆していた。

本剤の 4 mg/日への増量効果を評価するため、第 2 期で 4 mg/日に増量した被験者 197 例のうち、4 mg/日へ増量後の PANSS 総スコアが解析対象であった 188 例について、2 mg/日以下の用量から 4 mg/日へ増量した後の有効性データの変化を比較した。4 mg/日に増量した被験者 188 例のうち、4 mg/日へ増量する前の 2 mg/日の投与最終時点までに PANSS 総スコアが 20%以上改善した 2 例を除いた 186 例で、4 mg/日へ増量後に PANSS 総スコアが第 2 期ベースラインから 20%以上改善した被験者の割合を表 2.7.3.4.2-1 に示した。4 mg/日へ増量後に PANSS 総スコアが第 2 期ベ

ースラインから 20%以上改善した被験者の割合は、新規例で 18.9% (23/122 例) , 継続例で 21.9% (14/64 例) であった。新規例, 継続例ともに, 4 mg/日へ増量することにより, PANSS 総スコアが第 2 期ベースラインから 20%以上改善した被験者が一定数存在することが確認された。

表 2.7.3.4.2-1 4 mg/日へ増量後に PANSS 総スコアが 20%以上改善した被験者の頻度分布 (331-10-003)

	新規例			継続例		
	改善例*	非改善例	合計	改善例*	非改善例	合計
被験者数 (%)	23 (18.9)	99 (81.2)	122	14 (21.9)	50 (78.1)	64

<資料番号 5.3.5.3-04 : CTD 10.1-1 より作成>

*4 mg/日へ増量後の PANSS 総スコアが第 2 期ベースラインから 20%以上改善している被験者

(3) 主なプラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231) の 4 mg 群の安全性

国内 331-10-002 試験で発現した有害事象の発現割合は 4 mg 群 65.5% (74/113 例) , 2 mg 群 69.3% (79/114 例) , プラセボ群 76.7% (89/116 例) であった。4 mg 群の高度と判定された有害事象, 重篤な有害事象, 投与中止に至った有害事象の発現割合は, 2 mg 群, プラセボ群とそれぞれ比較し, いずれも 5%以上の違いはなく, 同程度であった (資料番号 5.3.5.1-01, 表 12.2.1-1 参照)。

海外 331-10-230 試験で発現した有害事象の発現割合は, 4 mg 群 63.0% (116/184 例) , 2 mg 群 58.6% (109/186 例) , プラセボ群 55.4% (102/184 例) であった。海外 331-10-231 試験で発現した有害事象の発現割合は, 4 mg 群 56.7% (102/180 例) , 2 mg 群 56.6% (103/182 例) , プラセボ群 62.0% (114/184 例) であった。いずれの試験でも, 4 mg 群の高度と判定された有害事象, 重篤な有害事象, 投与中止に至った有害事象の発現割合は, 2 mg 群, プラセボ群とそれぞれ比較し同程度又は低かった (2.7.6.5.2.3(5)(b)(d)(e), 2.7.6.5.3.3(5)(b)(d)(e) 参照)。

以上の結果より, 本剤 4 mg/日の安全性に大きな懸念点がないことが示された。

(4) 国内長期投与試験 (331-10-003) の 3 mg/日又は 4 mg/日の安全性

国内 331-10-003 試験で長期投与に伴って発現割合が大きく上昇する有害事象や, 長期投与により新たに高い割合で発現する有害事象は認められず, 発現したほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。また, 死亡例は認められず, 重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は, ほとんどが原疾患の悪化に関連する事象であり, その他に高い割合で発現する事象はなかった。平均用量別及び最頻用量別有害事象の発現割合では, 平均用量及び最頻用量の大きさに伴って発現割合が高くなることはなかった (資料番号 5.3.5.2-01, 表 12.2.1-1, 表 12.2.2.1-2, Table 14.1.1.3-17, Table 14.1.1.3-39, Table 14.1.1.3-40, Table 14.1.1.3-72, Table 14.1.1.3-73, 資料番号 5.3.5.3-04, CTD 4.1-4 参照)。

本剤 3 mg/日又は 4 mg/日を長期投与した場合の安全性に大きな懸念点がないことが示され, 長期投与時の安全性プロファイルは良好であると考えられた。

(5) まとめ

以上、国内長期投与試験（331-10-003 試験）では、効果を維持するために 3 mg/日又は 4 mg/日を必要とする被験者が一定の割合で存在し、平均用量別、最頻用量別、及び最終用量別のいずれにおいても、3 mg/日又は 4 mg/日で長期投与時の有効性が維持された。4 mg/日へ増量した後 PANSS 総スコアが第 2 期ベースラインから 20%以上改善した被験者が一定数存在した。また、重症度の高い被験者では本剤の高い用量を投与する必要があると判断された被験者が多いことが示唆された。これらのことより、効果不十分な場合、患者の状態に応じて増量することで、より長期にわたる効果の維持を期待できると判断した。

国内 331-10-002 試験で 4 mg 群では有意差が認められなかったが、非多剤大量投与例の解析では 4 mg 群の有効性が示唆され、海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験のいずれも 4 mg 群のプラセボ群に対する有意な差が認められた。また、本剤 4 mg/日の安全性に大きな懸念点なかった。

2.7.3.4.3 高齢者における推奨用量

国内長期投与試験（331-10-003 試験）では、第 2 期（治療期）の解析対象例に 65 歳以上の被験者が 29 例（新規例）含まれていた。高齢者の 52 週投与完了率は 62.1%（18/29 例）であり、新規例全体（59.2%，109/184 例）と同程度であった（資料番号 5.3.5.3-04，CTD 1.1-4 参照）。高齢者における PANSS 総スコアの第 2 期ベースラインからの変化量（OC，平均値）は、Week 24 に -8.00 で、その後 Week 52 まで -9.79～-8.78 の範囲で安定して推移した。PANSS 総スコアのベースラインから Week 52 の変化量も高齢者と新規例全体で大きな違いはなかった（資料番号 5.3.5.3-04，CTD 2.1-2 参照）。高齢者においても本剤の長期投与により効果が維持された。また、高齢者の平均投与量（平均値 ± 標準偏差）は 2.94 ± 0.97 mg/日であり、新規例全体（ 3.11 ± 0.83 mg/日）と大きく変わらなかった（資料番号 5.3.5.3-04，CTD 1.1-5 参照）。高齢者の有害事象発現割合は 82.8%（24/29 例）であり、新規例全体（85.2%，156/183 例）と同程度であった。第 2 期に発現した重篤な有害事象の新規例 19 例のうち高齢者での発現は 1 例（統合失調症）であり、第 2 期に投与中止に至った有害事象の新規例 20 例のうち高齢者での発現は 2 例（不眠症，統合失調症）であった。高齢者の有害事象発現割合、重篤な有害事象、及び投与中止に至った有害事象は、新規例全体と大きな違いはなかった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-70，Table 14.1.1.3-39，Table 14.1.1.3-40）。

以上より、高齢者に投与する際には、生理機能が低下している可能性があるなどの一般的な注意をする必要はあるが、本剤の用量調整は必要としないと考えられた。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

国内長期投与試験（331-10-003）では、新規例は第 1 期（切替え期）で前治療抗精神病薬から本剤 2 mg/日の単剤投与へ 4 週間で切替えを行い、第 2 期（治療期）へ移行した。継続例は、プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）で 6 週間の治療期を完了した被験者、又は Week 4 評価以降に中止し、中止時とその前の規定観察時の CGI-I が 5（軽度悪化）以上であった被験者が長期投与試験である 331-10-003 試験の第 2 期へ移行した。

平均用量 2 mg/日の新規例では、PANSS 総スコア（平均値，以下同様）の第 2 期ベースライン

は 63.46 であった。第 2 期ベースラインからの変化量 (OC) は Week 24 に-8.13, Week 52 に-9.05 となり, Week 52 の変化量 (LOCF) は-4.84 であった。継続例では PANSS 総スコアの第 2 期ベースラインは 70.62 であった。第 2 期ベースラインからの変化量 (OC) は Week 24 に-7.00, Week 52 に-5.36 となり, Week 52 の変化量 (LOCF) は 0.31 であった (表 2.7.3.6-54 及び表 2.7.3.6-55)。

最頻用量 2 mg/日及び最終用量 2 mg/日の新規例, 継続例のいずれも, 平均用量 2 mg/日の新規例, 継続例と同様の推移を示した (表 2.7.3.6-56, 表 2.7.3.6-57, 表 2.7.3.6-58, 表 2.7.3.6-59)。

1~4 mg/日を投与された新規例では, 精神症状の治療効果が長期にわたって維持されることが確認された。継続例では, 331-10-002 試験の終了後に継続可能であった被験者が 331-10-003 試験へ移行し, 移行後も精神症状の効果が維持されることが確認された (表 2.7.3.6-40 及び表 2.7.3.6-41)。

長期投与試験 (331-10-003) の新規例及び継続例ともに, 用量範囲であった 1~4 mg/日及び維持用量と考える 2 mg/日の長期投与により効果が維持された。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 有効性評価試験一覧（詳細）

試験番号 (実施国) [資料の取扱い]	試験の 進行状況 試験期間	試験の目的	試験デザイン	投与期間	用量及び投与方法 特に記載がなければ プレクスピプラゾールの 経口投与	被験者数	男性/女性 平均年齢 (範囲)	対象	主要評価 項目
331-10-002 (日本) [評価]	完了 2011.12.07 ～ 2015.07.07	有効性及び 安全性	多施設共同, 無作為化, 二 重盲検, プラ セボ対照, 並 行群間比較	6週間	1 mg群 : Day 1～Week 6 ; 1 mg, 1日1回投 与 2 mg群 : Day 1～4 ; 1 mg, Day 5～Week 6 ; 2 mg, 1日1回投与 4 mg群 : Day 1～4 ; 1 mg, Day 5～7 ; 2 mg, Day 8～Week 6 ; 4 mg, 1日1回投与 プラセボ群 : プラセボ, 1日1回投与	1 mg群 : 115例 2 mg群 : 114例 4 mg群 : 113例 プラセボ群 : 116例	1 mg群 : 51例/ 64例 44.7 (20-64) 歳 2 mg群 : 61例/ 54例 43.3 (19-64) 歳 4 mg群 : 55例/ 58例 44.1 (18-64) 歳 プラセボ群 : 51例/ 65例 45.0 (20-64) 歳	統合失調症 患者	PANSS総スコア のベースライン からWeek 6の変 化量
331-10-230 (北米, 欧州, ア ジア, ラテンアメ リカ) [評価]	完了 2011.7.15～ 2014.1.29	有効性, 安 全性及び忍 容性	多施設共同, 無作為化, 二 重盲検, プラ セボ対照, 並 行群間比較	6週間	1 mg群 : Day 1～Week 6 ; 1 mg, 1日1回投 与 2 mg群 : Day 1～4 ; 1 mg, Day 5～Week 6 ; 2 mg, 1日1回投与 4 mg群 : Day 1～4 ; 1 mg, Day 5～7 ; 2 mg, Day 8～Week 6 ; 4 mg, 1日1回投与 プラセボ群 : プラセボ, 1日1回投与	1 mg群 : 120例 2 mg群 : 186例 4 mg群 : 184例 プラセボ群 : 184例	1 mg群 : 77例/43例 39.1 (18-65) 歳 2 mg群 : 122例/64例 36.9 (18-65) 歳 4 mg群 : 113例/71例 38.6 (18-64) 歳 プラセボ群 : 111例/73例 39.3 (18-64) 歳	統合失調症 患者	PANSS総スコア のベースライン からWeek 6の変 化量

2.7.3 臨床の有効性

表 2.7.3.6-1 有効性評価試験一覧（詳細）（続き）

試験番号 (実施国) [資料の取扱い]	試験の 進行状況 試験期間	試験の目的	試験デザイン	投与期間	用量及び投与方法 特に記載がなければ プレクスピプラゾールの 経口投与	被験者数	男性/女性 平均年齢 (範囲)	対象	主要評価 項目
331-10-231 (北米, 欧州, ア ジア) [評価]	完了 2011.8.9~ 2013.12.5	有効性, 安 全性及び忍 容性	多施設共同, 無作為化, 二 重盲検, プラ セボ対照, 並 行群間比較	6週間	0.25 mg群 : Day 1~Week 6 ; 0.25 mg, 1日1 回投与 2 mg群 : Day 1~4 ; 1 mg, Day 5~Week 6 ; 2 mg, 1日1回投与 4 mg群 : Day 1~4 ; 1 mg, Day 5~7 ; 2 mg, Day 8~Week 6 ; 4 mg, 1日1回投与 プラセボ群 : プラセボ, 1日1回投与	0.25 mg群 : 90例 2 mg群 : 182例 4 mg群 : 180例 プラセボ群 : 184例	0.25 mg群 : 61例/29例 40.5 (18-65) 歳 2 mg群 : 111例/71例 39.6 (18-65) 歳 4 mg群 : 111例/69例 40.8 (18-64) 歳 プラセボ群 : 118例/66例 39.7 (19-63) 歳	統合失調症 患者	PANSS総スコア のベースライン からWeek 6の変 化量
331-10-003 (日本) [評価]	完了 2011.10.25 ~ 2015.6.25	長期の安全 性及び有効 性	多施設共同, 非盲検	新規例 第1期 : 4週間 第2期 : 52週間 継続例 第2期 : 52週間	[第1期 (切替え期 : 新規例)] 1~2 mg, 1日1回投与 [第2期 (治療期 : 新規及び継続例)] 1~4 mg (開始用量2 mg, 1~4 mgの範囲内 で漸増漸減), 1日1回投与	第1期 (切替え期 : 新 規例) : 208例 第2期 (治療期 : 新規 及び継続例) : 281例	新規例 : 90例/94例 45.5 (21-79) 歳 継続例 : 40例/58例 42.5 (18-64) 歳	統合失調症 患者	PANSS総スコア のベースライン から各時期の変 化量
331-10-232 (北米, 欧州, ア ジア, ラテンアメ リカ) [参考]	完了 2012.10.24 ~ 2015.2.12	再発予防	多施設共同, 無作為化, 二 重盲検, プラ セボ対照, 並 行群間比較	Phase A : 1~4週間 Phase B : 12~36週間 Phase C : 52週間	[Phase A (切替え期)] 1~4 mg (開始用量1 mg, 1~4 mgの範囲内 で漸増漸減), 1日1回投与 [Phase B (単盲検期)] 1~4 mg (漸増漸減), 1日1回投与 [Phase C (治療期)] プレクスピプラゾール群 : Phase Bで投与 した用量 (1回増減可能, 増減後は1回のみ 増減前の用量に変更可能), 1日1回投与 プラセボ群 : プラセボ, 1日1回投与	Phase A : 406例 Phase B : 464例 Phase C : プレクスピプラゾール 群 : 97例 プラセボ群 : 105例	Phase A : 244例/162例 39.8 (18-63) 歳 Phase B : 278例/186例 39.2 (18-63) 歳 Phase C : 123例/79例 40.2 (18-62) 歳	統合失調症 患者	無作為化割付か ら再発・悪化ま での時間

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.6-1 有効性評価試験一覧（詳細）（続き）

試験番号 (実施国) [資料の取扱い]	試験の 進行状況 試験期間	試験の目的	試験デザイン	投与期間	用量及び投与方法 特に記載がなければ ブレクスピプラゾールの 経口投与	被験者数	男性/女性 平均年齢 (範囲)	対象	主要評価 項目
331-07-203 (北米, 欧州, ア ジア) [参考]	完了 2009.7.21～ 2010.9.16	用量検討	多施設共同, 無作為化, 二 重盲検, プラ セボ対照, 並 行群間比較	6週間	0.25 mg群 : 0.25 mg, 1日1回投与 1.0 ± 0.5 mg群 : 1.0 ± 0.5 mg, 1日1回投与 2.5 ± 0.5 mg群 : 2.5 ± 0.5 mg, 1日1回投与 5.0 ± 1.0 mg群 : 5.0 ± 1.0 mg, 1日1回投与 プラセボ群 : プラセボ, 1日1回投与 アリピプラゾール15 ± 5 mg群 : 15 ± 5 mg, 1日1回投与	0.25 mg群 : 42例 1.0 ± 0.5 mg群 : 89例 2.5 ± 0.5 mg群 : 90例 5.0 ± 1.0 mg群 : 93例 プラセボ群 : 95例 アリピプラゾール15 ± 5 mg群 : 50例	0.25 mg群 : 27例/15例 40.4 (23-61) 歳 1.0 ± 0.5 mg群 : 53例/36例 39.2 (19-64) 歳 2.5 ± 0.5 mg群 : 60例/30例 37.4 (18-61) 歳 5.0 ± 1.0 mg群 : 55例/38例 39.5 (19-58) 歳 プラセボ群 : 58例/37例 38.8 (18-62) 歳 アリピプラゾール 群15 ± 5 mg群 : 34例/16例 40.8 (19-61) 歳	統合失調症 患者	PANSS総スコア のベースライン からWeek 6又は 中止時の変化量
14644A (北米, 欧州) [参考]	完了 2013.3.25～ 2014.12.17	有効性及び 安全性	多施設共同, 無作為化, 二 重盲検, プラ セボ対照, 並 行群間比較	6週間	ブレクスピプラゾール群 : 2～4 mg (可変 用量), 1日1回投与 クエチアピン群 : クエチアピンERカプセ ル, 400～800 mg, 1日1回投与 プラセボ群 : プラセボ, 1日1回投与	ブレクスピプラゾール 群 : 150例 クエチアピン群 : 153 例 プラセボ群 : 161例	ブレクスピプラ ゾール群 : 84例/66例 39.68 (18-65) 歳 ク エチアピン群 : 89 例/64例 41.12 (20-65) 歳 プ ラセボ群 : 91例/70例 40.85 (21-63) 歳	統合失調症 患者	PANSS総スコア のベースライン からWeek 6の変 化量

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.6-2 試験概要 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231)

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験
試験番号 <添付資料番号>	331-10-002試験 <5.3.5.1-01>	331-10-230試験 <5.3.5.1-02>	331-10-231試験 <5.3.5.1-03>
目的	統合失調症患者を対象に、プラセボを比較対照としてブレクスピプラゾール4 mg, 2 mg, 1 mgの有効性及び安全性を検討する。	主要目的： 統合失調症患者を対象に、ブレクスピプラゾールの3固定用量の有効性をプラセボと比較する。 副次目的： 統合失調症患者を対象に、ブレクスピプラゾールの3固定用量の安全性及び忍容性をプラセボと比較する。	
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較		
対象患者	統合失調症患者		
主な選択基準	同意取得時に年齢が18歳以上65歳未満で、DSM-IV-TRに基づき統合失調症と診断された患者。 急性再発の統合失調症患者を特定するために、同意取得時点で統合失調症の急性再発のために入院している患者、又は入院が必要であると判断された患者で、スクリーニング時及びベースライン時に以下の基準をすべて満たす患者。 ・BPRS総スコアが40以上、 ・BPRSの4項目(幻覚による行動、不自然な思考内容、概念の統合障害、猜疑心)のうち2項目以上が4(中等度)以上、 ・CGI-Sスコアが4(中等症)以上の患者	同意取得時に年齢が18歳以上65歳以下で、DSM-IV-TRに基づき統合失調症と診断された患者。 急性再発の統合失調症患者を特定するために、治験への登録時点で統合失調症の急性再発のために入院している患者、又は入院が必要であると判断された患者で、スクリーニング時及びベースライン時に以下の基準をすべて満たす患者。 ・BPRS総スコアが40以上、 ・BPRSの4項目(幻覚による行動、不自然な思考内容、概念の統合障害、猜疑心)のうち2項目以上が4(中等度)以上、 ・CGI-Sスコアが4(中等症)以上の患者	
用法・用量	抗精神病薬のウォッシュアウトが必要な被験者には単盲検で6日間プラセボを投与。 1 mg群: Day 1~Week 6; 1 mg, 1日1回投与 2 mg群: Day 1~4; 1 mg, Day 5~Week 6; 2 mg, 1日1回投与 4 mg群: Day 1~4; 1 mg, Day 5~7; 2 mg, Day 8~Week 6; 4 mg, 1日1回投与 プラセボ群: プラセボ, 1日1回投与	1 mg群: Day 1~Week 6; 1 mg, 1日1回投与 2 mg群: Day 1~4; 1 mg, Day 5~Week 6; 2 mg, 1日1回投与 4 mg群: Day 1~4; 1 mg, Day 5~7; 2 mg, Day 8~Week 6; 4 mg, 1日1回投与 プラセボ群: プラセボ, 1日1回投与	0.25 mg群: Day 1~Week 6; 0.25 mg, 1日1回投与 2 mg群: Day 1~4; 1 mg, Day 5~Week 6; 2 mg, 1日1回投与 4 mg群: Day 1~4; 1 mg, Day 5~7; 2 mg, Day 8~Week 6; 4 mg, 1日1回投与 プラセボ群: プラセボ, 1日1回投与
治験薬投与期間	6週間		

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.6-2 試験概要 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231) (続き)

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験
試験番号 <添付資料番号>	331-10-002試験 <5.3.5.1-01>	331-10-230試験 <5.3.5.1-02>	331-10-231試験 <5.3.5.1-03>
主要評価項目	PANSS総スコアのベースラインからWeek 6までの変化量		
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> CGI-S スコアのベースラインからWeek 6までの変化量 Week 6でのCGI-I スコア PANSS 陽性尺度スコアのベースラインからWeek 6までの変化量 PANSS 陰性尺度スコアのベースラインからWeek 6までの変化量 Week 6での反応率 [ベースラインからPANSS 総スコアが30%以上減少, 又はWeek 6にCGI-Iスコアが1 (著明改善) 又は2 (中等度改善)] 中止率 (効果不十分による中止) PEC スコアのベースラインからWeek 6 までの変化量 PANSS Marder Factor スコアのベースラインからWeek 6 までの変化量 	<p>Key secondary ; CGI-SスコアのベースラインからWeek 6までの変化量 その他の副次評価項目 ;</p> <ul style="list-style-type: none"> Week 6でのCGI-Iスコア PANSS陽性尺度スコアのベースラインからWeek 6までの変化量 PANSS陰性尺度スコアのベースラインからWeek 6までの変化量 PANSS Marder FactorスコアのベースラインからWeek 6までの変化量 PECスコアのベースラインからWeek 6までの変化量 Week 6での反応率 [ベースラインからPANSS総スコアが30%以上減少, 又はWeek 6にCGI-Iスコアが1 (著明改善) 又は2 (中等度改善)] 中止率 (効果不十分による中止) PSPスコアのベースラインからWeek 6までの変化量 	<p>Key secondary ; CGI-SスコアのベースラインからWeek 6までの変化量 その他の副次評価項目 ;</p> <ul style="list-style-type: none"> PANSS総スコアのベースラインからWeek 6までの変化量の0.25 mg群とプラセボ群の比較 CGI-SスコアのベースラインからWeek 6までの変化量の0.25 mg群とプラセボ群の比較 Week 6でのCGI-Iスコア PANSS陽性尺度スコアのベースラインからWeek 6までの変化量 PANSS陰性尺度スコアのベースラインからWeek 6までの変化量 PANSS Marder FactorスコアのベースラインからWeek 6までの変化量 PECスコアのベースラインからWeek 6までの変化量 Week 6での反応率 [ベースラインからPANSS総スコアが30%以上減少, 又はWeek 6にCGI-Iスコアが1 (著明改善) 又は2 (中等度改善)] 中止率 (効果不十分による中止) PSPスコアのベースラインからWeek 6までの変化量
目標被験者数	無作為割付例数440例 (1 mg 群110 例, 2 mg 群110 例, 4 mg 群110 例, プラセボ群110 例)	無作為割付例数660例 (1 mg群120例, 2 mg群180例, 4 mg 群180例, プラセボ群180例)	無作為割付例数630例 (0.25 mg群90例, 2 mg群180例, 4 mg群180例, プラセボ群180例)
実施国	日本	コロンビア, クロアチア, メキシコ, フィリピン, ロシア, スロバキア, 台湾, 米国	カナダ, 日本, 韓国, ラトビア, マレーシア, ポーランド, ルーマニア, セルビア, ウクライナ, 米国

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.6-3 選択基準・除外基準 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231)

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験
試験番号 <添付資料番号>	331-10-002試験 <5.3.5.1-01>	331-10-230試験 <5.3.5.1-02>	331-10-231試験 <5.3.5.1-03>
選択基準	<p>以下の選択基準を満たす患者を選択した。</p> <p>1) 本試験の開始前に、文書による同意が得られた患者</p> <p>2) 同意取得時に18歳以上65歳未満で、DSM-IV-TR診断基準に基づき統合失調症 (295.30, 295.10, 295.20, 295.60) と診断され、それがM.I.N.I.で確認された患者</p> <p>3) 同意取得時点で統合失調症の急性再発のために入院している患者、又は入院が必要であると判断された患者 (ベースライン時点で入院期間が22日未満であること、ただし社会的理由による入院期間は除く)</p> <p>4) 精神病症状の急性増悪及び日常機能の顕著な低下が認められ、スクリーニング時及びベースライン時に以下の基準をすべて満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> • BPRS総スコアが40以上 • BPRSの4項目 (幻覚による行動, 不自然な思考内容, 概念の統合障害, 猜疑心) のうち2項目以上が4 (中等度) 以上 • CGI-Sスコアが4 (中等症) 以上 <p>5) 適切な期間 (少なくとも6週間), 適切な用量の抗精神病薬の治療を受け、抗精神病薬治療 (クロザピンを除く) に対し最近12ヵ月間に反応を示したと判断された患者</p>	<p>以下の選択基準を満たす患者を選択した。</p> <p>1) 本試験の開始前に、文書による同意 (試験審査委員会/独立倫理委員会により必要とされている) が得られた患者</p> <p>2) 試験の内容を理解し、試験実施計画書 (用法用量, 錠剤服用及び併用禁止薬の中止を含む) を遵守し、評価尺度により確実に評価される能力があると試験責任医師により判断された患者</p> <p>3) 外来の場合は、本人, 又は家族, 友人, 又は介護士の連絡先を提供可能な生活環境が安定している患者</p> <p>4) 同意取得時に18歳以上65歳以下の男性又は女性で、DSM-IV-TR診断基準に基づき統合失調症と診断され、それがM.I.N.I.で確認された患者</p> <p>5) 試験への登録時点で統合失調症の急性再発のために入院している患者、又は入院が必要であると判断された患者 (ベースライン時点で入院期間が22日未満であること、ただし社会的理由による入院期間は除く)</p> <p>6) 精神病症状の急性増悪及び日常機能の顕著な低下が認められ、スクリーニング検査時及びベースライン検査時に以下の基準をすべて満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> • BPRS総スコアが40以上 • BPRSの4項目 (幻覚による行動, 不自然な思考内容, 概念の統合障害, 猜疑心) のうち2項目以上が4 (中等度) 以上 • CGI-Sスコアが4 (中等度) 以上 <p>7) 適切な期間 (少なくとも6週間), 適切な用量 (統合失調症治療での添付文書の最小推奨用量) の抗精神病薬の治療を外来患者として受け、抗精神病薬治療 (クロザピンを除く) に対し最近12ヵ月間に反応を示したと試験責任医師により判断された患者</p>	<p>以下の選択基準を満たす患者を選択した。</p> <p>1) 本試験の開始前に、文書による同意 (試験審査委員会/独立倫理委員会により必要とされている) が得られた患者</p> <p>2) 試験の内容を理解し、試験実施計画書 (用法用量, 錠剤服用及び併用禁止薬の中止を含む) を遵守し、評価尺度により確実に評価される能力があると試験責任医師により判断された患者</p> <p>3) 外来の場合は、本人, 又は家族, 友人, 又は介護士の連絡先を提供可能な生活環境が安定している患者</p> <p>4) 同意取得時に18歳以上65歳以下の男性又は女性で、DSM-IV-TR診断基準に基づき統合失調症と診断され、それがM.I.N.I.で確認された患者</p> <p>5) 試験への登録時点で統合失調症の急性再発のために入院している患者、又は入院が必要であると判断された患者 (ベースライン時点で入院期間が22日未満であること、ただし社会的理由による入院期間は除く)</p> <p>6) 精神病症状の急性増悪及び日常機能の顕著な低下が認められ、スクリーニング検査時及びベースライン時に以下の基準をすべて満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> • BPRS総スコアが40以上 • BPRSの4項目 (幻覚による行動, 不自然な思考内容, 概念の統合障害, 猜疑心) のうち2項目以上が4 (中等度) 以上 • CGI-Sスコアが4 (中等度) 以上 <p>7) 適切な期間 (少なくとも6週間), 適切な用量 (統合失調症治療での添付文書の最小推奨用量) の抗精神病薬の治療を外来患者として受け、抗精神病薬治療 (クロザピンを除く) に対し最近12ヵ月間に反応を示したと試験責任医師により判断された患者</p>

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.6-3 選択基準・除外基準（331-10-002, 331-10-230, 331-10-231）（続き）

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験
試験番号 <添付資料番号>	331-10-002試験 <5.3.5.1-01>	331-10-230試験 <5.3.5.1-02>	331-10-231試験 <5.3.5.1-03>
選択基準	6) 抗精神病薬の投与を受けていない間に、症状が再発又は増悪したことがある患者（現在のエピソードは除く）	8) 抗精神病薬の投与を受けていない間に、症状が再発又は増悪したことがある患者（現在のエピソードは除く） 9) 治験開始前及び治験期間中に必要なウォッシュアウト期間を満たすために、すべての併用禁止薬（向精神薬）を中止する意思がある患者	8) 抗精神病薬の投与を受けていない間に、症状が再発又は増悪したことがある患者（現在のエピソードは除く） 9) 治験開始前及び治験期間中に必要なウォッシュアウト期間を満たすために、すべての併用禁止薬（向精神薬）を中止する意思がある患者
除外基準	以下の除外基準に抵触する患者は除外した。 1) 治験期間中及び治験薬の最終投与後30日間まで、患者本人及びパートナーの避妊が実施できない患者 2) 授乳婦又は治験薬投与前の妊娠検査（尿）が陽性の女性の患者 3) 統合失調症の初回エピソードを呈していると判断される患者 4) ベースライン時点で急性エピソードのために22日間以上入院している患者（社会的理由による入院期間は除く） 5) ベースライン時のBPRS総スコアがスクリーニング時から30%以上減少した患者 6) 抗精神病薬に対して抵抗性/難治性と判断された患者、クロザピン使用歴のある患者	以下の除外基準に抵触する患者は除外した。 性別及び生殖状態 1) 性的に活動的で妊娠可能な女性及び男性患者の場合、治験期間中及び治験薬の最終投与後30日間まで、本人及びパートナーが2種類の方法による避妊を実施できない患者、又は本人が禁欲状態を継続する意思がない患者。避妊を実施する場合、精管切除術、卵管結紮術、ペッサリー、子宮内避妊器具又は他の承認された避妊具、経口避妊薬、埋込式避妊具、避妊薬のデポ剤、コンドーム、殺精子剤つき避妊スポンジのうち2つを用いた。 2) 授乳婦又は本治験の治験薬投与前の妊娠検査が陽性の女性の患者 対象疾患 3) 統合失調症の初回エピソードを呈していると治験責任医師により医学的に判断された患者 4) ベースライン時で急性エピソードのために22日間以上入院している患者（社会的理由による入院期間は除く） 5) ベースライン時のBPRS総スコアがスクリーニング時から30%以上改善した患者 6) 抗精神病薬に対して抵抗性/難治性と判断された患者、クロザピンが無効であった患者、又はクロザピンのみに反応した患者	以下の除外基準に抵触する患者は除外した。 性別及び生殖状態 1) 性的に活動的で妊娠可能な女性及び男性患者の場合、治験期間中及び治験薬の最終投与後30日間まで、本人及びパートナーが2種類の方法による避妊を実施できない患者、又は本人が禁欲状態を継続する意思がない患者。避妊を実施する場合、精管切除術、卵管結紮術、ペッサリー、子宮内避妊器具又は他の承認された避妊具、経口避妊薬、埋込式避妊具、避妊薬のデポ剤、コンドーム、殺精子剤つき避妊スポンジのうち2つを用いた。 2) 授乳婦又は本治験の治験薬投与前の妊娠検査が陽性の女性の患者 対象疾患 3) 統合失調症の初回エピソードを呈していると治験責任医師により医学的に判断された患者 4) ベースライン時で急性エピソードのために22日間以上入院している患者（社会的理由による入院期間は除く） 5) ベースライン時のBPRS総スコアがスクリーニング時から30%以上改善した患者 6) 抗精神病薬に対して抵抗性/難治性と判断された患者、クロザピンが無効であった患者、又はクロザピンのみに反応した患者

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.6-3 選択基準・除外基準 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231) (続き)

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験
試験番号 <添付資料番号>	331-10-002試験 <5.3.5.1-01>	331-10-230試験 <5.3.5.1-02>	331-10-231試験 <5.3.5.1-03>
除外基準	<p>7) DSM-IV-TRのI軸診断において、統合失調症以外の疾患と診断された患者（統合失調感情障害、大うつ病性障害、双極性障害、外傷後ストレス障害、不安障害、せん妄、認知症、健忘性障害、他の認知障害）。又は、パーソナリティ障害（境界性、妄想性、演技性、失調型、シゾイド、反社会性）、又は、精神遅滞と診断された患者</p> <p>8) 同意取得前30日以内に急性抑うつ症状が発現し、抗うつ薬による治療が必要であると判断された患者</p> <p>9) 最近6ヵ月以内の自殺念慮又は最近2年以内に自殺行動を示した患者、又は自殺の危険性が高いと判断された患者</p> <p>10) 同意取得時に遅発性ジスキネジアを呈しており、スクリーニング時にAIMSの項目8のスコアが3（中等度）以上の患者</p> <p>11) スクリーニング時又はベースライン時のBARSのアカシジアの包括的臨床評価のスコアが5（重度のアカシジア）以上の患者</p> <p>12) DSM-IV-TR診断基準に基づき、180日以内にアルコール及びベンゾジアゼピン類を含む物質乱用又は物質依存に該当した患者（カフェイン及びニコチンは含まない）</p> <p>13) 甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を合併する患者（薬物治療により過去90日間以上病態が安定している場合を除く）。又はスクリーニング検査時に甲状腺刺激ホルモン（TSH）及び遊離チロキシン（FT₄）が異常値を示した患者</p>	<p>7) DSM-IV-TRのI軸診断にて、統合失調症以外の疾患と診断された患者（統合失調感情障害、大うつ病性障害、双極性障害、外傷後ストレス障害、不安障害、せん妄、認知症、健忘性障害、他の認知障害など）。又は、パーソナリティ障害（境界性、妄想性、演技性、失調型、シゾイド、反社会性）と診断された患者</p> <p>8) 過去30日以内に急性抑うつ症状が発現し、抗うつ薬による治療が必要であると治験責任医師により判断された患者</p> <p>9) 暴力行為を行う危険性が高い患者、最近6ヵ月以内に自殺念慮又は最近2年以内に自殺行動を示し、自殺の危険性がある患者、又は自殺の危険性が高いと治験責任医師により医学的に判断された患者</p> <p>10) 登録時に臨床的に重要な遅発性ジスキネジアを呈しており、スクリーニング検査時にAIMSの項目8のスコアが3（中等度）以上の患者</p> <p>11) スクリーニング検査時又はベースライン時のBARSのアカシジアの包括的臨床評価のスコアが5（重度のアカシジア）以上の患者</p> <p>既往歴及び合併症</p> <p>12) DSM-IV-TR診断基準に基づき、180日以内にアルコール及びベンゾジアゼピン類を含む物質乱用又は物質依存に該当した患者（カフェイン及びニコチンは含まない）</p> <p>13) 甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を合併する患者（薬物治療により過去90日間以上病態が安定している場合を除く）又はスクリーニング検査時にFT₄が異常値を示した患者。FT₄の異常値に基づき除外された患者について、治験責任医師により本治験の対象として適当な患者と判断された場合は、患者の適格性についてメディカルモニターと協議した。</p>	<p>7) DSM-IV-TRのI軸診断にて、統合失調症以外の疾患と診断された患者（統合失調感情障害、大うつ病性障害、双極性障害、外傷後ストレス障害、不安障害、せん妄、認知症、健忘性障害、他の認知障害など）。又は、パーソナリティ障害（境界性、妄想性、演技性、失調型、シゾイド、反社会性）と診断された患者</p> <p>8) 過去30日以内に急性抑うつ症状が発現し、抗うつ薬による治療が必要であると治験責任医師により判断された患者</p> <p>9) 暴力行為を行う危険性が高い患者、最近6ヵ月以内に自殺念慮又は最近2年以内に自殺行動を示し、自殺の危険性がある患者、又は自殺の危険性が高いと治験責任医師により医学的に判断された患者</p> <p>10) 登録時に臨床的に重要な遅発性ジスキネジアを呈しており、スクリーニング検査時にAIMSの項目8のスコアが3（中等度）以上の患者</p> <p>11) スクリーニング検査時又はベースライン時のBARSのアカシジアの包括的臨床評価のスコアが5（重度のアカシジア）以上の患者</p> <p>既往歴及び合併症</p> <p>12) DSM-IV-TR診断基準に基づき、180日以内にアルコール及びベンゾジアゼピン類を含む物質乱用又は物質依存に該当した患者（カフェイン及びニコチンは含まない）</p> <p>13) 甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を合併する患者（薬物治療により過去90日間以上病態が安定している場合を除く）又はスクリーニング検査時にFT₄が異常値を示した患者。FT₄の異常値に基づき除外された患者について、治験責任医師により本治験の対象として適当な患者と判断された場合は、患者の適格性についてメディカルモニターと協議した。</p>

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.6-3 選択基準・除外基準 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231) (続き)

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験
試験番号 <添付資料番号>	331-10-002試験 <5.3.5.1-01>	331-10-230試験 <5.3.5.1-02>	331-10-231試験 <5.3.5.1-03>
除外基準	<p>14) 臨床的に問題となる神経系, 肝臓, 腎臓, 代謝系, 血液系, 免疫系, 心血管系, 肺, 又は消化器系の疾患を有する患者 ただし, 病状が軽微又はコントロール良好であり, 安全性及び有効性の評価が妨げられないと考えられる場合, 組入れ可能とした。</p> <p>15) 糖尿病の合併, 又は既往のある患者, 又はスクリーニング検査時のHbA_{1c}が国際標準値6.5% (JDS値6.1%)以上, 又は空腹時血糖値が126 mg/dL以上, 又は随時血糖値が200 mg/dL以上の患者</p>	<p>14) 臨床的に重要な神経系, 肝臓, 腎臓, 代謝系, 血液系, 免疫系, 心血管系, 肺, 又は消化器系の疾患 (心筋梗塞, うっ血性心不全, ヒト免疫不全ウイルス陽性/後天性免疫不全症候群, 慢性B型肝炎又は慢性C型肝炎の既往など) を有する患者 ただし, 病状が軽微又はコントロール良好であり, 治験期間中に患者を重大な有害事象が発現する危険にさらさない又は安全性及び有効性の評価が妨げられないと考えられる場合, 組入れ可能とした。患者の病状の安定及び治験参加に対する病状の潜在的影響に対して治験責任医師が確信を持ってない場合には, メディカルモニターに連絡した。</p> <p>15) インスリン依存性糖尿病の患者 (インスリンを使用している患者) ただし, インスリン非依存性糖尿病の患者で, 以下の基準をすべて満たすことにより病状が安定していると考えられる場合, 組入れ可能とした。 <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c}が7.0%未満の患者 • スクリーニング検査時の空腹時血糖値が125 mg/dL (6.94 mmol/L) 以下, 又は随時血糖値が200 mg/dL (11.1 mmol/L) 未満の患者 [随時血糖値が200 mg/dL (11.1 mmol/L) 以上の場合は, 空腹時に再検査し, 再検査時の空腹時血糖値が125 mg/dL (6.94 mmol/L) 以下とした] <ul style="list-style-type: none"> • スクリーニング検査前28日以上, 経口糖尿病治療薬の一定の用法・用量で維持されている患者又は糖尿病が食事療法によりコントロール良好な患者 • スクリーニング検査前12ヵ月以内に糖尿病又は糖尿病の合併症のために入院していない患者 • 本治験のスクリーニング期間中に新たに糖尿病と診断されていない患者 </p>	<p>14) 臨床的に重要な神経系, 肝臓, 腎臓, 代謝系, 血液系, 免疫系, 心血管系, 肺, 又は消化器系の疾患 (心筋梗塞, うっ血性心不全, ヒト免疫不全ウイルス陽性/後天性免疫不全症候群, 慢性B型肝炎又は慢性C型肝炎の既往など) を有する患者 ただし, 病状が軽微又はコントロール良好であり, 治験期間中に患者を重大な有害事象が発現する危険にさらさない又は安全性及び有効性の評価が妨げられないと考えられる場合, 組入れ可能とした。患者の病状の安定及び治験参加に対する病状の潜在的影響に対して治験責任医師が確信を持ってない場合には, メディカルモニターに連絡した。</p> <p>15) インスリン依存性糖尿病の患者 (インスリンを使用している患者) ただし, インスリン非依存性糖尿病の患者で, 以下の基準をすべて満たすことにより病状が安定していると考えられる場合, 組入れ可能とした。 <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c}が7.0%未満の患者 • スクリーニング検査時の空腹時血糖値が125 mg/dL (6.94 mmol/L) 以下, 又は随時血糖値が200 mg/dL (11.1 mmol/L) 未満の患者 [随時血糖値が200 mg/dL (11.1 mmol/L) 以上の場合は, 空腹時に再検査し, 再検査時の空腹時血糖値が125 mg/dL (6.94 mmol/L) 以下とした] <ul style="list-style-type: none"> • スクリーニング検査前28日以上, 経口糖尿病治療薬の一定の用法・用量で維持されている患者又は糖尿病が食事療法によりコントロール良好な患者 • スクリーニング検査前12ヵ月以内に糖尿病又は糖尿病の合併症のために入院していない患者 • 本治験のスクリーニング期間中に新たに糖尿病と診断されていない患者 </p>

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.6-3 選択基準・除外基準 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231) (続き)

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験
試験番号 <添付資料番号>	331-10-002試験 <5.3.5.1-01>	331-10-230試験 <5.3.5.1-02>	331-10-231試験 <5.3.5.1-03>
除外基準	<p>16) スクリーニング検査時に下記の基準のいずれかに該当する患者又は症状が出現している患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コントロール不良高血圧 (拡張期血圧 > 95 mmHg) ・症状を伴う低血圧 ・3分間以上起立した後の血圧が、起立前の仰臥位の値と比較して、収縮期血圧で30 mmHg以上又は拡張期血圧で20 mmHg以上の低下を示す起立性低血圧 <p>17) 虚血性心疾患、心筋梗塞又はうっ血性心不全 (コントロール良好・不良を問わず) を合併する患者。又は血管形成術、ステント留置術、又は冠動脈バイパス術を受けた患者</p> <p>18) 小児発熱性発作、外傷性発作、アルコール離脱発作等の場合を除き、てんかん又は発作の既往又は合併する患者</p> <p>19) コカイン又は他の薬物検査結果が陽性の患者。ただし、コカイン以外の薬物検査結果が陽性となった場合で、物質の乱用又は依存に関するDSM-IV-TR診断基準に抵触しないと判断され、被験者の安全性又は治験結果の解釈に影響を及ぼす臨床症状を示さない患者は除外されない。</p>	<p>16) スクリーニング検査時に下記の基準のいずれかに該当する患者又は症状が出現している患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コントロール不良高血圧 (拡張期血圧 > 95 mmHg, 測定体位を問わない) ・症状を伴う低血圧 ・3分間以上起立した後の血圧が、起立前の仰臥位の値と比較して、収縮期血圧で30 mmHg以上又は拡張期血圧で20 mmHg以上の低下を示す起立性低血圧 <p>(上記の基準に基づいて患者を除外する前に、血圧測定の再検査を1回実施し、除外理由となった結果の再現性を確認した)</p> <p>17) 虚血性心疾患を合併する患者。又は心筋梗塞、うっ血性心不全 (コントロール良好又は不良を問わず)、血管形成術、ステント留置術、又は冠動脈バイパス術の既往を有する患者</p> <p>18) てんかんを合併する又は発作の既往を有する患者。ただし、小児熱性発作、外傷性発作、アルコール離脱発作などの単発性発作を除く。</p> <p>身体所見及び臨床検査値</p> <p>19) コカイン又は他の薬物 (刺激剤、他の医療用医薬品、マリファナを除く) の検査結果が陽性の患者。ただし、マリファナ、バルビツール酸類又はアヘン類の薬物検査結果が陽性となった場合で、物質の乱用又は依存に関するDSM-IV-TR診断基準に抵触しないと治験責任医師の判断が文書化され、陽性の結果は被験者の安全性又は治験結果の解釈に影響を及ぼす臨床症状を示さないとの治験責任医師の判断が文書化され、治験薬投与前にメディカルモニターの承諾が得られた患者は除外されない。</p>	<p>16) スクリーニング検査時に下記の基準のいずれかに該当する患者又は症状が出現している患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コントロール不良高血圧 (拡張期血圧 > 95 mmHg, 測定体位を問わない) ・症状を伴う低血圧 ・3分間以上起立した後の血圧が、起立前の仰臥位の値と比較して、収縮期血圧で30 mmHg以上又は拡張期血圧で20 mmHg以上の低下を示す起立性低血圧 <p>(上記の基準に基づいて患者を除外する前に、血圧測定の再検査を1回実施し、除外理由となった結果の再現性を確認した)</p> <p>17) 虚血性心疾患を合併する患者。又は心筋梗塞、うっ血性心不全 (コントロール良好又は不良を問わず)、血管形成術、ステント留置術、又は冠動脈バイパス術の既往を有する患者</p> <p>18) てんかんを合併する又は発作の既往を有する患者。ただし、小児熱性発作、外傷性発作、アルコール離脱発作などの単発性発作を除く。</p> <p>身体所見及び臨床検査値</p> <p>19) コカイン又は他の薬物 (刺激剤、他の医療用医薬品、マリファナを除く) の検査結果が陽性の患者。ただし、マリファナ、バルビツール酸類又はアヘン類の薬物検査結果が陽性となった場合で、物質の乱用又は依存に関するDSM-IV-TR診断基準に抵触しないと治験責任医師の判断が文書化され、陽性の結果は被験者の安全性又は治験結果の解釈に影響を及ぼす臨床症状を示さないとの治験責任医師の判断が文書化され、治験薬投与前にメディカルモニターの承諾が得られた患者は除外されない。</p>

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.6-3 選択基準・除外基準 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231) (続き)

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験
試験番号 <添付資料番号>	331-10-002試験 <5.3.5.1-01>	331-10-230試験 <5.3.5.1-02>	331-10-231試験 <5.3.5.1-03>
除外基準	<p>20) スクリーニング検査時に以下の臨床検査値又は心電図パラメータを有する患者 (中央検査機関, 中央心電図解析機関の結果にて)</p> <p>(1) 血小板数 $\leq 75,000/\text{mm}^3$ (μL)</p> <p>(2) ヘモグロビン $\leq 9 \text{ g/dL}$</p> <p>(3) 好中球絶対数 $\leq 1000/\text{mm}^3$</p> <p>(4) AST > 正常範囲上限の2倍</p> <p>(5) ALT > 正常範囲上限の2倍</p> <p>(6) CPK > 正常範囲上限の3倍</p> <p>(7) クレアチニン $\geq 2 \text{ mg/dL}$</p> <p>(8) QTcF 450 msec</p> <p>併用禁止薬及び併用禁止療法</p> <p>21) 割付前に表2.7.3.6-4に示す薬剤 (食品を含む) に対し, 必要なウォッシュアウト期間を満たさない患者。又は, 治験期間中に併用禁止薬 (表2.7.3.6-5) を使用すると予想される患者</p>	<p>20) 以下の臨床検査値及び心電図パラメータを有する患者</p> <p>(1) 血小板数: $75000/\text{mm}^3$ 以下又は $75 \times 10^9/\text{L}$ 以下</p> <p>(2) ヘモグロビン: 9 g/dL 以下又は 90 g/L 以下</p> <p>(3) 好中球絶対数: $1000/\text{mm}^3$ 以下又は $1 \times 10^9/\text{L}$ 以下</p> <p>(4) AST: 基準範囲上限の2倍超</p> <p>(5) ALT: 基準範囲上限の2倍超</p> <p>(6) CPK: 基準範囲上限の3倍超, ただし, 協議のうえメディカル モニターが許可した場合を除く</p> <p>(7) クレアチニン: 2 mg/dL 以上又は $176.8 \mu\text{mol/L}$ 以上</p> <p>(8) HbA_{1c}: 7.0% 以上</p> <p>(9) FT₄の異常値, ただし, 協議のうえメディカルモニターが許可した場合を除く (FT₄はTSHが異常値を示した場合のみ測定)</p> <p>(10) QTcF 450 msec以上</p> <p>また, 治験責任医師により医学的に重要で, 被験者の安全性又は治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある と判断された, その他の臨床検査値, バイタルサイン又は心電図パラメータの異常を有する患者は, 除外することとした。患者の既往歴及び臨床所見に応じて潜在的に医学的に重要となる可能性のある結果について, 治験責任医師の評価を補助するための基準を治験実施計画書に示した。上記の基準に基づいて患者を除外する前に, 異常が認められた検査の再検査を実施し, 異常の再現性を確認した。</p> <p>併用禁止薬及び併用禁止療法</p> <p>21) 無作為化前に表2.7.3.6-4に示すような併用禁止薬を使用した患者, 又は治験期間中に併用禁止薬 (表2.7.3.6-5) を使用すると予想される患者 (ただし, 併用禁止薬は表2.7.3.6-4に限定しない)</p>	<p>20) 以下の臨床検査値及び心電図パラメータを有する患者</p> <p>(1) 血小板数: $75,000/\text{mm}^3$ 以下又は $75 \times 10^9/\text{L}$ 以下</p> <p>(2) ヘモグロビン: 9 g/dL 以下又は 90 g/L 以下</p> <p>(3) 好中球絶対数: $1000/\text{mm}^3$ 又は $1 \times 10^9/\text{L}$ 以下</p> <p>(4) AST: 基準範囲上限の2倍超</p> <p>(5) ALT: 基準範囲上限の2倍超</p> <p>(6) CPK: 基準範囲上限の3倍超, ただし, 協議のうえメディカル モニターが許可した場合を除く</p> <p>(7) クレアチニン: 2 mg/dL 以上又は $176.8 \mu\text{mol/L}$ 以上</p> <p>(8) HbA_{1c}: 7.0% 以上</p> <p>(9) FT₄の異常値, ただし, 協議のうえメディカルモニターが許可した場合を除く (FT₄はTSHが異常値を示した場合のみ測定)</p> <p>(10) QTcF 450 msec以上</p> <p>また, 治験責任医師により医学的に重要で, 被験者の安全性又は治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある と判断された, その他の臨床検査値, バイタルサイン又は心電図パラメータの異常を有する患者は, 除外することとした。患者の既往歴及び臨床所見に応じて潜在的に医学的に重要となる可能性のある結果について, 治験責任医師の評価を補助するための基準を治験実施計画書に示した。上記の基準に基づいて患者を除外する前に, 異常が認められた検査の再検査を実施し, 異常の再現性を確認した。</p> <p>併用禁止薬及び併用禁止療法</p> <p>21) 無作為化前に表2.7.3.6-5に示すような併用禁止薬を使用した患者, 又は治験期間中に併用禁止薬 (表2.7.3.6-5) を使用すると予想される患者 (ただし, 併用禁止薬は表2.7.3.6-4に限定しない)</p>

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.6-3 選択基準・除外基準 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231) (続き)

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験
試験番号 <添付資料番号>	331-10-002試験 <5.3.5.1-01>	331-10-230試験 <5.3.5.1-02>	331-10-231試験 <5.3.5.1-03>
除外基準	<p>22) 同意取得前60日以内に電気痙攣療法 (ECT) を受けた患者</p> <p>23) 治験でプレクスピプラゾールの投与を受けたことがある患者</p> <p>24) 悪性症候群の既往又は合併を有する患者</p> <p>25) 2剤以上の薬剤に対しアレルギーの既往又は合併を有する患者</p> <p>26) 精神保健福祉法に基づき、措置入院とされている患者</p> <p>27) 60日以内に他の治験に参加した患者</p> <p>28) 治験責任・分担医師により本治験に参加すべきでないと判断された患者</p>	<p>22) スクリーニング前60日以内に電気痙攣療法 (ECT) を受けた患者</p> <p>23) プレクスピプラゾールの過去の治験で治験薬 (プレクスピプラゾール又はそのプラセボ) の投与を受けたことがある患者</p> <p>アレルギー及び副作用</p> <p>24) 悪性症候群の既往を有する患者</p> <p>25) 2剤以上の薬剤に対しアレルギー反応 (すなわち、不耐性ではない) の既往を有する患者</p> <p>その他</p> <p>26) 服役者、又は精神疾患又は身体疾患 (例えば、感染症) のいずれかの治療目的で強制的に拘留されている患者</p> <p>27) 180日以内に他の治験に参加した患者、又は過去1年以内に3つ以上の治験に参加した患者</p> <p>28) 治験責任医師又はメディカルモニターにより本治験に参加すべきでないと判断された患者</p>	<p>22) スクリーニング前60日以内に電気痙攣療法 (ECT) を受けた患者</p> <p>23) プレクスピプラゾールの過去の治験で治験薬 (プレクスピプラゾール又はそのプラセボ) の投与を受けたことがある患者</p> <p>アレルギー及び副作用</p> <p>24) 悪性症候群の既往を有する患者</p> <p>25) 2剤以上の薬剤に対しアレルギー反応 (すなわち、不耐性ではない) の既往を有する患者</p> <p>その他</p> <p>26) 服役者、又は精神疾患又は身体疾患 (例えば、感染症) のいずれかの治療目的で強制的に拘留されている患者</p> <p>27) 180日以内に他の治験に参加した患者、又は過去1年以内に3つ以上の治験に参加した患者</p> <p>28) 治験責任医師又はメディカルモニターにより本治験に参加すべきでないと判断された患者</p>

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.6-4 割付前に必要とされる併用禁止薬のウォッシュアウト期間 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231)

プラセボ対照二重盲検試験		プラセボ対照二重盲検試験	
331-10-002試験 <5.3.5.1-01>		331-10-230試験 <5.3.5.1-02> 331-10-231試験 <5.3.5.1-03>	
薬剤	必要とされる ウォッシュアウト期間	薬剤	必要とされる ウォッシュアウト期間
抗精神病薬 アリピプラゾール 経口剤, 即効性注射剤 持続性注射剤	14日間 7日間 1.5サイクル	抗精神病薬 アリピプラゾール(経口剤, 即効性筋注製剤) その他の経口剤, 即効性筋注製剤 デポ剤又は持続性注射剤	14日間 7日間 1.5サイクル(1サイクルの期間 は添付文書に基づく)
抗うつ薬 モノアミンオキシダーゼ阻害剤(MAOI) エスシタロプラム 他のすべての抗うつ薬	14日間 8日間 14日間	抗うつ薬 Fluoxetine又はSymbyax® モノアミンオキシダーゼ阻害剤(MAOI) Citalopram及びエスシタロプラム Venlafaxine及びDesvenlafaxine 他のすべての抗うつ薬	28日間 14日間 8日間 3日間 14日間
気分安定薬(リチウム又は抗てんかん薬)	7日間	気分安定薬(リチウム又は抗てんかん薬)	7日間
バレニクリン	5日間	バレニクリン	5日間
ベンゾジアゼピン類及びスボレキサント ウォッシュアウト中に救済療法として使用される 経口のロラゼパム ウォッシュアウト中に救済療法として使用される 経口のジアゼパム 他のベンゾジアゼピン類(注射剤を含む)及びス ボレキサント	評価前8時間 評価前12時間 14日間	ベンゾジアゼピン類(経口剤のみ) ロラゼパム, Oxazepam, ジアゼパム, クロナゼパ ム 他のベンゾジアゼピン類	評価前12時間(ウォッシュア ウト中に救済療法として使 用) 14日間
CYP2D6 阻害剤, CYP3A4 阻害剤, 及びCYP3A4 誘導剤	14日間	CYP2D6阻害剤, CYP3A4阻害剤, 及びCYP3A4 誘導剤	14日間
グレープフルーツ, グレープフルーツ製品, セビリ アオレンジ, 又はセビリアオレンジ果汁を含有する 飲食物	3日間		

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.6-5 併用禁止薬、併用禁止療法、及び併用制限薬（331-10-002、331-10-230 及び 331-10-231）

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験
試験番号 <添付資料番号>	331-10-002試験 <5.3.5.1-01>	331-10-230試験 <5.3.5.1-02>	331-10-231試験 <5.3.5.1-03>
併用禁止薬	<p>1) 下記を含むすべての向精神薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・抗精神病薬（持効性抗精神病薬を含む） ・抗うつ薬（MAOIを含む） ・気分安定薬（リチウム又は抗てんかん薬） ・ベンゾジアゼピン類（救済療法として使用する場合を除く） <p>2) ラメルテオン、非ベンゾジアゼピン系睡眠補助薬（不眠治療に限定して使用する場合を除く）</p> <p>3) 抗ヒスタミン薬（外用剤は除く）</p> <p>4) β遮断薬（心血管系疾患に対する治療に使用する場合を除く）</p> <p>5) バレニクリン</p> <p>6) 中枢作動性の成分（トリプトファン、セントジョーンズワート）を含むサプリメント</p> <p>7) CYP2D6阻害剤、CYP3A4阻害剤及びCYP3A4誘導剤</p> <p>8) 開発中の他の治験薬</p> <p>9) グレープフルーツ、グレープフルーツ製品、セビリアオレンジ、又はセビリアオレンジ果汁を含有する飲食物</p>	<p>1) 下記を含むすべての向精神薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・抗精神病薬（即効性筋注製剤、及びデボ剤又は持効性注射剤を含む） ・抗うつ薬（MAOIを含む） ・Symbyax® ・気分安定薬（リチウム又は抗てんかん薬） ・ベンゾジアゼピン類（救済療法として使用する場合を除く） <p>2) ラメルテオン、非ベンゾジアゼピン系睡眠補助薬（不眠治療に限定して使用する場合を除く）</p> <p>3) 抗ヒスタミン薬（ロラタジン及びセチリジンを除く）</p> <p>4) バレニクリン</p> <p>5) ビタミン剤、他のサプリメント及び一般用漢方薬（メディカルモニターが事前に許可した場合を除く）</p> <p>6) CYP2D6阻害剤、CYP3A4阻害剤及びCYP3A4誘導剤</p> <p>7) 開発中の他の治験薬</p> <p>8) グレープフルーツ、グレープフルーツ製品、セビリアオレンジ、又はセビリアオレンジ製品</p>	
併用禁止療法	<p>1) 電気痙攣療法(ECT)</p> <p>2) 新たな精神療法(入院集団療法を除く)</p>	<p>1) 電気痙攣療法(ECT)（スクリーニング前60日以内から禁止した）</p> <p>2) 新たな精神療法(入院集団療法を除く)</p>	

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.6-5 併用禁止薬, 併用禁止療法, 及び併用制限薬 (331-10-002, 331-10-230 及び 331-10-231) (続き)

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験
試験番号 <添付資料番号>	331-10-002試験 <5.3.5.1-01>	331-10-230試験 <5.3.5.1-02>	331-10-231試験 <5.3.5.1-03>
併用制限薬	<p>1) 以下の経口ベンゾジアゼピン類は、激越、不眠に対し短期的な救済療法として使用できる。ただし、1剤のみの使用とする（薬剤の変更は可）。なお、ロラゼパムは、有効性・安全性評価（PANSS, CGI-S, CGI-I, DIEPSS, BARS, AIMS, C-SSRS）前8時間以内、ジアゼパムは12時間以内の使用を禁止する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • ロラゼパム <p>スクリーニング期～Week 2（同意取得時～Day 14）： 3 mg/日以下 Week 2～6（Day 15～42）：2 mg/日以下</p> <ul style="list-style-type: none"> • ジアゼパム <p>スクリーニング期～Week 2（同意取得時～Day 14）： 20 mg/日以下 Week 2～6（Day 15～42）：15 mg/日以下</p> <p>2) 治療期に非ベンゾジアゼピン系睡眠補助薬（ゾルピデム、ゾピクロン、エスゾピクロン）は1剤のみ不眠に対して使用できる。ただし、ベンゾジアゼピン類と同日に併用してはならない。用法・用量は添付文書の範囲とする。有効性・安全性評価（PANSS, CGI-S, CGI-I, DIEPSS, BARS, AIMS, C-SSRS）前12時間以内の使用を禁止する。</p>	<p>1) 以下の経口ベンゾジアゼピン類は、激越、不眠に対し短期的な救済療法として使用できる。ただし、1剤のみの使用とする（薬剤の変更は可）。なお、ロラゼパム、オキサゼパム、ジアゼパム及びクロナゼパムは、有効性・安全性評価前12時間以内の使用を禁止する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • ロラゼパム <p>スクリーニング期～Week 2（同意取得時～Day 14）：6 mg/日以下 Week 2～6（Day 15～42）：4 mg/日以下</p> <ul style="list-style-type: none"> • オキサゼパム <p>スクリーニング期～Week 2（同意取得時～Day 14）：90 mg/日以下 Week 2～6（Day 15～42）：60 mg/日以下</p> <ul style="list-style-type: none"> • ジアゼパム <p>スクリーニング期～Week 2（同意取得時～Day 14）：30 mg/日以下 Week 2～6（Day 15～42）：20 mg/日以下</p> <ul style="list-style-type: none"> • クロナゼパム <p>スクリーニング期～Week 2（同意取得時～Day 14）：3 mg/日以下 Week 2～6（Day 15～42）：2 mg/日以下</p> <p>2) 治療期に非ベンゾジアゼピン系睡眠補助薬（ゾルピデム、ザレプロン、ゾピクロン、エスゾピクロン）は1剤のみ不眠に対して使用できる。ただし、ベンゾジアゼピン類と同日に併用してはならない。用法・用量は添付文書の範囲とする。有効性・安全性評価前12時間以内の使用を禁止する。</p>	

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.6-5 併用禁止薬, 併用禁止療法, 及び併用制限薬 (331-10-002, 331-10-230 及び 331-10-231) (続き)

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験
試験番号 <添付資料番号>	331-10-002試験 <5.3.5.1-01>	331-10-230試験 <5.3.5.1-02>	331-10-231試験 <5.3.5.1-03>
併用制限薬	<p>3) 治療期に錐体外路症状の治療を目的とした抗コリン性抗パーキンソン薬は、以下の薬剤の使用を認める。ただし、同時期に使用するのは1剤のみの使用とし（薬剤の変更は可）、予防的投与は行わないこととする。抗コリン性抗パーキンソン薬を使用する場合、投与開始前にDIEPSS, AIMS, BARSによる錐体外路症状の評価を行い、その記録を残すものとする。抗コリン性抗パーキンソン薬は、有効性・安全性評価 (PANSS, CGI-S, CGI-I, DIEPSS, BARS, AIMS, C-SSRS) 前12時間以内の使用を禁止する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • ピペリデン 6 mg/日以下 • トリヘキシフェニジル 10 mg/日以下 • プロフェナミン 300 mg/日以下 • ピロヘプチン 12 mg/日以下 • メチキセン 15 mg/日以下 • マザチコール 12 mg/日以下 	<p>3) 治療期に錐体外路症状の治療を目的とした抗コリン作用薬は、以下の薬剤の使用を認める。抗コリン作用薬は、有効性・安全性評価前12時間以内の使用を禁止する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • ベンズトロピン 4 mg/日以下又は等価薬 • プロプラノロール（アカシジア又は振戦に対して使用する場合 60 mg/日以下、治験参加時に他の適応症に対して使用している場合、一定用量で服用を継続できる） 	

表 2.7.3.6-6 PANSS 及び BPRS の各尺度

PANSS (30~210)	BPRS (18~126)
陽性尺度 (7~49)	
1 妄想	
2 概念の統合障害	○
3 幻覚による行動	○
4 興奮	○
5 誇大性	○
6 猜疑心	○
7 敵意	○
陰性尺度 (7~49)	
1 情動の平板化	○
2 情動的引き籠り	○
3 疎通性の障害	
4 受動性/意欲低下による社会的ひきこもり	
5 抽象的思考の困難	
6 会話の自発性と流暢さの欠如	
7 常同的思考	
総合精神病理評価尺度	
1 心気症	○
2 不安	○
3 罪責感	○
4 緊張	○
5 奇癖と不自然な姿勢	○
6 抑うつ	○
7 運動減退	○
8 非協調性	○
9 不自然な思考内容	○
10 失見当識	○
11 注意の障害	
12 判断力と病識の欠如	
13 意志の障害	
14 衝動性の調節障害	
15 没入性	
16 自主的な社会回避	

表 2.7.3.6-7 PANSS, PEC 及び PANSS Marder Factor Score の各尺度

PANSS (30~210)	PEC (5~35)	Marder Factor Score				
		陽性症状	陰性症状	思考解体	制御されない 敵意/興奮	不安/ 抑うつ
		(8~56)	(7~49)	(7~49)	(4~28)	(4~28)
陽性尺度 (7~49)						
1 妄想		○				
2 概念の統合障害				○		
3 幻覚による行動		○				
4 興奮	○				○	
5 誇大性		○				
6 猜疑心		○				
7 敵意	○				○	
陰性尺度 (7~49)						
1 情動の平板化			○			
2 情動的引き籠り			○			
3 疎通性の障害			○			
4 受動性/意欲低下による社会的ひきこもり			○			
5 抽象的思考の困難				○		
6 会話の自発性と流暢さの欠如			○			
7 常同的思考		○				
総合精神病理評価尺度						
1 心気症		○				
2 不安						○
3 罪責感						○
4 緊張	○					○
5 街奇症と不自然な姿勢				○		
6 抑うつ						○
7 運動減退			○			
8 非協調性	○				○	
9 不自然な思考内容		○				
10 失見当識				○		
11 注意の障害				○		
12 判断力と病識の欠如		○				
13 意志の障害				○		
14 衝動性の調節障害	○				○	
15 没入性				○		
16 自主的な社会回避			○			

表 2.7.3.6-8 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS)

陽性症状尺度 Positive Scale (P)

P 1. 妄想 (Delusions) 妄想とは、根拠がなく、非現実的で、風変わりな信念である。
 評価の根拠：面接中に表出された思考内容と、それが患者の社会関係や患者の行動に及ぼしている影響を、プライマリケアワーカーまたは家族からの報告にもとづいて評価する。

評点	基準
1 なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2 ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3 軽度	曖昧ではっきりせず、強固でない1、2の妄想の存在が認められる。妄想は患者の思考・社会関係・行動には影響しない。
4 中等度	組織化されず不安定で変わりやすい妄想か、少数の確固とした妄想が存在し、ときに患者の思考・社会関係・行動に影響する。
5 やや重度	多くの確固とした強固に保持される妄想が存在し、ときに患者の思考・社会関係・行動に影響する。
6 重度	明瞭な、場合によっては体系化された確固とした一連の妄想が存在し、明らかに患者の思考・社会関係・行動に影響する。
7 最重度	高度に体系化されているか、あるいは多くの確固とした妄想があり、患者の生活の主要な面を支配している。この場合、妄想は不穏当で無責任な行為を頻繁に生み、患者や他人の安全を脅かすこともある。

陽性症状尺度 Positive Scale (P)

P 2. 概念の統合障害 (Conceptual disorganization) 目標に沿った一貫性の崩壊に特徴づけられる思考過程の統合障害がある (たとえば迂遠、脱線的、連合弛緩、脈絡のなさ、はなはだしい非論理性、もしくは思考途絶)。評価の根拠：面接中に観察された認知-言語過程にもとづいて評価する。

評点	基準
1 なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2 ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3 軽度	患者の思考は迂遠で、脱線的かつ偽論理的である。目標に思考を向けることにいくらか問題があり、いくらかの連合弛緩が明らかになることもある。
4 中等度	会話が短く構造化されているときは考えの焦点をしぼることができるが、より複雑な会話になった時やごく軽いストレス下で、思考が弛緩したり的是はずれになる。
5 やや重度	全般的に思考の統合が困難であり、それはストレス下でなくとも頻回的外れ、関連性の欠如か連合弛緩が見られることによって明らかになる。
6 重度	思考はひどく脱線し、内的一貫性を失い、ほとんどいつも粗大な思考解体や無関係さがみられる。
7 最重度	患者の思考は、支離滅裂であるといつてよいほど崩壊している。著しい連合弛緩があり、その結果として会話は全く成立しない (たとえば“言葉のサラダ”か、緘黙症)。

Copyright ©1992, 2000, Multi-Health Systems, Inc. In the USA: P.O. Box 950, North Tonawanda, NY 14120-0950, 1-800-456-3003. In Canada: 3770 Victoria Park Avenue, Toronto, Ontario M2H 3M6 1-800-268-6011. Internationally, +1-416-492-2627. Fax, +1-416-492-3343.

表 2.7.3.6-8 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) (続き)

陽性症状尺度 Positive Scale (P)

P 3. 幻覚による行動 (Hallucinatory behavior) 外的な刺激によらずに惹起された知覚を示すような言語表出もしくは行動。聴覚、視覚、嗅覚もしくは体性感覚領域に起こる。評価の根拠：面接過程での言語表出と身体表現、またはプライマリケアワーカーか家族による行動の報告にもとづいて評価する。

評点	基準	
1	なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2	ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3	軽度	一つか二つの明確な幻覚が、頻繁でなく生じる。または多数の曖昧な異常知覚があるが思考や行動の歪みをもたらさない。
4	中等度	幻覚はしばしば起こるが持続的ではなく、患者の思考と行動はごく小さな範囲しか影響されない。
5	やや重度	幻覚はしばしば起こり、二つ以上の知覚様式を含むかもしれず、思考を歪めたり行動を混乱させたりしがちである。患者はこれらの経験の妄想的解釈を持つことがあり、感情的、時に言語的にも反応することがある。
6	重度	幻覚はほぼ常時存在し、思考および行動の大きな混乱の原因となる。患者はこれらを現実の知覚として扱い、患者の機能はそれらに対する頻回の感情的・言語的反応により妨げられる。
7	最重度	患者はほとんど幻覚に没頭しており、思考と行動はそれに支配されている。幻覚は固定した妄想的解釈をもたらし、言語的・行動的な反応を引き起こす。ここには指示性の幻覚への服従がふくまれる。

陽性症状尺度 Positive Scale (P)

P 4. 興奮 (Excitement) 運動の亢進、刺激反応性の亢進、過剰警戒、または、過度の情緒不安定性として表れる過活動。評価の根拠：面接過程の行動的表出と同時にプライマリケアワーカーか家族による行動の報告にもとづいて評価する。

評点	基準	
1	なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2	ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3	軽度	面接を通してわずかにいらいらしたり、過剰警戒したり、もしくは軽度の興奮がみられがちだが、目立った興奮のエピソードや際だった情緒不安定性は認められない。会話は少し切迫していることもある。
4	中等度	面接を通していらいらかいたずらな興奮が明らかにみられ、発言や全体的な行動に影響したり、散発性に一過性の激高が起こる。
5	やや重度	著明な過活動が頻回の行動の激高が観察され、患者はいかなるときも数分間としてじっと座っていることが困難である。
6	重度	際だった興奮が面接を支配し、注意の範囲を限定し、食事や睡眠といった個人的な機能にある程度影響する。
7	最重度	際だった興奮が食事や睡眠に深刻に影響し、対人交流は事実上不可能となる。発言や行動が加速し、支離滅裂と疲弊をもたらすことがある。

Copyright ©1992, 2000, Multi-Health Systems, Inc. In the USA: P.O. Box 950, North Tonawanda, NY 14120-0950, 1-800-456-3003. In Canada: 3770 Victoria Park Avenue, Toronto, Ontario M2H 3M6 1-800-268-6011. Internationally, +1-416-492-2627. Fax, +1-416-492-3343.

表 2.7.3.6-8 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) (続き)

陽性症状尺度 Positive Scale (P)

P 5. 誇大性 (Grandiosity) 自己の優越性に関する過大な自己認識と非現実的な確信。並はずれた能力、富、知識、名声、権力、道徳的正当性に関する妄想が含まれる。評価の根拠：面接中に表出される思考内容とプライマリケアワーカーや家族から報告される行動に対する影響にもとづいて評価する。

評点	基準	
1	なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2	ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3	軽度	誇大性や自慢げな様子が幾分認められるが、明らかな誇大妄想はない。
4	中等度	明瞭で非現実的な他者への優越感を感じる。特別な地位か能力についての不明確な妄想がいくらかあるかもしれないが、行動化はされない。
5	やや重度	卓越した能力、地位ないし権力に関する明らかな妄想が表出され、態度に影響するが行動には影響しない。
6	重度	二つ以上の要素 (富、知識、名声など) を含んだ著しい優越性についての明確な妄想が表出され、対人交流に著しく影響し、ときに行動化される。
7	最重度	思考、対人交流、行動が、驚異的な能力、富、知識、名声、権力、道徳的な偉大さなど多様な妄想に支配される。誇大妄想は奇妙な性質を帯びることもある。

陽性症状尺度 Positive Scale (P)

P 6. 猜疑心/迫害感 (Suspiciousness / Persecution) 迫害されるという、非現実的または誇張された観念。用心深さ、疑い深い態度、疑い深く過度の警戒心、または、他人が自分に危害を及ぼすという明らかな妄想として表れる。評価の根拠：面接を通して表出される思考内容とそれがプライマリケアワーカーや家族によって報告される行動に与える影響にもとづいて評価する。

評点	基準	
1	なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2	ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3	軽度	用心深さ、または、明らかに疑い深い態度を示すが、思考、対人関係、行動はごく軽度にしかな影響されない。
4	中等度	疑い深さは明らかで、面接か行動、またはその両方に現れるが、被害妄想はない。不明瞭な被害妄想は認められることもあるが、患者の態度や対人関係には影響していない様に見える。
5	やや重度	患者は顕著な疑い深さを見せ、そのために対人関係は大きく障害される。あるいは、患者対人関係や行動に部分的な影響を与える明確な被害妄想がある。
6	重度	明確な被害妄想が広がり、体系化されることがある。そしてそれは、対人関係に重大な影響を及ぼす。
7	最重度	体系化された被害妄想のネットワークが患者の思考、社会関係と行動を支配している。

Copyright ©1992, 2000, Multi-Health Systems, Inc. In the USA: P.O. Box 950, North Tonawanda, NY 14120-0950, 1-800-456-3003. In Canada: 3770 Victoria Park Avenue, Toronto, Ontario M2H 3M8 1-800-268-8011. Internationally, +1-416-492-2627. Fax, +1-416-492-3343.

表 2.7.3.6-8 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) (続き)

陽性症状尺度 Positive Scale (P)

P 7. 敵意 (Hostility) 怒りやうらみの言語的・非言語的表出。皮肉、受動一攻撃行動、暴言、暴力性が含まれる。評価の根拠：面接中に観察される対人行動とプライマリケアワーカーや家族からの報告にもとづいて評価する。

	評点	基準
1	なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2	ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3	軽度	間接的ないし抑制された怒りの伝達。皮肉、不遜、敵意の表明、時には易刺激性がみられる。
4	中等度	あからさまな敵意ある態度を示し、易刺激性や、怒りやうらみの直接的な表明がしばしばみられる。
5	やや重度	患者は高度に易刺激的で、時に、口汚かったり、威嚇的であったりする。
6	重度	非協調性と口汚さ、または威嚇が、面接に著しく影響し、対人関係に深刻な打撃をもたらす。患者は暴力的で破壊的であることもあるが、他人を物理的に傷つけることはない。
7	最重度	顕著な怒りのために、患者は極端に非協調性となったり、対人交流を遮断したり、他人への物理的な暴力のエピソードにつながる。

Copyright ©1992, 2000, Multi-Health Systems, Inc. In the USA: P.O. Box 950, North Tonawanda, NY 14120-0950, 1-800-456-3003. In Canada: 3770 Victoria Park Avenue, Toronto, Ontario M2H 3M8 1-800-268-6011. Internationally, +1-416-492-2627. Fax, +1-416-492-3343.

表 2.7.3.6-8 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) (続き)

陰性症状尺度 Negative Scale (N)

N1. 感情の平板化 (Blunted affect) 表情、感情の調整、コミュニケーションにおける仕草の減少に特徴づけられる情動反応性の減少。評価の根拠：面接中の感情のトーン (調子) と情動反応性の表出に基づいて評価する。

評点	基準
1 なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2 ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3 軽度	表情の変化と対話時の仕草が、鈍かったり、無理、不自然、もしくは抑揚が欠けたようにみえる。
4 中等度	表情の幅の減少と少ない仕草表現のため愚鈍な様子に見える。
5 やや重度	感情は全般的に“平板”となり、時折の表情の変化と不十分なコミュニケーションの仕草しか伴わない。
6 重度	顕著な平板化と情動表現の欠如がほとんどいつもみられる。興奮、怒り、衝動的で不適切な笑いなど、抑制の効かない極端な感情の放出がみられるかもしれない。
7 最重度	表情の変化とコミュニケーションの仕草は実質的に欠如している。患者は常に生気がない、もしくは“木石のような”表情をしているように見える。

陰性症状尺度 Negative Scale (N)

N2. 情緒的ひきこもり (Emotional withdrawal) 生活上の出来事に対する、興味や関心や情動的関わりの欠如。評価の根拠：プライマリケアワーカーや家族からの社会機能に関する報告や、面接中の対人行動の観察に基づいて評価する。

評点	基準
1 なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2 ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3 軽度	通常自主性を欠いており、周囲の出来事に対して興味が減退していることも時々ある。
4 中等度	患者は通常、周囲の環境や、周囲からの働きかけに対して情緒的に離れているが、励ませば関りを引き出すことができる。
5 やや重度	患者は周囲の環境にいる人や出来事に対して明らかに情緒的に離れており、周囲の人が関わらせようと努めてもだめである。患者は無関心で受け身で無目的にみえるが、少なくとも短い会話は可能であり、時々介助を受けながら身の回りのことはする。
6 重度	関心や情緒的関わりが顕著に不足し、その結果として、他者との会話は限られ、しばしば身の回りのことができなくなっているため、見守りが必要となる。
7 最重度	関心と情緒的関わりがひどく欠如しているために、患者はほとんど全く引きこもり、意思疎通がとれないか、身の回りのことができない。

Copyright ©1992, 2000, Multi-Health Systems, Inc. In the USA: P.O. Box 950, North Tonawanda, NY 14120-0950, 1-800-456-3003. In Canada: 3770 Victoria Park Avenue, Toronto, Ontario M2H 3M6 1-800-268-8011. Internationally, +1-416-492-2627. Fax, +1-416-492-3343.

表 2.7.3.6-8 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) (続き)

陰性症状尺度 Negative Scale (N)

N3. 融通性・ラポールの貧困さ 対人共感性、会話の開放性が欠如しており、面接者への親近感、関心、関与がきわめて少ない。対人距離ならびに言語的および非言語的コミュニケーションの減少によって明らかになる。評価の根拠：面接中の対人行動。

評点	基準
1 なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2 ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3 軽度	会話は大げさで、張りつめた不自然な様相を帯びる。情緒的な深みを欠いたり、人間味のない知的な次元にとどまりがちである。
4 中等度	典型的には、患者は冷淡で対人距離は明らかに遠い。質問には、機械的に答えたり、退屈そうに振る舞ったり、関心のなさを見せたりするかもしれない。
5 やや重度	関わりのなさは明白で、明らかに面接の生産性を妨げる。患者は視線を合わせなかったり、顔を背けたりするかもしれない。
6 重度	患者は高度に無関心で対人距離も目立って隔たっている。返答はおざなりで非言語に関与を示すことはほとんどない。しばしば視線を逸らし、顔を背ける。
7 最重度	患者は全く面接者と関わらない。常に言語的・非言語的対人交流を避ける。

陰性症状尺度 Negative Scale (N)

N4. 受動性/意欲低下による社会的ひきこもり (passive / apathetic social withdrawal) 受動性、無気力、心的エネルギーの低下、意欲低下のため、社会的交流に対する関心や主体性が減退する。そのため対人的かわりは減少し、日常生活動作 (ADL) にも無関心になる。評価の根拠：プライマリケアワーカーか家族の報告をもとに評価する。

評点	基準
1 なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2 ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3 軽度	社会的な活動に時折興味を示すが、自主性に欠ける。通常、相手から誘われた時にのみ、他人と交わることができる。
4 中等度	ほとんどの社会活動に対して受け身的に参加するものの、その態度は無関心であったり、機械的であったりする。目立たないところに引っ込みがちである。
5 やや重度	少数の活動に受身的に参加するのみで、関心や自主性は事実上ない。通常、他人と一緒に過ごす時間はほとんどない。
6 重度	無気力かつ孤立しがちで、社会的な活動には極めて稀にしか参加しない。時に身の回りのことも放置してしまうことがある。自主的な社会的交流はほとんどない。
7 最重度	深刻に無気力で社会的に孤立しており、身の回りのことはおろそかである。

Copyright ©1992, 2000, Multi-Health Systems, Inc. In the USA: P.O. Box 950, North Tonawanda, NY 14120-0950, 1-800-456-3003. In Canada: 3770 Victoria Park Avenue, Toronto, Ontario M2H 3M6 1-800-268-6011. Internationally, +1-416-492-2627. Fax, +1-416-492-3343.

表 2.7.3.6-8 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) (続き)

陰性症状尺度 Negative Scale (N)

N5. 抽象思考の困難さ (Difficulty in abstract thinking) 抽象的・象徴的形式で思考することが障害されている。分類、一般化や問題解決課題において具体的もしくは個人中心な思考以上の思考が困難であることから明らかになる。評価の根拠：類似性とことわざ解釈についての質問に対する反応と、面接中の具体的思考と抽象的思考の用い方で評価する。

評点	基準
1 なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2 ごく軽度	病理的か疑わしい。もしくは正常上限。
3 軽度	難しめのことわざについて字義通りもしくは個人的な解釈をしがちで、かなり抽象的、ないし関係の薄い概念の解釈に問題のあることがある。
4 中等度	しばしば具体的思考形式を用いる。ほとんどのことわざといくつかのカテゴリー課題で困難がある。機能的な側面と、目につく特徴に混乱させられがちである。
5 やや重度	主として具体的思考形式で対処し、ほとんどのことわざと多くのカテゴリー課題で困難を示す。
6 重度	ことわざや比喩的表現の抽象的意味の把握が不可能で、もっとも単純な類似課題の分類しかできない。思考は空虚であるか、機能的側面や目立つ特徴的部分やその人独自の解釈から離れられない。
7 最重度	具体的形式の思考しか用いることができない。ことわざ、一般的な隠喩や明喩、単純なカテゴリー課題を理解できない。目立った特徴や機能的な属性ですら、分類の根拠として考えることができない。この評価は、著明な認知障害のために面接者とわずかにも交流できない時にも適用される。

陰性症状尺度 Negative Scale (N)

N6. 会話の自発性と流暢さの欠如 (Lack of spontaneity and flow of conversation) 無気力、意欲低下、防衛、もしくは認知の欠陥に関連して、コミュニケーションの正常な流れが減少すること。言語的交流過程における流動性と生産性の減少としてあらわれる。評価の根拠：面接中に観察される認知一言語過程。

評点	基準
1 なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2 ごく軽度	病理的か疑わしい。もしくは正常上限。
3 軽度	主導的に会話することはほとんどない。患者の返答は短くあっさりしたものになりがちで、面接者による直接的で先導的な質問を必要とする。
4 中等度	会話は自由な流れを失い、むらがあったり、とぎれがちになったりする。十分な反応を引き出して会話を続けるために先導的な質問がしばしば必要となる。
5 やや重度	自発性と率直さは著明に欠如しており、面接者の質問に対して1つか2つの短い文でしか応答しない。
6 重度	コミュニケーションを避けたり、短縮しようとして、患者の応答は主に数語ないし短い句に限定される(例えば、“わかりません”、“その質問にはお答えできません”など)。結果として会話はひどく損なわれ、面接は高度に非生産的になる。
7 最重度	言語的表出は、たまに見られる発語に限定されている。会話は不可能である。

Copyright ©1992, 2000, Multi-Health Systems, Inc. In the USA: P.O. Box 950, North Tonawanda, NY 14120-0950, 1-800-458-3003. In Canada: 3770 Victoria Park Avenue, Toronto, Ontario M2H 3M6 1-800-268-6011. Internationally, +1-416-492-2627. Fax, +1-416-492-3343.

表 2.7.3.6-8 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) (続き)

陰性症状尺度 Negative Scale (N)

N7. 常同的思考 (Stereotyped thinking) 思考の流動性、自発性、柔軟性が減少する。これは、硬直した、繰り返しの多い、もしくは貧弱な内容の思考によって明らかになる。評価の根拠：面接中に観察される認知-言語過程。

評点	基準	
1	なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2	ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3	軽度	態度または信念がいくらか硬直している。患者は他の意見を考えるのを拒否するか、または、一つの考えから別の考えに移るのが困難かもしれない。
4	中等度	会話は同じ話題について繰り返され、結果として新しい話題に移るのが困難である。
5	やや重度	思考は硬直していて繰り返しが多い。面接者の努力にもかかわらず、会話は2つか3つのみの支配的な話題に限られてしまうほどである。
6	重度	要求、言明、考え、質問が、制御されないまま繰り返され、会話は深刻に障害される。
7	最重度	思考、行動、会話では、決まった考えや限られた句が常に繰り返され、患者のコミュニケーションは極めて硬直し、不適で、制限されている。

Copyright ©1992, 2000, Multi-Health Systems, Inc. In the USA: P.O. Box 950, North Tonawanda, NY 14120-0950, 1-800-458-3003. In Canada: 3770 Victoria Park Avenue, Toronto, Ontario M2H 3M6 1-800-268-6011. Internationally, +1-416-492-2627. Fax, +1-416-492-3343.

表 2.7.3.6-8 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) (続き)

全般的精神症状尺度 General Psychopathology Scale (G)

G1. 身体についての懸念 (Somatic concern) 体の病気や具合が悪いといった、身体についての訴えか確信。これは調子が悪いといったあいまいな感覚から、破滅的な身体疾患にかかっているという明らかな妄想まで、範囲はさまざまである。評価の根拠：面接で表出される思考内容で評価する。

評点	基準
1 なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2 ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3 軽度	健康ないし身体の不調を心配している。これは時折の質問と保証を求めてくることから明らかになる。
4 中等度	健康が優れないことや身体の具合が悪いことについて訴えるが、妄想的確信はなく、過度の不安は再保証によってやわらく。
5 やや重度	患者は多数の、ないし頻回に、身体疾患もしくは体調不良を訴える。あるいは、患者はこれらのテーマに関する1つか2つの明確な妄想を訴えるが、それに心を占められてはいない。
6 重度	患者は1つもしくは少数の、身体疾患ないし器質的な障害についての明確な妄想に心を占められてはいるが、感情的にはこれらのテーマに没頭してはおらず、思考は面接者のいくらかの努力によりそらすことができる。
7 最重度	心気妄想が多数かつ頻回に訴えられる。または、極めて深刻な性質の心気妄想が少数あって、それが患者の感情と思考を完全に支配している。

全般的精神症状尺度 General Psychopathology Scale (G)

G2. 不安 (Anxiety) 神経過敏、心配、憂慮、落ち着きのなさの主観的経験。その程度は、現在や未来についての過度の心配からパニック感までさまざまである。評価の根拠：面接中の言語的な報告と、それに対応する身体所見から評価する。

評点	基準
1 なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2 ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3 軽度	いくらかの憂慮、過度の心配、もしくは主観的な落ち着きのなさを表出するが、それが身体と行動に影響して報告されることはなく、不安な行動が面接者に観察されることはない。
4 中等度	患者は明らかな神経過敏の徴候を訴え、それは、細かい手の振戦や過度の発汗といった軽度の身体所見にあらわれる。
5 やや重度	患者は、著しい緊張、集中力の低下、動悸、睡眠障害などといった、重大な身体的・行動的徴候をもたらす深刻な不安を報告する。
6 重度	恐怖症、著しい落ち着きのなさ、多数の身体所見を伴う、ほとんど常に存在する主観的恐怖の状態。
7 最重度	患者の生活は不安によって深刻に妨害されている。不安はほとんど常に存在し、時にはパニックの域にまで達するか、または、実際にパニック発作を来す。

Copyright ©1992, 2000, Multi-Health Systems, Inc. In the USA: P.O. Box 950, North Tonawanda, NY 14120-0950, 1-800-458-3003. In Canada: 3770 Victoria Park Avenue, Toronto, Ontario M2H 3M6 1-800-268-6011. Internationally, +1-416-492-2627. Fax, +1-416-492-3343.

表 2.7.3.6-8 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) (続き)

全般的精神症状尺度 General Psychopathology Scale (G)

G3. 罪責感 (Guilt feelings) 現実もしくは空想の過去の悪行についての後悔の念もしくは自責感。
 評価の根拠: 面接中の罪責感についての言語的報告、および、それが態度や思考に及ぼす影響から評価する。

評点	基準
1 なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2 ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3 軽度	質問によって、ちょっとした事柄についての曖昧な罪責感ないし自責感が引き出されるが、患者がそれに過度にこだわっていないことは明らかである。
4 中等度	患者は自身の生活における実際の出来事について、自分の責任を感じていることをはっきりと表明するが、それにとらわれてはおらず、態度や行動は影響されていない。
5 やや重度	患者は自己非難にもとづいた強い罪責感か、もしくは自分が罰を受けるにふさわしいという信念を表明する。罪責感は妄想に基づいていたり、自発的に語られたり、とらわれや抑うつ気分のいずれかまたは両方の発生源となっているかもしれず、面接者がこれを緩和するのは容易でないかもしれない。
6 重度	強い罪責感には妄想的性質を帯び、絶望的な態度や無価値感にとらわれた態度につながっている。患者は悪行のために厳しい制裁を受けるべきであると信じており、自分の今の生活状況をそのような罰と見なしていることさえある。
7 最重度	患者の生活は不安定な罪業妄想に支配されていて、終身刑、拷問、死といった徹底的な罰を受けるに値すると感じている。それに関連して自殺念慮を抱いていたり、他者の問題を自分の過去の悪行のせいだと考えていたりするかもしれない。

全般的精神症状尺度 General Psychopathology Scale (G)

G4. 緊張 (Tension) 硬直、振戦、おびただしい発汗、落ち着きのなさなどといった、恐怖と焦燥が明白な身体所見としてあらわれている。評価の根拠: 不安の存在を証明する患者による言語的報告と、その結果として面接中に観察される、緊張の身体的表出の重篤さ。

評点	基準
1 なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2 ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3 軽度	姿勢と動作は、軽い硬直、時折の落ち着きのなさ、姿勢移動、細かく速い手の振戦といった若干の憂慮を示している。
4 中等度	明らかに緊張している様子が、そわそわした行動、明らかな手の振戦、多量の発汗、もしくは神経質な反復的な動作といったいくつかの所見により浮かび上がる。
5 やや重度	顕著な緊張が、神経質な身震い、おびただしい発汗と落ち着きのなさなどといった多数の所見から明らかとなるが、面接は重大に影響されてはいない。
6 重度	緊張は顕著で、対人交流が障害される域にまで達している。たとえば患者は常にそわそわし、長くは座ってられず、過呼吸を呈することもある。
7 最重度	顕著な緊張がパニックもしくは甚だしい運動促進により明らかになる。例えば、早足で落ちつきなく歩き回ったり、1分以上座ってられなかったりする。そのため、患者は会話を継続することができない。

Copyright ©1992, 2000, Multi-Health Systems, Inc. In the USA: P.O. Box 950, North Tonawanda, NY 14120-0950, 1-800-456-3003. In Canada: 3770 Victoria Park Avenue, Toronto, Ontario M2H 3M6 1-800-268-6011. Internationally, +1-416-492-2627. Fax, +1-416-492-3343.

表 2.7.3.6-8 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) (続き)

全般的精神症状尺度 General Psychopathology Scale (G)

G5. 反復・常同的な動作と姿勢 (Mannerisms and posturing) ぎこちない、大げさ、だらしない、もしくは奇妙な外見に特徴づけられる、不自然な動作ないし姿勢。評価の根拠：面接中の身体所見の観察と、プライマリケアワーカーか家族からの報告に基づいて評価する。

評点	基準
1 なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2 ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3 軽度	患者の動作が若干ぎこちないか、姿勢はわずかに堅い。
4 中等度	患者の動作はあきらかにぎこちないか、もしくは不器用である。あるいは不自然な姿勢が短時間保持される。
5 やや重度	患者は時折、奇妙な儀式、またはよじれた姿勢を見せる。あるいは異常な姿勢を長時間維持する。
6 重度	患者はしばしば、奇妙な儀式、反復的な動作や姿勢、常同的な動作を繰り返す。あるいは、よじれた姿勢を長時間保持する。
7 最重度	儀式的、反復的、ないし常同的な動作、または、不自然に固定した姿勢がほとんど常に続いているために、患者の日常生活機能は深刻に障害されている。

全般的精神症状尺度 General Psychopathology Scale (G)

G6. 抑うつ (Depression) 悲しみ、落胆、無力感、及び、悲観的な感情。評価の根拠：面接中に言語的に報告される抑うつ気分と、それが患者の態度や行動に及ぼす影響についての、プライマリケアワーカーか家族からの報告によって評価する。

評点	基準
1 なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2 ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3 軽度	患者は、質問された時にのみ、いくらかの悲しみか落胆を表出するが、患者の全体的な態度にも振舞いにも、明らかな抑うつはない。
4 中等度	はっきりとした悲しみ、ないし絶望感があり、自発的に打ち明けられることもある。しかし、抑うつ気分は患者の行動や社会機能に大きな打撃を与えておらず、通常、患者を元気づけることができる。
5 やや重度	明らかな抑うつ気分があり、明確な悲しみ、悲観、社会的興味の減退、精神運動抑制と、いくらかの食欲と睡眠への障害を伴っている。患者は簡単には元気づけられない。
6 重度	顕著な抑うつ気分があり、持続的な惨めさ、時折見られる号泣、絶望感と、無価値感を伴っている。さらに、患者の通常の運動機能と社会機能のみならず、食欲か睡眠のいずれかまたはその両方に大きな障害が生じており、セルフ・ネグレクト (自分自身の体について気にかけること) の徴候を伴う場合もある。
7 最重度	抑うつ感はずんずんの主要機能に深刻な障害をもたらす。これには頻回の号泣、身体症状の訴え、集中障害、精神運動抑制、社会的な興味喪失、セルフ・ネグレクトが含まれる。抑うつ的妄想・虚無的妄想的いずれかまたは両方と、希死念慮ないし自殺企図、のいずれかまたは両方がみられるかもしれない。

Copyright ©1992, 2000, Multi-Health Systems, Inc. In the USA: P.O. Box 950, North Tonawanda, NY 14120-0950, 1-800-456-3003. In Canada: 3770 Victoria Park Avenue, Toronto, Ontario M2H 3M6 1-800-268-6011. Internationally, +1-416-492-2627. Fax, +1-416-492-3343.

表 2.7.3.6-8 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) (続き)

全般的精神症状尺度 General Psychopathology Scale (G)

G7. 運動減退 (Motor retardation) 動作と発言の遅延もしくは減少、刺激に対する反応の減少、トーンの低下にあらわれる、運動活動の減少。評価の根拠：面接中に表出される様子か、プライマリケアワーカーか家族からの報告によって評価する。

評点	基準
1 なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2 ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3 軽度	患者の動作及び発言は、わずかであるがはっきりと減少している。患者の会話と身振りはいくらか減退しているかもしれない。
4 中等度	患者の動作は明らかにゆっくりで、発言は、返答の遅延、沈黙の長さ、またスローペースなどといった、生産性の低下の特徴があるかもしれない。
5 やや重度	患者の運動活動は顕著に減少しており、コミュニケーションが高度に非生産的になっていたり、社会的・職業的な状況での機能を制限する。患者は通常、座っているか横になっている。
6 重度	患者の動作は極めて遅く、結果として活動と発言は最小限になる。患者の生活は基本的に終日無為に座っているか、臥床している。
7 最重度	患者はほとんど完全に無動であり、外界の刺激にほとんど無反応である。

全般的精神症状尺度 General Psychopathology Scale (G)

G8. 非協調性 (Uncooperativeness) 面接者、病院職員、家族など重要な他者の意向に従うことを積極的に拒否すること。不信任、防衛、強情、拒絶症、権威に対する拒絶、敵意、または、好戦的な態度を伴うこともある。評価の根拠：面接中に観察された対人行動と、プライマリケアワーカーか家族からの報告にもとづいた評価する。

評点	基準
1 なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2 ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3 軽度	患者は他者の求めに対して、憤り、イライラ、または嫌味をもって応じる。面接中のデリケートな質問に対して、嫌な感じを生じさせない程度の拒否を示すかもしれない。
4 中等度	患者は時折、自分のベッドメイクとか、予定されたプログラムに参加するなどの通常の社会的要請に応じることを、時にきっぱりと断る。患者は敵意、防衛もしくは拒否的な態度を示すことがあるかもしれないが、通常は、行動をとることができる。
5 やや重度	患者はしばしば周囲の要求に従わず、周囲から“はぐれ者（仲間はずれ）”ないし“態度に重大な問題がある”とみなされているかもしれない。非協調性は、面接者に対する明らかな防衛ないしいらだちとしてあらわれ、多くの質問に対して答えようとしなないかもしれない。
6 重度	患者は高度に非協調的、反抗的であり、恐らく好戦的でもある。ほとんどの社会的要請に応じることを拒み、面接を始めたがらなかったり、最期まで面接しなかったりするかもしれない。
7 最重度	患者は積極的な抵抗を示し、社会機能の主要領域のほとんどすべてに深刻な打撃を与える。患者はいかなる社会活動へも参加も拒み、身の回りの保清に気をかけず、家族やスタッフとの会話を拒み、面接にはたとえ短時間でも参加することを拒む。

Copyright ©1992, 2000, Multi-Health Systems, Inc. In the USA: P.O. Box 950, North Tonawanda, NY 14120-0950, 1-800-458-3003. In Canada: 3770 Victoria Park Avenue, Toronto, Ontario M2H 3M6 1-800-268-8011. Internationally, +1-416-492-2627. Fax, +1-416-492-3343.

表 2.7.3.6-8 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) (続き)

全般的精神症状尺度 General Psychopathology Scale (G)

G9. 異常な思考内容 (Unusual thought content) 奇妙、空想的、もしくは奇怪な内容に特徴づけられる思考で、まとはずれ、ないし非典型的な思考から、ゆがんで、非論理的で、そして明らかにばかげた思考までさまざまである。評価の根拠：面接中に表出される思考内容。

評点	基準
1 なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2 ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3 軽度	思考内容はいくらか独特ないし特異である。あるいはありふれた考えが奇妙な文脈で用いられる。
4 中等度	考えはしばしば歪められており、時にかなり奇妙にみえる。
5 やや重度	患者は奇妙でありえない考えを、多数表明する (例：王の妻子である、死刑囚監房からの脱獄囚である、など) か、いくつかの明らかに非常識な思考を表明する (例：何百人も子供がいる、歯の詰め物を通して宇宙からの無線メッセージを受信している、など)。
6 重度	患者は非論理的ないしばかげた考えを多数表出するか、極めて奇妙な性質の考えをいくつか表出する (例：頭が3つあるとか、他の星からの訪問者であるとか)。
7 最重度	患者の思考の大部分は、ばかげた、奇異な、グロテスクな考えで占められている。

全般的精神症状尺度 General Psychopathology Scale (G)

G10. 失見当識 (Disorientation) 人、場所、時間を含む、自分のおかれている環境と自分との関連についての気付きの欠如。混乱によるせいでも、ひきこもりによるせいでもよい。評価の根拠：面接中の、見当識に関する質問に対する反応から評価する。

評点	基準
1 なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2 ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3 軽度	患者の全体的な見当識は十分であるが、細部にいくらかの困難がある。例えば、自分が現在いる場所がどこを知っているが通りの名前が知らない；病院スタッフの名前は知っているがその役職は知らない；月はわかるが曜日が一日ずれている；日付を3日以上間違える、など。患者の関心は狭小化していることがあり、それは身近なことは知っているがそれ以上遠い物事にはうとい、ということにあらわれている (例：病院スタッフはわかるが、市長、知事、総理大臣・大統領などは識別できない)。
4 中等度	人、場所、時間を部分的にしか認識できない。例えば、患者は病院にいることは知っているがその名前は知らない；市は知っているが県・都もしくは地方は知らない；主治医の名前は知っているが直接関わっている他のケアワーカーたちの名前を知らない；年や季節は知っているが月は確かではない。
5 やや重度	人、場所、時間を認識する上でかなりの誤りがある。患者は自分がどこにいるのかあいまいな概念しか持たず、周りにいるほとんどの人々のことがわからない。患者は、年は正確もしくはほぼ正確に識別できるが、現在の月、曜日がわからず、季節ですらわからないこともある。
6 重度	人、場所、時間を認識する上で重大な誤りがある。例えば患者は自分がいまいる場所について全く知識がなかったり、日付を1年以上混同したり、現在の生活に関わる人の名前は1-2人しか個人名を挙げられなかったりする。
7 最重度	人、場所、時間に関して完全な失見当識を示す。現在の居場所、現在の年、最も馴染みのある人々例えば、両親、配偶者、友人や主治医など一に関して重大な混乱があったり、全く知らなかったりする。

Copyright ©1992, 2000, Multi-Health Systems, Inc. In the USA: P.O. Box 950, North Tonawanda, NY 14120-0950, 1-800-456-3003. In Canada: 3770 Victoria Park Avenue, Toronto, Ontario M2H 3M6 1-800-268-6011. Internationally, +1-416-492-2627. Fax, +1-416-492-3343.

表 2.7.3.6-8 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) (続き)

全般的精神症状尺度 General Psychopathology Scale (G)

G 1 1. 注意の障害 (Poor attention) 注意の焦点づけの障害。それは、集中困難、内・外からの刺激から注意をそらすことができないこと、新しい刺激に対して焦点を向けたり、維持したりすることの困難さから明らかになる。評価の根拠：面接中の表出によって評価する。

評点	基準
1 なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2 ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3 軽度	集中力は限定されている。それは、患者の注意をそらす物事に対して脆弱であったり、もしくは、面接が終わりに近づくにつれて注意が弱まったりすることから明らかになる。
4 中等度	容易に注意がそらされたり、与えられた話題に集中を維持することが難しかったり、もしくは新しい話題に注意を移すことに問題があったりして、会話に影響が生じる。
5 やや重度	患者の会話は、集中不足、注意散漫、焦点を適切に転導することの困難さのために、深刻に妨げられる。
6 重度	内・外の刺激に対する著しい散漫さのために、患者の注意はほんの一瞬しかもたなかったり、もしくは、多大な労力を要したりする。
7 最重度	患者の注意は破綻しており、短い会話も不可能である。

全般的精神症状尺度 General Psychopathology Scale (G)

G 1 2. 判断力と病識の欠如 (Lack of judgment and insight) 自分自身の精神医学的な状態と生活状況に関する認識や理解が障害されている。これは、過去もしくは現在の精神疾患ないし症状を認識出来ない、精神的入院ないし治療の必要性を否定する、意思決定の際に結果を予測することが困難であること、ならびに、非現実的な短期及び長期計画により明らかになる。評価の根拠：面接中に表現される思考内容。

評点	基準
1 なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2 ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3 軽度	患者は精神障害があることを認識しているが、その深刻さ、治療の意味、もしくは再発を回避する手段をとることの重要性を明らかに過小評価している。将来の計画は十分に考えられたものではないかもしれない。
4 中等度	自分の病気について、曖昧ないし浅い認識しか示していない。病気であることの認識には動揺がある場合があり、妄想、思考の統合障害、猜疑心、社会的ひきこもりといった現在存在する主要な症状についてほとんど認識していないこともある。患者は不安、緊張、睡眠障害といった小症状を取り除くため、と治療の必要性を合理化しているかもしれない。
5 やや重度	患者は、過去に精神障害があったことは認識するが、現在のそれは否認する。問いかけられると、疾患と無関係で重要でない症状の存在をしぶしぶ認めることがあるが、それは大きな誤解や妄想的思考で言い逃れされがちである。同様に、精神医学的治療の必要性も認識されない。
6 重度	患者は精神障害を一度たりとも有していたことを否定する。患者は、過去または現在のいかなる精神医学的症候の存在も否認し、治療と入院の必要性を否定する。ただし、治療や入院には従う。
7 最重度	患者は過去と現在の精神疾患を強く否定する。現在の入院と治療には、妄想的解釈（例：悪事への罰だとか、拷問者による迫害だ、など）を付与し、ゆえに、患者は治療者、薬、ないし他の治療側面に協力することを拒否するかもしれない。

Copyright ©1992, 2000, Multi-Health Systems, Inc. In the USA: P.O. Box 950, North Tonawanda, NY 14120-0950, 1-800-456-3003. In Canada: 3770 Victoria Park Avenue, Toronto, Ontario M2H 3M6 1-800-268-6011. Internationally, +1-416-492-2627. Fax, +1-416-492-3343.

表 2.7.3.6-8 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) (続き)

全般的精神症状尺度 General Psychopathology Scale (G)

G 1 3. 意志の障害 (Disturbance of volition) 思考、行動、動作と発言における意志発動、維持、制御の障害。評価の根拠：面接中に表出される思考内容と行動。

評点	基準
1 なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2 ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3 軽度	患者の会話と思考にはいくらかの優柔不断さがあり、言語的・認知的過程を小範囲に妨げる。
4 中等度	患者はしばしば両面的であり、決定に達することが明らかに困難である。会話は思考の変化により損なわれるかもしれず、その結果として、言語・認知機能は明らかに損なわれる。
5 やや重度	意志の障害は患者の思考と行動の両方を障害する。患者は強い優柔不断があり、社会的活動と運動活動の開始と持続を妨げる。会話の途絶がみられるかも知れない。
6 重度	意志の障害は、更衣、身づくろいなどの単純で自動的な運動機能の遂行を障害する。また、患者の会話を明らかに障害する。
7 最重度	意思はほぼ完全に障害される。それは運動と会話の重度の抑制により明らかになり、その結果として無動ないし緘黙、もしくはその両方を来す。

全般的精神症状尺度 General Psychopathology Scale (G)

G 1 4. 衝動制御の障害 (Poor impulse control) 内的な衝動に基づく行動の調整と制御の障害。その結果として、緊張と感情が、突然に、未調整なままに、勝手に、もしくは見当違いに、結果を考へることなく放出される。評価の根拠：面接中の行動と、プライマリケアワーカーが家族からの報告に基づいて評価する。

評点	基準
1 なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2 ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3 軽度	患者は、ストレスに直面するか、欲求充足を否定された時に、容易に怒り、欲求不満になる傾向があるが、衝動に基づいて行動することは稀である。
4 中等度	患者は、ごくわずかな挑発で腹を立てて口汚い言葉となる。患者は時に脅迫的になったり、破壊的になったり、もしくは1つか2つの物理的対立ないし小さな肉体的なけんかがあつたりするかもしれない。
5 やや重度	患者は、口汚い言葉、財物の破壊、物理的脅迫を含む、衝動的なエピソードを繰り返し示す。隔離、身体的拘束、ないし鎮静の頓用を必要とするような、深刻な肉体的な攻撃を伴うエピソードが1つか2つあるかもしれない。
6 重度	患者はしばしば、衝動に基づき攻撃的、脅迫的、要求的、破壊的であり、結果を考へて行動しているようにはまったくみえない。暴力的行動を見せたり、性的にも攻撃的であったり、指示性の幻覚に対して行動で反応したりするかもしれない。
7 最重度	患者は、殺人的な攻撃、性的暴力、くりかえす残忍性、もしくは自己破壊的な行動をみせる。危険な衝動を抑制できないため、常時、直接の管理もしくは外的な抑制を必要とする。

Copyright ©1992, 2000, Multi-Health Systems, Inc. In the USA: P.O. Box 950, North Tonawanda, NY 14120-0950, 1-800-456-3003. In Canada: 3770 Victoria Park Avenue, Toronto, Ontario M2H 3M6 1-800-268-6011. Internationally, +1-416-492-2627. Fax, +1-416-492-3343.

表 2.7.3.6-8 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) (続き)

全般的精神症状尺度 General Psychopathology Scale (G)

G 15. 没入性 (Preoccupation) 内的に生じた思考と感覚への没頭。または、現実的な見当識と適切な行動を損なう自閉的な体験への没頭。評価の根拠：面接中に観察された対人行動。

評点	基準
1 なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2 ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3 軽度	個人的な要求もしくは問題に過度に関わる。そのため、患者の会話は自己中心のテーマにばかり向かい、他人への関心は減少している。
4 中等度	患者は時折、自己の考えに夢中になっているように見え、あたかも白昼夢を見ているか、内的体験に夢中になっているようである。そのため、会話は小程度に障害を受ける。
5 やや重度	患者はしばしば自閉的な体験にとらわれて見える。それは社会的機能とコミュニケーション機能に重大な障害を来す行動によって明らかになる。例えば、全く上の空なことがあったり、フツフツつぶやいたり、独語したり、もしくは常同的な運動パターンにいそしんでいたりする。
6 重度	患者は自閉的な体験に著しくとらわれており、集中力、会話能力、周囲への見当識はひどく限定されている。自閉的な体験への目立った没入を示す。しばしば、空笑、高笑い、つぶやき、独語、自分自身に対する叫び声が観察されるかもしれない。
7 最重度	患者は自閉的な体験にひどく没入しており、行動の全ての主要な領域に深刻な制限をきたしている。患者は幻覚に対して常に言語的及び行動的に反応し、他人や周囲の外界をほとんど認識していないように見える。

全般的精神症状尺度 General Psychopathology Scale (G)

G 16. 自主的な社会回避 (Active social avoidance) 根拠のない恐怖、敵意、もしくは不信任感を伴う、社会的活動への参加の減少。

評価の根拠：プライマリケアワーカーか家族から報告される社会機能。

評点	基準
1 なし	定義に当てはまる症状は見られない。
2 ごく軽度	病的か疑わしい。もしくは正常上限。
3 軽度	患者は他人といると落ち着かないように見え、一人で過ごすのを好む。ただし、必要な時には社会的機能的役割をはたす。
4 中等度	患者は、全てもしくはほとんどの社会活動にいやいやながら参加するが、説得されないと参加しなかったり、不安、猜疑心もしくは敵意のために、参加しても途中でやめてしまったりする。
5 やや重度	患者は、周囲からの努力にもかかわらず、恐れったり怒ったりしながら多くの社会的な関わりを避ける。一人で無為に時間を過ごす傾向にある。
6 重度	患者は、恐怖、敵意、もしくは不信任のため、社会活動にはほとんど参加しない。他人が近づくと、患者は関係を強く断つ傾向があり、概して、自分を他者から隔離しようとしているようにみえる。
7 最重度	患者は、強い恐怖、敵意、もしくは被害妄想のために、社会的活動に参加できない。できるかぎり、他人とのすべての関係を避け、他者から隔離しようとする。

Copyright ©1992, 2000, Multi-Health Systems, Inc. In the USA: P.O. Box 950, North Tonawanda, NY 14120-0950, 1-800-456-3003. In Canada: 3770 Victoria Park Avenue, Toronto, Ontario M2H 3M8 1-800-268-6011. Internationally, +1-416-492-2627. Fax, +1-416-492-3343.

Circle the appropriate number for item below.

SEVERITY OF ILLNESS

Considering your total clinical experience with this particular population, how mentally ill is the patient at this time?

0 = Not assessed

4 = Moderately ill

1 = Normal, not ill at all

5 = Markedly ill

2 = Borderline mentally ill

6 = Severely ill

3 = Mildly ill

7 = Among the most extremely ill patients

表 2.7.3.6-10 Clinical Global Impression - Global Improvement (CGI-I)

Circle the appropriate number for item below.

GLOBAL IMPROVEMENT

Rate total improvement whether or not, in your judgment, it is due entirely to drug treatment. Compared to his condition at baseline (prior to randomization), how much has patient changed?

0 = Not assessed

4 = No change

1 = Very much improved

5 = Minimally worse

2 = Much improved

6 = Much worse

3 = Minimally improved

7 = Very much worse

表 2.7.3.6-11 被験者の内訳 (331-10-002)

Number of Subjects:	Brexiprazole									
	1 mg		2 mg		4 mg		Placebo		Total	
	(N =115)		(N =115)		(N =113)		(N =116)		(N =459)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Screened									662	
Randomized	115		115		113		116		459	
Treated	115	(100.0)	114	(99.1)	113	(100.0)	116	(100.0)	458	(99.8)
Completed	72	(62.6)	81	(70.4)	68	(60.2)	70	(60.3)	291	(63.4)
Discontinued	43	(37.4)	34	(29.6)	45	(39.8)	46	(39.7)	168	(36.6)
Analyzed for Safety	115	(100.0)	114	(99.1)	113	(100.0)	116	(100.0)	458	(99.8)
Analyzed for FAS	112	(97.4)	113	(98.3)	109	(96.5)	113	(97.4)	447	(97.4)
Analyzed for PPS	111	(96.5)	109	(94.8)	102	(90.3)	105	(90.5)	427	(93.0)

割合は無作為割付けされた被験者の例数に基づく。

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 10.1-1>

表 2.7.3.6-12 中止理由 (331-10-002)

Number of :	Brexiprazole									
	1 mg		2 mg		4 mg		Placebo		Total	
	(N =115)		(N =115)		(N =113)		(N =116)		(N =459)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Randomized	115	(100.0)	115	(100.0)	113	(100.0)	116	(100.0)	459	(100.0)
Completed	72	(62.6)	81	(70.4)	68	(60.2)	70	(60.3)	291	(63.4)
Discontinued	43	(37.4)	34	(29.6)	45	(39.8)	46	(39.7)	168	(36.6)
Lost to Follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Adverse Events	19	(16.5)	12	(10.4)	18	(15.9)	21	(18.1)	70	(15.3)
Sponsor Discontinued Study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subject Met (Protocol Specified) Withdrawal Criteria	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	4	(0.9)
Subject Was Withdrawn from Participation by The Investigator	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.7)
Subject Withdrew Consent to Participate	14	(12.2)	11	(9.6)	16	(14.2)	17	(14.7)	58	(12.6)
Protocol Deviation	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lack of Efficacy	7	(6.1)	9	(7.8)	9	(8.0)	7	(6.0)	32	(7.0)

割合は無作為割付けされた被験者の例数に基づく。

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 10.1-2>

表 2.7.3.6-13 被験者の内訳 (331-10-230)

Subjects	Brexiprazole	Brexiprazole	Brexiprazole	Placebo	Total
	1 mg	2 mg	4 mg		
	N=120	N=186	N=184	N=184	N=674
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Randomized	120 (100)	186 (100)	184 (100)	184 (100)	674 (100)
Completed	81 (67.5)	129 (69.4)	130 (70.7)	118 (64.1)	458 (68.0)
Discontinued	39 (32.5)	57 (30.6)	54 (29.3)	66 (35.9)	216 (32.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse events	11 (9.2)	11 (5.9)	13 (7.1)	22 (12.0)	57 (8.5)
Sponsor discontinued trial	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject met withdrawal criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.4)
Investigator withdrew subject	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.4)
Subject withdrew consent	15 (12.5)	25 (13.4)	23 (12.5)	21 (11.4)	84 (12.5)
Protocol deviation	2 (1.7)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
Lack of efficacy	9 (7.5)	20 (10.8)	16 (8.7)	21 (11.4)	66 (9.8)

^a : 割合は無作為割付けされた被験者の例数に基づく。

<資料番号 5.3.5.1-02 : Table 10.1-1>

表 2.7.3.6-14 被験者の内訳 (331-10-231)

Subjects	Brexiprazole	Brexiprazole	Brexiprazole	Placebo	Total
	0.25 mg	2 mg	4 mg		
	N=90	N=182	N=180	N=184	N=636
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Randomized	90 (100)	182 (100)	180 (100)	184 (100)	636 (100)
Completed	56 (62.2)	124 (68.1)	121 (67.2)	109 (59.2)	410 (64.5)
Discontinued	34 (37.8)	58 (31.9)	59 (32.8)	75 (40.8)	226 (35.5)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
Adverse events	12 (13.3)	15 (8.2)	17 (9.4)	32 (17.4)	76 (11.9)
Sponsor discontinued study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject met withdrawal criteria	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
Investigator withdrew subject	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	3 (1.6)	5 (0.8)
Subject withdrew consent	13 (14.4)	24 (13.2)	31 (17.2)	21 (11.4)	89 (14.0)
Protocol deviation	1 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.6)
Lack of efficacy	7 (7.8)	17 (9.3)	7 (3.9)	18 (9.8)	49 (7.7)

^a : 割合は無作為割付けされた被験者の例数に基づく。

<資料番号 5.3.5.1-03 : Table 10.1-1>

表 2.7.3.6-15 被験者の内訳 (331-10-003)

	Brexiprazole		
	New Subjects	Rollover Subjects	All
Number of Subjects:	n	n	n
Screened	250	99	349
Enrolled Period 1	208		208
Treated Period 1	208		208
Completed Period 1	184		184
Discontinued Period 1	24		24
Enrolled Period 2	184	98	282
Treated Period 2	183	98	281
Completed Period 2	109	41	150
Discontinued Period 2	75	57	132
Analyzed for Safety Period 1	208		208
Analyzed for Safety Period 2	183	98	281
Analyzed for Efficacy Period 1	201		201
Analyzed for FAS Period 2	182	97	279

<資料番号 5.3.5.2-01 : 表 10.1-1>

表 2.7.3.6-16 中止理由 - 第 2 期 (331-10-003)

Number of:	Brexiprazole					
	New Subjects		Rollover Subjects		All	
	(N=184)	(N=98)	(N=98)	(N=282)	(N=282)	(N=282)
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Enrolled	184	(100.0)	98	(100.0)	282	(100.0)
Treated	183	(99.5)	98	(100.0)	281	(99.6)
Completed	109	(59.2)	41	(41.8)	150	(53.2)
Discontinued	75	(40.8)	57	(58.2)	132	(46.8)
Lost to Follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Adverse Events	19	(10.3)	22	(22.4)	41	(14.5)
Sponsor Discontinued Study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subject Met (Protocol Specified) Withdrawal Criteria	2	(1.1)	4	(4.1)	6	(2.1)
Subject Was Withdrawn from Participation by the Investigator	5	(2.7)	3	(3.1)	8	(2.8)
Subject Withdrew Consent to Participate	44	(23.9)	17	(17.3)	61	(21.6)
Protocol Deviation	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
Lack of Efficacy	4	(2.2)	11	(11.2)	15	(5.3)

割合は適格と判断された被験者の例数に基づく。

<資料番号 5.3.5.2-01 : 表 10.1-3>

表 2.7.3.6-17 被験者の内訳 (331-10-232)

Subjects	Brexpiprazole	Placebo	Total
	(1 to 4 mg) N=97 n (%) ^a	N=105 n (%) ^a	N=202 n (%) ^a
Randomized	97 (100)	105 (100)	202 (100)
Completed	14 (14.4)	9 (8.6)	23 (11.4)
Discontinued	83 (85.6)	96 (91.4)	179 (88.6)
Lost to follow-up	4 (4.1)	6 (5.7)	10 (5.0)
Sponsor discontinued study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject met withdrawal criteria	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)
Investigator withdrew subject	5 (5.2)	2 (1.9)	7 (3.5)
Subject withdrew consent	3 (3.1)	5 (4.8)	8 (4.0)
Protocol deviation	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.0)
Lack of efficacy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse Event without impending relapse	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)
Lack of efficacy (impending relapse) with Adverse Event	2 (2.1)	10 (9.5)	12 (5.9)
Lack of efficacy (impending relapse) without Adverse Event	11 (11.3)	30 (28.6)	41 (20.3)
Sponsor terminated study based on interim analysis or trial reaches conclusion	49 (50.5)	38 (36.2)	87 (43.1)

^a : 割合は無作為割付けされた被験者の例数に基づく。

<資料番号 5.3.5.1-04 : Table 10.1.2.2-1, Table 10.1.2.2-2 より作成>

表 2.7.3.6-18 被験者の内訳 (331-07-203)

Subjects	Brexpiprazole				Aripiprazole	Placebo	Total
	0.25 mg	1.0 ± 0.5 mg	2.5 ± 0.5 mg	5.0 ± 1.0 mg	15 ± 5 mg		
	(N=42) n (%)	(N=89) n (%)	(N=90) n (%)	(N=93) n (%)	(N=50) n (%)	(N=95) n (%)	(N=459) n (%)
Screened	-	-	-	-	-	-	635
Randomized	42	89	90	93	50	95	459
Double-blind							
Entered	42 (100.0)	89 (100.0)	90 (100.0)	93 (100.0)	50 (100.0)	95 (100.0)	459 (100.0)
Completed	20 (47.6)	52 (58.4)	53 (58.9)	56 (60.2)	34 (68.0)	53 (55.8)	268 (58.4)
Discontinued	15 (35.7)	20 (22.5)	26 (28.9)	26 (28.0)	12 (24.0)	27 (28.4)	126 (27.5)
Switched to Open-label	7 (16.7)	17 (19.1)	11 (12.2)	11 (11.8)	4 (8.0)	15 (15.8)	65 (14.2)
Analyzed for Safety ^a	42 (100.0)	89 (100.0)	90 (100.0)	93 (100.0)	50 (100.0)	95 (100.0)	459 (100.0)
Analyzed for Efficacy ^b	41 (97.6)	88 (98.9)	90 (100.0)	92 (98.9)	50 (100.0)	93 (97.9)	454 (98.9)
Open-label							
Entered	7 (100.0)	17 (100.0)	11 (100.0)	11 (100.0)	4 (100.0)	15 (100.0)	65 (100.0)
Completed	7 (100.0)	14 (82.4)	10 (90.9)	10 (90.9)	4 (100.0)	14 (93.3)	59 (90.8)
Discontinued	0 (0.0)	3 (17.6)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (6.7)	6 (9.2)
Analyzed for Safety ^a	7 (100.0)	17 (100.0)	11 (100.0)	11 (100.0)	4 (100.0)	15 (100.0)	65 (100.0)
Analyzed for Efficacy ^b	7 (100.0)	17 (100.0)	11 (100.0)	11 (100.0)	4 (100.0)	15 (100.0)	65 (100.0)

^a : 治験薬を1回以上投与された被験者を安全性解析の対象とした。

^b : 無作為割付けされ、治験薬を1回以上投与され、ベースライン時と治験薬投与後に臨床反応について観察された被験者とした。

<資料番号 5.3.5.1-05 : Table 8.1-1 >

表 2.7.3.6-19 人口統計学的及び他の基準値の特性 (331-10-002)

Baseline Characteristics		Brexipiprazole			Placebo (N =116)
		1 mg (N =115)	2 mg (N =115)	4 mg (N =113)	
Age (years)	>= 18 - < 55	90 (78.3)	88 (76.5)	85 (75.2)	84 (72.4)
	55 <=	25 (21.7)	27 (23.5)	28 (24.8)	32 (27.6)
	N	115	115	113	116
	Mean	44.7	43.3	44.1	45.0
	SD	11.5	12.0	11.9	11.9
	Median	45.0	43.0	46.0	45.5
	Min	20	19	18	20
	Max	64	64	64	64
Gender	Male	51 (44.3)	61 (53.0)	55 (48.7)	51 (44.0)
	Female	64 (55.7)	54 (47.0)	58 (51.3)	65 (56.0)
Height (cm)	N	115	115	113	116
	Mean	162.53	163.44	163.72	162.12
	SD	9.67	9.14	9.18	8.99
	Median	162.00	164.00	164.00	161.60
	Min	141.0	130.0	146.3	143.4
	Max	187.6	185.0	184.0	185.8
Weight (kg)	N	115	115	113	116
	Mean	60.44	61.74	64.09	60.84
	SD	12.98	13.39	14.18	12.29
	Median	61.70	60.30	62.60	59.50
	Min	33.2	31.9	37.0	34.0
	Max	99.5	127.2	110.4	91.0
BMI (kg/m ²)	< 25	82 (71.3)	84 (73.0)	67 (59.3)	81 (69.8)
	25 <=	33 (28.7)	31 (27.0)	46 (40.7)	35 (30.2)
	N	115	115	113	116
	Mean	22.85	23.01	23.80	23.13
	SD	4.40	3.99	4.26	4.39
	Median	22.30	22.50	24.20	22.15
	Min	12.7	15.4	15.1	14.2
	Max	36.1	39.7	38.2	37.4
Waist Cir. (cm)	N	115	115	113	116
	Mean	82.6	83.4	85.8	83.1
	SD	11.1	11.3	12.0	11.8
	Median	83.0	82.0	86.0	83.0
	Min	62	60	57	58
	Max	114	127	127	110
PANSS Total at Baseline	< 80	17 (14.8)	19 (16.5)	15 (13.3)	21 (18.1)
	>= 80 - < 100	46 (40.0)	50 (43.5)	43 (38.1)	48 (41.4)
	>= 100 - < 120	37 (32.2)	37 (32.2)	47 (41.6)	30 (25.9)
	120 <=	15 (13.0)	9 (7.8)	8 (7.1)	17 (14.7)

表 2.7.3.6-19 人口統計学的及び他の基準値の特性 (331-10-002) (続き)

Baseline Characteristics		Brexipiprazole			Placebo (N =116)
		1 mg (N =115)	2 mg (N =115)	4 mg (N =113)	
Anticholinergic Antiparkinsonian Drugs Used in Treatment Period	Yes	11 (9.6)	13 (11.3)	11 (9.7)	5 (4.3)
	No	104 (90.4)	102 (88.7)	102 (90.3)	111 (95.7)
Benzodiazepine Used in Treatment Period (Lorazepam, Diazepam)	Yes	81 (70.4)	78 (67.8)	82 (72.6)	82 (70.7)
	No	34 (29.6)	37 (32.2)	31 (27.4)	34 (29.3)
Nonbenzodiazepine Used in Treatment Period	Yes	24 (20.9)	32 (27.8)	24 (21.2)	23 (19.8)
	No	91 (79.1)	83 (72.2)	89 (78.8)	93 (80.2)
CYP2D6 Metabolism Status	EM	46 (40.0)	60 (52.2)	53 (46.9)	0 (0.0)
	IM	21 (18.3)	15 (13.0)	18 (15.9)	0 (0.0)
	Not Determined	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unknown	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)
	No Test	47 (40.9)	36 (31.3)	40 (35.4)	51 (44.0)
	Missing	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.9)	65 (56.0)

n (%) : 割合は無作為割付けされた被験者の例数に基づく。

CYP2D6 代謝型 : No test ; CYP2D6 遺伝子検査に関する同意が得られなかった場合。Missing ; CYP2D6 遺伝子検査に対する同意撤回などにより、血液検体がなかった場合。なお、プラセボ群の血液検体は、治験実施計画書の規定とおり廃棄され、遺伝子型判定は行わなかった。PM 型に分類された被験者はいなかった。

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 11.2-1>

表 2.7.3.6-20 精神医学的病歴 (331-10-002)

History		Brexipiprazole			Placebo (N =116)
		1 mg (N =115)	2 mg (N =115)	4 mg (N =113)	
Age of First Diagnosis for Schizophrenia (years)	N	115	115	113	116
	Mean	27.6	28.7	27.3	27.6
	SD	10.5	11.6	9.1	10.5
	Median	25.0	25.0	26.0	25.0
	Min	12	13	12	12
	Max	62	60	53	61
Duration of Current Episode (wks)	N	115	115	113	116
	Mean	3.58	3.98	2.97	2.84
	SD	8.79	5.16	4.65	3.87
	Median	1.60	2.00	1.70	1.40
	Min	0.1	0.1	0.1	0.1
	Max	89.0	37.4	29.1	23.4

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 11.2-2>

表 2.7.3.6-21 ベースライン時の精神医学的評価 (331-10-002)

		Brexipiprazole			Placebo (N=116)
		1 mg (N=115)	2 mg (N=115)	4 mg (N=113)	
Baseline Characteristics					
PANSS Total Score	N	115	115	113	116
	Mean	98.8	96.6	96.7	97.1
	SD	20.7	19.0	15.9	19.3
	Median	97.0	95.0	98.0	94.0
	Min	53	61	63	65
	Max	180	177	152	150
CGI Severity Score	N	115	115	113	116
	Mean	4.7	4.8	4.7	4.7
	SD	0.8	0.8	0.8	0.7
	Median	5.0	5.0	5.0	5.0
	Min	4	4	4	4
	Max	7	7	6	7
PANSS Positive Subscale Score	N	115	115	113	116
	Mean	23.9	23.5	23.4	23.9
	SD	5.4	5.5	5.1	5.5
	Median	23.0	22.0	23.0	23.0
	Min	13	11	12	13
	Max	40	42	38	44
PANSS Negative Subscale Score	N	115	115	113	116
	Mean	25.4	24.7	24.8	24.7
	SD	7.4	6.8	5.9	6.4
	Median	24.0	25.0	24.0	24.0
	Min	8	11	12	14
	Max	47	46	44	40
PANSS Excited Component Score	N	115	115	113	116
	Mean	13.5	13.2	12.9	13.3
	SD	4.5	4.3	3.7	4.9
	Median	13.0	13.0	13.0	13.0
	Min	5	6	5	5
	Max	28	32	23	30
BPRS Total Score	N	115	115	113	116
	Mean	57.2	56.1	56.0	58.1
	SD	11.5	10.4	9.5	12.2
	Median	56.0	54.0	55.0	58.0
	Min	40	40	40	40
	Max	99	94	88	107

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 11.2-3>

表 2.7.3.6-22 人口統計学的及び他の基準値の特性 (331-10-230)

Demographic Characteristic	Brexiprazole 1 mg N=120	Brexiprazole 2 mg N=186	Brexiprazole 4 mg N=184	Placebo N=184	Total N=674
Age (yrs)					
n	120	186	184	184	674
Mean (SD)	39.1 (11.9)	36.9 (10.9)	38.6 (11.0)	39.3 (10.8)	38.4 (11.1)
Median	38.5	36	38	39	38
Min, Max	18, 65	18, 65	18, 64	18, 64	18, 65
Gender [n (%)]^a					
n	120	186	184	184	674
Male	77 (64.2)	122 (65.6)	113 (61.4)	111 (60.3)	423 (62.8)
Female	43 (35.8)	64 (34.4)	71 (38.6)	73 (39.7)	251 (37.2)
Race [n (%)]^a					
n	120	186	184	184	674
White	75 (62.5)	118 (63.4)	104 (56.5)	110 (59.8)	407 (60.4)
Black or African American	26 (21.7)	41 (22.0)	50 (27.2)	45 (24.5)	162 (24.0)
American Indian or Alaska Native	5 (4.2)	8 (4.3)	6 (3.3)	5 (2.7)	24 (3.6)
Asian	5 (4.2)	7 (3.8)	12 (6.5)	10 (5.4)	34 (5.0)
Other	9 (7.5)	12 (6.5)	12 (6.5)	14 (7.6)	47 (7.0)
Ethnicity [n (%)]^a					
n	120	186	184	184	674
Hispanic or Latino	27 (22.5)	31 (16.7)	32 (17.4)	31 (16.8)	121 (18.0)
Not Hispanic or Latino	93 (77.5)	155 (83.3)	150 (81.5)	151 (82.1)	549 (81.5)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (0.6)
Height (cm)					
n	120	186	184	184	674
Mean (SD)	170.4 (9.3)	170.4 (9.1)	170.6 (9.7)	170.5 (10.1)	170.5 (9.6)
Median	172	170	171	170	170
Min, Max	146, 191	143, 193	147, 198	147, 193	143, 198
Weight (kg)					
n	120	186	184	184	674
Mean (SD)	77.7 (18.8)	76.4 (19.4)	79.1 (20.7)	77.6 (18.9)	77.7 (19.5)
Median	75.1	71.8	76.4	72.7	74.2
Min, Max	47.5, 164.5	45.1, 170.6	37.3, 148.9	48.5, 159.8	37.3, 170.6
Body Mass Index(kg/m²)					
n	120	186	184	184	674
Mean (SD)	26.7 (5.8)	26.3 (6.1)	27.1 (6.6)	26.6 (5.6)	26.7 (6.1)
Median	26.0	25.6	25.7	26.1	25.8
Min, Max	17.6, 51.3	16.3, 51.5	15.9, 47.5	16.6, 43.8	15.9, 51.5

^a : 割合は無作為割付けされた被験者の例数に基づく。

<資料番号 5.3.5.1-02 : Table 11.2-1>

表 2.7.3.6-23 精神医学的病歴 (331-10-230)

History	Brexipiprazole	Brexipiprazole	Brexipiprazole	Placebo	Total
	1 mg N=120	2 mg N=186	4 mg N=184		
Age of first diagnosis (yrs)					
n	120	186	184	184	674
Mean (SD)	26.3 (9.2)	25.2 (7.5)	25.5 (7.1)	25.6 (8.9)	25.6 (8.1)
Median	24	24	24.5	24	24
Min, Max	11, 54	12, 46	8, 46	10, 55	8, 55
Duration of current episode (weeks)					
n	120	186	184	184	674
Mean (SD)	2.4 (2.8)	2.7 (3.0)	2.3 (2.2)	2.6 (2.8)	2.5 (2.7)
Median	1.7	1.9	1.7	1.7	1.7
Min, Max	0.1, 24.7	0.1, 23.6	0, 22.1	0.1, 23.1	0, 24.7

注：診断年齢が10歳未満のすべての被験者について、治験実施医療機関が照会及び確認を行った。

<資料番号 5.3.5.1-02 : Table 11.2.1-1>

表 2.7.3.6-24 ベースライン時の精神医学的評価 (331-10-230)

Evaluation	Brexipiprazole	Brexipiprazole	Brexipiprazole	Placebo	Total
	1 mg N=120	2 mg N=186	4 mg N=184		
PANSS Total Score					
n	119	185	182	183	669
Mean (SD)	93.3 (12.8)	96.3 (12.8)	95.1 (12.5)	94.8 (13.0)	95 (12.8)
Median	92	95	95	92	94
Min, Max	66, 139	71, 146	63, 126	67, 129	63, 146
PANSS Positive Subscale Score					
n	119	185	182	183	669
Mean (SD)	24.9 (4.3)	24.9 (4.3)	24.9 (4.4)	25 (4.6)	24.9 (4.4)
Median	25	25	25	24	25
Min, Max	16, 36	16, 38	16, 36	12, 37	12, 38
PANSS Negative Subscale Score					
n	119	185	182	183	669
Mean (SD)	23.2 (5.4)	24.1 (5.2)	23.9 (5.0)	24 (5.3)	23.9 (5.2)
Median	23	24	24	24	24
Min, Max	10, 38	11, 44	11, 36	11, 37	10, 44
CGI-S Score					
n	120	186	184	184	674
Mean (SD)	4.9 (0.7)	5 (0.7)	4.9 (0.6)	4.9 (0.6)	4.9 (0.6)
Median	5	5	5	5	5
Min, Max	4, 6	4, 6	4, 6	4, 6	4, 6
PSP Score					
n	115	179	180	179	653
Mean (SD)	45.5 (10.7)	43.7 (11.4)	44.7 (11.1)	43.7 (10.8)	44.3 (11.0)
Median	45	43	44.5	43	44
Min, Max	21, 70	21, 75	21, 70	21, 75	21, 75
BPRS Total Score					
n	120	186	184	184	674
Mean (SD)	54.4 (8.6)	55.5 (7.5)	55.2 (7.5)	55 (8.7)	55.1 (8.0)
Median	53	55	54	53	54
Min, Max	41, 86	41, 82	40, 76	40, 86	40, 86

<資料番号 5.3.5.1-02 : Table 11.2.2-1>

表 2.7.3.6-25 人口統計学的及び他の基準値の特性 (331-10-231)

Demographic Characteristic	Brexiprazole 0.25 mg N=90	Brexiprazole 2 mg N=182	Brexiprazole 4 mg N=180	Placebo N=184	Total N=636
Age (yrs)					
N	90	182	180	184	636
Mean (SD)	40.5 (11.4)	39.6 (10.2)	40.8 (11.0)	39.7 (10.8)	40.1 (10.8)
Median	41	40	41	40	40
Min, Max	18, 65	18, 65	18, 64	19, 63	18, 65
Gender [n (%)]^a					
N	90	182	180	184	636
Male	61 (67.8)	111 (61.0)	111 (61.7)	118 (64.1)	401 (63.1)
Female	29 (32.2)	71 (39.0)	69 (38.3)	66 (35.9)	235 (36.9)
Race [n (%)]^a					
N	90	182	180	184	636
White	63 (70.0)	120 (65.9)	119 (66.1)	121 (65.8)	423 (66.5)
Black or African American	20 (22.2)	43 (23.6)	42 (23.3)	45 (24.5)	150 (23.6)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
Asian	7 (7.8)	19 (10.4)	16 (8.9)	16 (8.7)	58 (9.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.3)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.3)
Ethnicity [n (%)]^a					
n	90	182	180	184	636
Hispanic or Latino	8 (8.9)	3 (1.6)	10 (5.6)	9 (4.9)	30 (4.7)
Not Hispanic or Latino	82 (91.1)	179 (98.4)	170 (94.4)	175 (95.1)	606 (95.3)
Height (cm)					
n	90	182	180	184	636
Mean (SD)	172.9 (10.2)	171.0 (9.8)	171.8 (9.3)	171.1 (8.8)	171.5 (9.5)
Median	171.5	171	172	172	171
Min, Max	150, 197	145, 196	152, 196	146, 200	145, 200
Weight (kg)					
n	90	182	180	184	636
Mean (SD)	78.0 (18.7)	80.0 (19.7)	80.1 (18.3)	77.8 (18.3)	79.1 (18.8)
Median	74.5	77.2	79.2	76.2	77
Min, Max	46, 170.4	44, 154.6	47.2, 139.5	45.1, 134	44, 170.4
Body Mass Index (kg/m²)					
n	90	182	180	184	636
Mean (SD)	26.2 (6.3)	27.3 (5.9)	27.1 (5.8)	26.5 (5.4)	26.8 (5.8)
Median	24.6	26.7	26.5	26	26.1
Min, Max	17.1, 51.9	16.4, 56.1	16.4, 48.2	17.5, 46.4	16.4, 56.1

^a : 割合は無作為割付けされた被験者の例数に基づく。

<資料番号 5.3.5.1-03 : Table 11.2-1>

表 2.7.3.6-26 精神医学的病歴 (331-10-231)

History	Brexipiprazole	Brexipiprazole	Brexipiprazole	Placebo	Total
	0.25 mg N=90	2 mg N=182	4 mg N=180	N=184	
Age of first diagnosis					
n	90	182	180	184	636
Mean (SD)	27.5 (8.9)	26.6 (8.6)	28 (9.6)	27.4 (9.5)	27.4 (9.2)
Median	25	25	26	25	25
Min, Max	10, 54	4, 51	6, 58	5, 58	4, 58
Duration of current episode (weeks)					
n	90	182	180	184	636
Mean (SD)	2.6 (1.8)	2.8 (2.3)	2.4 (1.6)	2.7 (2.6)	2.6 (2.2)
Median	2	2.1	2	2.1	2
Min, Max	0.1, 11	0.1, 13.9	0.1, 9	0, 21.6	0, 21.6

注：診断年齢が10歳未満のすべての被験者について、治験実施医療機関が照会及び確認を行った。

<資料番号 5.3.5.1-03 : Table 11.2.1-1>

表 2.7.3.6-27 ベースライン時の精神医学的評価 (331-10-231)

Evaluation	Brexipiprazole	Brexipiprazole	Brexipiprazole	Placebo	Total
	0.25 mg N=90	2 mg N=182	4 mg N=180	N=184	
PANSS Total Score					
n	90	181	180	183	634
Mean (SD)	93.4 (11.7)	95.9 (13.7)	94.9 (12.2)	95.9 (11.5)	95.2 (12.4)
Median	93	95	95	96	95
Min, Max	70, 138	46, 156	49, 138	53, 126	46, 156
CGI-S Score					
n	90	182	180	184	636
Mean (SD)	4.9 (0.6)	4.9 (0.6)	4.8 (0.6)	4.8 (0.7)	4.9 (0.6)
Median	5	5	5	5	5
Min, Max	4, 6	4, 6	4, 6	4, 6	4, 6
PSP Score					
n	89	180	179	183	631
Mean (SD)	44.2 (9.8)	45.4 (10.5)	45.3 (10.9)	45.1 (9.5)	45.1 (10.2)
Median	45	45	43	45	45
Min, Max	21, 70	21, 71	22, 80	25, 68	21, 80
PANSS Positive Subscale Score					
n	90	181	180	183	634
Mean (SD)	24.9 (3.5)	25.6 (4.4)	25 (4.5)	25.2 (4.1)	25.2 (4.2)
Median	25	25	25	25	25
Min, Max	16, 33	13, 38	14, 37	15, 36	13, 38
PANSS Negative Subscale Score					
n	90	181	180	183	634
Mean (SD)	22.7 (4.5)	23.2 (4.6)	23.3 (4.7)	23.5 (4.4)	23.2 (4.6)
Median	22	23	23	23	23
Min, Max	14, 39	8, 39	11, 39	9, 36	8, 39
BPRS Total Score					
N	90	182	180	184	636
Mean (SD)	55 (7.5)	56.4 (8.6)	55.3 (7.4)	55.7 (7.1)	55.7 (7.7)
Median	54	55.5	55	55	55
Min, Max	41, 74	40, 91	41, 80	41, 75	40, 91

<資料番号 5.3.5.1-03 : Table 11.2.2-1>

表 2.7.3.6-28 人口統計学的及び他の基準値の特性 - 第 2 期 (331-10-003)

Baseline Characteristics		Brexipiprazole		
		New Subjects (N=184)	Rollover Subjects (N=98)	All (N=282)
Age (years)	>= 18 - < 55	134 (72.8)	77 (78.6)	211 (74.8)
	55 <=	50 (27.2)	21 (21.4)	71 (25.2)
	< 65	155 (84.2)	98 (100.0)	253 (89.7)
	65 <=	29 (15.8)	0 (0.0)	29 (10.3)
	N	184	98	282
	Mean	45.5	42.5	44.4
	SD	14.7	12.5	14.0
	Median	42.0	41.0	41.0
	Min	21	18	18
	Max	79	64	79
Gender	Male	90 (48.9)	40 (40.8)	130 (46.1)
	Female	94 (51.1)	58 (59.2)	152 (53.9)
Height (cm)	N	184	98	282
	Mean	162.93	162.36	162.73
	SD	9.11	8.64	8.94
	Median	163.20	162.55	163.00
	Min	138.0	140.8	138.0
	Max	183.7	180.0	183.7
Weight (kg)	N	184	98	282
	Mean	65.01	59.33	63.04
	SD	14.46	12.06	13.92
	Median	63.55	58.00	61.15
	Min	34.9	35.6	34.9
	Max	108.6	101.0	108.6
BMI (kg/m ²)	< 25	107 (58.2)	74 (75.5)	181 (64.2)
	25 <=	77 (41.8)	24 (24.5)	101 (35.8)
	N	184	98	282
	Mean	24.36	22.48	23.71
	SD	4.46	4.12	4.43
	Median	24.15	21.85	23.25
	Min	16.2	14.8	14.8
	Max	43.4	37.3	43.4
Waist Cir. (cm)	N	184	98	282
	Mean	86.10	81.61	84.54
	SD	11.91	11.39	11.90
	Median	85.50	81.00	84.00
	Min	59.0	53.0	53.0
	Max	128.0	124.0	128.0
PANSS Total at Baseline	< 80	125 (67.9)	42 (42.9)	167 (59.2)
	>= 80 - < 100	49 (26.6)	33 (33.7)	82 (29.1)
	>= 100 - < 120	10 (5.4)	17 (17.3)	27 (9.6)
	120 <=	0 (0.0)	6 (6.1)	6 (2.1)

表 2.7.3.6-28 人口統計学的及び他の基準値の特性 - 第 2 期 (331-10-003) (続き)

Baseline Characteristics		Brexiprazole		
		New Subjects (N=184)	Rollover Subjects (N=98)	All (N=282)
Benzodiazepine Used in Period 2 (Lorazepam, Diazepam)	Yes	119 (64.7)	76 (77.6)	195 (69.1)
	No	65 (35.3)	22 (22.4)	87 (30.9)
Nonbenzodiazepine Used in Period 2	Yes	19 (10.3)	7 (7.1)	26 (9.2)
	No	165 (89.7)	91 (92.9)	256 (90.8)
Anticholinergic antiparkinsonian Drugs Used in Period 2	Yes	29 (15.8)	14 (14.3)	43 (15.2)
	No	155 (84.2)	84 (85.7)	239 (84.8)

<資料番号 5.3.5.2-01 : 表 11.2-1>

表 2.7.3.6-29 精神医学的病歴 (331-10-003)

History		Brexiprazole		
		New Subjects (N=208)	Rollover Subjects (N=98)	All (N=306)
Age of First Diagnosis for Schizophrenia (years)	N	208	98	306
	Mean	28.5	27.8	28.3
	SD	10.5	10.7	10.5
	Median	26.5	25.0	26.0
	Min	12	12	12
	Max	75	59	75

<資料番号 5.3.5.2-01 : 表 11.2-2>

表 2.7.3.6-30 ベースライン時の精神医学的評価 - 第 2 期 (331-10-003)

		Brexiprazole		
		New Subjects (N=184)	Rollover Subjects (N=98)	All (N=282)
Baseline Characteristics				
PANSS Total Score	N	184	98	282
	Mean	67.1	83.0	72.7
	SD	20.4	22.1	22.3
	Median	68.0	81.5	71.0
	Min	33	38	33
	Max	115	133	133
CGI Severity Score	N	184	98	282
	Mean	3.3	3.8	3.5
	SD	1.0	1.1	1.1
	Median	3.0	4.0	3.0
	Min	1	1	1
	Max	6	6	6
PANSS Positive Subscale Score	N	184	98	282
	Mean	14.3	18.6	15.8
	SD	5.5	6.0	6.0
	Median	13.0	18.0	15.0
	Min	7	7	7
	Max	28	32	32
PANSS Negative Subscale Score	N	184	98	282
	Mean	18.9	22.0	20.0
	SD	6.5	7.0	6.8
	Median	19.0	22.0	19.0
	Min	7	8	7
	Max	42	39	42
PANSS Excited Component Score	N	184	98	282
	Mean	8.5	11.4	9.5
	SD	3.0	4.2	3.8
	Median	8.0	11.0	9.0
	Min	5	5	5
	Max	17	25	25

<資料番号 5.3.5.2-01 : 表 11.2-3>

表 2.7.3.6-31 人口統計学的及び他の基準値の特性 (331-10-232)

Demographic Characteristic ^a	Brexipiprazole (1 to 4 mg) (N=97)	Placebo (N=105)	Total (N=202)
Age (yrs)			
n	97	105	202
Mean (SD)	38.8 (10.7)	41.6 (10.6)	40.2 (10.7)
Median	39	41	41
Min, Max	18, 61	20, 62	18, 62
Gender [n (%)]			
n	97	105	202
Male	58 (59.8)	65 (61.9)	123 (60.9)
Female	39 (40.2)	40 (38.1)	79 (39.1)
Race [n (%)]			
n	97	105	202
White	62 (63.9)	65 (61.9)	127 (62.9)
Black or African American	19 (19.6)	21 (20.0)	40 (19.8)
Asian	10 (10.3)	11 (10.5)	21 (10.4)
Other	6 (6.2)	8 (7.6)	14 (6.9)
Ethnicity [n (%)]			
n	97	105	202
Hispanic or Latino	17 (17.5)	19 (18.1)	36 (17.8)
Not Hispanic or Latino	80 (82.5)	85 (81.0)	165 (81.7)
Unknown	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
Height (cm)			
n	97	105	202
Mean (SD)	170.1 (9.3)	171.7 (9.6)	170.9 (9.5)
Median	170	173	172
Min, Max	147, 189	143, 201	143, 201
Weight (kg)			
n	97	104	201
Mean (SD)	81.8 (21.7)	85.9 (23.0)	83.9 (22.4)
Median	77.9	81.9	79.5
Min, Max	44, 182.7	46.5, 156.6	44, 182.7
Waist Circumference (cm)			
n	97	103	200
Mean (SD)	93.4 (16.8)	97.1 (18.1)	95.3 (17.6)
Median	93	94	93
Min, Max	65, 154	63, 139	63, 154
Body Mass Index (kg/m²)			
n	97	104	201
Mean (SD)	28.2 (6.7)	29.1 (6.9)	28.6 (6.8)
Median	26.6	28.4	27.3
Min, Max	17, 61	19.2, 56.8	17, 61

^a: 体重, ウエスト周囲径, 及び BMI は治療期のベースライン値を用いた。他の項目は各被験者が最初に組入れられた期 (切替え期又は単盲検期) のベースライン値を用いた。

<資料番号 5.3.5.1-04 : Table 11.2.2-1 >

表 2.7.3.6-32 精神医学的病歴 (331-10-232)

	Brexipiprazole (1 to 4 mg) (N=97)	Placebo (N=105)	Total (N=202)
History			
Age of First Diagnosis for Schizophrenia			
n	97	105	202
Mean (SD)	26.5 (8.2)	27.9 (8.3)	27.2 (8.2)
Median	26	28	27
Min, Max	13, 48	14, 46	13, 48
Treatment Given for Previous Episodes			
n	97	105	202
Yes	97 (100.0)	105 (100.0)	202 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

<資料番号 : 5.3.5.1-04 : Table 11.2.4-1>

表 2.7.3.6-33 ベースライン時の精神医学的評価 (331-10-232)

	Brexipiprazole (1 to 4 mg) (N=97)	Placebo (N=105)	Total (N=202)
Evaluation			
PANSS Total Score			
n	97	104	201
Mean (SD)	56.5 (8.7)	58.1 (8.1)	57.3 (8.4)
Median	57	60	59
Min, Max	32, 69	35, 70	32, 70
Conceptual Disorganization (P2)			
n	97	104	201
Mean (SD)	2.0 (0.8)	2.1 (0.9)	2.0 (0.8)
Median	2	2	2
Min, Max	1, 4	1, 4	1, 4
Suspiciousness (P6)			
n	97	104	201
Mean (SD)	2.2 (1.1)	2.4 (1.0)	2.3 (1.0)
Median	2	2.5	2
Min, Max	1, 4	1, 4	1, 4
Hallucinatory (P3)			
n	97	104	201
Mean (SD)	1.8 (1.1)	1.7 (1.1)	1.7 (1.1)
Median	1	1	1
Min, Max	1, 4	1, 4	1, 4
Unusual Thought Content (G9)			
n	97	104	201
Mean (SD)	2.0 (1.0)	2.0 (0.8)	2.0 (0.9)
Median	2	2	2
Min, Max	1, 4	1, 3	1, 4
CGI-S Score			
n	97	104	201
Mean (SD)	3.0 (0.6)	3.1 (0.6)	3.0 (0.6)
Median	3	3	3
Min, Max	1, 4	1, 4	1, 4

表 2.7.3.6-33 ベースライン時の精神医学的評価（331-10-232）（続き）

Evaluation	Brexiprazole (1 to 4 mg) (N=97)	Placebo (N=105)	Total (N=202)
GAF Score			
n	97	104	201
Mean (SD)	64.3 (9.2)	63.1 (8.4)	63.7 (8.8)
Median	65	62.5	63
Min, Max	40, 90	44, 90	40, 90
PSP Total Score			
n	97	104	201
Mean (SD)	50.1 (12.4)	48.7 (11.7)	49.4 (12.0)
Median	50	50	50
Min, Max	15, 81	21, 80	15, 81
PANSS Positive Subscale Score			
n	97	104	201
Mean (SD)	12.5 (3.6)	12.6 (3.1)	12.5 (3.4)
Median	12	12	12
Min, Max	7, 21	7, 20	7, 21
PANSS Negative Subscale Score			
n	97	104	201
Mean (SD)	16.2 (3.6)	17.0 (3.6)	16.6 (3.6)
Median	16	17	17
Min, Max	7, 25	9, 26	7, 26
PANSS Excited Component Score			
n	97	104	201
Mean (SD)	7.0 (1.9)	7.4 (2.5)	7.2 (2.2)
Median	6	7	7
Min, Max	5, 12	5, 15	5, 15
PANSS Marder Positive Symptoms Score			
n	97	104	201
Mean (SD)	15.8 (4.0)	15.8 (3.2)	15.8 (3.6)
Median	15	16	16
Min, Max	8, 25	9, 25	8, 25
PANSS Marder Negative Symptoms Score			
n	97	104	201
Mean (SD)	15.0 (3.6)	16.1 (3.7)	15.5 (3.7)
Median	15	17	16
Min, Max	7, 24	7, 24	7, 24
PANSS Marder Disorganized Thought Score			
n	97	104	201
Mean (SD)	14.5 (3.0)	14.3 (3.1)	14.4 (3.0)
Median	15	14	15
Min, Max	8, 23	7, 21	7, 23
PANSS Marder Uncontrolled Hostility/Excitement			
n	97	104	201
Mean (SD)	5.6 (1.8)	5.7 (2.2)	5.6 (2.0)
Median	5	5	5
Min, Max	4, 10	4, 13	4, 13
PANSS Marder Anxiety Depression Score			
n	97	104	201
Mean (SD)	5.6 (1.8)	6.2 (2.5)	5.9 (2.2)
Median	5	5.5	5
Min, Max	4, 13	4, 14	4, 14

<資料番号：5.3.5.1-04：Table 11.2.6-1>

表 2.7.3.6-34 人口統計学的及び他の基準値の特性 (331-07-203)

Demographic Characteristic	Brexpiprazole (mg)				Aripiprazole 15 ± 5 mg (N=50)	Placebo (N=95)	Total (N=459)
	0.25 (N=42)	1.0 ± 0.5 (N=89)	2.5 ± 0.5 (N=90)	5.0 ± 1.0 (N=93)			
Age (years)							
Mean (SD)	40.4 (9.1)	39.2 (10.3)	37.4 (10)	39.5 (11.1)	40.8 (11)	38.8 (11.4)	39.1 (10.6)
Range	23 - 61	19 - 64	18 - 61	19 - 58	19 - 61	18 - 62	18 - 64
Gender, n (%)							
Male	27 (64.3)	53 (59.6)	60 (66.7)	55 (59.1)	34 (68.0)	58 (61.1)	287 (62.5)
Female	15 (35.7)	36 (40.4)	30 (33.3)	38 (40.9)	16 (32.0)	37 (38.9)	172 (37.5)
Race, n (%)							
White	26 (61.9)	51 (57.3)	56 (62.2)	60 (64.5)	34 (68.0)	60 (63.2)	287 (62.5)
Black/African American	9 (21.4)	18 (20.2)	16 (17.8)	13 (14.0)	6 (12.0)	15 (15.8)	77 (16.8)
American Indian or Alaska Native	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Asian	6 (14.3)	20 (22.5)	18 (20.0)	20 (21.5)	9 (18.0)	19 (20.0)	92 (20.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.1)	2 (0.4)
Ethnicity, n (%)							
Hispanic or Latino	3 (7.1)	3 (3.4)	9 (10.0)	4 (4.3)	3 (6.0)	2 (2.1)	24 (5.2)
Not Hispanic or Latino	39 (92.9)	86 (96.6)	81 (90.0)	89 (95.7)	47 (94.0)	93 (97.9)	435 (94.8)
Weight (kg)							
Mean (SD)	76.3 (21.3)	78.3 (23.4)	75.3 (18.3)	72.1 (18.4)	72.9 (17.3)	76.2 (17.8)	75.2 (19.5)
Range	45.9 - 153.2	43 - 158.9	40 - 141	31.7 - 140.9	46.5 - 113.6	40.5 - 137.1	31.7 - 158.9
Height (cm)							
Mean (SD)	168.5 (8.5)	169.5 (10.2)	170.2 (9.4)	168.8 (10.2)	171.4 (9.5)	169.8 (8.2)	169.7 (9.4)
Range	149 - 184	145 - 191	145 - 191	131 - 192	152 - 192	150 - 188	131 - 192
BMI (kg/m ²)							
Mean (SD)	26.7 (6.5)	27 (7.1)	25.9 (5.5)	25.3 (6.3)	24.7 (4.8)	26.3 (5.4)	26 (6)
Range	19.8 - 50	17 - 56.3	17 - 43	15.7 - 57.2	17.1 - 36.7	15.7 - 41.3	15.7 - 57.2

<資料番号 5.3.5.1-05 : Table 8.2-1 >

表 2.7.3.6-35 精神医学的病歴 (331-07-203)

History	Brexpiprazole				Aripiprazole 15 ± 5 mg (N=50)	Placebo (N=95)	Total (N=459)
	0.25 mg (N=42)	1.0 ± 0.5 mg (N=89)	2.5 ± 0.5 mg (N=90)	5.0 ± 1.0 mg (N=93)			
Age at First Diagnosis of Schizophrenia (years)							
Mean (SD)	27.1 (8.4)	26.4 (8.8)	25.9 (9.0)	26.9 (9.6)	26.8 (8.4)	25.5 (7.7)	26.3 (8.7)
Range	14 - 48	9 - 52	11 - 60	11 - 53	10 - 52	14 - 48	9 - 60
Duration of Current Episode (months)							
Mean (SD)	0.6 (0.6)	0.6 (0.6)	0.6 (0.7)	0.5 (0.6)	0.6 (0.7)	0.7 (0.8)	0.6 (0.7)
Range	0 - 2	0 - 2	0 - 3	0 - 2	0 - 3	0 - 4	0 - 4

<資料番号 5.3.5.1-05 : Table 8.3-1 >

表 2.7.3.6-36 ベースライン時の精神医学的評価 (331-07-203)

Scale	Brexiprazole (mg)				Aripiprazole 15 ± 5 mg (N=50)	Placebo (N=95)	Total (N=459)
	0.25 (N=42)	1.0 ± 0.5 (N=89)	2.5 ± 0.5 (N=90)	5.0 ± 1.0 (N=93)			
PANSS Total Score							
Mean (SD)	97.1 (8.5)	96.3 (9.9)	98.6 (10.5)	97.8 (11.0)	97.1 (10.7)	97.6 (9.9)	97.5 (10.2)
Range	84 - 117	80 - 119	81 - 127	81 - 127	82 - 130	80 - 125	80 - 130
PANSS Positive Subscale Score							
Mean (SD)	25.4 (3.4)	25.0 (3.7)	25.4 (3.8)	25.5 (3.8)	25.9 (3.7)	25.7 (3.6)	25.5 (3.7)
Range	18 - 33	14 - 34	15 - 35	15 - 35	18 - 37	17 - 35	14 - 37
PANSS Negative Subscale Score							
Mean (SD)	24.0 (4.5)	24.5 (4.1)	25.8 (4.6)	25.1 (5.0)	23.9 (4.2)	25.0 (4.5)	24.9 (4.5)
Range	14 - 35	14 - 36	16 - 44	14 - 39	17 - 37	17 - 40	14 - 44
CGI-S Score							
Mean (SD)	4.8 (0.6)	4.8 (0.6)	5.0 (0.6)	5.0 (0.6)	4.9 (0.7)	5.0 (0.6)	4.9 (0.6)
Range	4 - 6	4 - 6	4 - 7	4 - 6	4 - 7	4 - 6	4 - 7
PSP Score							
Mean (SD)	47.7 (12.1)	45.8 (10.6)	44.8 (12.3)	45.1 (11.6)	46.7 (9.4)	46.1 (10.9)	45.8 (11.2)
Range	15 - 72	23 - 68	24 - 89	20 - 70	20 - 65	25 - 75	15 - 89

<資料番号 5.3.5.1-05 : Table 8.2-2>

表 2.7.3.6-37 PANSS 総スコアのベースラインから各時期の変化量 (OC)
(331-10-002)

Visit	Value			Change from Baseline							Treatment Difference ^b					
	Treatment Group	N	Mean	SD	N	Mean ^a	ERROR ^a	Mean	Med	SD	Min	Max	Diff ^a	(95% CI) ^a	p-value ^a	
Baseline																
Brexipirazole 1 mg	112	99.26	20.64													
Brexipirazole 2 mg	113	96.55	19.20													
Brexipirazole 4 mg	109	96.39	15.73													
Placebo	113	97.19	19.27													
Week 1																
Brexipirazole 1 mg	110	96.21	21.05	110	-2.68	1.04	-2.95	-2.00	10.89	-30.00	39.00	0.41	(-2.47, 3.30)	0.7775		
Brexipirazole 2 mg	112	92.25	19.85	112	-4.59	1.03	-4.54	-2.50	9.76	-44.00	23.00	-1.50	(-4.37, 1.37)	0.3047		
Brexipirazole 4 mg	109	93.06	19.02	109	-3.42	1.05	-3.34	-2.00	12.10	-41.00	68.00	-0.33	(-3.22, 2.57)	0.8251		
Placebo	113	94.12	22.32	113	-3.09	1.03	-3.07	-2.00	11.32	-46.00	38.00					
Week 2																
Brexipirazole 1 mg	94	92.94	21.32	94	-5.07	1.36	-7.55	-5.00	12.41	-54.00	31.00	-0.53	(-4.28, 3.23)	0.7825		
Brexipirazole 2 mg	104	88.48	20.33	104	-7.93	1.33	-8.79	-6.50	12.15	-54.00	18.00	-3.39	(-7.10, 0.32)	0.0732		
Brexipirazole 4 mg	97	88.20	20.22	97	-6.80	1.36	-8.38	-6.00	12.93	-41.00	21.00	-2.26	(-6.01, 1.49)	0.2374		
Placebo	98	89.70	21.45	98	-4.54	1.34	-6.51	-4.00	12.53	-56.00	26.00					
Week 3																
Brexipirazole 1 mg	86	90.71	22.12	86	-6.92	1.60	-10.15	-8.00	15.59	-58.00	31.00	-0.91	(-5.35, 3.52)	0.6858		
Brexipirazole 2 mg	97	84.90	21.28	97	-11.00	1.55	-12.47	-11.00	13.10	-58.00	12.00	-5.00	(-9.35, -0.64)	0.0247		
Brexipirazole 4 mg	88	83.92	19.82	88	-9.42	1.59	-12.55	-9.00	14.57	-54.00	21.00	-3.41	(-7.83, 1.00)	0.1295		
Placebo	85	86.26	21.68	85	-6.00	1.58	-9.51	-8.00	15.14	-64.00	24.00					
Week 4																
Brexipirazole 1 mg	80	88.29	22.54	80	-8.40	1.81	-12.86	-10.00	16.63	-62.00	33.00	-2.73	(-7.76, 2.30)	0.2867		
Brexipirazole 2 mg	92	82.38	21.93	92	-12.35	1.74	-14.46	-12.00	13.61	-67.00	15.00	-6.68	(-11.60, -1.76)	0.0080		
Brexipirazole 4 mg	82	82.76	21.31	82	-11.21	1.80	-14.22	-11.00	16.49	-66.00	20.00	-5.54	(-10.55, -0.54)	0.0300		
Placebo	77	86.09	22.29	77	-5.67	1.80	-9.71	-7.00	18.51	-72.00	74.00					
Week 5																
Brexipirazole 1 mg	76	87.42	22.96	76	-8.13	2.02	-13.87	-11.50	18.26	-62.00	36.00	-1.51	(-7.15, 4.13)	0.5984		
Brexipirazole 2 mg	85	78.60	20.24	85	-13.97	1.93	-16.73	-14.00	14.08	-66.00	14.00	-7.35	(-12.86, -1.84)	0.0091		
Brexipirazole 4 mg	77	82.25	23.09	77	-11.09	2.01	-14.19	-11.00	19.54	-68.00	47.00	-4.47	(-10.08, 1.14)	0.1182		
Placebo	70	82.79	23.01	70	-6.62	2.03	-13.56	-11.50	17.94	-78.00	32.00					
Week 6																
Brexipirazole 1 mg	73	86.64	23.27	73	-8.26	2.10	-15.21	-13.00	19.52	-62.00	52.00	-0.63	(-6.50, 5.24)	0.8330		
Brexipirazole 2 mg	81	77.42	20.73	81	-14.95	2.00	-17.91	-14.00	15.11	-66.00	10.00	-7.32	(-13.04, -1.59)	0.0124		
Brexipirazole 4 mg	68	79.12	21.52	68	-11.49	2.10	-17.04	-14.00	18.62	-69.00	36.00	-3.86	(-9.71, 2.00)	0.1959		
Placebo	70	81.74	22.23	70	-7.63	2.11	-14.29	-12.50	17.99	-77.00	32.00					
Average Effect (2 mg & 4 mg)																
														-5.59	(-10.62, -0.55)	0.0298

^a : 固定効果を投与群, 時期, 投与群と時期の交互作用, 共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし, 分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した。

^b : ブレクスピプラゾール群のプラセボ群に対する最小二乗平均値の差

<資料番号 5.3.5.1-01 : Table 14.1.1.2-4 より作成>

表 2.7.3.6-38 PANSS 総スコアのベースラインから各時期の変化量 (OC)
(331-10-230)

Visit	Value		Change from Baseline				Treatment Comparisons				
	Treatment Group	N	Mean (SD)	N	LS Mean (SE) ^a	Mean (SD)	Median	(Min, Max)	Diff ^a	(95% CI) ^a	P-value ^a
Baseline											
Brexpiprazole 1 mg	117	93.17 (12.74)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Brexpiprazole 2 mg	179	96.30 (12.91)	-	-	-	-	-	-	-	-	
Brexpiprazole 4 mg	181	94.99 (12.38)	-	-	-	-	-	-	-	-	
Placebo	180	94.63 (12.84)	-	-	-	-	-	-	-	-	
Week 1											
Brexpiprazole 1 mg	116	90.22 (15.80)	116	-3.32 (0.83)	-3.01 (9.76)	-3.0	(-27, 45)	0.15	(-1.88, 2.18)	0.8842	
Brexpiprazole 2 mg	179	92.23 (15.04)	179	-4.35 (0.68)	-4.07 (8.83)	-3.0	(-41, 24)	-0.87	(-2.68, 0.93)	0.3434	
Brexpiprazole 4 mg	181	89.59 (13.29)	181	-5.58 (0.68)	-5.41 (8.94)	-5.0	(-37, 21)	-2.10	(-3.90, -0.31)	0.0219	
Placebo	180	91.44 (14.54)	180	-3.48 (0.68)	-3.19 (8.41)	-2.0	(-36, 28)	-	-	-	
Week 2											
Brexpiprazole 1 mg	110	85.41 (15.04)	110	-7.61 (1.09)	-7.69 (12.37)	-7.0	(-40, 45)	-1.00	(-3.71, 1.71)	0.4683	
Brexpiprazole 2 mg	168	87.33 (15.67)	168	-8.70 (0.88)	-8.99 (11.19)	-9.0	(-46, 25)	-2.09	(-4.50, 0.32)	0.0887	
Brexpiprazole 4 mg	170	86.42 (14.73)	170	-8.42 (0.88)	-8.61 (11.57)	-8.0	(-48, 43)	-1.80	(-4.20, 0.59)	0.1396	
Placebo	164	88.21 (16.93)	164	-6.61 (0.89)	-7.01 (11.54)	-6.0	(-46, 25)	-	-	-	
Week 3											
Brexpiprazole 1 mg	100	80.09 (16.84)	100	-11.56 (1.30)	-13.19 (13.55)	-10.5	(-62, 16)	-2.61	(-5.87, 0.66)	0.1173	
Brexpiprazole 2 mg	154	84.67 (16.03)	154	-10.69 (1.06)	-11.62 (11.46)	-11.0	(-46, 28)	-1.74	(-4.64, 1.16)	0.2384	
Brexpiprazole 4 mg	161	81.47 (14.76)	161	-12.63 (1.05)	-13.55 (12.34)	-13.0	(-60, 15)	-3.68	(-6.56, -0.81)	0.0122	
Placebo	153	85.76 (17.10)	153	-8.95 (1.06)	-9.48 (14.57)	-9.0	(-48, 28)	-	-	-	
Week 4											
Brexpiprazole 1 mg	92	76.98 (17.31)	92	-13.97 (1.49)	-15.74 (14.11)	-13.5	(-51, 7)	-2.87	(-6.62, 0.89)	0.1338	
Brexpiprazole 2 mg	145	81.74 (17.14)	145	-13.12 (1.21)	-14.57 (13.14)	-15.0	(-48, 35)	-2.02	(-5.35, 1.31)	0.2329	
Brexpiprazole 4 mg	150	77.67 (15.40)	150	-15.55 (1.19)	-16.95 (13.71)	-18.0	(-55, 22)	-4.45	(-7.75, -1.15)	0.0084	
Placebo	137	81.85 (17.56)	137	-11.10 (1.22)	-13.36 (15.43)	-14.0	(-55, 31)	-	-	-	
Week 5											
Brexpiprazole 1 mg	86	75.35 (16.98)	86	-14.47 (1.71)	-16.65 (15.22)	-14.5	(-68, 24)	-2.58	(-6.90, 1.74)	0.2416	
Brexpiprazole 2 mg	134	79.28 (16.51)	134	-14.11 (1.38)	-16.91 (14.09)	-16.0	(-52, 41)	-2.21	(-6.04, 1.61)	0.2559	
Brexpiprazole 4 mg	135	74.73 (16.52)	135	-17.26 (1.37)	-19.73 (15.98)	-21.0	(-60, 29)	-5.37	(-9.17, -1.57)	0.0057	
Placebo	129	80.26 (19.74)	129	-11.89 (1.40)	-15.16 (18.05)	-15.0	(-68, 45)	-	-	-	
Week 6											
Brexpiprazole 1 mg	81	71.56 (16.75)	81	-16.90 (1.86)	-20.44 (16.01)	-21.0	(-79, 11)	-3.37	(-8.06, 1.32)	0.1588	
Brexpiprazole 2 mg	130	76.37 (17.56)	130	-16.61 (1.49)	-19.75 (15.42)	-18.5	(-58, 35)	-3.08	(-7.23, 1.07)	0.1448	
Brexpiprazole 4 mg	128	71.55 (15.94)	128	-20.00 (1.48)	-23.35 (16.45)	-24.0	(-77, 16)	-6.47	(-10.6, -2.35)	0.0022	
Placebo	119	77.40 (21.10)	119	-13.53 (1.52)	-18.34 (18.79)	-17.0	(-78, 24)	-	-	-	

^a : 固定効果を投与群, 施設, 時期, 投与群と時期の交互作用, 共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし, 分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した。

<資料番号 5.3.5.1-02 : Table 11.4.1.1.3-1 >

表 2.7.3.6-39 PANSS 総スコアのベースラインから各時期の変化量 (OC)
(331-10-231)

Visit	Value		Change From Baseline					Treatment Comparisons		
	Treatment Group	N Mean (SD)	N	LS Mean (SE) ^a	Mean (SD)	Median	(Min, Max)	Diff ^a	(95% CI) ^a	P-value ^a
Baseline										
Brexpiprazole 0.25 mg	87	93.61 (11.53)	-	-	-	-	-	-	-	-
Brexpiprazole 2 mg	180	95.85 (13.75)	-	-	-	-	-	-	-	-
Brexpiprazole 4 mg	178	94.70 (12.06)	-	-	-	-	-	-	-	-
Placebo	178	95.69 (11.46)	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 1										
Brexpiprazole 0.25 mg	87	91.16 (14.27)	87	-2.52 (0.83)	-2.45 (8.51)	-3.0	(-25, 45)	0.35	(-1.61, 2.32)	0.7231
Brexpiprazole 2 mg	180	90.83 (15.04)	180	-4.87 (0.59)	-5.02 (7.52)	-4.0	(-35, 22)	-1.99	(-3.58, -0.41)	0.0139
Brexpiprazole 4 mg	178	89.97 (12.78)	178	-4.38 (0.60)	-4.72 (7.67)	-3.0	(-41, 16)	-1.50	(-3.09, 0.09)	0.0644
Placebo	178	92.63 (14.49)	178	-2.87 (0.60)	-3.06 (9.08)	-3.0	(-25, 39)	-	-	-
Week 2										
Brexpiprazole 0.25 mg	80	89.46 (16.91)	80	-3.28 (1.32)	-3.90 (11.43)	-5.0	(-27, 29)	1.84	(-1.34, 5.02)	0.2568
Brexpiprazole 2 mg	165	86.37 (17.39)	165	-8.86 (0.93)	-9.45 (12.02)	-9.0	(-59, 39)	-3.75	(-6.33, -1.17)	0.0045
Brexpiprazole 4 mg	167	84.41 (14.44)	167	-9.51 (0.93)	-10.48 (11.19)	-9.0	(-74, 9)	-4.40	(-6.97, -1.82)	0.0009
Placebo	156	88.96 (15.82)	156	-5.11 (0.95)	-6.72 (12.69)	-6.0	(-40, 60)	-	-	-
Week 3										
Brexpiprazole 0.25 mg	70	83.64 (14.89)	70	-5.71 (1.65)	-8.33 (10.70)	-8.0	(-30, 12)	1.93	(-2.05, 5.90)	0.3407
Brexpiprazole 2 mg	146	82.58 (16.45)	146	-11.08 (1.16)	-13.02 (13.94)	-12.0	(-80, 19)	-3.45	(-6.67, -0.23)	0.0360
Brexpiprazole 4 mg	151	80.63 (16.08)	151	-12.78 (1.15)	-14.24 (14.11)	-13.0	(-81, 17)	-5.14	(-8.36, -1.93)	0.0018
Placebo	138	84.18 (16.56)	138	-7.64 (1.18)	-11.12 (13.79)	-9.0	(-49, 23)	-	-	-
Week 4										
Brexpiprazole 0.25 mg	62	79.23 (15.25)	62	-8.86 (1.90)	-12.45 (11.27)	-12.5	(-38, 15)	0.04	(-4.53, 4.60)	0.9876
Brexpiprazole 2 mg	132	79.17 (17.66)	132	-14.06 (1.32)	-16.69 (16.11)	-17.0	(-81, 27)	-5.16	(-8.85, -1.47)	0.0062
Brexpiprazole 4 mg	134	75.34 (16.64)	134	-16.50 (1.32)	-19.23 (15.19)	-17.5	(-84, 14)	-7.61	(-11.3, -3.93)	<0.0001
Placebo	124	80.43 (16.57)	124	-8.89 (1.35)	-14.10 (15.59)	-12.5	(-55, 25)	-	-	-
Week 5										
Brexpiprazole 0.25 mg	61	75.67 (16.08)	61	-11.87 (2.05)	-15.70 (13.12)	-17.0	(-43, 19)	-1.12	(-6.07, 3.83)	0.6570
Brexpiprazole 2 mg	123	73.55 (17.89)	123	-17.90 (1.43)	-21.99 (16.34)	-20.0	(-77, 26)	-7.15	(-11.2, -3.14)	0.0005
Brexpiprazole 4 mg	125	72.19 (17.37)	125	-18.61 (1.42)	-22.43 (15.71)	-20.0	(-87, 9)	-7.86	(-11.9, -3.86)	0.0001
Placebo	112	76.82 (17.09)	112	-10.75 (1.47)	-17.53 (16.34)	-16.0	(-56, 27)	-	-	-
Week 6										
Brexpiprazole 0.25 mg	56	71.64 (17.60)	56	-14.90 (2.23)	-19.34 (14.75)	-20.0	(-47, 22)	-2.89	(-8.27, 2.49)	0.2910
Brexpiprazole 2 mg	123	70.70 (18.53)	123	-20.73 (1.55)	-24.85 (17.22)	-23.0	(-82, 22)	-8.72	(-13.1, -4.37)	<0.0001
Brexpiprazole 4 mg	121	70.45 (18.17)	121	-19.65 (1.54)	-24.02 (16.74)	-23.0	(-88, 13)	-7.64	(-12.0, -3.30)	0.0006
Placebo	108	75.15 (18.73)	108	-12.01 (1.60)	-19.10 (18.57)	-17.0	(-66, 37)	-	-	-

^a : 固定効果を投与群, 施設, 時期, 投与群と時期の交互作用, 共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし, 分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した。

<資料番号 5.3.5.1-03 : Table 11.4.1.1.3-1>

表 2.7.3.6-40 PANSS 総スコアの第 2 期ベースラインから各時期の変化量 (OC)
(331-10-003)

Brexiprazole	Visit	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Change From Baseline					
								N	Mean	Median	SD	Min	Max
New Subjects	Baseline Period 2	182	66.93	68.00	20.42	33.00	115.00						
	Week 1	182	65.93	65.50	20.90	32.00	122.00	182	-0.99	0.00	4.88	-23.00	26.00
	Week 2	177	64.43	63.00	20.67	31.00	113.00	177	-2.32	-1.00	4.90	-24.00	14.00
	Week 4	169	64.30	64.00	20.20	31.00	113.00	169	-2.36	-2.00	7.61	-25.00	41.00
	Week 6	165	63.78	63.00	19.78	31.00	110.00	165	-3.15	-2.00	8.27	-32.00	28.00
	Week 8	154	62.77	63.00	20.07	31.00	125.00	154	-3.80	-2.00	9.60	-32.00	63.00
	Week 12	146	62.58	63.00	19.92	32.00	113.00	146	-4.29	-2.00	7.53	-27.00	19.00
	Week 16	137	62.51	62.00	20.43	32.00	134.00	137	-4.08	-2.00	8.47	-28.00	31.00
	Week 20	128	62.24	61.00	20.51	31.00	125.00	128	-4.11	-2.00	9.23	-29.00	22.00
	Week 24	123	60.93	62.00	19.56	31.00	119.00	123	-5.31	-3.00	9.00	-32.00	23.00
	Week 28	119	60.24	61.00	18.80	31.00	112.00	119	-5.86	-4.00	9.50	-31.00	20.00
	Week 32	116	59.97	60.50	18.57	30.00	107.00	116	-6.03	-4.00	9.87	-35.00	22.00
	Week 36	116	59.71	60.00	18.50	30.00	109.00	116	-6.29	-4.00	9.61	-39.00	19.00
	Week 40	116	59.66	60.50	18.70	30.00	111.00	116	-6.34	-4.00	10.36	-40.00	19.00
	Week 44	111	59.36	61.00	19.17	30.00	111.00	111	-6.39	-4.00	10.66	-43.00	21.00
Week 48	109	59.62	61.00	19.12	30.00	111.00	109	-6.25	-4.00	10.86	-44.00	19.00	
Week 52	109	58.86	59.00	19.23	30.00	116.00	109	-7.01	-5.00	10.56	-44.00	22.00	
Rollover Subjects	Baseline Period 2	97	83.24	82.00	22.12	38.00	133.00						
	Week 1	97	82.25	82.00	21.40	37.00	140.00	97	-0.99	-1.00	7.79	-19.00	30.00
	Week 2	87	79.39	77.00	21.22	35.00	133.00	87	-3.08	-2.00	8.17	-38.00	15.00
	Week 4	81	78.17	75.00	22.16	34.00	139.00	81	-4.80	-3.00	10.07	-45.00	17.00
	Week 6	73	75.68	74.00	22.32	31.00	139.00	73	-5.79	-4.00	10.87	-45.00	24.00
	Week 8	70	75.01	71.50	23.36	31.00	139.00	70	-6.64	-5.00	12.01	-45.00	22.00
	Week 12	62	73.21	71.50	22.51	30.00	134.00	62	-7.05	-6.00	11.23	-45.00	18.00
	Week 16	60	72.55	68.00	22.71	30.00	134.00	60	-6.87	-5.00	11.06	-49.00	24.00
	Week 20	56	70.55	70.00	21.36	30.00	134.00	56	-7.16	-6.00	11.12	-53.00	11.00
	Week 24	51	68.94	63.00	22.34	30.00	134.00	51	-7.20	-5.00	12.59	-64.00	23.00
	Week 28	49	69.29	65.00	22.38	30.00	134.00	49	-6.63	-6.00	12.97	-64.00	13.00
	Week 32	45	67.40	65.00	21.93	30.00	134.00	45	-7.78	-8.00	13.73	-64.00	15.00
	Week 36	44	69.64	66.50	24.19	30.00	134.00	44	-5.84	-5.00	16.83	-73.00	52.00
	Week 40	42	65.64	63.00	22.30	30.00	135.00	42	-9.93	-8.00	14.09	-72.00	10.00
	Week 44	42	65.74	63.00	22.48	30.00	135.00	42	-9.83	-8.00	15.23	-72.00	17.00
Week 48	41	66.95	63.00	23.09	31.00	135.00	41	-9.37	-8.00	15.62	-72.00	20.00	
Week 52	41	66.88	63.00	23.40	31.00	135.00	41	-9.44	-5.00	15.16	-72.00	16.00	

<資料番号 5.3.5.2-01 : Table 14.1.1.2-3 より作成>

表 2.7.3.6-41 PANSS 総スコアの第 2 期ベースラインから各時期の変化量 (LOCF) (331-10-003)

Brexpiprazole	Visit	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Change From Baseline						
								N	Mean	Median	SD	Min	Max	
New Subjects	Baseline Period 2	182	66.93	68.00	20.42	33.00	115.00							
	Week 1	182	65.93	65.50	20.90	32.00	122.00	182	-0.99	0.00	4.88	-23.00	26.00	
	Week 2	182	64.71	64.00	20.89	31.00	113.00	182	-2.22	-1.00	4.89	-24.00	14.00	
	Week 4	182	64.69	64.50	20.74	31.00	113.00	182	-2.24	-1.00	7.43	-25.00	41.00	
	Week 6	182	64.58	63.50	20.61	31.00	112.00	182	-2.35	-1.00	9.18	-32.00	41.00	
	Week 8	182	64.35	63.00	21.38	31.00	125.00	182	-2.58	-2.00	10.39	-32.00	63.00	
	Week 12	182	64.63	63.50	21.49	32.00	125.00	182	-2.30	-2.00	10.41	-27.00	63.00	
	Week 16	182	64.81	63.00	21.99	32.00	134.00	182	-2.12	-2.00	10.95	-28.00	63.00	
	Week 20	182	64.95	63.00	22.05	31.00	125.00	182	-1.98	-1.00	11.27	-29.00	63.00	
	Week 24	182	64.43	63.00	22.05	31.00	125.00	182	-2.49	-2.00	11.42	-32.00	63.00	
	Week 28	182	64.16	63.00	22.00	31.00	125.00	182	-2.77	-2.00	11.89	-31.00	63.00	
	Week 32	182	64.19	63.00	22.11	30.00	125.00	182	-2.74	-2.00	12.12	-35.00	63.00	
	Week 36	182	64.02	62.00	22.11	30.00	125.00	182	-2.91	-2.00	12.03	-39.00	63.00	
	Week 40	182	63.99	62.50	22.22	30.00	125.00	182	-2.93	-2.00	12.43	-40.00	63.00	
	Week 44	182	64.07	63.00	22.46	30.00	125.00	182	-2.86	-2.00	12.61	-43.00	63.00	
Week 48	182	64.27	63.00	22.46	30.00	125.00	182	-2.65	-2.00	12.78	-44.00	63.00		
Week 52	182	63.82	63.00	22.61	30.00	125.00	182	-3.11	-2.00	12.76	-44.00	63.00		
Rollover Subjects	Baseline Period 2	97	83.24	82.00	22.12	38.00	133.00							
	Week 1	97	82.25	82.00	21.40	37.00	140.00	97	-0.99	-1.00	7.79	-19.00	30.00	
	Week 2	97	81.21	80.00	21.30	35.00	133.00	97	-2.03	-2.00	9.31	-38.00	30.00	
	Week 4	97	80.09	80.00	22.29	34.00	139.00	97	-3.14	-2.00	11.00	-45.00	30.00	
	Week 6	97	80.26	81.00	22.73	31.00	139.00	97	-2.98	-3.00	11.80	-45.00	30.00	
	Week 8	97	79.88	80.00	23.44	31.00	139.00	97	-3.36	-3.00	12.60	-45.00	30.00	
	Week 12	97	80.45	80.00	23.58	30.00	134.00	97	-2.78	-3.00	12.53	-45.00	30.00	
	Week 16	97	80.66	79.00	23.82	30.00	134.00	97	-2.58	-3.00	12.27	-49.00	30.00	
	Week 20	97	80.80	80.00	23.66	30.00	134.00	97	-2.43	-3.00	12.46	-53.00	30.00	
	Week 24	97	80.49	81.00	24.10	30.00	134.00	97	-2.74	-3.00	13.42	-64.00	30.00	
	Week 28	97	80.81	81.00	24.01	30.00	134.00	97	-2.42	-3.00	13.38	-64.00	30.00	
	Week 32	97	80.53	78.00	24.06	30.00	134.00	97	-2.71	-3.00	13.79	-64.00	30.00	
	Week 36	97	81.62	79.00	24.36	30.00	134.00	97	-1.62	-2.00	14.98	-73.00	52.00	
	Week 40	97	80.51	78.00	24.81	30.00	135.00	97	-2.73	-3.00	15.26	-72.00	52.00	
	Week 44	97	80.55	78.00	24.85	30.00	135.00	97	-2.69	-2.00	15.71	-72.00	52.00	
Week 48	97	80.69	81.00	25.17	30.00	135.00	97	-2.55	-2.00	15.73	-72.00	52.00		
Week 52	97	80.66	79.00	25.31	30.00	135.00	97	-2.58	-2.00	15.56	-72.00	52.00		

<資料番号 5.3.5.2-01 : Table 14.1.1.2-4 より作成>

表 2.7.3.6-42 PANSS Marder Factor スコア（陽性症状）のベースラインから Week 6 の変化量（OC）（331-10-002, 331-10-230, 331-10-231）

Trial Treatment Group	Baseline		Change from Baseline	Treatment Difference Versus Placebo		
	N	Mean (SD)	LS Mean (SE) ^a	LSMD ^{a,b}	95% CI ^a	P-value ^a
331-10-002						
Brexpiprazole 1 mg	112	28.84 (5.99)	-2.45 (0.67)	1.17	(-0.71, 3.05)	0.2228
Brexpiprazole 2 mg	113	28.19 (5.67)	-4.83 (0.64)	-1.21	(-3.05, 0.63)	0.1959
Brexpiprazole 4 mg	109	28.42 (5.87)	-3.36 (0.68)	0.26	(-1.63, 2.14)	0.7895
Placebo	113	29.13 (5.66)	-3.62 (0.68)	-	-	-
331-10-230						
Brexpiprazole 1 mg	117	30.21 (4.78)	-6.56 (0.66)	-0.65	(-2.32, 1.01)	0.4423
Brexpiprazole 2 mg	179	30.30 (4.72)	-6.26 (0.53)	-0.35	(-1.83, 1.12)	0.6400
Brexpiprazole 4 mg	181	29.75 (4.75)	-7.05 (0.53)	-1.14	(-2.61, 0.33)	0.1273
Placebo	180	29.61 (4.99)	-5.91 (0.54)	-	-	-
331-10-231						
Brexpiprazole 0.25 mg	87	29.02 (3.58)	-5.78 (0.73)	-0.89	(-2.66, 0.89)	0.3263
Brexpiprazole 2 mg	180	29.69 (4.38)	-7.37 (0.51)	-2.47	(-3.91, -1.04)	0.0008
Brexpiprazole 4 mg	178	29.01 (4.42)	-7.23 (0.51)	-2.34	(-3.77, -0.91)	0.0014
Placebo	178	29.56 (4.33)	-4.89 (0.53)	-	-	-

^a : 固定効果を施設、投与群、時期及び投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし、分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した（331-10-002 試験は固定効果の因子に施設を含まないモデルで解析した）。

^b : ブレクスピプラゾール群のプラセボ群に対する最小二乗平均値の差

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 11.4.1.2.5-1, Table 14.1.1.2-35, 資料番号 5.3.5.3-01 : Table 3.2.3.8.1-1 より作成>

表 2.7.3.6-43 PANSS Marder Factor スコア（陰性症状）のベースラインから Week 6 の変化量（OC）（331-10-002, 331-10-230, 331-10-231）

Trial Treatment Group	Baseline		Change from Baseline	Treatment Difference Versus Placebo		
	N	Mean (SD)	LS Mean (SE) ^a	LSMD ^{a,b}	95% CI ^a	P-value ^a
331-10-002						
Brexpiprazole 1 mg	112	25.45 (7.22)	-3.12 (0.57)	-1.82	(-3.43, -0.21)	0.0265
Brexpiprazole 2 mg	113	24.35 (6.72)	-3.87 (0.54)	-2.57	(-4.13, -1.02)	0.0013
Brexpiprazole 4 mg	109	24.44 (5.81)	-3.84 (0.57)	-2.54	(-4.13, -0.95)	0.0019
Placebo	113	24.10 (6.26)	-1.30 (0.58)	-	-	-
331-10-230						
Brexpiprazole 1 mg	117	21.87 (5.57)	-3.55 (0.48)	-1.00	(-2.22, 0.22)	0.1080
Brexpiprazole 2 mg	179	23.10 (5.21)	-3.53 (0.39)	-0.98	(-2.06, 0.10)	0.0754
Brexpiprazole 4 mg	181	22.63 (5.01)	-3.84 (0.39)	-1.28	(-2.36, -0.21)	0.0194
Placebo	180	22.84 (5.46)	-2.55 (0.40)	-	-	-
331-10-231						
Brexpiprazole 0.25 mg	87	21.67 (4.68)	-3.66 (0.54)	-0.86	(-2.17, 0.44)	0.1956
Brexpiprazole 2 mg	180	22.28 (4.79)	-4.48 (0.37)	-1.68	(-2.73, -0.62)	0.0019
Brexpiprazole 4 mg	178	22.34 (4.75)	-4.10 (0.37)	-1.30	(-2.35, -0.25)	0.0155
Placebo	178	22.60 (4.79)	-2.80 (0.39)	-	-	-

^a : 固定効果を施設、投与群、時期及び投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし、分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した（331-10-002 試験は固定効果の因子に施設を含まないモデルで解析した）。

^b : ブレクスピプラゾール群のプラセボ群に対する最小二乗平均値の差

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 11.4.1.2.5-1, Table 14.1.1.2-39, 資料番号 5.3.5.3-01 : Table 3.2.3.8.2-1 より作成>

表 2.7.3.6-44 PANSS Marder Factor スコア（思考解体）のベースラインから Week 6 の変化量（OC）（331-10-002, 331-10-230, 331-10-231）

Trial	Baseline		Change from Baseline	Treatment Difference Versus Placebo			
	Treatment Group	N	Mean (SD)	LS Mean (SE) ^a	LSMD ^{a,b}	95% CI ^a	P-value ^a
331-10-002							
Brexpiprazole 1 mg	112	22.96 (6.70)	-1.25 (0.49)	-0.14	(-1.50, 1.22)	0.8389	
Brexpiprazole 2 mg	113	22.25 (6.36)	-2.80 (0.46)	-1.69	(-3.02, -0.37)	0.0126	
Brexpiprazole 4 mg	109	22.34 (5.66)	-1.93 (0.49)	-0.82	(-2.18, 0.53)	0.2334	
Placebo	113	21.91 (5.69)	-1.11 (0.49)	-	-	-	
331-10-230							
Brexpiprazole 1 mg	117	21.00 (4.77)	-3.46 (0.43)	-0.87	(-1.96, 0.21)	0.1150	
Brexpiprazole 2 mg	179	22.37 (5.15)	-2.94 (0.35)	-0.35	(-1.31, 0.61)	0.4754	
Brexpiprazole 4 mg	181	21.59 (4.27)	-3.98 (0.34)	-1.39	(-2.34, -0.43)	0.0045	
Placebo	180	21.73 (4.74)	-2.59 (0.35)	-	-	-	
331-10-231							
Brexpiprazole 0.25 mg	87	21.53 (4.50)	-2.69 (0.52)	-0.72	(-1.96, 0.52)	0.2572	
Brexpiprazole 2 mg	180	22.07 (4.44)	-3.94 (0.36)	-1.98	(-2.98, -0.97)	0.0001	
Brexpiprazole 4 mg	178	21.66 (4.70)	-3.72 (0.36)	-1.75	(-2.76, -0.75)	0.0007	
Placebo	178	21.85 (4.17)	-1.97 (0.37)	-	-	-	

^a : 固定効果を施設、投与群、時期及び投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし、分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した（331-10-002 試験は固定効果の因子に施設を含まないモデルで解析した）。

^b : ブレクスピプラゾール群のプラセボ群に対する最小二乗平均値の差

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 11.4.1.2.5-1, Table 14.1.1.2-43, 資料番号 5.3.5.3-01 : Table 3.2.3.8.3-1 より作成>

表 2.7.3.6-45 PANSS Marder Factor スコア（制御されない敵意/興奮）のベースラインから Week 6 の変化量（OC）（331-10-002, 331-10-230, 331-10-231）

Trial Treatment Group	Baseline		Change from Baseline	Treatment Difference Versus Placebo		
	N	Mean (SD)	LS Mean (SE) ^a	LSMD ^{a,b}	95% CI ^a	P-value ^a
331-10-002						
Brexpiprazole 1 mg	112	10.55 (3.84)	-0.41 (0.34)	0.44	(-0.51, 1.39)	0.3612
Brexpiprazole 2 mg	113	10.35 (3.68)	-1.55 (0.32)	-0.70	(-1.62, 0.23)	0.1398
Brexpiprazole 4 mg	109	10.17 (3.32)	-1.28 (0.34)	-0.43	(-1.38, 0.52)	0.3707
Placebo	113	10.31 (4.19)	-0.85 (0.34)	-	-	-
331-10-230						
Brexpiprazole 1 mg	117	8.94 (3.15)	-0.90 (0.36)	-0.26	(-1.16, 0.65)	0.5752
Brexpiprazole 2 mg	179	9.01 (3.16)	-0.81 (0.29)	-0.17	(-0.97, 0.63)	0.6792
Brexpiprazole 4 mg	181	9.47 (3.34)	-1.89 (0.29)	-1.26	(-2.05, -0.46)	0.0021
Placebo	180	9.06 (3.37)	-0.64 (0.30)	-	-	-
331-10-231						
Brexpiprazole 0.25 mg	87	9.61 (3.43)	-1.15 (0.41)	-0.33	(-1.31, 0.66)	0.5172
Brexpiprazole 2 mg	180	10.08 (3.56)	-1.91 (0.28)	-1.08	(-1.88, -0.28)	0.0081
Brexpiprazole 4 mg	178	9.83 (3.30)	-1.90 (0.28)	-1.07	(-1.87, -0.28)	0.0085
Placebo	178	9.72 (3.28)	-0.82 (0.30)	-	-	-

^a : 固定効果を施設、投与群、時期及び投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし、分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した（331-10-002 試験は固定効果の因子に施設を含まないモデルで解析した）。

^b : ブレクスピプラゾール群のプラセボ群に対する最小二乗平均値の差

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 11.4.1.2.5-1, Table 14.1.1.2-47, 資料番号 5.3.5.3-01 : Table 3.2.3.8.4-1 より作成>

表 2.7.3.6-46 PANSS Marder Factor スコア（不安/抑うつ）のベースラインから Week 6 の変化量（OC）（331-10-002, 331-10-230, 331-10-231）

Trial	Baseline		Change from Baseline	Treatment Difference Versus Placebo			
	Treatment Group	N	Mean (SD)	LS Mean (SE) ^a	LSMD ^{a,b}	95% CI ^a	P-value ^a
331-10-002							
Brexpiprazole 1 mg	112	11.46 (3.69)	-1.71 (0.31)	-0.06	(-0.93, 0.81)	0.8942	
Brexpiprazole 2 mg	113	11.41 (3.42)	-2.39 (0.29)	-0.73	(-1.58, 0.12)	0.0910	
Brexpiprazole 4 mg	109	11.02 (3.16)	-1.93 (0.31)	-0.28	(-1.15, 0.60)	0.5318	
Placebo	113	11.73 (3.46)	-1.66 (0.31)	-	-	-	
331-10-230							
Brexpiprazole 1 mg	117	11.15 (3.34)	-3.57 (0.30)	-0.64	(-1.39, 0.10)	0.0890	
Brexpiprazole 2 mg	179	11.52 (2.98)	-3.62 (0.24)	-0.70	(-1.35, -0.04)	0.0373	
Brexpiprazole 4 mg	181	11.56 (3.13)	-3.78 (0.24)	-0.86	(-1.51, -0.20)	0.0104	
Placebo	180	11.39 (3.15)	-2.93 (0.24)	-	-	-	
331-10-231							
Brexpiprazole 0.25 mg	87	11.78 (3.10)	-3.27 (0.35)	-0.21	(-1.07, 0.64)	0.6251	
Brexpiprazole 2 mg	180	11.73 (3.20)	-3.70 (0.25)	-0.65	(-1.34, 0.04)	0.0655	
Brexpiprazole 4 mg	178	11.85 (2.79)	-3.40 (0.25)	-0.34	(-1.03, 0.35)	0.3284	
Placebo	178	11.96 (3.19)	-3.05 (0.26)	-	-	-	

^a : 固定効果を施設、投与群、時期及び投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし、分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した（331-10-002 試験は固定効果の因子に施設を含まないモデルで解析した）。

^b : ブレクスピプラゾール群のプラセボ群に対する最小二乗平均値の差

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 11.4.1.2.5-1, Table 14.1.1.2-51, 資料番号 5.3.5.3-01 : Table 3.2.3.8.5-1 より作成>

表 2.7.3.6-47 Week 6 での反応率 (LOCF) (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231)

Trial	Number of Responders		Treatment Difference ^a		
Treatment Group	N	n (%)	Diff	95% CI	p-value ^b
331-10-002					
Brexpiprazole 1 mg	112	18 (16.1)	-4.28	(-14.35, 5.79)	0.4054
Brexpiprazole 2 mg	113	29 (25.7)	5.31	(-5.64, 16.26)	0.3430
Brexpiprazole 4 mg	109	27 (24.8)	4.42	(-6.57, 15.41)	0.4310
Placebo	113	23 (20.4)	-	-	-
Trial	Number of Responders		Treatment Comparison Versus Placebo		
Treatment Group	N	n (%)	Relative Risk ^c	95% CI ^c	P-value ^c
331-10-230					
Brexpiprazole 1 mg	117	51 (43.6)	1.35	(1.02, 1.79)	0.0433
Brexpiprazole 2 mg	179	69 (38.5)	1.22	(0.92, 1.62)	0.1680
Brexpiprazole 4 mg	181	90 (49.7)	1.54	(1.20, 2.00)	0.0006
Placebo	180	57 (31.7)	-	-	-
331-10-231					
Brexpiprazole 0.25 mg	87	34 (39.1)	1.27	(0.92, 1.76)	0.1576
Brexpiprazole 2 mg	180	86 (47.8)	1.59	(1.23, 2.05)	0.0004
Brexpiprazole 4 mg	178	82 (46.1)	1.48	(1.14, 1.91)	0.0032
Placebo	178	54 (30.3)	-	-	-

Week 6 での反応率は Week 6 にベースラインから PANSS 総スコアが 30%以上減少, 又は CGI-I スコアが 1 又は 2 の被験者の割合と定義した。

^a: 反応率のプラセボとの差に関する統計量

^b: カイ 2 乗検定

^c: 施設で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (row mean scores differ) を用いて算出した。

<資料番号 5.3.5.1-01: 表 11.4.1.2.7-1, 資料番号 5.3.5.3-01: Table 3.2.3.5-1 より作成>

表 2.7.3.6-48 PSP スコアのベースラインから Week 6 の変化量 (OC) (331-10-230 及び 331-10-231)

Trial	Baseline		Change from Baseline	Treatment Difference Versus Placebo		
Treatment Group	N	Mean (SD)	LS Mean (SE) ^a	LSMD ^{a,b}	95% CI ^a	P-value ^a
331-10-230						
Brexpiprazole 1 mg	105	45.79 (10.82)	11.73 (1.19)	3.21	(0.26, 6.16)	0.0332
Brexpiprazole 2 mg	170	43.51 (11.52)	10.52 (0.95)	2.00	(-0.58, 4.59)	0.1286
Brexpiprazole 4 mg	174	44.74 (11.30)	13.11 (0.94)	4.59	(2.02, 7.17)	0.0005
Placebo	163	43.49 (10.47)	8.52 (0.97)	-	-	-
331-10-231						
Brexpiprazole 0.25 mg	86	44.33 (9.84)	11.84 (1.33)	1.58	(-1.58, 4.74)	0.3264
Brexpiprazole 2 mg	173	45.12 (10.26)	13.15 (0.93)	2.89	(0.37, 5.42)	0.0250
Brexpiprazole 4 mg	168	45.32 (10.84)	12.72 (0.93)	2.46	(-0.06, 4.98)	0.0557
Placebo	170	45.38 (9.67)	10.26 (0.98)	-	-	-

^a: 固定効果を施設, 投与群, 時期及び投与群と時期の交互作用, 共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし, 分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した。

^b: ブレクスピプラゾール群のプラセボ群に対する最小二乗平均値の差

<資料番号 5.3.5.3-01: Table 3.2.3.1-1 より作成>

表 2.7.3.6-49 PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量 (OC) の層別解析 (331-10-002)

Sub Group	Treatment Group	Baseline Value		Change from Baseline			Treatment Difference ^b				
		N	Mean	SD	N	LS Mean ^a	STD Error ^a	Diff ^a	(95% CI) ^a	p-value ^a	
Age Group (years)	≥ 18 - < 55	Brexpiprazole 1 mg	87	98.54	22.00	54	-9.67	2.37	-3.11	(-9.84, 3.61)	0.3628
		Brexpiprazole 2 mg	87	96.13	19.26	58	-15.00	2.29	-8.44	(-15.04, -1.84)	0.0125
		Brexpiprazole 4 mg	81	97.09	16.09	47	-12.61	2.44	-6.05	(-12.85, 0.76)	0.0813
		Placebo	81	97.94	18.31	50	-6.56	2.45			
	55 ≤	Brexpiprazole 1 mg	25	101.76	15.09	19	-4.23	4.49	6.80	(-5.44, 19.04)	0.2717
		Brexpiprazole 2 mg	26	97.96	19.31	23	-15.46	4.17	-4.43	(-16.17, 7.31)	0.4545
		Brexpiprazole 4 mg	28	94.39	14.75	21	-9.26	4.21	1.77	(-10.00, 13.54)	0.7650
		Placebo	32	95.28	21.71	20	-11.03	4.16			
Gender	Male	Brexpiprazole 1 mg	49	100.02	20.89	30	-4.42	3.60	-0.45	(-10.29, 9.38)	0.9278
		Brexpiprazole 2 mg	60	94.80	17.03	43	-14.55	3.04	-10.57	(-19.63, -1.52)	0.0225
		Brexpiprazole 4 mg	52	92.65	15.54	36	-9.95	3.30	-5.98	(-15.39, 3.43)	0.2110
		Placebo	51	97.33	19.59	32	-3.97	3.43			
	Female	Brexpiprazole 1 mg	63	98.67	20.58	43	-11.08	2.51	-0.67	(-7.88, 6.55)	0.8556
		Brexpiprazole 2 mg	53	98.53	21.38	38	-15.43	2.68	-5.02	(-12.45, 2.41)	0.1842
		Brexpiprazole 4 mg	57	99.81	15.24	32	-12.81	2.73	-2.39	(-9.90, 5.12)	0.5307
		Placebo	62	97.06	19.17	38	-10.41	2.65			
BMI Group (kg/m ²)	< 25	Brexpiprazole 1 mg	81	98.93	20.64	53	-8.23	2.41	-0.22	(-7.01, 6.56)	0.9483
		Brexpiprazole 2 mg	82	98.40	20.47	60	-16.18	2.25	-8.17	(-14.73, -1.61)	0.0149
		Brexpiprazole 4 mg	64	97.14	14.82	38	-10.60	2.70	-2.59	(-9.78, 4.60)	0.4783
		Placebo	79	97.09	19.82	49	-8.01	2.45			
	25 ≤	Brexpiprazole 1 mg	31	100.13	20.94	20	-8.59	4.51	-1.87	(-14.38, 10.64)	0.7668
		Brexpiprazole 2 mg	31	91.65	14.51	21	-10.87	4.57	-4.16	(-16.78, 8.47)	0.5143
		Brexpiprazole 4 mg	45	95.33	17.05	30	-11.86	3.64	-5.14	(-16.49, 6.21)	0.3702
		Placebo	34	97.41	18.21	21	-6.72	4.39			
PANSS Total at Baseline	< 80	Brexpiprazole 1 mg	16	70.44	7.34	9	-7.78	5.96	-5.04	(-20.78, 10.70)	0.5145
		Brexpiprazole 2 mg	19	71.84	5.81	14	-11.32	4.90	-8.58	(-22.53, 5.37)	0.2157
		Brexpiprazole 4 mg	14	72.14	5.36	11	-5.59	5.53	-2.85	(-17.76, 12.06)	0.6956
		Placebo	20	73.00	3.45	16	-2.74	4.62			
	≥ 80 - < 100	Brexpiprazole 1 mg	44	89.45	5.75	28	-2.05	3.42	6.87	(-2.56, 16.30)	0.1514
		Brexpiprazole 2 mg	49	89.96	5.94	36	-16.90	3.02	-7.97	(-16.84, 0.89)	0.0773
		Brexpiprazole 4 mg	42	87.69	5.03	22	-7.31	3.61	1.62	(-8.05, 11.29)	0.7411
		Placebo	47	88.87	5.71	27	-8.93	3.30			
	≥ 100 - < 120	Brexpiprazole 1 mg	37	108.97	6.01	24	-9.81	3.53	-5.12	(-15.95, 5.70)	0.3505
		Brexpiprazole 2 mg	36	107.83	6.61	27	-13.14	3.47	-8.46	(-19.22, 2.31)	0.1225
		Brexpiprazole 4 mg	47	107.38	5.88	32	-16.66	3.03	-11.98	(-22.22, -1.74)	0.0222
		Placebo	30	108.07	6.62	18	-4.68	4.18			
	120 ≤	Brexpiprazole 1 mg	15	134.80	16.43	12	-27.62	6.07	-12.13	(-30.09, 5.82)	0.1771
		Brexpiprazole 2 mg	9	139.44	17.95	4	-15.89	7.99	-0.40	(-21.38, 20.58)	0.9692
		Brexpiprazole 4 mg	6	127.83	11.89	3	-4.70	11.41	10.78	(-15.57, 37.13)	0.4097
		Placebo	16	131.44	9.42	9	-15.49	6.27			

表 2.7.3.6-49 PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量 (OC) の層別解析 (331-10-002) (続き)

Sub Group	Treatment Group	Baseline Value			Change from Baseline			Treatment Difference ^b			
		N	Mean	SD	N	LS Mean ^a	STD Error ^a	Diff ^a	(95% CI) ^a	p-value ^a	
Benzodiazepine	Yes	Brexpiprazole 1 mg	80	100.24	19.00	49	-5.60	2.69	2.19	(-5.32, 9.70)	0.5658
		Brexpiprazole 2 mg	77	96.34	17.85	56	-16.17	2.58	-8.38	(-15.74, -1.02)	0.0259
		Brexpiprazole 4 mg	80	97.50	16.20	44	-10.18	2.68	-2.39	(-9.89, 5.11)	0.5299
		Placebo	80	98.98	19.11	48	-7.79	2.69			
	No	Brexpiprazole 1 mg	32	96.81	24.42	24	-14.52	3.18	-7.49	(-16.47, 1.49)	0.1011
		Brexpiprazole 2 mg	36	97.00	22.07	25	-11.95	2.99	-4.91	(-13.58, 3.75)	0.2632
		Brexpiprazole 4 mg	29	93.34	14.17	24	-14.13	3.20	-7.10	(-16.05, 1.86)	0.1189
		Placebo	33	92.85	19.26	22	-7.03	3.19			
Nonbenzodiazepine	Yes	Brexpiprazole 1 mg	24	105.13	27.10	18	-19.78	4.15	-12.32	(-24.84, 0.19)	0.0535
		Brexpiprazole 2 mg	32	98.47	23.01	21	-13.72	3.54	-6.27	(-17.88, 5.33)	0.2846
		Brexpiprazole 4 mg	23	90.78	14.20	14	-19.52	4.32	-12.07	(-24.61, 0.47)	0.0589
		Placebo	22	95.82	22.13	12	-7.45	4.62			
	No	Brexpiprazole 1 mg	88	97.66	18.36	55	-4.94	2.43	2.64	(-4.05, 9.33)	0.4370
		Brexpiprazole 2 mg	81	95.79	17.57	60	-15.31	2.39	-7.72	(-14.35, -1.09)	0.0228
		Brexpiprazole 4 mg	86	97.90	15.86	54	-9.52	2.40	-1.94	(-8.59, 4.71)	0.5668
		Placebo	91	97.52	18.64	58	-7.59	2.37			

^a: 固定効果を投与群, 時期及び投与群と時期の交互作用, 共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし, 分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した。

^b: ブレクスピプラゾール群のプラセボ群に対する最小二乗平均値の差

<資料番号 5.3.5.1-01 : Table 14.1.1.2-9 より作成>

表 2.7.3.6-50 PANSS 総スコアのベースラインから Week6 の変化量 (OC) の年齢による層別解析 (331-10-230 及び 331-10-231)

Trial		N	Baseline	Change from Baseline	Treatment Difference Versus Placebo	
Subgroup	Treatment Group		Mean (SD)	LS Mean (SE) ^a	LSMD (95% CI) ^a	P-value ^a
331-10-230						
Age < 55 years	Brexpiprazole 1 mg	101	93.57 (12.71)	-15.85 (2.06)	-1.83 (-7.00, 3.34)	0.4873
	Brexpiprazole 2 mg	170	96.47 (13.11)	-16.21 (1.56)	-2.19 (-6.63, 2.25)	0.3337
	Brexpiprazole 4 mg	162	94.47 (12.15)	-20.72 (1.59)	-6.70 (-11.2, -2.22)	0.0035
	Placebo	162	95.05 (12.57)	-14.02 (1.63)	-	-
Age ≥ 55 years	Brexpiprazole 1 mg	16	90.63 (13.02)	-21.43 (4.36)	-14.83 (-27.1, -2.60)	0.0187
	Brexpiprazole 2 mg	9	93.11 (7.91)	-16.28 (5.77)	-9.68 (-24.1, 4.77)	0.1838
	Brexpiprazole 4 mg	19	99.47 (13.76)	-12.01 (4.26)	-5.41 (-17.7, 6.92)	0.3806
	Placebo	18	90.83 (14.98)	-6.60 (4.26)	-	-
331-10-231						
Age < 55 years	Brexpiprazole 0.25 mg	76	93.28 (11.71)	-14.62 (2.45)	-3.10 (-8.95, 2.74)	0.2970
	Brexpiprazole 2 mg	163	96.01 (14.17)	-21.18 (1.65)	-9.66 (-14.3, -5.02)	<0.0001
	Brexpiprazole 4 mg	160	94.88 (12.32)	-19.24 (1.66)	-7.72 (-12.4, -3.07)	0.0012
	Placebo	165	95.50 (11.28)	-11.52 (1.69)	-	-
Age ≥ 55 years	Brexpiprazole 0.25 mg	11	95.91 (10.41)	-17.88 (5.84)	1.03 (-15.1, 17.15)	0.8985
	Brexpiprazole 2 mg	17	94.29 (8.82)	-18.36 (4.85)	0.55 (-14.2, 15.31)	0.9405
	Brexpiprazole 4 mg	18	93.06 (9.48)	-26.60 (4.55)	-7.69 (-22.1, 6.75)	0.2892
	Placebo	13	98.08 (13.85)	-18.91 (5.50)	-	-

^a : 固定効果を投与群, 時期及び投与群と時期の交互作用, 共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし, 分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した。

LSMD : ブレクスピプラゾール群のプラセボ群に対する最小二乗平均値の差

<資料番号 5.3.5.3-01 : Table 3.3.1-1 より作成>

表 2.7.3.6-51 PANSS 総スコアのベースラインから Week6 の変化量 (OC) の性別による層別解析 (331-10-230 及び 331-10-231)

Trial		N	Baseline	Change from Baseline	Treatment Difference Versus Placebo	
Subgroup	Treatment Group		Mean (SD)	LS Mean (SE) ^a	LSMD (95% CI) ^a	P-value ^a
331-10-230						
Male	Brexpiprazole 1 mg	75	92.00 (13.13)	-13.88 (2.27)	0.17 (-5.64, 5.98)	0.9540
	Brexpiprazole 2 mg	117	95.46 (12.88)	-15.08 (1.79)	-1.02 (-6.11, 4.07)	0.6928
	Brexpiprazole 4 mg	112	93.37 (12.39)	-18.49 (1.82)	-4.44 (-9.59, 0.71)	0.0906
	Placebo	109	95.45 (12.83)	-14.05 (1.87)	-	-
Female	Brexpiprazole 1 mg	42	95.26 (11.87)	-21.20 (3.26)	-8.60 (-16.8, -0.36)	0.0410
	Brexpiprazole 2 mg	62	97.89 (12.91)	-17.97 (2.69)	-5.37 (-12.8, 2.04)	0.1544
	Brexpiprazole 4 mg	69	97.64 (11.98)	-21.82 (2.54)	-9.22 (-16.4, -2.00)	0.0126
	Placebo	71	93.37 (12.85)	-12.60 (2.61)	-	-
331-10-231						
Male	Brexpiprazole 0.25 mg	59	93.46 (10.11)	-15.80 (2.59)	-4.10 (-10.4, 2.23)	0.2033
	Brexpiprazole 2 mg	110	96.05 (14.95)	-21.41 (1.93)	-9.72 (-15.1, -4.37)	0.0004
	Brexpiprazole 4 mg	109	94.71 (11.88)	-18.67 (1.89)	-6.97 (-12.3, -1.69)	0.0099
	Placebo	114	95.08 (11.67)	-11.70 (1.91)	-	-
Female	Brexpiprazole 0.25 mg	28	93.93 (14.27)	-12.32 (4.50)	0.05 (-10.7, 10.79)	0.9923
	Brexpiprazole 2 mg	70	95.54 (11.72)	-19.55 (2.71)	-7.18 (-15.2, 0.84)	0.0790
	Brexpiprazole 4 mg	69	94.68 (12.42)	-21.87 (2.78)	-9.50 (-17.6, -1.38)	0.0222
	Placebo	64	96.78 (11.07)	-12.37 (3.03)	-	-

^a : 固定効果を投与群, 時期及び投与群と時期の交互作用, 共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし, 分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した。

LSMD : ブレクスピプラゾール群のプラセボ群に対する最小二乗平均値の差

<資料番号 5.3.5.3-01 : Table 3.3.2-1 より作成>

表 2.7.3.6-52 PANSS 総スコアのベースラインから Week6 の変化量 (OC) の人種による層別解析 (331-10-230 及び 331-10-231)

Trial		N	Baseline	Change from Baseline	Treatment Difference Versus Placebo	
Subgroup	Treatment Group		Mean (SD)	LS Mean (SE) ^a	LSMD (95% CI) ^a	P-value ^a
331-10-230						
White	Brexpiprazole 1 mg	73	91.03 (11.67)	-16.29 (2.38)	0.02 (-6.12, 6.16)	0.9956
	Brexpiprazole 2 mg	113	95.56 (12.11)	-16.90 (1.92)	-0.59 (-6.05, 4.86)	0.8309
	Brexpiprazole 4 mg	101	94.94 (12.15)	-18.02 (1.99)	-1.71 (-7.26, 3.85)	0.5456
	Placebo	108	94.52 (11.66)	-16.31 (2.00)	-	-
Other Races	Brexpiprazole 1 mg	44	96.73 (13.74)	-17.80 (3.12)	-9.44 (-17.2, -1.70)	0.0171
	Brexpiprazole 2 mg	66	97.58 (14.18)	-14.44 (2.43)	-6.09 (-12.8, 0.62)	0.0752
	Brexpiprazole 4 mg	80	95.06 (12.75)	-22.16 (2.24)	-13.80 (-20.2, -7.37)	<0.0001
	Placebo	72	94.79 (14.53)	-8.36 (2.37)	-	-
331-10-231						
White	Brexpiprazole 0.25 mg	62	93.32 (11.45)	-13.80 (2.73)	-0.63 (-7.34, 6.08)	0.8531
	Brexpiprazole 2 mg	120	96.78 (13.31)	-22.02 (1.95)	-8.85 (-14.4, -3.28)	0.0019
	Brexpiprazole 4 mg	117	95.33 (10.67)	-21.01 (1.97)	-7.84 (-13.4, -2.25)	0.0062
	Placebo	118	96.19 (10.86)	-13.17 (2.05)	-	-
Other Races	Brexpiprazole 0.25 mg	25	94.32 (11.92)	-17.16 (4.11)	-7.29 (-16.9, 2.28)	0.1344
	Brexpiprazole 2 mg	60	94.00 (14.52)	-18.48 (2.59)	-8.60 (-15.8, -1.39)	0.0198
	Brexpiprazole 4 mg	61	93.48 (14.37)	-18.11 (2.50)	-8.24 (-15.3, -1.17)	0.0228
	Placebo	60	94.70 (12.58)	-9.87 (2.55)	-	-

^a: 固定効果を投与群, 時期及び投与群と時期の交互作用, 共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし, 分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した。

LSMD: ブレクスピプラゾール群のプラセボ群に対する最小二乗平均値の差

<資料番号 5.3.5.3-01: Table 3.3.3-1 より作成>

表 2.7.3.6-53 PANSS 総スコアのベースラインから Week6 の変化量 (OC) の地域による層別解析 (331-10-230 及び 331-10-231)

Trial		N	Baseline	Change from Baseline	Treatment Difference Versus Placebo	
Subgroup	Treatment Group		Mean (SD)	LS Mean (SE) ^a	LSMD (95% CI) ^a	P-value ^a
331-10-230						
Asia	Brexpiprazole 1 mg	3	97.33 (12.10)	-18.01 (17.71)	-10.96 (-60.5, 38.60)	0.6316
	Brexpiprazole 2 mg	7	98.71 (14.14)	-11.32 (14.47)	-4.27 (-48.8, 40.23)	0.8352
	Brexpiprazole 4 mg	9	97.11 (8.27)	-35.72 (11.11)	-28.67 (-67.1, 9.76)	0.1278
	Placebo	9	91.11 (13.24)	-7.05 (12.96)	-	-
Europe	Brexpiprazole 1 mg	53	91.96 (11.75)	-17.96 (2.57)	-2.19 (-8.85, 4.47)	0.5168
	Brexpiprazole 2 mg	83	95.27 (10.98)	-17.73 (2.20)	-1.96 (-8.06, 4.14)	0.5268
	Brexpiprazole 4 mg	80	94.39 (12.29)	-18.00 (2.17)	-2.23 (-8.29, 3.83)	0.4687
	Placebo	83	94.02 (11.16)	-15.77 (2.21)	-	-
North America	Brexpiprazole 1 mg	43	93.30 (11.69)	-13.35 (3.34)	-1.64 (-9.81, 6.53)	0.6926
	Brexpiprazole 2 mg	63	95.97 (14.68)	-12.94 (2.48)	-1.23 (-8.14, 5.68)	0.7256
	Brexpiprazole 4 mg	66	95.44 (12.80)	-19.81 (2.53)	-8.10 (-15.1, -1.15)	0.0226
	Placebo	64	93.58 (13.81)	-11.71 (2.49)	-	-
Latin America	Brexpiprazole 1 mg	18	95.72 (17.77)	-20.75 (4.92)	-14.19 (-27.3, -1.04)	0.0348
	Brexpiprazole 2 mg	26	99.77 (13.82)	-20.09 (3.79)	-13.53 (-25.0, -2.06)	0.0215
	Brexpiprazole 4 mg	26	95.00 (13.25)	-18.18 (3.81)	-11.62 (-23.3, 0.03)	0.0506
	Placebo	24	100.83 (14.39)	-6.56 (4.40)	-	-
331-10-231						
Asia	Brexpiprazole 0.25 mg	7	96.86 (10.67)	-21.79 (6.58)	-15.85 (-33.7, 2.02)	0.0799
	Brexpiprazole 2 mg	18	98.00 (13.01)	-20.75 (4.30)	-14.81 (-29.3, -0.33)	0.0453
	Brexpiprazole 4 mg	14	96.43 (12.49)	-21.14 (4.47)	-15.19 (-29.9, -0.47)	0.0436
	Placebo	16	97.56 (15.65)	-5.94 (5.76)	-	-
Europe	Brexpiprazole 0.25 mg	48	95.54 (10.54)	-14.76 (3.11)	0.39 (-7.13, 7.91)	0.9192
	Brexpiprazole 2 mg	100	97.14 (11.78)	-23.78 (2.09)	-8.63 (-14.6, -2.64)	0.0050
	Brexpiprazole 4 mg	96	95.78 (10.35)	-21.46 (2.14)	-6.31 (-12.4, -0.25)	0.0415
	Placebo	98	97.43 (9.75)	-15.15 (2.22)	-	-
North America	Brexpiprazole 0.25 mg	32	90.00 (12.52)	-14.63 (3.37)	-5.03 (-13.2, 3.13)	0.2251
	Brexpiprazole 2 mg	62	93.15 (16.46)	-16.62 (2.58)	-7.02 (-13.9, -0.10)	0.0469
	Brexpiprazole 4 mg	68	92.81 (13.99)	-17.30 (2.39)	-7.70 (-14.4, -1.05)	0.0235
	Placebo	64	92.56 (12.19)	-9.60 (2.42)	-	-

^a : 固定効果を投与群, 時期, 施設及び投与群と時期の交互作用, 共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし, 分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した。

LSMD : ブレクスピプラゾール群のプラセボ群に対する最小二乗平均値の差

<資料番号 5.3.5.3-01 : Table 3.3.5-1 より作成>

表 2.7.3.6-54 1日平均用量別 PANSS 総スコアの第2期ベースラインから Week 24, 52 の変化量 (OC) (331-10-003)

Brexipiprazole								Change From Baseline						
Mean Daily Dose	Visit	N	Mean	Median	SD	Min	Max	N	Mean	Median	SD	Min	Max	
1mg	New Subject	Baseline	8	65.75	73.50	21.74	36.00	89.00						
		Week 24	7	63.86	70.00	17.73	36.00	85.00	7	-6.14	-4.00	10.88	-18.00	14.00
		Week 52	6	64.67	69.50	14.96	38.00	80.00	6	-9.33	-9.00	10.03	-21.00	1.00
	Rollover Subject	Baseline	2	61.50	61.50	0.71	61.00	62.00						
		Week 24	2	56.00	56.00	9.90	49.00	63.00	2	-5.50	-5.50	9.19	-12.00	1.00
		Week 52	1	51.00	51.00	-	51.00	51.00	1	-10.00	-10.00	-	-10.00	-10.00
2mg	New Subject	Baseline	37	63.46	67.00	22.09	34.00	109.00						
		Week 24	23	54.04	49.00	17.37	31.00	92.00	23	-8.13	-6.00	10.75	-32.00	8.00
		Week 52	20	52.50	49.50	18.76	31.00	91.00	20	-9.05	-6.50	14.19	-44.00	17.00
	Rollover Subject	Baseline	26	70.62	66.00	20.80	38.00	119.00						
		Week 24	13	51.62	51.00	13.18	30.00	69.00	13	-7.00	-5.00	4.98	-15.00	1.00
		Week 52	11	53.64	51.00	14.88	31.00	79.00	11	-5.36	-3.00	6.58	-15.00	7.00
3mg	New Subject	Baseline	54	64.15	62.50	18.79	34.00	112.00						
		Week 24	26	56.08	55.50	17.96	33.00	100.00	26	-7.04	-7.50	9.66	-28.00	18.00
		Week 52	25	55.64	58.00	18.84	30.00	98.00	25	-8.12	-6.00	10.67	-31.00	7.00
	Rollover Subject	Baseline	32	87.00	87.00	20.99	49.00	133.00						
		Week 24	12	74.08	65.50	31.81	34.00	134.00	12	-5.75	-4.50	9.01	-25.00	6.00
		Week 52	11	74.55	65.00	33.24	34.00	135.00	11	-5.91	-1.00	10.88	-26.00	11.00
4mg	New Subject	Baseline	83	70.40	71.00	20.36	33.00	115.00						
		Week 24	67	64.87	65.00	20.34	33.00	119.00	67	-3.58	-2.00	7.62	-21.00	23.00
		Week 52	58	61.84	63.50	19.57	30.00	116.00	58	-5.59	-4.00	9.09	-25.00	22.00
	Rollover Subject	Baseline	37	90.03	90.00	20.58	55.00	132.00						
		Week 24	24	76.83	75.50	15.61	52.00	102.00	24	-8.17	-7.50	16.94	-64.00	23.00
		Week 52	18	71.17	67.00	17.95	42.00	113.00	18	-14.06	-14.50	20.12	-72.00	16.00

Mean Daily Dose: 1 mg; < 1.5 mg, 2 mg; ≥ 1.5 - < 2.5 mg, 3 mg; ≥ 2.5 - < 3.5 mg, 4 mg; ≥ 3.5 - ≤ 4.5 mg, 4 mg; > 4.5 mg

<資料番号 5.3.5.3-04 : CTD 8.1-2 より作成>

表 2.7.3.6-55 1日平均用量別 PANSS 総スコアの第2期ベースラインから Week 24, 52 の変化量 (LOCF) (331-10-003)

Brexipiprazole								Change From Baseline						
Mean Daily Dose	Visit	N	Mean	Median	SD	Min	Max	N	Mean	Median	SD	Min	Max	
1mg	New Subject	Baseline	8	65.75	73.50	21.74	36.00	89.00						
		Week 24	8	62.13	68.00	17.13	36.00	85.00	8	-3.63	-3.50	12.34	-18.00	14.00
		Week 52	8	60.13	62.50	15.30	38.00	80.00	8	-5.63	-2.50	11.82	-21.00	14.00
	Rollover Subject	Baseline	2	61.50	61.50	0.71	61.00	62.00						
		Week 24	2	56.00	56.00	9.90	49.00	63.00	2	-5.50	-5.50	9.19	-12.00	1.00
		Week 52	2	63.00	63.00	16.97	51.00	75.00	2	1.50	1.50	16.26	-10.00	13.00
2mg	New Subject	Baseline	37	63.46	67.00	22.09	34.00	109.00						
		Week 24	37	59.41	52.00	22.88	31.00	112.00	37	-4.05	-2.00	12.11	-32.00	41.00
		Week 52	37	58.62	56.00	23.31	31.00	112.00	37	-4.84	-3.00	13.97	-44.00	41.00
	Rollover Subject	Baseline	26	70.62	66.00	20.80	38.00	119.00						
		Week 24	26	70.27	64.00	25.03	30.00	114.00	26	-0.35	-3.00	12.17	-15.00	30.00
		Week 52	26	70.92	70.00	25.24	30.00	114.00	26	0.31	-3.00	12.24	-15.00	30.00
3mg	New Subject	Baseline	54	64.15	62.50	18.79	34.00	112.00						
		Week 24	54	62.39	61.00	21.09	32.00	105.00	54	-1.76	-2.00	11.79	-28.00	36.00
		Week 52	54	61.76	62.50	21.71	30.00	105.00	54	-2.39	-1.50	12.43	-31.00	36.00
	Rollover Subject	Baseline	32	87.00	87.00	20.99	49.00	133.00						
		Week 24	32	87.03	90.00	26.37	34.00	134.00	32	0.03	-1.00	10.12	-25.00	17.00
		Week 52	32	86.72	90.00	26.62	34.00	135.00	32	-0.28	-1.00	10.85	-26.00	17.00
4mg	New Subject	Baseline	83	70.40	71.00	20.36	33.00	115.00						
		Week 24	83	68.23	66.00	22.40	33.00	125.00	83	-2.17	-1.00	10.91	-22.00	63.00
		Week 52	83	67.83	66.00	23.08	30.00	125.00	83	-2.57	-2.00	12.62	-25.00	63.00
	Rollover Subject	Baseline	37	90.03	90.00	20.58	55.00	132.00						
		Week 24	37	83.35	82.00	18.89	52.00	128.00	37	-6.68	-5.00	16.12	-64.00	23.00
		Week 52	37	83.22	79.00	22.85	42.00	131.00	37	-6.81	-5.00	20.08	-72.00	52.00

Mean Daily Dose: 1 mg; < 1.5 mg, 2 mg; ≥ 1.5 - < 2.5 mg, 3 mg; ≥ 2.5 - < 3.5 mg, 4 mg; ≥ 3.5 - ≤ 4.5 mg, 4 mg; > 4.5 mg

<資料番号 5.3.5.3-04 : CTD 8.1-1 より作成>

表 2.7.3.6-56 最頻用量別 PANSS 総スコアの第 2 期ベースラインから Week 24, 52 の変化量 (OC) (331-10-003)

Brexiprazole		Visit	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Change From Baseline					
									N	Mean	Median	SD	Min	Max
1 mg	New Subject	Baseline	8	65.75	73.50	21.74	36.00	89.00						
		Week 24	7	63.86	70.00	17.73	36.00	85.00	7	-6.14	-4.00	10.88	-18.00	14.00
		Week 52	6	64.67	69.50	14.96	38.00	80.00	6	-9.33	-9.00	10.03	-21.00	1.00
	Rollover Subject	Baseline	3	61.33	61.00	0.58	61.00	62.00						
		Week 24	2	56.00	56.00	9.90	49.00	63.00	2	-5.50	-5.50	9.19	-12.00	1.00
		Week 52	1	51.00	51.00	-	51.00	51.00	1	-10.00	-10.00	-	-10.00	-10.00
2 mg	New Subject	Baseline	38	63.55	67.50	22.40	34.00	109.00						
		Week 24	25	54.32	49.00	17.78	31.00	92.00	25	-7.76	-5.00	10.39	-32.00	8.00
		Week 52	22	52.36	49.50	18.69	31.00	91.00	22	-9.14	-7.00	13.59	-44.00	17.00
	Rollover Subject	Baseline	29	73.79	70.00	21.61	38.00	119.00						
		Week 24	14	54.64	55.50	16.99	30.00	94.00	14	-6.07	-5.00	5.92	-15.00	6.00
		Week 52	12	56.42	55.00	17.15	31.00	87.00	12	-5.00	-3.00	6.40	-15.00	7.00
3 mg	New Subject	Baseline	39	62.08	61.00	17.24	34.00	111.00						
		Week 24	22	55.23	51.50	18.23	33.00	100.00	22	-7.95	-9.00	10.22	-28.00	18.00
		Week 52	21	55.19	51.00	19.55	30.00	98.00	21	-8.76	-6.00	11.22	-31.00	7.00
	Rollover Subject	Baseline	16	77.25	81.00	15.05	49.00	99.00						
		Week 24	9	59.44	59.00	17.74	34.00	87.00	9	-8.44	-6.00	8.73	-25.00	5.00
		Week 52	8	58.88	60.50	18.98	34.00	93.00	8	-8.38	-10.50	11.95	-26.00	11.00
4 mg	New Subject	Baseline	97	70.30	71.00	20.37	33.00	115.00						
		Week 24	69	64.84	65.00	20.04	33.00	119.00	69	-3.49	-2.00	7.53	-21.00	23.00
		Week 52	60	61.95	64.00	19.24	30.00	116.00	60	-5.38	-4.00	9.00	-25.00	22.00
	Rollover Subject	Baseline	49	92.12	92.00	21.42	55.00	133.00						
		Week 24	26	80.92	76.00	20.84	52.00	134.00	26	-7.50	-6.00	16.42	-64.00	23.00
		Week 52	20	77.15	69.50	25.08	42.00	135.00	20	-12.50	-9.00	19.62	-72.00	16.00

<資料番号 5.3.5.3-04 : CTD 8.1-2 より作成>

表 2.7.3.6-57 最頻用量別 PANSS 総スコアの第 2 期ベースラインから Week 24, 52 の変化量 (LOCF) (331-10-003)

Brexiprazole		Visit	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Change From Baseline					
									N	Mean	Median	SD	Min	Max
1 mg	New Subject	Baseline	8	65.75	73.50	21.74	36.00	89.00						
		Week 24	8	62.13	68.00	17.13	36.00	85.00	8	-3.63	-3.50	12.34	-18.00	14.00
		Week 52	8	60.13	62.50	15.30	38.00	80.00	8	-5.63	-2.50	11.82	-21.00	14.00
	Rollover Subject	Baseline	3	61.33	61.00	0.58	61.00	62.00						
		Week 24	3	59.00	63.00	8.72	49.00	65.00	3	-2.33	1.00	8.50	-12.00	4.00
		Week 52	3	63.67	65.00	12.06	51.00	75.00	3	2.33	4.00	11.59	-10.00	13.00
2 mg	New Subject	Baseline	38	63.55	67.50	22.40	34.00	109.00						
		Week 24	38	59.37	51.00	23.12	31.00	112.00	38	-4.18	-2.00	11.91	-32.00	41.00
		Week 52	38	58.26	54.00	23.43	31.00	112.00	38	-5.29	-3.50	13.82	-44.00	41.00
	Rollover Subject	Baseline	29	73.79	70.00	21.61	38.00	119.00						
		Week 24	29	74.52	72.00	26.08	30.00	114.00	29	0.72	-3.00	12.20	-15.00	30.00
		Week 52	29	74.86	79.00	26.02	30.00	114.00	29	1.07	-2.00	12.18	-15.00	30.00
3 mg	New Subject	Baseline	39	62.08	61.00	17.24	34.00	111.00						
		Week 24	39	58.59	57.00	18.62	32.00	100.00	39	-3.49	-2.00	11.43	-28.00	36.00
		Week 52	39	58.00	57.00	19.52	30.00	98.00	39	-4.08	-2.00	12.06	-31.00	36.00
	Rollover Subject	Baseline	16	77.25	81.00	15.05	49.00	99.00						
		Week 24	16	72.81	79.00	20.99	34.00	98.00	16	-4.44	-3.00	9.53	-25.00	15.00
		Week 52	16	72.50	73.50	21.21	34.00	98.00	16	-4.75	-1.50	11.02	-26.00	15.00
4 mg	New Subject	Baseline	97	70.30	71.00	20.37	33.00	115.00						
		Week 24	97	68.96	66.00	22.52	33.00	125.00	97	-1.34	-1.00	11.20	-22.00	63.00
		Week 52	97	68.64	66.00	23.11	30.00	125.00	97	-1.66	-2.00	12.67	-25.00	63.00
	Rollover Subject	Baseline	49	92.12	92.00	21.42	55.00	133.00						
		Week 24	49	87.86	85.00	22.33	52.00	134.00	49	-4.27	-3.00	15.22	-64.00	23.00
		Week 52	49	87.80	85.00	25.04	42.00	135.00	49	-4.33	-3.00	18.44	-72.00	52.00

<資料番号 5.3.5.3-04 : CTD 8.1-1 より作成>

表 2.7.3.6-58 最終用量別 PANSS 総スコアの第 2 期ベースラインから Week 24, 52 の変化量 (OC) (331-10-003)

Brexipiprazole								Change From Baseline						
Final Daily Dose	Visit	N	Mean	Median	SD	Min	Max	N	Mean	Median	SD	Min	Max	
1 mg	New Subject	Baseline	9	62.00	65.00	22.15	36.00	89.00						
		Week 24	8	58.00	66.00	16.67	36.00	74.00	8	-7.25	-3.50	7.21	-18.00	1.00
		Week 52	7	59.29	66.00	17.64	33.00	80.00	7	-8.71	-5.00	9.30	-21.00	1.00
	Rollover Subject	Baseline	3	70.67	61.00	16.74	61.00	90.00						
		Week 24	1	49.00	49.00	-	49.00	49.00	1	-12.00	-12.00	-	-12.00	-12.00
		Week 52	1	51.00	51.00	-	51.00	51.00	1	-10.00	-10.00	-	-10.00	-10.00
2 mg	New Subject	Baseline	39	60.92	62.00	19.10	34.00	107.00						
		Week 24	28	54.21	48.50	16.71	31.00	92.00	28	-7.43	-6.00	11.35	-32.00	18.00
		Week 52	26	52.81	49.00	16.97	31.00	91.00	26	-8.54	-5.50	13.16	-44.00	17.00
	Rollover Subject	Baseline	23	70.39	66.00	20.94	38.00	119.00						
		Week 24	12	54.25	55.00	18.26	30.00	94.00	12	-5.17	-4.00	5.73	-13.00	6.00
		Week 52	10	55.40	54.50	18.11	31.00	87.00	10	-4.60	-3.00	5.89	-13.00	7.00
3 mg	New Subject	Baseline	41	66.71	64.00	18.83	34.00	111.00						
		Week 24	22	59.32	60.00	19.23	33.00	100.00	22	-6.64	-7.50	9.47	-28.00	14.00
		Week 52	20	59.05	62.00	20.49	30.00	98.00	20	-7.75	-3.00	11.23	-31.00	7.00
	Rollover Subject	Baseline	14	74.29	72.50	16.34	49.00	108.00						
		Week 24	10	59.40	61.00	16.94	34.00	87.00	10	-9.50	-9.00	8.32	-25.00	5.00
		Week 52	9	59.22	60.00	18.55	34.00	93.00	9	-9.22	-14.00	11.28	-26.00	11.00
4 mg	New Subject	Baseline	92	70.21	71.00	21.15	33.00	115.00						
		Week 24	64	64.73	65.00	20.74	33.00	119.00	64	-3.94	-2.00	7.53	-21.00	23.00
		Week 52	56	61.55	63.50	19.79	30.00	116.00	56	-5.82	-4.50	9.16	-25.00	22.00
	Rollover Subject	Baseline	56	90.89	91.50	20.77	55.00	133.00						
		Week 24	28	79.36	75.50	20.89	52.00	134.00	28	-7.07	-4.50	15.89	-64.00	23.00
		Week 52	21	76.38	69.00	24.70	42.00	135.00	21	-11.81	-5.00	19.38	-72.00	16.00
> 4 mg	New Subject	Baseline	1	53.00	53.00	-	53.00	53.00						
		Week 24	1	64.00	64.00	-	64.00	64.00	1	11.00	11.00	-	11.00	11.00
	Rollover Subject	Baseline	1	113.00	113.00	-	113.00	113.00						

<資料番号 5.3.5.3-04 : CTD 8.1-2 より作成>

表 2.7.3.6-59 最終用量別 PANSS 総スコアの第 2 期ベースラインから Week 24, 52 の変化量 (LOCF) (331-10-003)

Brexipiprazole								Change From Baseline						
Final Daily Dose	Visit	N	Mean	Median	SD	Min	Max	N	Mean	Median	SD	Min	Max	
1 mg	New Subject	Baseline	9	62.00	65.00	22.15	36.00	89.00						
		Week 24	9	57.11	66.00	15.82	36.00	74.00	9	-4.89	-3.00	9.78	-18.00	14.00
		Week 52	9	56.44	58.00	16.38	33.00	80.00	9	-5.56	-3.00	11.06	-21.00	14.00
	Rollover Subject	Baseline	3	70.67	61.00	16.74	61.00	90.00						
		Week 24	3	76.00	65.00	33.87	49.00	114.00	3	5.53	4.00	18.04	-12.00	24.00
		Week 52	3	76.67	65.00	33.08	51.00	114.00	3	6.00	4.00	17.09	-10.00	24.00
2 mg	New Subject	Baseline	39	60.92	62.00	19.10	34.00	107.00						
		Week 24	39	56.41	50.00	18.66	31.00	100.00	39	-4.51	-3.00	12.63	-32.00	41.00
		Week 52	39	55.28	52.00	18.73	31.00	100.00	39	-5.64	-4.00	13.95	-44.00	41.00
	Rollover Subject	Baseline	23	70.39	66.00	20.94	38.00	119.00						
		Week 24	23	69.83	69.00	24.33	30.00	112.00	23	-0.57	-3.00	11.60	-13.00	30.00
		Week 52	23	69.87	72.00	24.38	30.00	112.00	23	-0.52	-3.00	11.73	-15.00	30.00
3 mg	New Subject	Baseline	41	66.71	64.00	18.83	34.00	111.00						
		Week 24	41	65.00	62.00	21.12	32.00	112.00	41	-1.71	0.00	11.61	-28.00	36.00
		Week 52	41	64.32	63.00	21.83	30.00	112.00	41	-2.39	0.00	12.49	-31.00	36.00
	Rollover Subject	Baseline	14	74.29	72.50	16.34	49.00	108.00						
		Week 24	14	67.79	63.50	21.88	34.00	100.00	14	-6.50	-7.00	9.72	-25.00	15.00
		Week 52	14	67.64	62.50	22.24	34.00	100.00	14	-6.64	-7.50	11.28	-26.00	15.00
4 mg	New Subject	Baseline	92	70.21	71.00	21.15	33.00	115.00						
		Week 24	92	68.30	66.00	23.57	33.00	125.00	92	-1.90	-1.00	10.97	-22.00	63.00
		Week 52	92	67.93	66.00	24.16	30.00	125.00	92	-2.27	-3.00	12.52	-25.00	63.00
	Rollover Subject	Baseline	56	90.89	91.50	20.77	55.00	133.00						
		Week 24	56	87.75	85.50	21.49	52.00	134.00	56	-3.14	-0.50	14.74	-64.00	23.00
		Week 52	56	88.02	85.50	23.64	42.00	135.00	56	-2.88	-0.50	17.80	-72.00	52.00
> 4 mg	New Subject	Baseline	1	53.00	53.00	-	53.00	53.00						
		Week 24	1	64.00	64.00	-	64.00	64.00	1	11.00	11.00	-	11.00	11.00
		Week 52	1	64.00	64.00	-	64.00	64.00	1	11.00	11.00	-	11.00	11.00
	Rollover Subject	Baseline	1	113.00	113.00	-	113.00	113.00						
		Week 24	1	111.00	111.00	-	111.00	111.00	1	-2.00	-2.00	-	-2.00	-2.00
		Week 52	1	111.00	111.00	-	111.00	111.00	1	-2.00	-2.00	-	-2.00	-2.00

<資料番号 5.3.5.3-04 : CTD 8.1-1 より作成>

参考文献

- 1 稲田 俊也, 岩本 邦弘. 観察者による精神科領域の症状評価尺度ガイド. 改訂版. 東京: 株式会社じほう; 2011. p.128-9.
- 2 精神医学講座担当者会議 監修, 佐藤 光源, 丹羽 真一, 井上 新平 編. 統合失調症治療ガイドライン 第2版. 東京: 医学書院; 2009. p.47-120.
- 3 日本神経精神薬理学会 編. 統合失調症 薬物治療ガイドライン. 第1版. 東京: 医学書院; 2016. 第1章 初発精神病性障害, 第2章 再発・再燃時; p.1-37.
- 4 Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry. 2004;156:1-56.
- 5 Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. Expert consensus guideline series: Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. J Clin Psychiatry. 2003;64(Suppl 12): 1-100.
- 6 Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia. European Medicines Agency; 2012.
- 7 Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) マニュアル. 山田 寛, 増井 寛治, 菊本 弘次 訳. 東京: 星和書店; 1991. p.11-7.
- 8 Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987;13:261-76.
- 9 Montoya A, Valladares A, Lizan L, San L, Escobar R, Paz S. Validation of the Excited Component of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-EC) in a naturalistic sample of 278 patients with acute psychosis and agitation in a psychiatric emergency room. Health Qual Life Outcomes. 2011;9:18.
- 10 Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. J Clin Psychiatry. 1997;58:538-46.
- 11 厚生労働省. みんなのメンタルヘルス [Internet]. 東京; [2016年8月18日接続] 接続先: <http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/index.html>
- 12 高橋 三郎, 大野 裕, 染矢 俊幸 訳. DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 新訂版. 東京: 医学書院; 2004. p.292-309.
- 13 日本神経精神薬理学会 編. 統合失調症 薬物治療ガイドライン. 第1版. 東京: 医学書院; 2016. 第1章 初発精神病性障害, 第2章 再発・再燃時, 第3章 維持期治療; p.1-61.
- 14 Dixon L, Perkins D, Calmes C. Guideline watch (September 2009): Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Psychiatric Association; 2009.
- 15 Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry. 2012;13:318-78.
- 16 Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. World J Biol Psychiatry. 2013;14:2-44.

- 17 日本神経精神薬理学会 編. 統合失調症 薬物治療ガイドライン. 第1版. 東京：医学書院；2016. 第4章, 治療抵抗性；p.63-7.
- 18 児島 正樹, 黒木 俊秀. 治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略. In：石郷岡 純, 岡崎 裕士, 樋口 輝彦 編. 統合失調症治療の新たなストラテジー. 東京：先端医学社；2011. p.190-7.
- 19 Sim K, Su HC, Fujii S, Yang S, Chong MY, Ungvari G, et al. High-dose antipsychotic use in schizophrenia: a comparison between the 2001 and 2004 Research on East Asia Psychotropic Prescription (REAP) studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 67(1):110-7.
- 20 Ito H, Koyama A, Higuchi T. Polypharmacy and excessive dosing: psychiatrists' perceptions of antipsychotic drug prescription. *Br J Psychiatry*. 2005;187:243-7.
- 21 Essock SM, Hargreaves WA, Dohm FA, Goethe J, Carver L, Hipshman L. Clozapine eligibility among state hospital patients. *Schizophr Bull*. 1996;22(1):15-25.