ロナセンテープ

製造販売承認申請

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

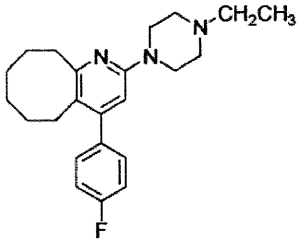
2.7.3　臨床的有効性の概要

大日本住友製薬株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 被験者の選択 7
2.7.3.1.2 貼付量、貼付方法 9
2.7.3.1.3 貼付量・貼付方法・貼付期間の設定根拠 10
2.7.3.1.4 併用薬・併用療法 11
2.7.3.1.5 有効性評価項目 16
2.7.3.1.6 その他の評価項目 17
2.7.3.1.7 統計解析 18
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 22
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 24
2.7.3.3.1 試験対象集団 24
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 55
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 99
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 103
2.7.3.4.1 推奨用法に関する臨床情報の解析 103
2.7.3.4.2 推奨用量に関する臨床情報の解析 104
2.7.3.4.3 推奨用法・用量について 105
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 105
2.7.3.6 付録 109
2.7.3.6.1 20 試験（二重盲検治療期） 109
2.7.3.6.2 20 試験（ロナセンテープ貼付期） 263
2.7.3.6.3 40 試験 485

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替え等
ブロナンセリン	一般名： ブロナンセリン 化学名： 2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydro cycloocta[*b*]pyridine 化学式（分子量）： $C_{23}H_{30}FN_3$（367.50） 構造式： 
ロナセンテープ	ブロナンセリンを含有するテープ剤
ロナセン錠	ブロナンセリンを含有する錠剤
DSP-5423P	ロナセンテープの治験成分記号

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
CGI-S	Clinical Global Impression – Severity of Illness	臨床全般印象度－疾患重症度
CI	Confidential interval	信頼区間
CRO	Contract research organization	開発業務受託機関
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DAI-10	Drug Attitude Inventory-10	－
DB	Double blind	二重盲検
DIEPSS	Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale	薬原性錐体外路症状評価尺度
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition	精神疾患の診断と統計マニュアル第 5 版
LOCF	Last Observation Carried Forward	－
LS mean	Least square mean	最小二乗平均
mITT population	modified Intention-to-treat population	－
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures	－
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	陽性陰性症状評価尺度
PET	Positron emission tomography	ポジトロン断層撮影法
PP population	Per-Protocol population	治験実施計画書に適合した解析対象集団
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SDM	Shared decision making	－

2.7.3.1 背景及び概観

統合失調症患者でロナセンテープの有効性を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。統合失調症患者でのロナセンテープの有効性の検討を行った試験は、国際共同第3相試験（D4904020 試験：資料番号 5.3.5.1.01、以下 20 試験）、国内長期投与試験（D4904040 試験：資料番号 5.3.5.2.01、以下 40 試験）及び Positron emission tomography（以下、PET）による線条体ドパミン D_2 受容体占有率を検討した試験（D4904019 試験：資料番号 5.3.4.2.01、以下 PET 試験）である。このうち本項ではロナセンテープの有効性について第3相試験として実施した 20 試験及び 40 試験の 2 試験の結果から評価した。なお、PET 試験はロナセンテープを貼付した際の線条体ドパミン D_2 受容体占有率を検討することを主目的とした試験であったことから、PET 試験の有効性の概要は 2.7.3.2 に、詳細は 2.7.6.8 項に示した。

20 試験、40 試験それぞれの概略を図 2.7.3.1-1 及び図 2.7.3.1-2 に示した。国際共同第3相試験である 20 試験は、プラセボに対する優越性を明らかにする目的で日本を含む 8 つの国と地域で実施した。本試験は観察期（単盲検）、二重盲検治療期、非盲検治療期、事後観察期の 4 期から構成され、二重盲検治療期は多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較で実施した。観察期（単盲検）は原則 1 週間（最短 3 日間）とし、二重盲検治療期は 6 週間で 1 日 1 回治験薬を貼付した。二重盲検治療期を完了した被験者は非盲検治療期に移行し、日本以外の実施国では 28 週間、日本では 52 週間貼付した。なお、組み入れ期間中に治験実施計画を変更し、無益性による早期中止を目的とした盲検解除を伴う中間解析を実施した。

国内長期投与試験である 40 試験はロナセンテープを 52 週間貼付したときの安全性及び有効性、並びにロナセン錠からロナセンテープに切替えたときの安全性及び有効性を検討した。コホート 1 と 2 で構成し、コホート 1 はロナセン錠投与期（6 週間）、ロナセンテープ貼付期（52 週間）、事後観察期（1～2 週間）の 3 期で構成し、コホート 2 はロナセンテープ貼付期（52 週間）及び事後観察期（1～2 週間）の 2 期で構成した。

表 2.7.3.1-1　有効性を評価した臨床試験の概要

試験番号 試験略称 実施国又は地域	試験デザイン	貼付期間	ロナセンテープ貼付量	有効性評価対象集団	資料番号
D4904020 20 試験 日本、中国、台湾、韓国、フィリピン、マレーシア、ロシア、ウクライナ	【二重盲検治療期】 プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 固定投与量 中間解析実施*	6 週間	40 mg/日 80 mg/日 プラセボ	mITT population 計 577 名 40 mg 群 196 名 80 mg 群 192 名 プラセボ群 189 名	5.3.5.1.01
	【非盲検治療期】 無対照 非盲検 適宜増減	日本：52 週間 日本以外：28 週間	40～80 mg/日	DSP-5423P dosed population 計 521 名 プラセボ-FLEX 群:131 名 40 mg-FLEX 群:196 名 80 mg-FLEX 群: 194 名	
D4904040 40 試験 日本	【コホート 1】 無対照、非盲検 適宜増減 ロナセン錠 6 週間投与後ロナセンテープ貼付期開始	52 週間	40～80 mg/日 （ロナセン錠投与量：8～16 mg/日）	安全性解析対象集団 計 200 名 コホート 1：97 名 コホート 2：103 名	5.3.5.2.01
	【コホート 2】 無対照、非盲検 適宜増減	52 週間	40～80 mg/日		
D4904019 PET 試験 日本	10~60 mg 群： ランダム化 非盲検 無対象 80 mg 群： 非盲検 無対象 ロナセン錠 2 週間（最長 4 週間）投与後ロナセンテープ貼付期開始	2 週間（最長 4 週間）	10、20、40、60、80 mg/日 （ロナセン錠 8、16 mg/日）	薬力学解析対象集団 計 14 名	5.3.4.2.01

*　無益性による早期中止を目的とした、盲検解除を伴う中間解析を実施した。

図 2.7.3.1-1　20 試験概略図

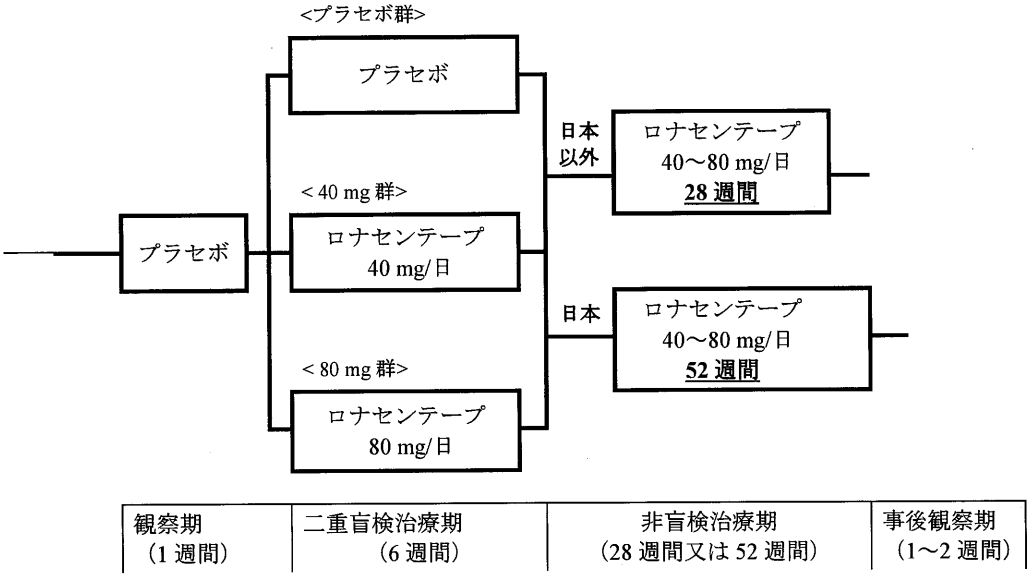


図 2.7.3.1-2　40 試験概略図

コホート 1

減量観察期間*	ロナセン錠　8～16 mg/日	ロナセンテープ　40～80 mg/日	事後観察期
最長 4 週間	ロナセン錠投与期（6 週間）	ロナセンテープ貼付期（52 週間）	1～2 週間

コホート 2

減量観察期間**	ロナセンテープ　40～80 mg/日	事後観察期
最長 4 週間	ロナセンテープ貼付期（52 週間）	1～2 週間

*前治療抗精神病薬の投与量がハロペリドール換算で 12.0 mg/日以下の場合は、前治療抗精神病薬を中止した後にロナセン錠の投与を開始した。中止の前に、必要に応じて減量観察期間（最長 4 週間）を設けた。前治療抗精神病薬の投与量がハロペリドール換算で 12.0 mg/日を超える場合は、減量観察期間を設けた。まず、12.0 mg/日以下に減量した後、必要に応じて漸減し、中止した後にロナセン錠の投与を開始した。
**前治療抗精神病薬の投与量がハロペリドール換算で 12.0 mg/日以下の場合は、前治療抗精神病薬を中止した後にロナセンテープの貼付を開始した。中止の前に、必要に応じて減量観察期間（最長 4 週間）を設けた。前治療抗精神病薬の投与量がハロペリドール換算で 12.0 mg/日を超える場合は、減量観察期間を設けた。まず、12.0 mg/日以下に減量した後、必要に応じて漸減し、中止した後にロナセンテープの貼付を開始した。

2.7.3.1.1　被験者の選択

20 試験及び 40 試験の主な選択基準・除外基準を表 2.7.3.1-2 に示す。いずれの試験でも Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition （以下、DSM-5）の診断基準により統合失調症と診断され、同意取得時に 18 歳以上の患者を対象とした。検証試験で

ある 20 試験では、加えて、Positive and Negative Syndrome Scale（以下、PANSS）合計スコアが 80 以上とし、PANSS 評価で妄想（P1）、概念の統合障害（P2）、幻覚による行動（P3）、猜疑心（P6）、不自然な思考内容（G9）の 5 項目うち 2 項目以上が 4（中等度）以上で、2 ヵ月以内に統合失調症に伴う精神症状の悪化があることを選択基準として設定し、更にプラセボレスポンダーを排除するためランダム化時の PANSS 合計スコアがスクリーニング時に比べて 20%以上低下した患者を除外した。国内長期投与試験である 40 試験では精神症状に関する選択基準は設定しなかった。また、20 試験ではブロナンセリンの投与を受けたことのある患者を除外し、40 試験ではスクリーニング時の前 1 年（365 日）以内にブロナンセリンの投与を受け、効果不十分と判断された患者を除外した。

表 2.7.3.1-2　主な選択基準・除外基準

	20 試験	40 試験
選択基準	DSM-5 の診断基準により統合失調症と診断された患者	DSM-5 の診断基準により統合失調症と診断された患者
	妄想など何らかの統合失調症に伴う精神症状が 2 ヵ月（60 日）以内に悪化した患者	
	PANSS 評価で、妄想（P1）、概念の統合障害（P2）、幻覚による行動（P3）、猜疑心（P6）、不自然な思考内容（G9）の 5 項目うち 2 項目以上が 4（中等度）以上の患者	
	PANSS 合計スコアが 80 以上の患者	
	同意取得時の年齢が 18 歳以上の患者	同意取得時の年齢が 18 歳以上の患者
除外基準	自殺念慮を有する患者、あるいは自殺企図の既往があり治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者	自殺念慮を有する患者、あるいは自殺企図の既往があり治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者
		ブロナンセリンに対し過敏症の既往歴のある患者
	HbA1c（NGSP 値）が 8.4%以上の患者	HbA1c（NGSP 値）が 8.4%以上の患者
	貼付部位（背部、胸部又は腹部）に皮膚の損傷、疾患又は入れ墨があり、十分な貼付箇所が確保できない患者	貼付部位（背部、胸部又は腹部）に皮膚の損傷、疾患又は入れ墨があり、十分な貼付箇所が確保できない患者
	ランダム化時の PANSS 合計スコアがスクリーニング時に比べて 20%以上低下した患者	
	ブロナンセリンの投与を受けたことのある患者	
		スクリーニング時の前 1 年（365 日）以内にブロナンセリンの投与を受け、効果不十分と判断された患者

2.7.3.1.2　貼付量、貼付方法

20 試験及び 40 試験ではロナセンテープ申請製剤（以下、ロナセンテープ）を用いた。1 日 1 回、毎日同じ時間帯に背部、胸部又は腹部のいずれかひとつの部位に貼付した。貼り替え時にはそれまで貼付していた部位とは別の部位に貼付するか、同じ部位に貼付する場合は、それまで貼付していた箇所とは別の箇所に貼付した。

(1) 20 試験

二重盲検治療期

ロナセンテープ 40 mg、ロナセンテープ 80 mg 又はプラセボを背部、胸部又は腹部に 1 日 1 回、6 週間貼付した。

非盲検治療期

ロナセンテープを 40 mg、60 mg 又は 80 mg で適宜増減し、背部、胸部又は腹部に 1 日 1 回、日本以外は 28 週間、日本では 52 週間貼付する。貼付開始は 40 mg/日とし、貼付量調節の基準（表 2.7.3.1-3）に従い、1 回あたりの増減量は 20 mg/日とした。

表 2.7.3.1-3　貼付量調節の基準（20 試験、40 試験共通）

規定評価時期
- CGI-S*が 4 から 7 で、かつ安全性の懸念がない場合はロナセンテープ（又はロナセン錠）の貼付量を増やす。 - CGI-S が 3 以下でかつ安全性の懸念がなく、治験責任医師又は治験分担医師が更なる効果を期待する場合はロナセンテープ（又はロナセン錠）の貼付量を増やすことができる。
随時
- 治験責任医師又は治験分担医師が効果不十分で治験薬の増量が必要と判断した場合は、評価時期にかかわらずロナセンテープ（又はロナセン錠）の貼付量を増やすことができる。 - 有害事象が発現し、貼付量を下げる必要があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合は、評価時期にかかわらずロナセンテープ（又はロナセン錠）の貼付量を減らすことができる。

* Clinical Global Impressions - Severity of Illness（以下、CGI-S）

(2) 40 試験

コホート 1

ロナセン錠投与期ではロナセン錠を 1 日 2 回、朝・夕食後に 6 週間経口投与した。8 mg/日で投与開始し、以下の投与量調節の基準に従って、8 mg/日、12 mg/日又は 16 mg/日で適宜増減した。1 回あたりの増減量は 4 mg/日とした。

ロナセンテープ貼付期ではロナセンテープを背部、胸部又は腹部のいずれかに1日1回、52週間貼付した。ロナセン錠の最終投与量に対応する貼付量（表 2.7.3.1-4）のロナセンテープで貼付を開始し、貼付量調節の基準（表 2.7.3.1-3）に従い、40 mg/日、60 mg/日又は80 mg/ 日で適宜増減した。1回あたりの増減量は20 mg/日とした。

表 2.7.3.1-4　ロナセン錠最終投与量に対応するロナセンテープの開始貼付量

ロナセン錠最終投与量	ロナセンテープ開始貼付量
8 mg/日	40 mg/日
12 mg/日	60 mg/日
16 mg/日	80 mg/日

コホート2

ロナセンテープを背部、胸部又は腹部のいずれかに1日1回、52週間貼付した。ロナセンテープを 40 mg/日から開始し、貼付量調節の基準（表 2.7.3.1-3）に従い、40 mg/日、60 mg/ 日又は80 mg/日で適宜増減した。1回あたりの増減量は20 mg/日とした。

2.7.3.1.3　貼付量・貼付方法・貼付期間の設定根拠

1) 貼付量

PETを用いて、ロナセンテープ貼付時及びロナセン錠投与時の統合失調症患者での線条体ドパミンD_2受容体占有率を評価した(2.7.2.2.2.8項参照)。ロナセン錠8 mg/日を投与した被験者とロナセンテープ 40 mg/日を貼付した被験者でのD_2受容体占有率、及びロナセン錠16 mg/日を投与した被験者とロナセンテープ 80 mg/日を貼付した被験者の占有率をそれぞれ比較した。その結果、ロナセンテープ40 mg/日及び80 mg/日貼付時の1回目及び2回目測定時の占有率はそれぞれロナセン錠8 mg/日及び16 mg/日投与時の1回目（トラフ）及び2回目（ピーク）測定時の占有率の範囲内であった。この結果から、ロナセン錠の維持用量として承認されている 8 mg/日及び16 mg/ 日それぞれに相当するロナセンテープ 40 mg/日及び80 mg/日を20試験の二重盲検治療期の貼付量として設定した。また、20 試験の非盲検治療期及び 40 試験では、40～80 mg/日の範囲で適宜増減することとした。

2) 貼付方法

ロナセンテープの日本人健康成人を対象とした単回貼付試験（D4904016試験：資料番号5.3.3.1.01）での血漿中ブロナンセリン濃度推移から1日1回の貼付で24時間血中濃度が維持できることが確認できたため、20試験、40試験のいずれも1日1回貼付とした。また、単回貼付試験及び貼付部位の影響検討試験（D4904059試験：資料番号5.3.3.3.01）の結果、薬物の吸収量は上背部貼付時と胸部、下背部、上腕部

又は腹部貼付時で同程度であった。ただし、本剤が光感作性を有する可能性があることから（2.6.6.8.3 項参照）、20 試験、40 試験のいずれでも、皮膚が露出される可能性が高い上腕部を除いた背部、胸部及び腹部を貼付部位とした。

3) 貼付期間

20 試験二重盲検治療期の貼付期間は、非定型抗精神病薬の比較試験で一般的な投与期間であり有効性の評価が十分可能と考えられる 6 週間とした[文献 1)]。40 試験では、薬審第 592 号（平成 7 年 5 月 24 日付）「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治療段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」のガイドラインに基づき、1 年間（52 週間）の貼付とした。なお、20 試験の非盲検治療期は二重盲検治療期を完了した被験者を対象に、ロナセンテープ 40～80 mg/日を長期貼付した時の安全性及び有効性を評価するため、日本では 52 週間、日本以外の実施国/地域では 28 週間貼付した。

2.7.3.1.4 併用薬・併用療法

併用薬及び併用療法に関する主な規定を以下に示す。

2.7.3.1.4.1 20 試験

併用薬及び併用療法に関する規定を表 2.7.3.1-5 に示した。

表 2.7.3.1-5 併用薬及び併用療法に関する規定（20 試験）

	スクリーニング時～観察期開始前	観察期	二重盲検治療期	非盲検治療期	事後観察期
抗精神病薬	B	A	A	B	C
抗躁薬及び抗てんかん薬	A	A	A	B	C
MAO 阻害剤	A	A	A	A	C
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤及び食品（局所外用剤を除く）	A	A	A	A	A
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤及び食品（局所外用剤を除く）	A	A	A	A	C
アドレナリン（アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）	A	A	A	A	A
他の治験薬及び製造販売後臨床試験薬	A	A	A	A	A
電気痙攣療法	A	A	A	A	C
抗パーキンソン薬	B	B	B	B	C
向精神薬（抗不安薬、抗うつ薬など）	B	B	B	B	C
睡眠剤	B	B	B	B	C
合併症に対する治療薬	B	B	B	B	C

A：併用禁止、B：制限あり、C：制限なし
略語: MAO=モノアミンオキシダーゼ、CYP3A4=チトクロム P-450 酵素 3A4

(1) **併用禁止薬・併用禁止療法**

抗精神病薬

治験薬以外の抗精神病薬の使用について、スクリーニング時に抗精神病薬を投与していない患者は、スクリーニング時から非盲検治療期の最終 Visit 又は貼付中止時 Visit の評価が終了するまで、抗精神病薬の使用を禁止した。スクリーニング時に抗精神病薬を投与している患者は適宜漸減し観察期開始までに中止した。観察期開始から非盲検治療期の最終 Visit 又は貼付中止時 Visit の評価が終了するまで、抗精神病薬の使用を禁止した。

なお、非盲検治療期で急激な精神運動興奮などの精神症状に対し緊急の処置を要する場合には、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、持続性製剤（デポ剤）及びブロナンセリンを除く抗精神病薬 1 剤を頓用で投与可能とした。ただし、その場合も PANSS、CGI-S 及び Columbia-Suicide Severity Rating Scale（以下、C-SSRS）評価の前 48 時間以内の投与を禁止した。

非盲検治療期中の緊急処置としての抗精神病薬の投与期間は、日本以外では合計 5 日以内、日本では合計 10 日以内とした。

抗躁薬及び抗てんかん薬

スクリーニング時から非盲検治療期の最終 Visit 又は貼付中止時 Visit の評価が終了するまで、抗躁薬及び抗てんかん薬の使用を禁止した。

ただし、非盲検治療期に精神症状の増悪が認められた場合は、抗躁薬及び抗てんかん薬を投与してもよいこととし、精神症状が改善した場合は、抗躁薬及び抗てんかん薬を減量又は中止してもよいこととした。

その他の併用禁止薬

スクリーニング時から非盲検治療期の最終 Visit 又は貼付中止時 Visit の評価が終了するまで、以下の 1）～5）の投与又は摂取を禁止した。また、3）～5）は事後観察 Visit まで投与又は摂取を禁止した。

1) モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤
2) CYP3A4 誘導作用を有する薬剤及び食品（フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン及びセント・ジョーンズ・ワート含有食品など。局所用外用剤を除く。）
3) CYP3A4 阻害作用を有する薬剤及び食品（イトラコナゾール、フルコナゾール、エリスロマイシン並びにグレープフルーツを含有する飲料及び食品など。局所用外用剤を除く。）
4) アドレナリン
5) 他の治験薬及び製造販売後臨床試験薬

併用禁止療法

スクリーニング時から非盲検治療期の最終 Visit 又は貼付中止時 Visit の評価が終了する

まで、電気痙攣療法を禁止した。

(2) 併用制限薬

抗パーキンソン薬

スクリーニング時（スクリーニング時に抗パーキンソン薬を使用していた場合は観察期開始）から Visit 6 又は貼付中止時 Visit の Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale（DIEPSS）評価が終了するまで、抗パーキンソン薬の投与を禁止した。なお、観察期又は二重盲検治療期に錐体外路症状が新たに発現又は増悪した場合は、予め規定した抗パーキンソン薬（5.3.5.1.01 参照）を 1 日用量の範囲で 1 剤のみ投与可能とした。二重盲検治療期終了時に抗パーキンソン薬を投与している被験者は、用法・用量を変更しなければ継続投与可能とした。非盲検治療期に錐体外路症状が新たに発現又は増悪した場合は、抗パーキンソン薬を投与可能とした。

向精神薬

スクリーニング時から Visit 6 又は貼付中止時 Visit の評価が終了するまで、向精神薬の投与を禁止した。なお、不穏、興奮及び焦燥などの精神症状が発現した場合は、ロラゼパムを 1 日用量の範囲で頓用可能とした。日本以外の実施国でロラゼパムが投与できない場合は、ロラゼパムと等価の他の薬剤を投与してもよいこととした。ただし、PANSS、CGI-S 及び C-SSRS 評価前 12 時間以内はすべての向精神薬の投与を禁止した。

非盲検治療期に不穏、興奮及び焦燥が発現した場合は、ロラゼパムなどのベンゾジアゼピン系薬剤のみ投与可能とした。ただし、PANSS、CGI-S 及び C-SSRS 評価前 12 時間以内はすべての向精神薬の投与を禁止した。

睡眠剤

スクリーニング時から Visit 6 又は貼付中止時 Visit の評価が終了するまで、睡眠剤の投与を禁止した。なお、不眠が発現又は増悪した場合は、規定した睡眠剤を 1 日用量の範囲で 1 剤のみ投与可能とした（5.3.5.1.01 参照）。効果が認められない場合は別途規定した薬剤に変更してもよいこととした。ただし、PANSS、CGI-S 及び C-SSRS 評価前 12 時間以内は睡眠剤の投与を禁止した。

二重盲検治療期終了時に睡眠剤を投与している患者は、用法・用量を変更しなければ非盲検治療期でも投与可能とした。非盲検治療期に不眠が新たに発現又は増悪した場合は、規定した薬剤又はベンゾジアゼピン系薬剤を投与可能とした。ただし、PANSS、CGI-S 及び C-SSRS 評価前 12 時間以内は睡眠剤の投与を禁止した。

(3) 合併症に対する治療薬

スクリーニング時に合併症（高血圧、脂質異常症、糖尿病など）に対して治療薬を投与している場合、スクリーニング時から非盲検治療期の最終 Visit 又は貼付中止時 Visit の評価が終了するまで、用法・用量を変更せずに継続して投与することとした。ただし、合併症が悪化又は改善した場合は、合併症治療薬の用法・用量を変更してもよいこととした。

2.7.3.1.4.2　40 試験

併用薬及び併用療法に関する規定を表 2.7.3.1-6 に示した。

表 2.7.3.1-6　併用薬及び併用療法に関する規定（40 試験）

	スクリーニング時～治験薬の投与/貼付開始前	ロナセン錠投与期及びロナセンテープ貼付期	事後観察期
MAO 阻害剤	A	A	C
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤及び食品（局所用外用剤を除く）	A	A	A
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤及び食品（局所用外用剤を除く）	A	A	C
アドレナリン	A	A	A
他の治験薬及び製造販売後臨床試験薬	A	A	A
電気痙攣療法	A	A	C
抗精神病薬	B	B	C
抗パーキンソン薬	B	B	C
抗躁薬及び抗てんかん薬	C	B	C
睡眠剤	C	B	C
向精神薬（抗不安薬、抗うつ薬など）	C	B	C
合併症に対する治療薬	C	B	C

A：併用禁止、B：制限あり、C：制限なし
略語： MAO=モノアミンオキシダーゼ、CYP3A4=チトクロム P-450 酵素 3A4
治験薬の投与/貼付開始前：コホート 1 のロナセン錠投与開始前又はコホート 2 のロナセンテープ貼付開始前

(1) 併用禁止薬・併用禁止療法

20 試験のその他の併用禁止薬及び併用禁止療法と同じである。

(2) 併用制限薬

抗精神病薬

治験薬以外の抗精神病薬の使用を以下のように制限した。

1) スクリーニング時に抗精神病薬を投与していない被験者

スクリーニング時からロナセンテープ貼付期の最終 Visit（Visit 113）又は中止時 Visit の評価が終了するまで、抗精神病薬の投与を禁止した。

2) スクリーニング時に抗精神病薬（前治療抗精神病薬）を投与している被験者

以下 a 又は b の手順で前治療抗精神病薬の投与を中止した後、治験薬の投与/貼付を開始した。前治療抗精神病薬の減量換算期間は、スクリーニング時から最長 4 週間（28 日）とした。治験薬の投与/貼付開始からロナセンテープ貼付期の最終 Visit（Visit 113）又は中止時 Visit の評価が終了するまで、抗精神病薬の投与を禁止した。

a) 前治療抗精神病薬の投与量がハロペリドール換算で 12.0 mg/日以下の場合

必要に応じて前治療抗精神病薬の減量観察期間を設けて用量を漸減し、前治療抗精神病薬を中止した。

b) 前治療抗精神病薬の投与量がハロペリドール換算で 12.0 mg/日を超える場合

前治療抗精神病薬の減量観察期間を設ける。前治療抗精神病薬を 12.0 mg/日（ハロペリドール換算）以下に減量し、その後は必要に応じて漸減後、中止した。

急激な精神運動興奮などで緊急の処置を要する場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断により持続性製剤（デポ剤）及びブロナンセリンを除く抗精神病薬 1 剤を頓用で使用可能とした。ただし、PANSS、CGI-S 及び C-SSRS 評価の前 48 時間以内の投与を禁止した。抗精神病薬の投与期間はロナセン錠投与期及びロナセンテープ貼付期を通じて合計 10 日以内とした。

抗パーキンソン薬

スクリーニング時に抗パーキンソン薬を投与していない被験者は、スクリーニング時からロナセンテープ貼付期の最終 Visit（Visit 113）又は中止時 Visit の評価が終了するまで、抗パーキンソン薬の投与を禁止した。スクリーニング時に抗パーキンソン薬を投与している被験者は、抗パーキンソン薬を適宜減量して治験薬の投与/貼付開始時までに中止した。治験薬の投与/貼付開始時からロナセンテープ貼付期の最終 Visit（Visit 113）又は中止時 Visit の評価が終了するまで、抗パーキンソン薬の投与を禁止した。ロナセン錠投与期又はロナセンテープ貼付期に錐体外路症状が新たに発現又は増悪した場合には、抗パーキンソン薬を投与可能とし、錐体外路症状が改善した場合は減量又は中止してもよいこととした。

抗躁薬及び抗てんかん薬

抗躁薬及び抗てんかん薬の使用を以下のように制限した。ただし、精神症状が増悪した場合には、抗躁薬及び抗てんかん薬を使用してもよいこととした。

1) スクリーニング時に抗躁薬又は抗てんかん薬を投与していない被験者

スクリーニング時からロナセンテープ貼付期の最終 Visit（Visit 113）又は中止時 Visit の評価が終了するまで、可能な限り投与しないこととした。

2) スクリーニング時に抗躁薬又は抗てんかん薬を投与している被験者

スクリーニング時からロナセンテープ貼付期の最終 Visit（Visit 113）又は中止時の Visit の評価が終了するまで、可能な限り用法・用量を変更しないこととした。

睡眠剤・向精神薬（抗不安薬、抗うつ薬など）

ロナセン錠投与期又はロナセンテープ貼付期に不眠が新たに発現又は増悪した場合は、睡眠剤を投与可能とした。

ロナセン錠投与期又はロナセンテープ貼付期に不穏、興奮又は焦燥が発現した場合は、ロラゼパムなどのベンゾジアゼピン系薬剤のみ投与可能とした。

ただし、PANSS、CGI-S 及び C-SSRS 評価の前 12 時間以内は睡眠剤、向精神薬の投与を

禁止した。

(3) 合併症に対する治療薬

20 試験と同様に治験薬の投与/貼付開始時からロナセンテープ貼付期の最終 Visit 又は中止時 Visit の評価が終了するまで、可能な限り合併症治療薬の用法・用量を変更せずに継続して投与することとした。ただし、合併症が悪化又は改善した場合は、合併症治療薬の用法・用量を変更してもよいこととした。

2.7.3.1.5 有効性評価項目

20 試験及び 40 試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1-7 に示す。

(1) PANSS

PANSS [文献 2)]は精神疾患を有する成人の精神病理学的な重症度を質問形式で評価する尺度である。検証試験である 20 試験では、主要評価項目として Week 6 でのベースラインからの PANSS 合計スコア変化量とし、副次評価項目として、Week 6 でのベースラインからの PANSS サブスケール別合計スコア変化量、PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量、薬剤の効果が認められた被験者（PANSS responder : PANSS 合計スコアがベースラインより 20%以上改善した被験者）の割合を評価した。

40 試験では、ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量、PANSS サブスケール別合計スコア変化量、PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量などを有効性評項目として設定した。

なお、20 試験及び 40 試験では PANSS 評価の評価者は最初に PANSS を評価するまでに治験依頼者/CRO が提供する教育トレーニングを受講し、認定を受けた評価者が評価を行った。

(2) CGI-S

CGI-S [文献 3)]は、患者の最新の病気の状態を評価する尺度で、被験者の全般的な状態の重症度を 7 段階［1（正常）から 7（最重度)］で評価する。20 試験及び 40 試験ではベースラインからの CGI-S 変化量を有効性評価項目として設定した。

表 2.7.3.1-7　有効性評価項目

20 試験	40 試験
【主要】Week 6 でのベースラインからの PANSS 合計スコア変化量	ロナセンテープ貼付期ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量
ロナセンテープ貼付期間中のロナセンテープ貼付直前からの PANSS 合計スコア変化量	
Week 6 でのベースラインからの PANSS サブスケール別合計スコア変化量	ロナセンテープ貼付期ベースラインからの PANSS サブスケール別合計スコア変化量
ロナセンテープ貼付期間中のロナセンテープ貼付直前からの PANSS サブスケール別合計スコア変化量	
Week 6 でのベースラインからの PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量	ロナセンテープ貼付期ベースラインからの PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量
ロナセンテープ貼付期間中のロナセンテープ貼付直前からの PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量	
Week 6 でのベースラインからの CGI-S スコア変化量	ロナセンテープ貼付期ベースラインからの CGI-S スコア変化量
Week 6 での PANSS responder（PANSS 合計スコアがベースラインより 20%以上改善した被験者）の割合	
ロナセンテープ貼付期間中のロナセンテープ貼付直前からの CGI-S スコア変化量	
非盲検治療期の治験薬貼付開始から貼付中止までの期間	ロナセンテープ貼付期間

2.7.3.1.6　その他の評価項目

2.7.3.1.5 で規定した項目に加えて 40 試験では服薬アドヒアランスの評価法として汎用されている尺度のひとつである Drug Attitude Inventory-10（以下、DAI-10）[文献 4)]、と、剤型の嗜好に関するアンケート調査を行った。

DAI-10 は服薬アドヒアランスの評価法として汎用されている尺度の一つで、本来 30 項目からなる尺度を 10 項目に減らすことにより簡易で使いやすくしたものである。回答は思う（true）・思わない（false）の 2 肢択一で求め、ポジティブな質問に「思う」と答えると+1 点、「思わない」と答えると-1 点とし、逆にネガティブな質問に「思わない」と答えると+1 点、「思う」と答えると-1 点として計算した。合計スコアは-10 点から+10 点の範囲で示され、得点が高いほど良好とする尺度である。

剤型の嗜好に関するアンケート調査は、貼るタイプの抗精神病薬について Visit 113（Week 52）もしくは中止時に以下の 3 つの質問を行い、それぞれ「はい」「いいえ」又は「変わらない」（質問 2 のみ）の割合を求めた。

質問 1：貼るタイプの薬剤はあった方がいいですか？

質問 2：貼るタイプの薬剤は、錠剤と比べて治療を続けやすいと思いますか？

質問3：今回使用したロナセンテープを今後も使いたいですか？

2.7.3.1.7　統計解析

2.7.3.1.7.1　解析対象集団及び解析方法

(1) 20 試験

有効性の主要な解析対象集団は modified Intention-to-treat population（mITT population）とした。また、有効性の主要な評価項目は Per-Protocol population（PP population）でも解析を行った。

mITT population

以下のすべてを満たす被験者の集団

- ランダム化され、二重盲検治療期に治験薬を 1 回以上貼付した被験者の集団
- PANSS 合計スコアのベースラインと二重盲検治療期の治験薬貼付後の PANSS 合計スコアの両方がある被験者

PP population

mITT population のうち以下のすべてを満たす被験者の集団

- スクリーニング時の選択基準（5.3.5.1.01 参照）1）～4）及び 7）のすべてに合致し、スクリーニング時の除外基準 12～17）及び 22）のいずれにも抵触しない被験者
- ランダム化時の選択基準のすべてに合致し、ランダム化時の除外基準 1）に抵触しない被験者
- 二重盲検治療期の治験薬貼付率が 80%以上の被験者
- 観察期及び二重盲検治療期に、抗精神病薬を使用していない被験者
- 盲検データレビューで決定する有効性の評価に影響すると考えられる、重要な治験実施計画からの逸脱（IPDs）をしていない被験者

Open-label population（**非盲検治療期解析対象集団**）

非盲検治療期にロナセンテープを 1 回以上貼付した被験者の集団

DSP-5423P dosed population（**ロナセンテープ貼付集団**）

治験期間中ロナセンテープを 1 回以上貼付した被験者の集団

(2) 40 試験

ロナセンテープを 1 回以上貼付した被験者の集団を安全性解析対象集団とし、有効性の解析も安全性解析対象集団で行った。

2.7.3.1.7.2　統計解析方法

2.7.3.1.7.2.1　20 試験

(1) 仮説

ロナセンテープ 40 mg 群、80 mg 群及びプラセボ群の Week 6 でのベースラインからの PANSS 合計スコア変化量の平均値をそれぞれ μ40、μ80 及び μ placebo とした。各ロナセンテープ群とプラセボ群の変化量の平均値の比較として、以下の 2 つの仮説を検定した。

- 帰無仮説 H01：μ40 =μ placebo、対立仮説 H11：μ40≠μ placebo
- 帰無仮説 H02：μ80 =μ placebo、対立仮説 H12：μ80≠μ placebo

(2) 主要な解析

有効性の主要評価項目は Week 6 の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量とし、プラセボ群に対するロナセンテープ（40 及び 80 mg）群の優越性を検証した。

mITT population を対象に、共変量として治療群、評価時期（Week 1, 2, 4 及び 6）、実施医療機関、PANSS 合計スコアのベースライン、及び治療群と評価時期の交互作用を含む Mixed Model for Repeated Measures（以下、MMRM）による解析を実施した。被験者内の相関には Unstructured 共分散行列を用い、自由度は Kenward-Rogers の近似により算出した。このモデルで反復計算が収束しない場合、共変量の固定効果の標準偏差の推定にサンドウィッチ推定量を用い、共分散行列として heterogeneous Toeplitz、heterogeneous first-order autoregressive、Toeplitz を順に用い、最初に収束した MMRM モデルを採用した。Week 6 の各ロナセンテープ群とプラセボ群の比較での P 値の多重性は、Hochberg の方法を用いて調整した。

有効性の主要評価項目の感度分析として、mITT population を対象に共分散分析（ANCOVA）により主要評価項目を解析した。ANCOVA モデルは、目的変数を LOCF endpoint の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量とし、共変量として治療群、実施医療機関、及び PANSS 合計スコアのベースラインを含めた。上記の MMRM 及び LOCF ANCOVA による解析は、結果の頑健性を確認するために Per-Protocol population に対しても実施した。

(3) 副次的な解析

二重盲検治療期

1) Week 6 でのベースラインからの PANSS サブスケール別合計スコア変化量
2) Week 6 でのベースラインからの PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量
3) Week 6 でのベースラインからの CGI-S スコア変化量
4) Week 6 での PANSS responder（PANSS 合計スコアがベースラインより 20%以上改善した被験者）の割合

mITT population を対象に主要評価項目と同様の MMRM により 1)、2)及び 3)を解析した。1) 及び 3)は、主要評価項目と同様の LOCF ANCOVA も用いて解析した。4)は、ベースラ

インの PANSS 合計スコア、実施医療機関、治療群を含むロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

非盲検治療期

非盲検治療期解析対象集団を対象に、Kaplan-Meier 法を用いて非盲検治療期の治験薬貼付開始から貼付中止までの期間を解析した。全体及び二重盲検治療期の治療群ごとの Kaplan-Meier 曲線を作成した。

ロナセンテープ貼付期

ロナセンテープ貼付集団を対象に、以下を評価した

1) ロナセンテープ貼付期間中のロナセンテープ貼付直前からの PANSS 合計スコア変化量
2) ロナセンテープ貼付期間中のロナセンテープ貼付直前からの PANSS サブスケール別合計スコア変化量
3) ロナセンテープ貼付期間中のロナセンテープ貼付直前からの PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量
4) ロナセンテープ貼付期間中の DSP-5423P 貼付直前からの CGI-S スコア変化量

ロナセンテープ貼付集団を対象に、評価時期ごとに 1)、2)、3)及び 4)の治療群別の要約統計量を算出した。また、LOCF endpoint でも要約統計量を算出した。

(4) 20 試験中間解析

20 試験開始後、二重盲検治療期の途中で盲検解除を伴う中間解析を新たに追加した。これは二重盲検治療期を完了又は中止した被験者が目標被験者数の 50%に達した後、無益性による早期中止を目的としたものである。中間解析は、解析対象集団を mITT population とし、ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量に対し実施した。PANSS 合計スコアでの治療効果の差に基づく条件つき検出力が無益性の基準である 8%を下回る場合は治験を早期に中止し、8%以上の場合は治験を継続することとした。

20 試験の中間解析業務を委託しない CRO の統計家が独立統計家として任命され、独立統計家が中間解析を実施した。条件つき検出力は「empirical assumption」（観測された治療効果の差が治験完了時まで継続すると仮定）の下で算出し[文献 5)]、無益性の基準 8%と比較した。中間解析の結果及び中間解析手順書で規定された無益性の基準に基づき、独立統計家は治験運営委員会に勧告を行い、治験運営委員会は治験継続という判断結果のみを試験担当者に伝達した。なお、中間解析時に安全性データの盲検解除レビューは行わなかった。

(5) 多重性の調整

主要な解析では、複数の治療群の設定を考慮し、全体の第一種の過誤確率を 5%にするため、Hochberg の方法を用いて多重性を調整した。最終解析の有意水準に対し無益性の中

間解析による補正を行わないため、試験全体の第一種の過誤は増大しなかった[文献 5),6)]。

2.7.3.1.7.2.2　40 試験

ロナセンテープを 1 回以上貼付した被験者の集団を安全性解析対象集団とし、安全性解析対象集団に対し以下の項目についてコホートごとに評価時期ごとの要約統計量を算出した。検定の多重性の調整は行わなかった。

1) ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量
2) ベースラインからの PANSS サブスケール別合計変化量
3) ベースラインからの PANSS 5 因子モデル別スコア変化量
4) ベースラインからの CGI-S スコア変化量

また、安全性解析対象集団を対象に、Kaplan-Meier 法を用いてロナセンテープ貼付開始から貼付中止までの期間を解析した。その他の評価項目として DAI-10 合計スコアの評価時期ごとの要約統計量を算出した。DAI-10 合計スコアについては、各評価時期及び最終評価時でのロナセンテープ貼付期のベースラインに対する変化（増加、変化なし、減少）の頻度及び要約統計量、評価時期ごとの DAI-10 合計スコアのベースライン合計スコア別の頻度を集計し、28 週時点の合計スコア別に治験を完了した被験者の割合及び治験継続期間並びにベースラインからの DAI-10 合計スコア変化量別の治験継続期間を求めた。

2.7.3.1.7.3　部分集団

(1) 20 試験

Week 6 でのベースラインからの PANSS 合計スコア変化量及び CGI-S スコア変化量について以下の部分集団について解析を行った。mITT population に対して MMRM により Week 6 での治療群と部分集団との交互作用の探索的解析を行った。MMRM モデルには、共変量として治療群、評価時期、ベースライン、実施医療機関、部分集団、治療群と部分集団の交互作用、治療群と評価時期の交互作用、評価時期と部分集団の交互作用、及び治療群と部分集団と評価時期の交互作用を含めた。なお、20 試験の非盲検治療期は日本と日本以外とで貼付期間が 52 週間、28 週間と異なるため、長期貼付時の被験者背景による部分集団解析は非盲検治療期 24 週時までのデータに基づき評価した。日本人集団の有効性は 24 週時までの評価に加え、治験終了時は 52 週時までのデータに基づき評価することとした。

- 性別（男・女）
- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- 実施国別
- 同意取得時の入院・外来別
- 抗精神病薬使用の有無別

(2) 40 試験

PANSS 合計スコア及びロナセンテープ貼付期のベースラインからの変化量について以下の部分集団について解析を行った。

- 性別（男・女）
- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- 同意取得時の入院外来の別
- 抗精神病薬使用の有無別
- 罹病期間別
- ベースラインの PANSS 合計スコア

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

(1) 20 試験（資料番号：5.3.5.1.01）

統合失調症患者にロナセンテープを 40 mg/日又は 80 mg/日で貼付したときの有効性を、Week 6 でのベースラインからの PANSS 合計スコア変化量を主要評価項目としてプラセボに対する優越性を検証した。また、ロナセンテープを長期貼付したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討した。本試験は観察期（1 週間）、二重盲検治療期（6 週間）、非盲検治療期（28 又は 52 週間）、事後観察期（1～2 週間）の 4 期からなり、二重盲検治療期は多施設共同団ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較で実施した。

本試験では 675 名から同意を取得し、観察期に入った 606 名のうち 580 名がランダム化され、プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順にそれぞれ 190 名、196 名、194 名が割り当てられた。ランダム化された 580 名（100%）のうち、448 名（77.2%）が二重盲検治療期の治験薬貼付を完了した（プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順に 138 名、149 名、161 名）。

主要な解析対象集団である mITT population での Week 6 の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差［LS Mean（95% CI）］は、40 mg 群では−5.6（−9.6, −1.6）、80 mg 群では−10.4（−14.4, −6.4）で、40 mg 群、80 mg 群のいずれでもプラセボ群に対する優越性が検証された［40 mg 群 adjusted p=0.007、80 mg 群 adjusted p<0.001、MMRM（Hochberg 法）］。80 mg 群では 40 mg 群より変化量が大きく、Effect size は 40 mg 群で 0.297、80 mg 群で 0.555 であった。

二重盲検治療期を完了した 448 名（プラセボ群 138 名、40 mg 群 149 名、80 mg 群 161 名）のうち、431 名（プラセボ-FLEX 群 131 名、40 mg-FLEX 群 143 名、80 mg-FLEX 群 157 名）が非盲検治療期の貼付を開始した。非盲検治療期 24 週の時点で、290 名が貼付継続中で、非盲検治療期中の中止は 141 名であった。主な中止理由は同意の撤回 63 名、有害事象 37 名であった。

二重盲検治療期を含む治験期間中にロナセンテープを 1 回以上貼付した DSP-5423P dosed population での非盲検治療期24 週時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ-FLEX 群では−20.9（20.52）、40 mg-FLEX 群では−39.5（19.24）、80 mg-FLEX 群では−37.8（23.01）であった。非盲検治療期 28 週時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量はプラセボ-FLEX 群では−23.1（20.73）、40 mg-FLEX 群では−39.9（19.60）、80 mg-FLEX 群では−40.5（21.59）であった。二重盲検治療期にいずれの群であっても、28 週間のロナセンテープ貼付により PANSS 合計スコアはベースラインに比べ低下し、悪化

することなく安定した状態が維持された。非盲検治療期 52 週時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は非盲検治療期 28 週時までの結果と同じく悪化することなく安定した状態が維持された。

(2) 40 試験（資料番号：5.3.5.2.01）

統合失調症患者を対象にロナセンテープを 40～80 mg/日で 52 週間貼付したときの安全性を検討することを主要目的とし、ロナセン錠からロナセンテープ貼付へ切替えたときの安全性及び有効性、並びにロナセンテープを 40～80 mg/日で 52 週間貼付したときの有効性及び薬物動態を検討することを副次的目的として評価した。

本試験には試験全体で 223 名から同意を取得し、ロナセンテープの貼付を開始した 200 名のうち、116 名が治験を完了した。

ロナセンテープを 52 週間貼付した時の貼付期ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量はコホート 1 では Week 52（LOCF）で−0.1（11.59）［Mean（SD）、以下同様］で治験期間を通じて安定していた。コホート 2 では Week 52（LOCF）で−3.4（15.30）と低下した。Week 52 での貼付期ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量は、コホート 1 では−3.5（8.41）、コホート 2 では−9.2（15.08）とそれぞれ低下した。

コホート 1 ではロナセンテープ貼付前にロナセン錠を 6 週間投与した。ロナセン錠投与からロナセンテープ貼付への切替え前後の PANSS 合計スコアは、ロナセン錠投与期ベースラインで 65.7（22.19）、ロナセン錠投与期 Week 6 で 63.6（21.23）とベースラインからの変化量は−2.9（7.17）であった。ロナセンテープに切替え後、貼付期 Week 1 での PANSS 合計スコアは 63.1（21.21）であり、その後 Week 52 まで悪化することなく効果は持続した。

(3) PET 試験（資料番号：5.3.4.2.01）

ロナセンテープを 2 週間貼付した時の線条体ドパミン D_2 受容体占有率を PET により検討することを主目的とし、ロナセンテープを 2 週間貼付した時の血漿中濃度と線条体ドパミン D_2 受容体占有率との関係、PANSS 合計スコア変化量、CGI-S 変化量、安全性及び接着性を検討することを副次目的として評価した。

本試験では 19 名から同意を取得し、ロナセン錠服薬期に入った 18 名のうち 16 名がロナセンテープ貼付期に移行し、14 名が貼付を完了した。ロナセンテープを貼付し PET スキャンを実施した被験者のうち、40 mg/日の 3 名中 2 名、60 mg/日の 3 名中 2 名、80 mg/日の 3 名中 3 名は、線条体ドパミン D_2 受容体占有率が 60%を超えた。一方、80 mg/日までの貼付量で、占有率が 80%を超えた被験者はいなかった。ロナセンテープ 40 mg/日貼付時の占有率（平均値、以下同様）は、1 回目 60.27%及び 2 回目 62.10%で、ロナセン錠 8 mg/日投与時の 1 回目（トラフ）及び 2 回目（ピーク）の各占有率（52.86%及び 65.50%）の範囲内であった。また、ロナセンテープ 80 mg/日貼付時の占有率は、ロナセン錠 16 mg/日服薬時の 1 回目（トラフ）及び 2 回目（ピーク）の各占有率の範囲内であった。PANSS 合計スコア及び CGI-S スコアは、治験期間中ほとんど変動しなかった。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　被験者の内訳

(1) 20 試験

二重盲検治療期

被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示した。本治験では 675 名から同意を取得し、観察期に入った 606 名のうち 580 名がランダム化され、プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順にそれぞれ 190 名、196 名、194 名が割り当てられた。観察期に入る前に中止した被験者 69 名の中止理由で多かったのは、組み入れ基準に抵触（35 名）、次いで同意撤回（25 名）であった。観察期に入った後にランダム化されなかった被験者 26 名の中止理由で多かったのは、同意撤回（10 名）、ランダム化時の組み入れ基準に抵触（9 名）であった。

ランダム化された 580 名（100%）全てが治験薬の貼付を開始し、448 名（77.2%）が二重盲検治療期の治験薬貼付を完了した。貼付開始被験者はプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順に 190 名、196 名、194 名で、そのうち二重盲検治療期の治験薬貼付を完了したのは 138 名（群ごとの貼付開始被験者を 100%として 72.6%、以下同様）、149 名（76.0%）、161 名（83.0%）で、二重盲検治療期の完了割合はプラセボ群に比べ 40 mg 群、80 mg 群が高かった。

二重盲検治療期に中止した被験者はプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順にそれぞれ 52 名（27.4%）、47 名（24.0%）、33 名（17.0%）で、中止理由で多かったのは有害事象［計 46 名（17 名、17 名、12 名）］、同意撤回［計 45 名（17 名、17 名、11 名）］、効果不十分［計 34 名（18 名、8 名、8 名）］であった。

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳（20 試験：二重盲検治療期）

全被験者

	PLCB n (%)	40MG n (%)	80MG n (%)	Active n (%)	Overall n (%)
Subjects informed consent obtained					675
Subjects not enrolled in the wash-out phase					69
Subjects enrolled in the wash-out phase					606
Subjects randomized	190 (100.0)	196 (100.0)	194 (100.0)	390 (100.0)	580 (100.0)
Subjects not treated in the double-blind treatment phase	0	0	0	0	0

	PLCB n (%)	40MG n (%)	80MG n (%)	Active n (%)	Overall n (%)
Subjects treated in the double-blind treatment phase	190 (100.0)	196 (100.0)	194 (100.0)	390 (100.0)	580 (100.0)
Subjects completed the double-blind treatment phase	138 (72.6)	149 (76.0)	161 (83.0)	310 (79.5)	448 (77.2)
Subjects discontinued from the double-blind treatment phase	52 (27.4)	47 (24.0)	33 (17.0)	80 (20.5)	132 (22.8)
ADVERSE EVENT	17 (8.9)	17 (8.7)	12 (6.2)	29 (7.4)	46 (7.9)
LACK OF EFFICACY	18 (9.5)	8 (4.1)	8 (4.1)	16 (4.1)	34 (5.9)
LOST TO FOLLOW-UP	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.3)
PREGNANCY	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	17 (8.9)	17 (8.7)	11 (5.7)	28 (7.2)	45 (7.8)
PROTOCOL VIOLATION	0	3 (1.5)	0	3 (0.8)	3 (0.5)
OTHER	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)

The denominator of percentages is the number of randomized subjects.

非盲検治療期（非盲検治療期 24 週時の解析）

非盲検治療期 24 週時の被験者の内訳を表 2.7.3.3-2 に示した。二重盲検治療期を完了したプラセボ群（プラセボ-FLEX 群）138 名、40 mg 群（40 mg-FLEX 群）149 名、80 mg 群（80 mg-FLEX 群）161 名のうち、131 名、143 名、157 名、計 431 名が非盲検治療期の貼付を開始した。非盲検治療期 24 週の時点で 290 名が貼付継続中で、非盲検治療期中の中止は 141 名であった。主な中止理由は同意の撤回 63 名、有害事象 37 名であった。

表 2.7.3.3-2　被験者の内訳（20 試験：ロナセンテープ貼付期　Open 24 週）

All Patients

	PLCB-to-FLEX DOSE n (%)	40MG-to-FLEX DOSE n (%)	80MG-to-FLEX DOSE n (%)	Active-to-FLEX DOSE n (%)	Overall-to-FLEX DOSE n (%)
Subjects completed the double-blind treatment phase	138	149	161	310	448
Subjects not treated in the open-label treatment phase	7	6	4	10	17
LACK OF EFFICACY	0	1	0	1	1
WITHDRAWAL BY SUBJECT	6	4	4	8	14
FAILURE TO ENTRY CRITERIA	1	1	0	1	2
Subjects treated in the open-label treatment phase	131 (100.0)	143 (100.0)	157 (100.0)	300 (100.0)	431 (100.0)

	PLCB-to-FLEX DOSE n (%)	40MG-to-FLEX DOSE n (%)	80MG-to-FLEX DOSE n (%)	Active-to-FLEX DOSE n (%)	Overall-to-FLEX DOSE n (%)
Ongoing	86 (65.6)	91 (63.6)	113 (72.0)	204 (68.0)	290 (67.3)
Subjects completed the open-label treatment phase	0	0	0	0	0
Subjects discontinued from the open-label treatment phase	45 (34.4)	52 (36.4)	44 (28.0)	96 (32.0)	141 (32.7)
ADVERSE EVENT	13 (9.9)	10 (7.0)	14 (8.9)	24 (8.0)	37 (8.6)
LACK OF EFFICACY	6 (4.6)	2 (1.4)	4 (2.5)	6 (2.0)	12 (2.8)
LOST TO FOLLOW-UP	4 (3.1)	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)	7 (1.6)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	17 (13.0)	28 (19.6)	18 (11.5)	46 (15.3)	63 (14.6)
NON-COMPLIANCE WITH STUDY DRUG	2 (1.5)	5 (3.5)	1 (0.6)	6 (2.0)	8 (1.9)
OTHER	3 (2.3)	6 (4.2)	5 (3.2)	11 (3.7)	14 (3.2)

The denominator of percentages is the number of subjects who apply DSP-5423P at least once in the open-label treatment phase. The data cut-off at Open-Week 24 was used.

非盲検治療期（非盲検治療期 52 週時の解析）

非盲検治療期 52 週時の被験者の内訳を表 2.7.3.3-3 に示した。非盲検治療期を完了した被験者はプラセボ-FLEX 群 81 名、40 mg-FLEX 群 87 名、80 mg-FLEX 群 104 名、計 272 名で、非盲検治療期中の中止は 159 名であった。主な中止理由は同意の撤回 68 名、有害事象 43 名であった。

表 2.7.3.3-3　被験者の内訳（20 試験：ロナセンテープ貼付期　Open 52 週）

All Patients

	PLCB-to-FLEX DOSE n (%)	40MG-to-FLEX DOSE n (%)	80MG-to-FLEX DOSE n (%)	Active-to-FLEX DOSE n (%)	Overall-to-FLEX DOSE n (%)
Subjects completed the double-blind treatment phase	138	149	161	310	448
Subjects not treated in the open-label treatment phase	7	6	4	10	17
LACK OF EFFICACY	0	1	0	1	1
WITHDRAWAL BY SUBJECT	6	4	4	8	14
FAILURE TO ENTRY CRITERIA	1	1	0	1	2
Subjects treated in the open-label treatment phase	131 (100.0)	143 (100.0)	157 (100.0)	300 (100.0)	431 (100.0)
Subjects completed the open-label treatment phase	81 (61.8)	87 (60.8)	104 (66.2)	191 (63.7)	272 (63.1)

	PLCB-to-FLEX DOSE n (%)	40MG-to-FLEX DOSE n (%)	80MG-to-FLEX DOSE n (%)	Active-to-FLEX DOSE n (%)	Overall-to-FLEX DOSE n (%)
Subjects discontinued from the open-label treatment phase	50 (38.2)	56 (39.2)	53 (33.8)	109 (36.3)	159 (36.9)
ADVERSE EVENT	15 (11.5)	12 (8.4)	16 (10.2)	28 (9.3)	43 (10.0)
LACK OF EFFICACY	8 (6.1)	3 (2.1)	7 (4.5)	10 (3.3)	18 (4.2)
LOST TO FOLLOW-UP	4 (3.1)	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)	7 (1.6)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	18 (13.7)	29 (20.3)	21 (13.4)	50 (16.7)	68 (15.8)
NON-COMPLIANCE WITH STUDY DRUG	2 (1.5)	5 (3.5)	1 (0.6)	6 (2.0)	8 (1.9)
OTHER	3 (2.3)	6 (4.2)	6 (3.8)	12 (4.0)	15 (3.5)

The denominator of percentages is the number of subjects who apply DSP-5423P at least once in the open-label treatment phase. The final data at Open-Week 52 was used.

(2) 40 試験

被験者の内訳を表 2.7.3.3-4 に示した。コホート 1 では 117 名から同意を取得、108 名がロナセン錠の投与を開始し、97 名がロナセンテープの貼付を開始した。このうち 57 名（58.8%）が治験を完了した。ロナセンテープ貼付期に中止したのは 40 名（41.2%）であった。中止理由は有害事象が最も多く 18 名（18.6%）で、次に同意撤回が多く 13 名（13.4%）であった。コホート 2 では 106 名から同意を取得し、103 名がロナセンテープの貼付を開始した。このうち 59 名（57.3%）が治験を完了した。ロナセンテープ貼付期に中止したのは 44 名（42.7%）で、中止理由は同意撤回が最も多く 21 名（20.4%）で、次に有害事象で 12 名（11.7%）であった。

表 2.7.3.3-4　被験者の内訳（40 試験）

全被験者

	Cohort 1 (N = 117) n (%)	Cohort 2 (N = 106) n (%)	Screen Failure
Subjects informed consent obtained	117	106	10
Subjects not treated in DSP-5423 (tablet) treatment phase	9	-	
SCREEN FAILURE	9	-	
Subjects treated in DSP-5423 (tablet) treatment phase	108	-	
Subjects not treated in DSP-5423P treatment phase	11	3	
ADVERSE EVENT	1	0	
LACK OF EFFICACY	1	0	
WITHDRAWAL BY SUBJECT	6	0	
NON-COMPLIANCE WITH STUDY DRUG	2	0	
OTHER	1	0	
SCREEN FAILURE	0	3	
Subjects treated in DSP-5423P treatment phase	97 (100.0)	103 (100.0)	

	Cohort 1 (N = 117) n (%)	Cohort 2 (N = 106) n (%)	Screen Failure
Subjects completed DSP-5423P treatment phase	57 (58.8)	59 (57.3)	
Subjects discontinued DSP-5423P treatment phase	40 (41.2)	44 (42.7)	
ADVERSE EVENT	18 (18.6)	12 (11.7)	
LACK OF EFFICACY	4 (4.1)	5 (4.9)	
PREGNANCY	1 (1.0)	0	
WITHDRAWAL BY SUBJECT	13 (13.4)	21 (20.4)	
NON-COMPLIANCE WITH STUDY DRUG	2 (2.1)	3 (2.9)	
OTHER	2 (2.1)	3 (2.9)	

The denominator of percentage is the number of subjects treated with DSP-5423P.

2.7.3.3.1.2　解析対象集団

(1) 20 試験

二重盲検治療期

二重盲検治療期の解析対象集団を表 2.7.3.3-5 に示した。ランダム化されプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順に割り当てられたそれぞれ 190 名、196 名、194 名のうち、二重盲検治療期の治験薬貼付後の PANSS 合計スコアをもたない 3 名が有効性の主要な解析対象集団 mITT population から除外され、mITT population はそれぞれ 189 名、196 名、192 名となった。mITT population から除外された 3 名に加え 38 名（計 41 名）が PP population から除外され、PP population はそれぞれ 177 名、181 名、181 名となった。

表 2.7.3.3-5　解析対象集団（20 試験：二重盲検治療期）

Randomized Subjects

	PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)	Overall (N = 580) n (%)
mITT population	189 (99.5)	196 (100.0)	192 (99.0)	388 (99.5)	577 (99.5)
PP population	177 (93.2)	181 (92.3)	181 (93.3)	362 (92.8)	539 (92.9)
Safety population	190 (100.0)	196 (100.0)	194 (100.0)	390 (100.0)	580 (100.0)
PK population	0	194 (99.0)	193 (99.5)	387 (99.2)	387 (66.7)

mITT, modified intention-to-treat; PP, per-protocol; PK, pharmacokinetics. PK population denotes the one in Double-Blind Treatment Phase. The denominator of percentages is the number of randomized subjects.

非盲検治療期（非盲検治療期 24 週時の解析）

非盲検治療期 24 週時の解析対象集団を表 2.7.3.3-6 に示した。二重盲検治療期に治験薬貼付を開始した 580 名（Overall-to-FLEX_DOSE の N）のうち、非盲検治療期にロナセンテープを 1 回以上貼付した Open-label population は 431 名、二重盲検治療期を含む治験期間中にロナセンテープを 1 回以上貼付した DSP-5423P dosed population は、非盲検治療期 24 週時の解析ではそれぞれ二重盲検治療期のプラセボ群（プラセボ-FLEX 群）、40 mg 群（40 mg-FLEX 群）、80 mg 群（80 mg-FLEX 群）の順に 131 名、196 名、194 名、合計 521

名であった。

表 2.7.3.3-6　解析対象集団（20 試験：ロナセンテープ貼付期　Open 24 週）

All Randomized subjects

	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 190) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 580) n (%)
Open-label population	131 (68.9)	143 (73.0)	157 (80.9)	300 (76.9)	431 (74.3)
DSP-5423P dosed population	131 (68.9)	196 (100.0)	194 (100.0)	390 (100.0)	521 (89.8)
PK population	34 (17.9)	142 (72.4)	157 (80.9)	299 (76.7)	333 (57.4)

PK, pharmacokinetics. PK population denotes the one in Open-Label Treatment Phase. The denominator of the percentage is the number of subjects treated at least once in the open-label treatment phase. The data cut-off at Open-Week 24 was used.

非盲検治療期（非盲検治療期 52 週時の解析）

非盲検治療期 52 週時の解析対象集団を表 2.7.3.3-7 に示した。ランダム化された 580 名のうち、非盲検治療期に DSP-5423P の貼付を受けた Open-label population は 431 名、二重盲検期を含む治験期間中に DSP-5423P を 1 回以上貼付した DSP-5423P dosed population は 521 名、薬物動態の評価解析対象である PK population（DSP-5423P treatment phase）は 502 名であった。

表 2.7.3.3-7　解析対象集団（20 試験：ロナセンテープ貼付期　Open 52 週）

All Randomized subjects

	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 190) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 580) n (%)
Open-label population	131 (68.9)	143 (73.0)	157 (80.9)	300 (76.9)	431 (74.3)
DSP-5423P dosed population	131 (68.9)	196 (100.0)	194 (100.0)	390 (100.0)	521 (89.8)
PK population	118 (62.1)	191 (97.4)	193 (99.5)	384 (98.5)	502 (86.6)

PK, pharmacokinetics. PK population denotes the one in DSP-5423P Treatment Phase. The denominator of the percentage is the number of subjects treated at least once in the open-label treatment phase. The final data at Open-Week 52 was used.

(2) 40 試験

40 試験の解析対象集団を表 2.7.3.3-8 に示した。有効性及び安全性の解析対象である安全性解析対象集団は、ロナセンテープを 1 回以上貼付した 200 名（コホート 1；97 名、コホート 2；103 名）となった。

表 2.7.3.3-8　解析対象集団（40 試験）

ロナセンテープ貼付被験者

	Cohort 1 (N = 97) n (%)	Cohort 2 (N = 103) n (%)	Overall (N = 200) n (%)
Safety population	97 (100.0)	103 (100.0)	200 (100.0)
PK population	96 (99.0)	103 (100.0)	199 (99.5)

PK, pharmacokinetics. The denominator of percentage is the number of subjects treated with DSP-5423P.

2.7.3.3.1.3　人口統計学的特性及び疾患データ

(1) 20 試験

二重盲検治療期

mITT population の人口統計学的特性及びその他ベースラインの特性を表 2.7.3.3-9 に、疾患データを表 2.7.3.3-10 に、実施国別の人口統計学的特性及びその他ベースラインの特性を表 2.7.3.6-1 に、実施国別の疾患データを表 2.7.3.6-2 に示した。

mITT population のプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群（以下、同順）で、男性の割合は 59.8%、59.2%、59.4%、年齢［Mean（Min–Max）］は 41.5（18–80）歳、40.7（18–79）歳、40.7（18–81）歳、65 歳以上の割合は 6.9%、5.6%、6.3%と群間で大きな違いはなかった。被験者の大多数はアジア人でその割合はプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群（以下、同順）で 85.2%、85.2%、85.9%であった。また、同意取得時の入院患者/外来患者の割合は、いずれの群も 95%以上が入院患者でそのほとんどが 3 ヵ月以内の入院であった。

ベースライン PANSS 合計スコア［Mean（SD）］はプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群（以下、同順）で 99.5（13.84）、101.6（15.55）、101.5（14.76）、罹病期間（Mean）はいずれも約 14 年と、群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.3.3-9　人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性
（20 試験：二重盲検治療期）

mITT Population

	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)	Active (N = 388)	Overall (N = 577)
Sex, n (%)					
n	189	196	192	388	577
Male	113 (59.8)	116 (59.2)	114 (59.4)	230 (59.3)	343 (59.4)
Female	76 (40.2)	80 (40.8)	78 (40.6)	158 (40.7)	234 (40.6)
Age (years)					
n	189	196	192	388	577
Mean (SD)	41.5 (13.67)	40.7 (13.34)	40.7 (14.35)	40.7 (13.83)	41.0 (13.77)
Median	40.0	40.0	38.0	39.0	39.0
Min, Max	18, 80	18, 79	18, 81	18, 81	18, 81
Age (years), n (%)					

	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)	Active (N = 388)	Overall (N = 577)
n	189	196	192	388	577
<65	176 (93.1)	185 (94.4)	180 (93.8)	365 (94.1)	541 (93.8)
>=65	13 (6.9)	11 (5.6)	12 (6.3)	23 (5.9)	36 (6.2)
Race, n (%)					
n	189	196	192	388	577
Asian	161 (85.2)	167 (85.2)	165 (85.9)	332 (85.6)	493 (85.4)
White	28 (14.8)	29 (14.8)	27 (14.1)	56 (14.4)	84 (14.6)
Ethnicity, n (%)					
n	189	196	192	388	577
Not Hispanic or Latino	189 (100.0)	196 (100.0)	192 (100.0)	388 (100.0)	577 (100.0)
Country, n (%)					
n	189	196	192	388	577
Japan	51 (27.0)	55 (28.1)	56 (29.2)	111 (28.6)	162 (28.1)
China	9 (4.8)	9 (4.6)	10 (5.2)	19 (4.9)	28 (4.9)
Korea	7 (3.7)	7 (3.6)	7 (3.6)	14 (3.6)	21 (3.6)
Malaysia	55 (29.1)	58 (29.6)	53 (27.6)	111 (28.6)	166 (28.8)
Philippines	25 (13.2)	22 (11.2)	22 (11.5)	44 (11.3)	69 (12.0)
Russia	14 (7.4)	13 (6.6)	12 (6.3)	25 (6.4)	39 (6.8)
Taiwan	14 (7.4)	15 (7.7)	17 (8.9)	32 (8.2)	46 (8.0)
Ukraine	14 (7.4)	17 (8.7)	15 (7.8)	32 (8.2)	46 (8.0)
Height (cm)					
n	189	196	192	388	577
Mean (SD)	163.74 (10.275)	163.55 (9.455)	163.47 (9.552)	163.51 (9.491)	163.59 (9.746)
Median	163.80	164.00	164.15	164.00	164.00
Min, Max	132.0, 200.0	125.0, 185.0	130.5, 183.0	125.0, 185.0	125.0, 200.0
Weight (kg)					
n	189	196	192	388	577
Mean (SD)	64.85 (16.460)	63.09 (14.656)	62.69 (14.480)	62.89 (14.552)	63.53 (15.216)
Median	62.10	59.85	60.65	60.00	60.50
Min, Max	33.9, 149.8	35.8, 118.0	27.9, 118.7	27.9, 118.7	27.9, 149.8
BMI (kg/m^2)					
n	189	196	192	388	577
Mean (SD)	24.08 (5.083)	23.56 (5.036)	23.38 (4.786)	23.47 (4.908)	23.67 (4.970)
Median	23.04	22.60	22.51	22.54	22.79
Min, Max	15.3, 44.2	14.5, 46.8	13.6, 45.8	13.6, 46.8	13.6, 46.8

	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)	Active (N = 388)	Overall (N = 577)
Any concomitant diseases, n (%)					
n	189	196	192	388	577
Yes	109 (57.7)	112 (57.1)	110 (57.3)	222 (57.2)	331 (57.4)
No	80 (42.3)	84 (42.9)	82 (42.7)	166 (42.8)	246 (42.6)
Hospitalization status at informed consent, n (%)					
n	189	196	192	388	577
Inpatient	183 (96.8)	188 (95.9)	187 (97.4)	375 (96.6)	558 (96.7)
Within 3 months (90 days)	171 (90.5)	168 (85.7)	172 (89.6)	340 (87.6)	511 (88.6)
Over 3 months	11 (5.8)	20 (10.2)	15 (7.8)	35 (9.0)	46 (8.0)
Unknown	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
Outpatient	6 (3.2)	8 (4.1)	5 (2.6)	13 (3.4)	19 (3.3)

The denominator of percentages is the number of subjects in analysis population.

表 2.7.3.3-10　疾患データ（20 試験：二重盲検治療期）

mITT Population

	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)	Active (N = 388)	Overall (N = 577)
Number of episodes of schizophrenia					
n	183	178	182	360	543
Mean (SD)	3.7 (1.37)	3.7 (1.33)	3.8 (1.38)	3.7 (1.35)	3.7 (1.36)
Median	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Min, Max	1, 5	1, 5	1, 5	1, 5	1, 5
Number of episodes of schizophrenia, n (%)					
n	189	196	192	388	577
1	8 (4.2)	8 (4.1)	10 (5.2)	18 (4.6)	26 (4.5)
2	43 (22.8)	38 (19.4)	37 (19.3)	75 (19.3)	118 (20.5)
3	32 (16.9)	35 (17.9)	23 (12.0)	58 (14.9)	90 (15.6)
4	16 (8.5)	23 (11.7)	22 (11.5)	45 (11.6)	61 (10.6)
5 or more	84 (44.4)	74 (37.8)	90 (46.9)	164 (42.3)	248 (43.0)
Unknown	6 (3.2)	18 (9.2)	10 (5.2)	28 (7.2)	34 (5.9)
Age at the first onset of schizophrenia (years)					
n	187	192	189	381	568
Mean (SD)	27.6 (10.13)	26.8 (9.49)	26.6 (9.63)	26.7 (9.55)	27.0 (9.74)
Median	26.0	24.0	24.0	24.0	25.0
Min, Max	6, 73	8, 67	8, 60	8, 67	6, 73

	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)	Active (N = 388)	Overall (N = 577)
Age at the first onset of schizophrenia (years), n (%)					
n	189	196	192	388	577
19 or less	38 (20.1)	38 (19.4)	40 (20.8)	78 (20.1)	116 (20.1)
20 to 29	85 (45.0)	94 (48.0)	96 (50.0)	190 (49.0)	275 (47.7)
30 to 39	42 (22.2)	41 (20.9)	33 (17.2)	74 (19.1)	116 (20.1)
40 to 49	16 (8.5)	13 (6.6)	13 (6.8)	26 (6.7)	42 (7.3)
50 or more	6 (3.2)	6 (3.1)	7 (3.6)	13 (3.4)	19 (3.3)
Unknown	2 (1.1)	4 (2.0)	3 (1.6)	7 (1.8)	9 (1.6)
Duration of illness (years)					
n	187	192	189	381	568
Mean (SD)	13.93 (11.887)	13.79 (11.196)	13.86 (12.234)	13.83 (11.707)	13.86 (11.756)
Median	10.63	11.05	9.78	10.67	10.66
Min, Max	0.1, 47.8	0.0, 55.2	0.0, 50.6	0.0, 55.2	0.0, 55.2
Duration of illness (years), n (%)					
n	189	196	192	388	577
<1	15 (7.9)	11 (5.6)	11 (5.7)	22 (5.7)	37 (6.4)
>=1 to <5	32 (16.9)	38 (19.4)	44 (22.9)	82 (21.1)	114 (19.8)
>=5 to <10	39 (20.6)	38 (19.4)	40 (20.8)	78 (20.1)	117 (20.3)
>=10 to <20	53 (28.0)	57 (29.1)	45 (23.4)	102 (26.3)	155 (26.9)
>=20 to <30	27 (14.3)	31 (15.8)	30 (15.6)	61 (15.7)	88 (15.3)
>=30	21 (11.1)	17 (8.7)	19 (9.9)	36 (9.3)	57 (9.9)
Unknown	2 (1.1)	4 (2.0)	3 (1.6)	7 (1.8)	9 (1.6)
Duration of current episode (months)					
n	189	196	192	388	577
Mean (SD)	2.91 (22.107)	3.71 (25.866)	3.86 (32.269)	3.79 (29.173)	3.50 (27.046)
Median	1.18	1.10	1.17	1.13	1.15
Min, Max	0.1, 304.8	0.0, 348.9	0.2, 447.0	0.0, 447.0	0.0, 447.0
Baseline PANSS total score					
n	189	196	192	388	577
Mean (SD)	99.5 (13.84)	101.6 (15.55)	101.5 (14.76)	101.6 (15.15)	100.9 (14.75)
Median	96.0	99.0	99.0	99.0	98.0
Min, Max	80, 147	80, 157	80, 168	80, 168	80, 168
PANSS composite subscale at baseline, n (%)					
n	189	196	192	388	577
Positive subscale score>Negative subscale score	95 (50.3)	104 (53.1)	85 (44.3)	189 (48.7)	284 (49.2)

	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)	Active (N = 388)	Overall (N = 577)
Positive subscale score=Negative subscale score	11 (5.8)	11 (5.6)	11 (5.7)	22 (5.7)	33 (5.7)
Positive subscale score<Negative subscale score	83 (43.9)	81 (41.3)	96 (50.0)	177 (45.6)	260 (45.1)
Baseline PANSS total score, n (%)					
n	189	196	192	388	577
<100	108 (57.1)	105 (53.6)	98 (51.0)	203 (52.3)	311 (53.9)
>=100 to <120	65 (34.4)	63 (32.1)	74 (38.5)	137 (35.3)	202 (35.0)
>=120	16 (8.5)	28 (14.3)	20 (10.4)	48 (12.4)	64 (11.1)
Baseline CGI-S score					
n	189	196	192	388	577
Mean (SD)	4.78 (0.722)	4.84 (0.780)	4.92 (0.737)	4.88 (0.760)	4.85 (0.748)
Median	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Min, Max	4, 7	3, 7	3, 7	3, 7	3, 7
Baseline CGI-S score, n (%)					
n	189	196	192	388	577
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	3 (0.5)
4	73 (38.6)	70 (35.7)	54 (28.1)	124 (32.0)	197 (34.1)
5	85 (45.0)	84 (42.9)	99 (51.6)	183 (47.2)	268 (46.4)
6	30 (15.9)	38 (19.4)	35 (18.2)	73 (18.8)	103 (17.9)
7	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.6)	5 (1.3)	6 (1.0)
Baseline DIEPSS total score (excluding overall severity)					
n	189	196	192	388	577
Mean (SD)	0.9 (2.23)	0.8 (2.25)	1.0 (2.42)	0.9 (2.34)	0.9 (2.30)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 16	0, 14	0, 14	0, 14	0, 16

The denominator of percentages is the number of subjects in analysis population. Duration of illness is years from the initial episode of schizophrenia to the informed consent. Duration of current episode is months from the onset of current episode to the informed consent. In regard to 'Number of episodes of schizophrenia', a category '5 or more' is set to 5 for descriptive purpose.

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期）

非盲検治療期 52 週時点での DSP-5423P dosed population の人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性を表 2.7.3.3-11、疾患データを表 2.7.3.3-12 に、実施国別の人口統計学的特性及び他のベースラインの特性を表 2.7.3.6-25 に、実施国別の疾患データを表 2.7.3.6-26 に示した。

DSP-5423P dosed population 521 名のうち、男性の割合は 60.7%、年齢 [Mean (Min–Max)] は 40.9（18–81）歳、65 歳以上の割合は 6.0%であった。

ベースライン PANSS 合計スコア [Mean (SD)] は 101.1（14.77）で、プラセボ-FLEX 群、40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群では 99.6（13.67）、101.6（15.55）、101.5（14.69）と、治験薬投与前の PANSS 合計スコアに二重盲検治療期の群による違いはなかった。罹病期間（Mean）は約 14 年であった。

表 2.7.3.3-11　人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性
（20 試験：ロナセンテープ貼付期　Open 52 週）

DSP-5423P Dosed Population

	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)
Sex, n (%)					
n	131	196	194	390	521
Male	85 (64.9)	116 (59.2)	115 (59.3)	231 (59.2)	316 (60.7)
Female	46 (35.1)	80 (40.8)	79 (40.7)	159 (40.8)	205 (39.3)
Age (years)					
n	131	196	194	390	521
Mean (SD)	41.7 (13.10)	40.7 (13.34)	40.6 (14.31)	40.6 (13.81)	40.9 (13.63)
Median	41.0	40.0	38.0	39.0	39.0
Min, Max	18, 73	18, 79	18, 81	18, 81	18, 81
Age (years), n (%)					
n	131	196	194	390	521
<65	123 (93.9)	185 (94.4)	182 (93.8)	367 (94.1)	490 (94.0)
>=65	8 (6.1)	11 (5.6)	12 (6.2)	23 (5.9)	31 (6.0)
Race, n (%)					
n	131	196	194	390	521
Asian	108 (82.4)	167 (85.2)	167 (86.1)	334 (85.6)	442 (84.8)
White	23 (17.6)	29 (14.8)	27 (13.9)	56 (14.4)	79 (15.2)
Ethnicity, n (%)					
n	131	196	194	390	521
Not Hispanic or Latino	131 (100.0)	196 (100.0)	194 (100.0)	390 (100.0)	521 (100.0)
Country, n (%)					
n	131	196	194	390	521
Japan	27 (20.6)	55 (28.1)	57 (29.4)	112 (28.7)	139 (26.7)
China	8 (6.1)	9 (4.6)	10 (5.2)	19 (4.9)	27 (5.2)
Korea	3 (2.3)	7 (3.6)	7 (3.6)	14 (3.6)	17 (3.3)

	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)
Malaysia	43 (32.8)	58 (29.6)	54 (27.8)	112 (28.7)	155 (29.8)
Philippines	22 (16.8)	22 (11.2)	22 (11.3)	44 (11.3)	66 (12.7)
Russia	10 (7.6)	13 (6.6)	12 (6.2)	25 (6.4)	35 (6.7)
Taiwan	5 (3.8)	15 (7.7)	17 (8.8)	32 (8.2)	37 (7.1)
Ukraine	13 (9.9)	17 (8.7)	15 (7.7)	32 (8.2)	45 (8.6)
Height (cm)					
n	131	196	194	390	521
Mean (SD)	164.35 (10.312)	163.55 (9.455)	163.43 (9.555)	163.49 (9.492)	163.70 (9.702)
Median	164.00	164.00	164.15	164.00	164.00
Min, Max	137.0, 200.0	125.0, 185.0	130.5, 183.0	125.0, 185.0	125.0, 200.0
Weight (kg)					
n	131	196	194	390	521
Mean (SD)	66.06 (17.065)	63.09 (14.656)	62.69 (14.547)	62.89 (14.585)	63.69 (15.291)
Median	62.70	59.85	60.65	60.00	60.80
Min, Max	39.6, 149.8	35.8, 118.0	27.9, 118.7	27.9, 118.7	27.9, 149.8
BMI (kg/m^2)					
n	131	196	194	390	521
Mean (SD)	24.36 (5.248)	23.56 (5.036)	23.39 (4.792)	23.48 (4.911)	23.70 (5.007)
Median	23.18	22.60	22.51	22.54	22.77
Min, Max	16.9, 44.2	14.5, 46.8	13.6, 45.8	13.6, 46.8	13.6, 46.8
Any concomitant diseases, n (%)					
n	131	196	194	390	521
Yes	66 (50.4)	112 (57.1)	112 (57.7)	224 (57.4)	290 (55.7)
No	65 (49.6)	84 (42.9)	82 (42.3)	166 (42.6)	231 (44.3)
Hospitalization status at informed consent, n (%)					
n	131	196	194	390	521
Inpatient	127 (96.9)	188 (95.9)	189 (97.4)	377 (96.7)	504 (96.7)
Within 3 months (90 days)	118 (90.1)	168 (85.7)	174 (89.7)	342 (87.7)	460 (88.3)
Over 3 months	8 (6.1)	20 (10.2)	15 (7.7)	35 (9.0)	43 (8.3)
Unknown	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Outpatient	4 (3.1)	8 (4.1)	5 (2.6)	13 (3.3)	17 (3.3)

The denominator of percentages is the number of subjects in analysis population. The final data at Open-Week 52 was used.

表 2.7.3.3-12　疾患データ（20 試験：ロナセンテープ貼付期　Open 52 週）

DSP-5423P Dosed Population

	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)
Number of episodes of schizophrenia					
n	128	178	184	362	490
Mean (SD)	3.7 (1.36)	3.7 (1.33)	3.8 (1.37)	3.7 (1.35)	3.7 (1.35)
Median	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Min, Max	1, 5	1, 5	1, 5	1, 5	1, 5
Number of episodes of schizophrenia, n (%)					
n	131	196	194	390	521
1	6 (4.6)	8 (4.1)	10 (5.2)	18 (4.6)	24 (4.6)
2	27 (20.6)	38 (19.4)	37 (19.1)	75 (19.2)	102 (19.6)
3	23 (17.6)	35 (17.9)	24 (12.4)	59 (15.1)	82 (15.7)
4	12 (9.2)	23 (11.7)	22 (11.3)	45 (11.5)	57 (10.9)
5 or more	60 (45.8)	74 (37.8)	91 (46.9)	165 (42.3)	225 (43.2)
Unknown	3 (2.3)	18 (9.2)	10 (5.2)	28 (7.2)	31 (6.0)
Age at the first onset of schizophrenia (years)					
n	129	192	191	383	512
Mean (SD)	26.9 (9.02)	26.8 (9.49)	26.5 (9.60)	26.7 (9.53)	26.7 (9.40)
Median	26.0	24.0	24.0	24.0	25.0
Min, Max	6, 58	8, 67	8, 60	8, 67	6, 67
Age at the first onset of schizophrenia (years), n (%)					
n	131	196	194	390	521
19 or less	25 (19.1)	38 (19.4)	40 (20.6)	78 (20.0)	103 (19.8)
20 to 29	58 (44.3)	94 (48.0)	97 (50.0)	191 (49.0)	249 (47.8)
30 to 39	35 (26.7)	41 (20.9)	34 (17.5)	75 (19.2)	110 (21.1)
40 to 49	10 (7.6)	13 (6.6)	13 (6.7)	26 (6.7)	36 (6.9)
50 or more	1 (0.8)	6 (3.1)	7 (3.6)	13 (3.3)	14 (2.7)
Unknown	2 (1.5)	4 (2.0)	3 (1.5)	7 (1.8)	9 (1.7)
Duration of illness (years)					
n	129	192	191	383	512
Mean (SD)	14.76 (12.287)	13.79 (11.196)	13.78 (12.197)	13.78 (11.691)	14.03 (11.839)
Median	11.35	11.05	9.71	10.66	10.80
Min, Max	0.1, 47.8	0.0, 55.2	0.0, 50.6	0.0, 55.2	0.0, 55.2

	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)
Duration of illness (years), n (%)					
n	131	196	194	390	521
<1	11 (8.4)	11 (5.6)	11 (5.7)	22 (5.6)	33 (6.3)
>=1 to <5	20 (15.3)	38 (19.4)	44 (22.7)	82 (21.0)	102 (19.6)
>=5 to <10	25 (19.1)	38 (19.4)	42 (21.6)	80 (20.5)	105 (20.2)
>=10 to <20	37 (28.2)	57 (29.1)	45 (23.2)	102 (26.2)	139 (26.7)
>=20 to <30	20 (15.3)	31 (15.8)	30 (15.5)	61 (15.6)	81 (15.5)
>=30	16 (12.2)	17 (8.7)	19 (9.8)	36 (9.2)	52 (10.0)
Unknown	2 (1.5)	4 (2.0)	3 (1.5)	7 (1.8)	9 (1.7)
Duration of current episode (months)					
n	131	196	194	390	521
Mean (SD)	3.69 (26.544)	3.71 (25.866)	3.84 (32.103)	3.77 (29.098)	3.75 (28.453)
Median	1.22	1.10	1.17	1.13	1.15
Min, Max	0.1, 304.8	0.0, 348.9	0.2, 447.0	0.0, 447.0	0.0, 447.0
Baseline PANSS total score					
n	131	196	194	390	521
Mean (SD)	99.6 (13.67)	101.6 (15.55)	101.5 (14.69)	101.6 (15.11)	101.1 (14.77)
Median	96.0	99.0	99.0	99.0	99.0
Min, Max	80, 141	80, 157	80, 168	80, 168	80, 168
PANSS composite subscale at baseline, n (%)					
n	131	196	194	390	521
Positive subscale score>Negative subscale score	64 (48.9)	104 (53.1)	85 (43.8)	189 (48.5)	253 (48.6)
Positive subscale score=Negative subscale score	8 (6.1)	11 (5.6)	11 (5.7)	22 (5.6)	30 (5.8)
Positive subscale score<Negative subscale score	59 (45.0)	81 (41.3)	98 (50.5)	179 (45.9)	238 (45.7)
Baseline PANSS total score, n (%)					
n	131	196	194	390	521
<100	73 (55.7)	105 (53.6)	99 (51.0)	204 (52.3)	277 (53.2)
>=100 to <120	48 (36.6)	63 (32.1)	75 (38.7)	138 (35.4)	186 (35.7)
>=120	10 (7.6)	28 (14.3)	20 (10.3)	48 (12.3)	58 (11.1)

	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)
Baseline CGI-S score					
n	131	196	194	390	521
Mean (SD)	4.79 (0.713)	4.84 (0.780)	4.92 (0.734)	4.88 (0.758)	4.86 (0.747)
Median	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Min, Max	4, 7	3, 7	3, 7	3, 7	3, 7
Baseline CGI-S score, n (%)					
n	131	196	194	390	521
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	3 (0.6)
4	49 (37.4)	70 (35.7)	54 (27.8)	124 (31.8)	173 (33.2)
5	62 (47.3)	84 (42.9)	101 (52.1)	185 (47.4)	247 (47.4)
6	19 (14.5)	38 (19.4)	35 (18.0)	73 (18.7)	92 (17.7)
7	1 (0.8)	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (1.3)	6 (1.2)
Baseline DIEPSS total score (excluding overall severity)					
n	131	196	193	389	520
Mean (SD)	1.0 (2.60)	0.8 (2.25)	1.0 (2.42)	0.9 (2.34)	0.9 (2.40)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 16	0, 14	0, 14	0, 14	0, 16

The denominator of percentages is the number of subjects in analysis population. Duration of illness is years from the initial episode of schizophrenia to the informed consent. Duration of current episode is months from the onset of current episode to the informed consent. In regard to 'Number of episodes of schizophrenia', a category '5 or more' is set to 5 for descriptive purpose. The final data at Open-Week 52 was used.

(2) 40 試験

安全性解析対象集団の人口統計学的データ及びその他のベースラインの特性を表 2.7.3.3-13 に、疾患データを表 2.7.3.3-14 に示した。

安全性解析対象集団のコホート 1、コホート 2 で男性の割合は 44.3%、46.6%で、年齢[Mean (Min–Max)] は 44.1 (20–80) 歳、43.6 (20–72) 歳であった。65 歳以上の割合はコホート 1、コホート 2 の順に 10.3%、8.7%、外来患者 (同意取得時) の割合は 91.8%、83.5%であり、いずれのコホートも大多数の被験者が 65 歳未満で、同意取得時には外来患者であった。

統合失調症のエピソード回数はコホート 1、コホート 2 の順 (以下同順) に 1.9 (1.43) 回 [Mean (SD)、以下同様)]、1.8 (1.32) 回、初発時年齢は 29.1 (12.60) 歳、27.8 (9.55) 歳であった。また、罹病期間は 10 年以上 20 年未満の被験者が一番多く、33.0%、30.1%、次いで 5 年以上 10 年未満の被験者は 24.7%、23.3%、1 年以上 5 年未満の被験者は 17.5%、12.6%、30 年以上の被験者は 12.4%、12.6%であった。

ベースライン PANSS 合計スコア［Mean（SD)］は、コホート 1 のロナセン錠投与前で 66.4（22.73)、コホート 2 のロナセンテープ貼付前で 67.5（21.34）であった。ベースライン PANSS 合計スコアが 59 以下の被験者が 41.2%、31.1%、60 以上 79 以下が 30.9%、40.8%、80 以上が 27.8%、28.2%であった。ベースライン CGI-S スコア［Mean（SD)］は、コホート 1 のロナセン錠投与前で 3.5（1.07)、コホート 2 のロナセンテープ貼付前で 3.4（1.11）であった。

表 2.7.3.3-13 人口統計学的データ及びその他のベースラインの特性（40 試験）

安全性解析対象集団

	Cohort 1 (N = 97)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 200)
Sex, n (%)			
n	97	103	200
Male	43 (44.3)	48 (46.6)	91 (45.5)
Female	54 (55.7)	55 (53.4)	109 (54.5)
Age (years)			
n	97	103	200
Mean (SD)	44.1 (14.43)	43.6 (12.63)	43.8 (13.50)
Median	43.0	43.0	43.0
Min, Max	20, 80	20, 72	20, 80
Age (years), n (%)			
n	97	103	200
<65	87 (89.7)	94 (91.3)	181 (90.5)
>=65	10 (10.3)	9 (8.7)	19 (9.5)
Race, n (%)			
n	97	103	200
Asian	97 (100.0)	103 (100.0)	200 (100.0)
Ethnicity, n (%)			
n	97	103	200
Not Hispanic or Latino	97 (100.0)	103 (100.0)	200 (100.0)
Height (cm)			
n	97	103	200
Mean (SD)	161.82 (9.611)	163.44 (8.071)	162.65 (8.867)
Median	162.00	163.50	162.75
Min, Max	142.5, 186.0	147.2, 185.4	142.5, 186.0
Weight (kg)			
n	97	103	200
Mean (SD)	65.22 (17.637)	66.28 (15.145)	65.77 (16.368)
Median	60.00	63.20	62.50
Min, Max	36.0, 111.6	33.6, 114.3	33.6, 114.3
BMI (kg/m^2)			
n	97	103	200
Mean (SD)	24.68 (5.429)	24.70 (4.857)	24.69 (5.129)

	Cohort 1 (N = 97)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 200)
Median	23.04	24.26	23.74
Min, Max	16.4, 40.7	13.3, 40.5	13.3, 40.7
Any concomitant disease, n (%)			
n	97	103	200
Yes	87 (89.7)	79 (76.7)	166 (83.0)
No	10 (10.3)	24 (23.3)	34 (17.0)
Inpatient at informed consent, n (%)			
n	97	103	200
Inpatient	8 (8.2)	17 (16.5)	25 (12.5)
Outpatient	89 (91.8)	86 (83.5)	175 (87.5)

Baseline values of weight and body mass index (BMI) are the last non-missing data captured in the scheduled visit before the dosing of any study medication.

表 2.7.3.3-14　疾患データ（40 試験）

安全性解析対象集団

	Cohort 1 (N = 97)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 200)
Number of episodes of schizophrenia			
n	86	95	181
Mean (SD)	1.9 (1.43)	1.8 (1.32)	1.8 (1.37)
Median	1.0	1.0	1.0
Min, Max	1, 5	1, 5	1, 5
Number of episodes of schizophrenia, n (%)			
n	97	103	200
1	56 (57.7)	61 (59.2)	117 (58.5)
2	9 (9.3)	14 (13.6)	23 (11.5)
3	7 (7.2)	6 (5.8)	13 (6.5)
4	3 (3.1)	5 (4.9)	8 (4.0)
5 or more	11 (11.3)	9 (8.7)	20 (10.0)
Unknown	11 (11.3)	8 (7.8)	19 (9.5)
Age at initial onset of schizophrenia (years)			
n	97	101	198
Mean (SD)	29.1 (12.60)	27.8 (9.55)	28.4 (11.15)
Median	26.0	27.0	26.5
Min, Max	10, 75	7, 66	7, 75
Age at initial onset of schizophrenia (years), n (%)			
n	97	103	200
19 or less	23 (23.7)	26 (25.2)	49 (24.5)
20 to 29	37 (38.1)	34 (33.0)	71 (35.5)
30 to 39	19 (19.6)	32 (31.1)	51 (25.5)
40 to 49	10 (10.3)	6 (5.8)	16 (8.0)
50 or more	8 (8.2)	3 (2.9)	11 (5.5)
Unknown	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Duration of illness (years)			
n	97	101	198

	Cohort 1 (N = 97)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 200)
Mean (SD)	14.9 (12.72)	15.8 (11.63)	15.4 (12.15)
Median	11.8	12.5	12.2
Min, Max	1, 51	1, 53	1, 53
Duration of illness (years), n (%)			
n	97	103	200
<1	3 (3.1)	2 (1.9)	5 (2.5)
>=1 to <5	17 (17.5)	13 (12.6)	30 (15.0)
>=5 to <10	24 (24.7)	24 (23.3)	48 (24.0)
>=10 to <20	32 (33.0)	31 (30.1)	63 (31.5)
>=20 to <30	9 (9.3)	18 (17.5)	27 (13.5)
>=30	12 (12.4)	13 (12.6)	25 (12.5)
Unknown	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Duration of current episode (months)			
n	95	102	197
Mean (SD)	104.7 (108.87)	104.1 (93.38)	104.4 (100.89)
Median	63.7	78.0	70.5
Min, Max	1, 566	2, 435	1, 566
PANSS composite subscale at baseline, n (%)			
n	97	103	200
Positive subscale score>Negative subscale score	24 (24.7)	22 (21.4)	46 (23.0)
Positive subscale score=Negative subscale score	8 (8.2)	11 (10.7)	19 (9.5)
Positive subscale score<Negative subscale score	65 (67.0)	70 (68.0)	135 (67.5)
Baseline PANSS total score			
n	97	103	200
Mean (SD)	66.4 (22.73)	67.5 (21.34)	67.0 (21.98)
Median	67.0	68.0	67.5
Min, Max	32, 128	30, 119	30, 128
Baseline PANSS total score, n (%)			
n	97	103	200
59 or less	40 (41.2)	32 (31.1)	72 (36.0)
60 to 79	30 (30.9)	42 (40.8)	72 (36.0)
80 or above	27 (27.8)	29 (28.2)	56 (28.0)
Baseline CGI-S score			
n	97	103	200
Mean (SD)	3.5 (1.07)	3.4 (1.11)	3.4 (1.09)
Median	3.0	3.0	3.0
Min, Max	1, 6	1, 6	1, 6
Baseline CGI-S score, n (%)			
n	97	103	200
1	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)
2	15 (15.5)	14 (13.6)	29 (14.5)
3	37 (38.1)	47 (45.6)	84 (42.0)
4	25 (25.8)	20 (19.4)	45 (22.5)
5	16 (16.5)	15 (14.6)	31 (15.5)
6	2 (2.1)	4 (3.9)	6 (3.0)

	Cohort 1 (N = 97)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 200)
7	0	0	0
Baseline DIEPSS total score (excluding overall severity)			
n	97	103	200
Mean (SD)	0.6 (1.55)	0.8 (1.56)	0.7 (1.55)
Median	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 8	0, 6	0, 8

Duration of illness is years from the initial episode of schizophrenia to the informed consent. Duration of current episode is months from the onset of current episode to the informed consent. Baseline values are the last non-missing data captured in the scheduled visit before the dosing of any study medication.

2.7.3.3.1.4　前治療薬の使用状況

前治療薬は、World Health Organization（WHO）Drug Dictionary, Version MAR 2014 で読み替え、薬剤分類（ATC level 3; Category for Medication）及び一般名（preferred term; Standardized Medication Name）を用いた。

(1) 20 試験

スクリーニング時点で使用して薬剤を前治療薬として集計した。調査時に薬剤カテゴリ（抗精神病薬、抗パーキンソン薬、向精神薬、睡眠剤）ごとに収集された前治療薬の使用状況を表 2.7.3.3-15 に示した。mITT population で何らかの前治療薬を使用していた被験者の割合はプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群（以下、同順）で 91.5%、92.9%、92.7%であった。そのうち抗精神病薬を使用していた割合は 85.7%、86.7%、85.9%、抗パーキンソン薬を使用していた割合は 25.4%、21.9%、22.9%であった。向精神薬を使用していた割合はそれぞれ 32.8%、38.3%、37.5%、睡眠剤を使用していた割合は 31.7%、34.7%、32.8%であった。

表 2.7.3.3-15　前治療薬の使用状況（20 試験）

mITT Population

WHO Drug ATC Level 3 (Pharmacological Subgroup) WHO Drug Preferred Base Name	PLCB (N = 189) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 192) n (%)	Active (N = 388) n (%)	Overall (N = 577) n (%)
Subjects with any prior medication	173 (91.5)	182 (92.9)	178 (92.7)	360 (92.8)	533 (92.4)
Subjects with antipsychotics	162 (85.7)	170 (86.7)	165 (85.9)	335 (86.3)	497 (86.1)
Subjects with antiparkinson drugs	48 (25.4)	43 (21.9)	44 (22.9)	87 (22.4)	135 (23.4)
Subjects with psychotropic drugs	62 (32.8)	75 (38.3)	72 (37.5)	147 (37.9)	209 (36.2)
Subjects with hypnotic drugs	60 (31.7)	68 (34.7)	63 (32.8)	131 (33.8)	191 (33.1)

Medications are coded by WHO Drug Dictionary version March 1, 2014. The denominator of percentages is the number of subjects in analysis population. Prior medications are defined as those taken prior to initial dose of study medication, ie, those medications with a start date before the date of initial application of study medication in the double-blind treatment phase. If a subject had more than one medication within a category, the subject is counted once in the category.

(2) 40 試験

コホート 1 ではロナセン錠投与開始日より前に使用した薬剤を、コホート 2 ではロナセンテープ貼付開始日より前に使用した薬剤を前治療薬として集計した。調査時に薬剤カテゴリ（抗精神病薬、抗パーキンソン薬、向精神薬、睡眠剤）ごとに収集された前治療薬の使用状況について表 2.7.3.3-16 に示した。

何らかの前治療薬を使用していた被験者の割合はコホート 1、コホート 2（以下同順）で 100.0%、99.0%で、そのうち抗精神病薬を使用していたのは 99.0%、98.1%で、そのうち約 6 割の被験者がブロナンセリンを使用していた（5.3.5.2.01 参照）。抗パーキンソン薬を使用していた割合は 30.9%、27.2%、向精神薬を使用していた割合は 33.0%、32.0%、睡眠剤を使用していた割合は 51.5%、55.3%であった。前治療薬の使用状況にコホート間で大きな違いはなかった。

表 2.7.3.3-16　前治療薬の使用状況（40 試験）

安全性解析対象集団

WHO Drug ATC Level 3 (Pharmacological Subgroup) WHO Drug Preferred Name	Cohort 1 (N = 97) n (%)	Cohort 2 (N = 103) n (%)	Overall (N = 200) n (%)
Any prior medication	97 (100.0)	102 (99.0)	199 (99.5)
Antipsychotics	96 (99.0)	101 (98.1)	197 (98.5)
Antiparkinson drugs	30 (30.9)	28 (27.2)	58 (29.0)
Psychotropic Drugs	32 (33.0)	33 (32.0)	65 (32.5)
Hypnotic Drugs	50 (51.5)	57 (55.3)	107 (53.5)

Medications are coded by WHO Drug Dictionary version MAR 2014. Prior medications are defined as those taken before the DSP-5423 (tablet) treatment phase or the DSP-5423P treatment phase, for the cohort 1 or 2, respectively. If a subject took more than one medication within a preferred name, the subject is counted only once in the preferred name.

2.7.3.3.1.5　併用薬の使用状況

併用薬は、World Health Organization（WHO）Dug Dictionary, Version MAR 2014 で読み替え、薬剤分類（ATC level 3; Category for Medication）及び一般名（preferred term; Standardized Medication Name）を用いた。

(1) 20 試験

二重盲検治療期

mITT population で二重盲検治療期に何らかの併用薬を使用した被験者の割合を表 2.7.3.3-17 に示した。何らかの併用薬を使用した被験者の割合は、プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群それぞれで 71.4%、73.0%、77.1%、そのうち抗精神病薬を使用した割合は 4.8%、4.6%、2.6%、抗パーキンソン薬を使用していた割合は 3.2%、6.6%、14.1%と抗パーキンソン薬の併用割合はプラセボ群、40 mg 群と比べて 80 mg 群で高かった。向精神薬を使用していた割合は 43.9%、43.9%、43.8%、睡眠剤を使用していた割合は 38.6%、35.7%、41.1%と、群間に違いはなかった。

表 2.7.3.3-17 併用薬の使用状況（20 試験、二重盲検治療期）

mITT Population

WHO Drug ATC Level 3 (Pharmacological Subgroup) WHO Drug Preferred Base Name	PLCB (N = 189) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 192) n (%)	Active (N = 388) n (%)	Overall (N = 577) n (%)
Subjects with any concomitant medication	135 (71.4)	143 (73.0)	148 (77.1)	291 (75.0)	426 (73.8)
Subjects with antipsychotics	9 (4.8)	9 (4.6)	5 (2.6)	14 (3.6)	23 (4.0)
Subjects with antiparkinson drugs	6 (3.2)	13 (6.6)	27 (14.1)	40 (10.3)	46 (8.0)
Subjects with psychotropic drugs	83 (43.9)	86 (43.9)	84 (43.8)	170 (43.8)	253 (43.8)
Subjects with hypnotic drugs	73 (38.6)	70 (35.7)	79 (41.1)	149 (38.4)	222 (38.5)

Medications are coded by WHO Drug Dictionary version March 1, 2014. The denominator of percentages is the number of subjects in analysis population. Concomitant medications are those with a start date on or after the initial application date of double-blind treatment phase and up to the final application date of double-blind treatment phase, or those with both a start date before the initial application date of double-blind treatment phase and an end date on or after the initial application date of double-blind treatment phase. If a subject had more than one medication in a category, the subject is counted once in the category.

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）

DSP-5423P dosed population でロナセンテープ貼付期間中に何らかの併用薬を使用した被験者の割合を表 2.7.3.3-18 に示した。何らかの併用薬を使用した被験者の割合は 78.7%、抗精神病薬を使用した割合は 7.7%、抗パーキンソン病薬を使用していた割合は 16.5%、向精神薬の使用割合は 45.5%、睡眠剤の使用割合は 40.9%であった。

表 2.7.3.3-18　併用薬の使用状況（20 試験：ロナセンテープ貼付期　Open 24 週）

DSP-5423P Dosed Population

WHO Drug ATC Level 3 (Pharmacological Subgroup) WHO Drug Preferred Base Name	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Subjects with any concomitant medication	89 (67.9)	160 (81.6)	161 (83.0)	321 (82.3)	410 (78.7)
Subjects with antipsychotics drugs	10 (7.6)	17 (8.7)	13 (6.7)	30 (7.7)	40 (7.7)
Subjects with antiparkinson drugs	19 (14.5)	29 (14.8)	38 (19.6)	67 (17.2)	86 (16.5)
Subjects with psychotropic drugs	45 (34.4)	93 (47.4)	99 (51.0)	192 (49.2)	237 (45.5)
Subjects with hypnotic drugs	41 (31.3)	84 (42.9)	88 (45.4)	172 (44.1)	213 (40.9)

Medications are coded by WHO Drug Dictionary version March 1, 2014. The denominator of percentages is the number of subjects in analysis population. Concomitant medications are those with a start date on or after the first date of DSP-5423P treatment but before the final application date of DSP-5423P treatment, and those with both a start date before the initial application date of DSP-5423P treatment and an end date on or after the initial application date of DSP-5423P treatment. If a subject had more than one medication in a category, the subject is counted once in the category. The data cut-off at Open-Week 24 was used.

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）

DSP-5423P dosed population でロナセンテープ貼付期間中に何らかの併用薬を使用した被験者の割合を表 2.7.3.3-19 に示した。何らかの併用薬を使用した被験者の割合は 79.1%、抗精神病薬を使用した割合は 8.8%、抗パーキンソン病薬を使用していた割合は 17.1%、向精神薬の使用割合は 46.1%、睡眠剤の使用割合は 41.1%であった。

表 2.7.3.3-19　併用薬の使用状況（20 試験：ロナセンテープ貼付期　Open 52 週）

DSP-5423P Dosed Population

WHO Drug ATC Level 3 (Pharmacological Subgroup) WHO Drug Preferred Base Name	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Subjects with any concomitant medication	90 (68.7)	160 (81.6)	162 (83.5)	322 (82.6)	412 (79.1)
Subjects with antipsychotics drugs	13 (9.9)	18 (9.2)	15 (7.7)	33 (8.5)	46 (8.8)
Subjects with antiparkinson drugs	20 (15.3)	30 (15.3)	39 (20.1)	69 (17.7)	89 (17.1)
Subjects with psychotropic drugs	47 (35.9)	93 (47.4)	100 (51.5)	193 (49.5)	240 (46.1)
Subjects with hypnotic drugs	41 (31.3)	85 (43.4)	88 (45.4)	173 (44.4)	214 (41.1)

Medications are coded by WHO Drug Dictionary version March 1, 2014. The denominator of percentages is the number of subjects in analysis population. Concomitant medications are those with a start date on or after the first date of DSP-5423P treatment but before the final application date of DSP-5423P treatment, and those with both a start date before the initial application date of DSP-5423P treatment and an end date on or after the initial application date of DSP-5423P treatment. If a subject had more than one medication in a category, the subject is counted once in the category. The final data at Open-Week 52 was used.

(2) 40 試験

コホート 1 及びコホート 2 のロナセンテープ貼付開始日から貼付終了日までの間に使用した薬剤をロナセンテープ貼付期の併用薬として集計した。なおコホート 1 のロナセン錠投与開始日から投与終了日までの間に併用した薬剤も別途集計した。調査時に薬剤カテゴリ（抗精神病薬、抗パーキンソン薬、向精神薬、睡眠剤）ごとに収集した併用薬の使用状況を表 2.7.3.3-20 に示した。

ロナセンテープ貼付期に何らかの併用薬を使用した被験者の割合は、コホート 1、コホート 2 の順に 95.9%、92.2%で、そのうち抗精神病薬を使用した割合は 15.5%、21.4%、抗パーキンソン薬を使用した割合は 33.0%、22.3%、向精神薬を使用した割合は 40.2%、40.8%、睡眠剤を使用した割合は 69.1%、66.0%で、併用薬の使用状況にコホート間で大きな違いはなかった。

表 2.7.3.3-20　併用薬の使用状況（40 試験：ロナセンテープ貼付期）

安全性解析対象集団

WHO Drug ATC Level 3 (Pharmacological Subgroup) WHO Drug Preferred Name	Cohort 1 (N = 97) n (%)	Cohort 2 (N = 103) n (%)	Overall (N = 200) n (%)
Any concomitant medication	93 (95.9)	95 (92.2)	188 (94.0)
Antipsychotics	15 (15.5)	22 (21.4)	37 (18.5)
Antiparkinson drugs	32 (33.0)	23 (22.3)	55 (27.5)
Psychotropic Drugs	39 (40.2)	42 (40.8)	81 (40.5)
Hypnotic Drugs	67 (69.1)	68 (66.0)	135 (67.5)

Medications are coded by WHO Drug Dictionary version MAR 2014. Concomitant medications are defined as those taken during the DSP-5423P treatment phase. If a subject took more than one medication within a preferred name, the subject is counted only once in the preferred name.

2.7.3.3.1.6　治療遵守及び曝露状況

(1) 20 試験

二重盲検治療期

mITT population の治療遵守状況を表 2.7.3.3-21 に示した。貼付すべき枚数に対する実際の貼付数の割合を遵守率とした。

いずれの群でも治療遵守率は 99%以上で、またいずれの群でも 80%以上 120%以下の割合が 100%と良好な遵守率であった。

二重盲検治療期の曝露状況を表 2.7.3.3-22 に示した。プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群（以下、同順）の貼付期間［Mean（SD）］は 34.2（13.20）日、35.0（12.56）日、37.8（9.92）日であった。また、36 日以上投与した被験者の割合はそれぞれ 74.1%、76.5%、85.9%であった。

表 2.7.3.3-21　治療遵守状況（20 試験：二重盲検治療期）

mITT Population

	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)	Active (N = 388)	Overall (N = 577)
Treatment compliance (%)					
n	189	196	192	388	577
Mean (SD)	99.7 (0.82)	99.5 (2.03)	99.9 (1.28)	99.7 (1.70)	99.7 (1.47)
Median	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Min, Max	95, 100	80, 102	86, 102	80, 102	80, 102
Treatment compliance, n (%)					
<80 %	0	0	0	0	0
80 to 120 %	189 (100.0)	196 (100.0)	192 (100.0)	388 (100.0)	577 (100.0)
>120 %	0	0	0	0	0

Compliance (percentage) = (actual number of patches applied/ expected number of patches should have been applied) *100. Expected number of patches = 2*(the final application date of study medication in the double-blind treatment phase – the initial application date of study medication in the double-blind treatment phase +1) = 2*treatment duration (days).

表 2.7.3.3-22　曝露状況（20 試験：二重盲検治療期）

mITT Population

	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)	Active (N = 388)	Overall (N = 577)
Duration of exposure (days)					
n	189	196	192	388	577
Mean (SD)	34.2 (13.20)	35.0 (12.56)	37.8 (9.92)	36.3 (11.40)	35.6 (12.05)
Median	41.0	41.0	42.0	42.0	42.0
Min, Max	1, 43	1, 46	1, 44	1, 46	1, 46
Duration of exposure (days), n (%)					
1 to 7	17 (9.0)	17 (8.7)	10 (5.2)	27 (7.0)	44 (7.6)
8 to 14	17 (9.0)	11 (5.6)	7 (3.6)	18 (4.6)	35 (6.1)
15 to 21	6 (3.2)	7 (3.6)	2 (1.0)	9 (2.3)	15 (2.6)
22 to 28	5 (2.6)	6 (3.1)	4 (2.1)	10 (2.6)	15 (2.6)
29 to 35	4 (2.1)	5 (2.6)	4 (2.1)	9 (2.3)	13 (2.3)
36 or more	140 (74.1)	150 (76.5)	165 (85.9)	315 (81.2)	455 (78.9)

Duration of exposure = last dose date – first dose date + 1, during the double-blind treatment phase. Duration will not be calculated if either date is missing.

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）

非盲検治療期 24 週時点での DSP-5423P dosed population の治療遵守状況を表 2.7.3.3-23 に、曝露状況を表 2.7.3.3-24 に、Open-label population の非盲検治療期の治療遵守状況及び曝露状況を表 2.7.3.6-27 及び表 2.7.3.6-28 に示した。DSP-5423P dosed population の治療遵守率［Mean（SD）］は 99.3（3.23）%、治療遵守率が 80%以上 120%以下の被験者の割合は

99.4%であった。貼付期間［Mean（SD）］は 137.9（76.46）日、中央値（Min–Max）は 168.0（1–219）日、最頻 1 日貼付量は 80 mg（49.9%）であった。

Open-label population の非盲検治療期の治療遵守率［Mean（SD）］は、99.0（4.79）%、治療遵守率が 80%以上 120%以下の被験者の割合は、98.8%であった。

貼付期間［Mean（SD）］は 134.0（55.20）日、中央値（Min－Max）は 167.0（1－177）日、最頻 1 日貼付量は 80 mg（51.0%）であった。

表 2.7.3.3-23　治療遵守状況（20 試験：ロナセンテープ貼付期　Open 24 週）

DSP-5423P Dosed Population

	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)
Treatment compliance (%)					
n	131	196	194	390	521
Mean (SD)	99.1 (4.57)	99.1 (3.01)	99.5 (2.18)	99.3 (2.63)	99.3 (3.23)
Median	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Min, Max	53, 102	73, 101	77, 101	73, 101	53, 102
Treatment compliance, n (%)					
<80 %	1 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.6)
80 to 120 %	130 (99.2)	195 (99.5)	193 (99.5)	388 (99.5)	518 (99.4)
>120 %	0	0	0	0	0

Compliance (percentage) = (actual number of patches applied/ expected number of patches should have been applied) *100. Expected number of patches = sum of (number of prescribed patches per day *(start date of each prescription period – end date of each prescription period +1)). The data cut-off at Open-Week 24 was used.

表 2.7.3.3-24　曝露状況（20 試験：ロナセンテープ貼付期　Open 24 週）

DSP-5423P Dosed Population

	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)
Duration of exposure (days)					
n	131	196	194	390	521
Mean (SD)	133.0 (55.42)	130.0 (84.64)	149.3 (78.96)	139.6 (82.33)	137.9 (76.46)
Median	167.0	170.0	205.0	203.0	168.0
Min, Max	2, 175	1, 217	1, 219	1, 219	1, 219
Duration of exposure (weeks), n (%)					
1 to 6	16 (12.2)	53 (27.0)	37 (19.1)	90 (23.1)	106 (20.3)
7 to 12	13 (9.9)	25 (12.8)	19 (9.8)	44 (11.3)	57 (10.9)
13 to 24	71 (54.2)	20 (10.2)	20 (10.3)	40 (10.3)	111 (21.3)
25 to 36	31 (23.7)	98 (50.0)	118 (60.8)	216 (55.4)	247 (47.4)
37 to 48	0	0	0	0	0

	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)
49 or more	0	0	0	0	0
Mean daily dose (mg/day)					
n	131	196	194	390	521
Mean (SD)	61.9 (14.35)	51.1 (12.22)	69.9 (10.99)	60.4 (14.95)	60.8 (14.80)
Median	65.2	45.3	75.2	63.3	63.5
Min, Max	40, 78	40, 71	47, 80	40, 80	40, 80
Maximum daily dose, n (%)					
n	131	196	194	390	521
40 mg	24 (18.3)	87 (44.4)	0	87 (22.3)	111 (21.3)
60 mg	26 (19.8)	32 (16.3)	0	32 (8.2)	58 (11.1)
80 mg	81 (61.8)	77 (39.3)	194 (100.0)	271 (69.5)	352 (67.6)
Modal daily dose, n (%)					
n	131	196	194	390	521
40 mg	37 (28.2)	120 (61.2)	36 (18.6)	156 (40.0)	193 (37.0)
60 mg	27 (20.6)	20 (10.2)	21 (10.8)	41 (10.5)	68 (13.1)
80 mg	67 (51.1)	56 (28.6)	137 (70.6)	193 (49.5)	260 (49.9)
Last daily dose (mg/day)					
n	131	196	194	390	521
Mean (SD)	67.0 (16.44)	58.3 (18.31)	68.6 (16.13)	63.4 (17.99)	64.3 (17.67)
Median	80.0	60.0	80.0	80.0	80.0
Min, Max	40, 80	40, 80	40, 80	40, 80	40, 80
Last daily dose, n (%)					
40 mg	29 (22.1)	91 (46.4)	39 (20.1)	130 (33.3)	159 (30.5)
60 mg	27 (20.6)	31 (15.8)	33 (17.0)	64 (16.4)	91 (17.5)
80 mg	75 (57.3)	74 (37.8)	122 (62.9)	196 (50.3)	271 (52.0)
Cumulative dose (mg)					
n	131	196	194	390	521
Mean (SD)	8308.2 (4037.38)	7278.1 (5390.48)	10051.8 (5486.69)	8657.8 (5606.25)	8569.9 (5254.55)
Median	8540.0	8340.0	10750.0	9590.0	9280.0
Min, Max	80, 13620	40, 15120	80, 16820	40, 16820	40, 16820

Duration of exposure = last dose date – first dose date + 1, during the DSP-5423P treatment period. Duration will not be calculated if either date is missing. Modal daily dose is the most frequently prescribed daily dose during the DSP-5423P treatment period. In the case that two or more dose are the most frequent dose, the maximum of them will be the modal daily dose. Note that for the DSP-5423P treatment period, and subjects who take placebo in the double-blind treatment phase, initial application date will be a one that DSP-5423P is initially applied. The data cut-off at Open-Week 24 was used.

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）

非盲検治療期の DSP-5423P dosed population の治療遵守状況を表 2.7.3.3-25 に、曝露状況を表 2.7.3.3-26 に、Open-label population の非盲検治療期の治療遵守状況及び曝露状況を表 2.7.3.6-29 及び表 2.7.3.6-30 に示した。DSP-5423P dosed population の治療遵守率[Mean (SD)]は 99.3（3.21）%、治療遵守率が 80%以上 120%以下の被験者の割合は 99.4%であった。貼付期間［Mean（SD)］は 171.6（114.45）日、中央値（Min–Max）は 196.0（1–418）日、平均 1 日貼付量［Mean（SD)］は 61.1（15.04）mg で、最頻 1 日貼付量は 80 mg が 49.7%、次いで 40 mg が 36.7%であった。

Open-label population の非盲検治療期の治療遵守率［Mean（SD)］は、99.0（4.78）%、治療遵守率が 80%以上 120%以下の被験者の割合は、98.8%であった。

貼付期間［Mean（SD)］は 174.7（96.90）日、中央値（Min－Max）は 195.0（1－377）日、平均 1 日貼付量[Mean (SD)]は 61.9 (14.79) mg で、最頻 1 日貼付量は 80 mg が 51.3%、次いで 40 mg が 28.8%であった。

表 2.7.3.3-25　治療遵守状況（20 試験：ロナセンテープ貼付期　Open 52 週）

DSP-5423P Dosed Population

	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)
Treatment compliance (%)					
n	131	196	194	390	521
Mean (SD)	99.1 (4.56)	99.2 (3.00)	99.5 (2.16)	99.4 (2.62)	99.3 (3.21)
Median	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Min, Max	53, 102	73, 101	77, 100	73, 101	53, 102
Treatment compliance, n (%)					
<80 %	1 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.6)
80 to 120 %	130 (99.2)	195 (99.5)	193 (99.5)	388 (99.5)	518 (99.4)
>120 %	0	0	0	0	0

Compliance (percentage) = (actual number of patches applied/ expected number of patches should have been applied) *100. Expected number of patches = sum of (number of prescribed patches per day *(start date of each prescription period – end date of each prescription period +1)). The final data at Open-Week 52 was used.

表 2.7.3.3-26　曝露状況（20 試験：ロナセンテープ貼付期　Open 52 週）

DSP-5423P Dosed Population

	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)
Duration of exposure (days)					
n	131	196	194	390	521
Mean (SD)	169.2 (93.32)	158.7 (121.30)	186.3 (119.04)	172.4 (120.82)	171.6 (114.45)

	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)
Median	195.0	170.0	233.0	230.0	196.0
Min, Max	2, 377	1, 418	1, 414	1, 418	1, 418
Duration of exposure (weeks), n (%)					
1 to 6	16 (12.2)	53 (27.0)	37 (19.1)	90 (23.1)	106 (20.3)
7 to 12	13 (9.9)	25 (12.8)	19 (9.8)	44 (11.3)	57 (10.9)
13 to 24	15 (11.5)	20 (10.2)	20 (10.3)	40 (10.3)	55 (10.6)
25 to 36	72 (55.0)	78 (39.8)	90 (46.4)	168 (43.1)	240 (46.1)
37 to 48	1 (0.8)	3 (1.5)	5 (2.6)	8 (2.1)	9 (1.7)
49 or more	14 (10.7)	17 (8.7)	23 (11.9)	40 (10.3)	54 (10.4)
Mean daily dose (mg/day)					
n	131	196	194	390	521
Mean (SD)	62.1 (14.45)	51.9 (13.13)	69.8 (11.47)	60.8 (15.23)	61.1 (15.04)
Median	66.4	46.7	75.2	63.1	64.1
Min, Max	40, 79	39, 75	44, 80	39, 80	39, 80
Maximum daily dose, n (%)					
n	131	196	194	390	521
40 mg	23 (17.6)	87 (44.4)	0	87 (22.3)	110 (21.1)
60 mg	27 (20.6)	31 (15.8)	0	31 (7.9)	58 (11.1)
80 mg	81 (61.8)	78 (39.8)	194 (100.0)	272 (69.7)	353 (67.8)
Modal daily dose, n (%)					
n	131	196	194	390	521
40 mg	38 (29.0)	117 (59.7)	36 (18.6)	153 (39.2)	191 (36.7)
60 mg	28 (21.4)	22 (11.2)	21 (10.8)	43 (11.0)	71 (13.6)
80 mg	65 (49.6)	57 (29.1)	137 (70.6)	194 (49.7)	259 (49.7)
Last daily dose (mg/day)					
n	131	196	194	390	521
Mean (SD)	66.7 (16.57)	58.5 (18.33)	68.7 (16.01)	63.5 (17.93)	64.3 (17.64)
Median	80.0	60.0	80.0	80.0	80.0
Min, Max	40, 80	40, 80	40, 80	40, 80	40, 80
Last daily dose, n (%)					
40 mg	30 (22.9)	90 (45.9)	38 (19.6)	128 (32.8)	158 (30.3)
60 mg	27 (20.6)	31 (15.8)	34 (17.5)	65 (16.7)	92 (17.7)
80 mg	74 (56.5)	75 (38.3)	122 (62.9)	197 (50.5)	271 (52.0)
Cumulative dose (mg)					

	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)
n	131	196	194	390	521
Mean (SD)	10606.7 (6457.73)	9285.3 (8331.79)	12440.6 (8084.71)	10854.9 (8350.04)	10792.5 (7911.73)
Median	10640.0	9280.0	11890.0	10550.0	10640.0
Min, Max	80, 29260	40, 31340	80, 32620	40, 32620	40, 32620

Duration of exposure = last dose date – first dose date + 1, during the DSP-5423P treatment period. Duration will not be calculated if either date is missing. Modal daily dose is the most frequently prescribed daily dose during the DSP-5423P treatment period. In the case that two or more dose are the most frequent dose, the maximum of them will be the modal daily dose. Note that for the DSP-5423P treatment period, and subjects who take placebo in the double-blind treatment phase, initial application date will be a one that DSP-5423P is initially applied. The final data at Open-Week 52 was used.

(2) 40 試験

治療遵守状況を表 2.7.3.3-27 に、曝露状況を表 2.7.3.3-28 に、1 日貼付量を表 2.7.3.3-29 に示した。貼付すべき枚数に対する実際の貼付数の割合を遵守率とした。

治療遵守率が 80%未満の被験者はコホート 2 の 1 名で、コホート 1、2 のいずれも遵守率は 98%以上であった。遵守率 80%以上 120%以下の割合はいずれも 99%以上と良好であった。

コホート 1、コホート 2（以下同順）の貼付期間の Mean（SD）は 249.1（146.76）日、254.9（134.89）日、中央値は 353.0 日、350.0 日であった。337 日以上貼付した被験者は 58.8%、57.3%で、コホート間で貼付期間に大きな違いはなかった。最頻 1 日貼付量では 40 mg が最も多くコホート 1、2 それぞれ 55.7%、47.6%、次いで 80 mg で 29.9%、35.0%であった。

表 2.7.3.3-27　治療遵守状況（40 試験：ロナセンテープ貼付期）

安全性解析対象集団

	Cohort 1 (N = 97)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 200)
Treatment compliance (%)			
n	97	103	200
Mean (SD)	98.6 (3.46)	98.4 (3.82)	98.5 (3.64)
Median	100.0	100.0	100.0
Min, Max	83, 100	74, 100	74, 100
Treatment compliance, n (%)			
<80 %	0	1 (1.0)	1 (0.5)
80 to 120 %	97 (100.0)	102 (99.0)	199 (99.5)
>120 %	0	0	0

Treatment compliance (%) is calculated as (number of patches actually applied / number of patches should have been applied) x 100 in the DSP-5423P treatment phase.

表 2.7.3.3-28　曝露状況（40 試験：ロナセンテープ貼付期）

安全性解析対象集団

	Cohort 1 (N = 97)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 200)
Duration of exposure (days)			
n	97	103	200
Mean (SD)	249.1 (146.76)	254.9 (134.89)	252.1 (140.45)
Median	353.0	350.0	352.5
Min, Max	2, 371	4, 378	2, 378
Duration of exposure (days), n (%)			
1 to 42	19 (19.6)	11 (10.7)	30 (15.0)
43 to 84	7 (7.2)	9 (8.7)	16 (8.0)
85 to 168	4 (4.1)	14 (13.6)	18 (9.0)
169 to 252	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)
253 to 336	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)
337 or more	57 (58.8)	59 (57.3)	116 (58.0)

Duration of exposure (days) = the last application date - first application date + 1.

表 2.7.3.3-29　1 日貼付量（最頻貼付量、最高貼付量、最終貼付量）及び累積貼付量（40 試験：ロナセンテープ貼付期）

安全性解析対象集団

	Cohort 1 (N = 97)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 200)
Mean daily dose (mg/day)			
n	97	103	200
Mean (SD)	55.2 (17.21)	56.0 (15.91)	55.6 (16.52)
Median	42.4	51.5	49.5
Min, Max	40, 80	40, 79	40, 80
Maximum daily dose (mg/day)			
n	97	103	200
Mean (SD)	57.7 (18.23)	61.0 (18.23)	59.4 (18.26)
Median	60.0	60.0	60.0
Min, Max	40, 80	40, 80	40, 80
Maximum daily dose, n (%)			
40 mg/day	46 (47.4)	40 (38.8)	86 (43.0)
60 mg/day	16 (16.5)	18 (17.5)	34 (17.0)
80 mg/day	35 (36.1)	45 (43.7)	80 (40.0)
Modal daily dose (mg/day)			
n	97	103	200
Mean (SD)	54.8 (17.86)	57.5 (18.08)	56.2 (17.98)

	Cohort 1 (N = 97)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 200)
Median	40.0	60.0	40.0
Min, Max	40, 80	40, 80	40, 80
Modal daily dose, n (%)			
40 mg/day	54 (55.7)	49 (47.6)	103 (51.5)
60 mg/day	14 (14.4)	18 (17.5)	32 (16.0)
80 mg/day	29 (29.9)	36 (35.0)	65 (32.5)
Last daily dose (mg/day)			
n	97	103	200
Mean (SD)	55.5 (17.91)	57.7 (18.00)	56.6 (17.95)
Median	40.0	60.0	50.0
Min, Max	40, 80	40, 80	40, 80
Last daily dose, n (%)			
40 mg/day	52 (53.6)	48 (46.6)	100 (50.0)
60 mg/day	15 (15.5)	19 (18.4)	34 (17.0)
80 mg/day	30 (30.9)	36 (35.0)	66 (33.0)
Cumulative dose (mg)			
n	97	103	200
Mean (SD)	13487.2 (9135.80)	14652.0 (9275.88)	14087.1 (9203.59)
Median	14560.0	14520.0	14540.0
Min, Max	80, 29680	160, 29040	80, 29680

Mean, maximum, modal, and last daily dose (mg/day) is the average, maximum, most frequent one, and latest one of the prescribed daily dose.
Cumulative dose (mg) is sum of prescribed daily dose (mg/day) during the DSP-5423P treatment phase.

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　PANSS 合計スコア変化量

(1) 20 試験

二重盲検治療期

1) 主要な解析

MMRMによる、mITT populationでのPANSS合計スコア変化量を表 2.7.3.3-30に、PANSS 合計スコア変化量の推移を図 2.7.3.3-1 に示した。

Week 6 の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差[LS Mean (95% CI)]は、40 mg 群では−5.6 (−9.6, −1.6)、80 mg 群では−10.4 (−14.4, −6.4) で、40 mg 群、80 mg 群のいずれでもプラセボ群に対する優越性が検証された [40 mg 群 adjusted p=0.007、80 mg 群 adjusted p<0.001、MMRM (Hochberg 法)]。Effect size は 40 mg 群で 0.297、80 mg 群で 0.555 と貼付量に応じて増大した。

PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差［LS Mean（95% CI）］の経時的な推移では、80 mg 群では Week 1 で−3.1（−5.3,−0.9）、40 mg 群では Week 2 で−3.5（−6.5,−0.4）と貼付後早期から効果が確認できた。

表 2.7.3.3-30　PANSS 合計スコア変化量
（20 試験：二重盲検治療期、MMRM）

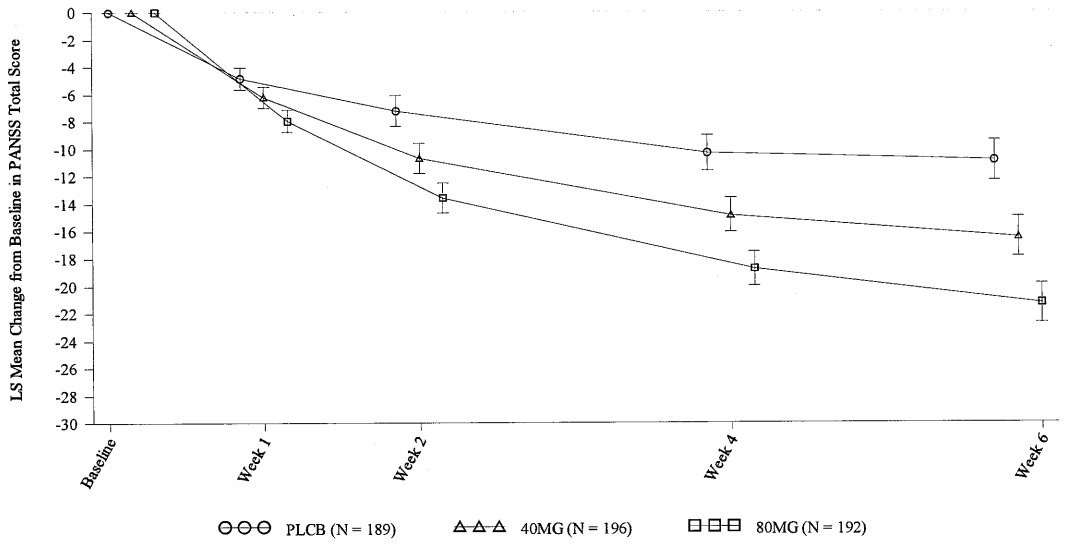
mITT Population

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
	Number of subjects analysed	189	196	192
Baseline	Mean (SD)	99.5 (13.84)	101.6 (15.55)	101.5 (14.76)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-4.8 (0.81)	-6.2 (0.79)	-7.9 (0.80)
	95% CI	(-6.4, -3.3)	(-7.8, -4.6)	(-9.5, -6.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.4 (1.11)	-3.1 (1.11)
	95% CI		(-3.5, 0.8)	(-5.3, -0.9)
	p-value		0.218	0.006
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-7.2 (1.12)	-10.7 (1.10)	-13.5 (1.10)
	95% CI	(-9.4, -5.0)	(-12.8, -8.5)	(-15.7, -11.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.5 (1.55)	-6.4 (1.55)
	95% CI		(-6.5, -0.4)	(-9.4, -3.3)
	p-value		0.026	< 0.001
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-10.3 (1.28)	-14.8 (1.25)	-18.7 (1.24)
	95% CI	(-12.8, -7.8)	(-17.3, -12.3)	(-21.2, -16.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.5 (1.78)	-8.4 (1.77)
	95% CI		(-8.0, -1.0)	(-11.9, -4.9)
	p-value		0.012	< 0.001
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-10.8 (1.47)	-16.4 (1.43)	-21.3 (1.41)
	95% CI	(-13.7, -7.9)	(-19.2, -13.6)	(-24.0, -18.5)

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-5.6 (2.04)	-10.4 (2.03)
	95% CI		(-9.6, -1.6)	(-14.4, -6.4)
	p-value		0.007	< 0.001
	Adjusted p-value		0.007	< 0.001
	Effect size		0.297	0.555

Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, pooled center, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. Hochberg procedure is used for multiplicity adjustment. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.

図 2.7.3.3-1　PANSS 合計スコア変化量の推移（20 試験：二重盲検治療期、MMRM）



Display represents model LS mean estimate for change from baseline +/- SE
N: Number of subjects in the population

2) 感度分析

a) mITT population（ANCOVA）

共分散分析（ANCOVA）による、mITT population での PANSS 合計スコア変化量を表 2.7.3.6-3 に示した。Week 6（LOCF）の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差［LS Mean（95% CI）］は、40 mg 群では−5.0（−8.6, −1.3）、80 mg 群では−10.2（−13.9, −6.5）で、40 mg 群、80 mg 群のいずれでもプラセボ群に対する有意な改善を示した。ANCOVA でも MMRM と同様の結果が得られ、主解析を支持する結果であった。

b) PP Population（MMRM 及び ANCOVA）

PANSS 合計スコア変化量（二重盲検治療期、PP Population、MMRM）、PANSS 合計スコア変化量（二重盲検治療期、PP Population、ANCOVA）を表 2.7.3.6-4 及び表 2.7.3.6-5 に示す。PP population での MMRM 及び ANCOVA のいずれでも mITT population と同様の結果が得られた。

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期）

DSP-5423P dosed population での PANSS 合計スコア及び変化量（ロナセンテープ貼付期）を表 2.7.3.3-31 に、評価時期ごとの PANSS 合計スコア及び変化量（ロナセンテープ貼付期）を表 2.7.3.6-31 に、PANSS 合計スコア変化量の推移（ロナセンテープ貼付期 28 週まで）を図 2.7.3.3-2 に示した。また、非盲検治療期の Open-label population での PANSS 合計スコア及び変化量を表 2.7.3.6-32 に示した。

二重盲検治療期にプラセボ群であった被験者（プラセボ-FLEX 群）では、PANSS 合計スコアのベースライン（ロナセンテープ貼付前かつ非盲検治療期開始前）は 84.6（19.98）[mean（SD）、以下同様] で、ロナセンテープ貼付開始から 24 週時には 63.4（20.69）、変化量は −20.9（20.52）であった。二重盲検治療期に 40 mg 群、80 mg 群であった被験者（それぞれ 40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群）の PANSS 合計スコアのベースライン（二重盲検治療期開始前）は 101.6（15.55）、101.5（14.69）で、非盲検治療期 24 週時（ロナセンテープ貼付開始から 30 週時）には 59.6（17.67）、63.5（20.93）、変化量はそれぞれ−39.5（19.24）、−37.8（23.01）であった。

ロナセンテープ貼付開始から 28 週時のプラセボ-FLEX 群では PANSS 合計スコアは 62.1（21.04）、ベースラインからの変化量は−23.1（20.73）であった。40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群の非盲検治療期 28 週時（ロナセンテープ貼付開始から 34 週時）では PANSS 合計スコアは 59.3（17.81）、60.8（20.06）で、ベースラインからの変化量はそれぞれ−39.9（19.60）、−40.5（21.59）であった。二重盲検治療期にいずれの群であっても、28 週間のロナセンテープ貼付により PANSS 合計スコアはベースラインに比べ低下し、悪化することなく安定した状態が維持された。

なお、非盲検治療期の貼付期間は日本と日本以外でそれぞれ 52 週間、28 週間と異なるが、28 週以降も PANSS 合計スコアはベースラインに比べ低下し、悪化することなく安定した状態が維持された。

表 2.7.3.3-31　PANSS 合計スコア変化量（20 試験：ロナセンテープ貼付期）

DSP-5423P Dosed Population

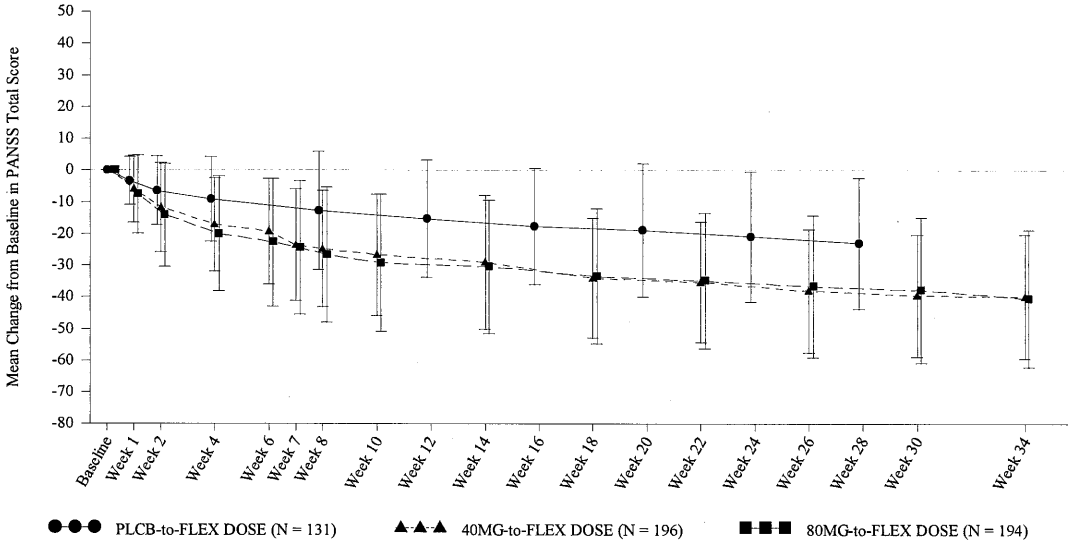
		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	
Visit	Statistics	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
On-treatment Baseline	n	131		196		194	

		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	
Visit	Statistics	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
	Mean (SD)	84.6 (19.98)		101.6 (15.55)		101.5 (14.69)	
	Median	85.0		99.0		99.0	
	Min, Max	38, 148		80, 157		80, 168	
On-treatment Week 24	n	89	89				
	Mean (SD)	63.4 (20.69)	-20.9 (20.52)				
	Median	63.0	-18.0				
	Min, Max	31, 130	-69, 32				
On-treatment Week 28	n	83	83				
	Mean (SD)	62.1 (21.04)	-23.1 (20.73)				
	Median	60.0	-21.0				
	Min, Max	34, 130	-73, 20				
On-treatment Week 30	n			92	92	113	113
	Mean (SD)			59.6 (17.67)	-39.5 (19.24)	63.5 (20.93)	-37.8 (23.01)
	Median			58.5	-41.0	64.0	-36.0
	Min, Max			30, 108	-103, 6	30, 125	-118, 34
On-treatment Week 34	n			91	91	114	114
	Mean (SD)			59.3 (17.81)	-39.9 (19.60)	60.8 (20.06)	-40.5 (21.59)
	Median			59.0	-41.0	60.0	-38.5
	Min, Max			30, 112	-96, 10	30, 117	-118, 10
On-treatment Week 52	n	13	13				
	Mean (SD)	72.8 (23.42)	-17.5 (24.94)				
	Median	77.0	-10.0				
	Min, Max	35, 103	-72, 11				
On-treatment Week 58	n			17	17	22	22
	Mean (SD)			71.4 (19.90)	-33.9 (27.78)	76.5 (20.57)	-29.2 (24.88)
	Median			73.0	-31.0	74.5	-27.5
	Min, Max			33, 105	-102, 9	31, 114	-118, 1
On-treatment (LOCF)	n	130	130	196	196	192	192
	Mean (SD)	69.8 (25.57)	-14.6 (24.28)	78.8 (28.63)	-22.8 (26.29)	72.7 (25.92)	-28.8 (26.37)
	Median	65.5	-12.5	75.5	-22.0	69.0	-30.0
	Min, Max	31, 137	-73, 53	30, 167	-102, 42	30, 136	-118, 36

On-treatment baseline is the last observation on or before the first dose date of DSP-5423P. On-treatment (LOCF) is the last post-baseline observation in the DSP-5423P treated period up to 7 days after final application of the study

treatment. Summary statistics for the observed value and the change from baseline value are based on subjects with both a baseline and the target visit observation. The final data at Open-Week 52 was used.

図 2.7.3.3-2　PANSS 合計スコア変化量の推移
（20 試験：ロナセンテープ貼付期　Open 28 週）



DSP-5423P Dosed Population
Display represents mean for change from baseline +/- SD
N: Number of subjects in the population　The final data at Open-Week 52 was used.

(2) 40 試験

安全性解析対象集団のロナセンテープ貼付期の時期ごとの PANSS 合計スコア及びロナセンテープ貼付期ベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-32 に、PANSS 合計スコア変化量の推移を図 2.7.3.3-3 に示した。

コホート 1 の PANSS 合計スコアはロナセンテープ貼付期ベースライン（以下、ベースライン）、Week 52（LOCF）、Week 52 の順に、63.6（21.23）[Mean（SD）、以下同様]、63.5（22.98）、56.0（19.00）、PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は Week 52（LOCF）、Week 52 の順に−0.1（11.59）、−3.5（8.41）であった。なお、コホート 1 ではロナセンテープ貼付前にロナセン錠を 6 週間投与しており、ロナセン錠投与期ベースラインの PANSS 合計スコア [Mean（SD）、以下同様] は 65.7（22.19）、錠剤投与期 Week 6 では 63.6（21.23）と、ロナセン錠投与によるベースラインからの変化量は−2.9（7.17）であった（2.7.3.3.2.8 参照）。コホート 1 ではロナセン錠 6 週間投与により減少した PANSS 合計スコアがロナセンテープ貼付後も増加することなく安定して維持された。

コホート 2 の PANSS 合計スコアは、貼付後から Week 8 にかけて低下し、ベースライン、Week 8、Week 52（LOCF）、Week 52 の PANSS 合計スコア [Mean（SD）、以下同様] は順に、67.5（21.34）、62.1（20.60）、64.1（23.79）、57.0（21.58）であった。PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は Week 8、Week 52（LOCF）、Week 52 の順に、−4.6（8.99）、

−3.4（15.30）、−9.2（15.08）と、コホート 2 でもロナセンテープ貼付開始後に Week 8 にかけて PANSS 合計スコアは減少し、その後も治験期間を通じて増加することなく安定して維持された。

表 2.7.3.3-32　PANSS 合計スコア変化量（40 試験：ロナセンテープ貼付期、LOCF）

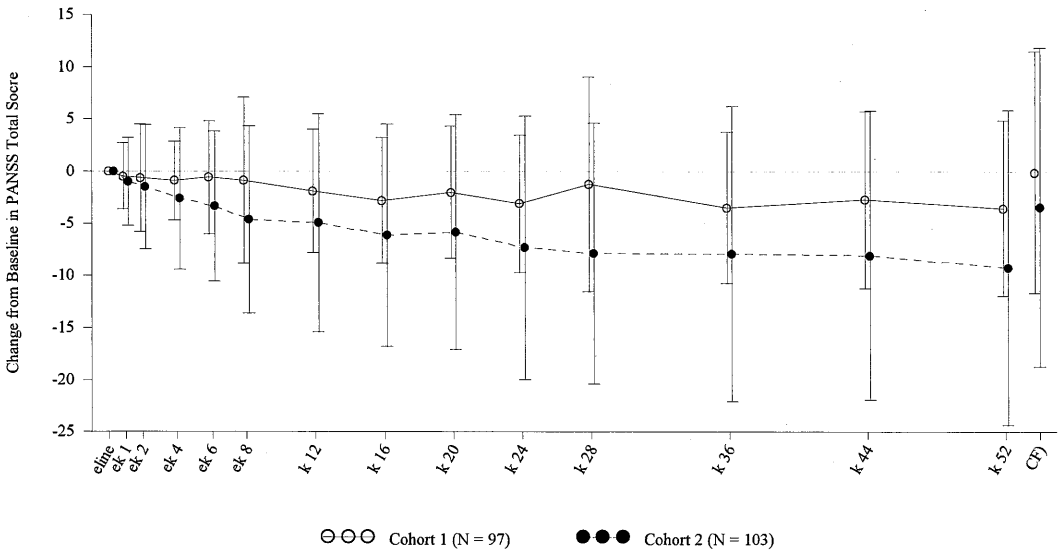
安全性解析対象集団

Visit	Statistics	Cohort 1 (N = 97) Observed	Change	Cohort 2 (N = 103) Observed	Change
Baseline	n	97		103	
	Mean (SD)	63.6 (21.23)		67.5 (21.34)	
	Median	64.0		68.0	
	Min, Max	30, 119		30, 119	
Week 1	n	97	97	103	103
	Mean (SD)	63.1 (21.21)	-0.5 (3.15)	66.5 (21.00)	-1.0 (4.25)
	Median	63.0	0.0	66.0	0.0
	Min, Max	30, 116	-16, 9	30, 121	-20, 10
Week 2	n	89	89	100	100
	Mean (SD)	62.1 (19.99)	-0.6 (5.19)	66.4 (21.10)	-1.5 (5.96)
	Median	62.0	0.0	66.5	-1.0
	Min, Max	30, 109	-22, 26	30, 125	-22, 33
Week 4	n	87	87	99	99
	Mean (SD)	62.5 (20.10)	-0.9 (3.77)	64.6 (21.33)	-2.6 (6.75)
	Median	58.0	0.0	66.0	0.0
	Min, Max	30, 116	-18, 14	30, 134	-30, 15
Week 6	n	80	80	95	95
	Mean (SD)	62.9 (20.63)	-0.6 (5.41)	63.3 (19.92)	-3.3 (7.18)
	Median	61.5	0.0	64.0	-1.0
	Min, Max	30, 127	-15, 27	30, 108	-32, 16
Week 8	n	78	78	90	90
	Mean (SD)	62.3 (21.51)	-0.9 (7.97)	62.1 (20.60)	-4.6 (8.99)
	Median	59.5	0.0	62.0	-2.0
	Min, Max	30, 123	-19, 46	30, 112	-35, 18
Week 12	n	75	75	88	88
	Mean (SD)	61.1 (20.79)	-1.9 (5.92)	61.7 (20.87)	-4.9 (10.42)
	Median	57.0	0.0	61.0	-2.0
	Min, Max	30, 115	-18, 15	30, 114	-41, 33
Week 16	n	71	71	82	82
	Mean (SD)	58.9 (19.73)	-2.8 (6.03)	61.5 (20.70)	-6.1 (10.65)
	Median	57.0	-1.0	60.5	-2.0
	Min, Max	30, 109	-17, 11	30, 114	-37, 19
Week 20	n	69	69	78	78
	Mean (SD)	59.4 (20.33)	-2.0 (6.34)	61.2 (20.84)	-5.8 (11.27)

Visit	Statistics	Cohort 1 (N = 97) Observed	Change	Cohort 2 (N = 103) Observed	Change
	Median	57.0	0.0	60.0	-2.0
	Min, Max	30, 105	-17, 14	30, 116	-41, 23
Week 24	n	67	67	72	72
	Mean (SD)	58.4 (19.98)	-3.1 (6.55)	61.0 (21.81)	-7.3 (12.64)
	Median	56.0	-1.0	59.5	-2.0
	Min, Max	30, 103	-18, 13	30, 122	-43, 16
Week 28	n	67	67	69	69
	Mean (SD)	60.3 (22.20)	-1.2 (10.29)	59.7 (20.70)	-7.9 (12.52)
	Median	56.0	-1.0	56.0	-2.0
	Min, Max	30, 128	-23, 53	30, 105	-45, 11
Week 36	n	63	63	67	67
	Mean (SD)	56.8 (18.60)	-3.5 (7.25)	59.3 (21.11)	-7.9 (14.13)
	Median	54.0	-1.0	58.0	-2.0
	Min, Max	30, 99	-22, 10	30, 105	-46, 23
Week 44	n	60	60	61	61
	Mean (SD)	57.0 (19.91)	-2.7 (8.46)	58.6 (21.78)	-8.1 (13.85)
	Median	52.5	-1.0	57.0	-3.0
	Min, Max	30, 110	-29, 16	30, 117	-43, 26
Week 52	n	57	57	60	60
	Mean (SD)	56.0 (19.00)	-3.5 (8.41)	57.0 (21.58)	-9.2 (15.08)
	Median	55.0	-1.0	51.0	-4.0
	Min, Max	30, 112	-37, 12	30, 117	-48, 37
Week 52 (LOCF)	n	97	97	103	103
	Mean (SD)	63.5 (22.98)	-0.1 (11.59)	64.1 (23.79)	-3.4 (15.30)
	Median	61.0	0.0	63.0	-1.0
	Min, Max	30, 128	-37, 53	30, 134	-48, 37

Summary statistics for the observed value and change from baseline value (denoted by change) are based on subjects with both a baseline and the target visit observation. Week 52 (LOCF) endpoint is the last post-baseline observation in the DSP-5423P treatment phase up to 7 days after the final application of DSP-5423P.

図 2.7.3.3-3　PANSS 合計スコア変化量の推移
（40 試験：ロナセンテープ貼付期、LOCF）



安全性解析対象集団
N: Number of subjects in the population

2.7.3.3.2.2　PANSS サブスケール別合計スコア変化量

(1) 20 試験

二重盲検治療期

MMRM での解析による、Week 6 の mITT population での PANSS サブスケール別合計スコア変化量を表 2.7.3.3-33 に、評価時期ごとの PANSS サブスケール別合計スコア変化量を表 2.7.3.6-6 に示した。

Week 6 の PANSS サブスケール別合計スコア変化量のプラセボ群と 40 mg 群、80 mg 群の差 [LS Mean (95% CI)] (以下、同順) は、陽性症状サブスケールではそれぞれ−1.0 (−2.3, 0.3)、−2.9 (−4.2, −1.6)、陰性症状サブスケールではそれぞれ−1.6 (−2.7, −0.5)、−2.7 (−3.7, −1.6)、総合精神病理サブスケールではそれぞれ−2.8 (−4.8, −0.8)、−4.6 (−6.6, −2.6) であった。80 mg 群ではいずれのサブスケールでも改善し、40 mg でも陰性症状サブスケール、総合精神病理サブスケールで改善が認められた。

表 2.7.3.3-33　PANSS サブスケール別合計スコア変化量
(20 試験：二重盲検治療期、MMRM)

mITT Population

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
	Number of subjects analysed	189	196	192
Positive subscale				
Baseline	Mean (SD)	25.9 (4.53)	26.3 (4.81)	25.7 (4.95)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-4.1 (0.49)	-5.2 (0.47)	-7.0 (0.46)
	95% CI	(-5.1, -3.2)	(-6.1, -4.2)	(-8.0, -6.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.0 (0.67)	-2.9 (0.67)
	95% CI		(-2.3, 0.3)	(-4.2, -1.6)
	p-value		0.126	< 0.001
	Effect size		0.168	0.476
Negative subscale				
Baseline	Mean (SD)	25.4 (5.36)	25.4 (5.70)	26.3 (5.57)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.0 (0.40)	-3.6 (0.39)	-4.7 (0.38)
	95% CI	(-2.8, -1.3)	(-4.4, -2.9)	(-5.5, -4.0)
	Treatment Difference			

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
	Estimate (SE)		-1.6 (0.55)	-2.7 (0.55)
	95% CI		(-2.7, -0.5)	(-3.7, -1.6)
	p-value		0.004	< 0.001
	Effect size		0.317	0.528
General psychopathology subscale				
Baseline	Mean (SD)	48.2 (8.00)	49.9 (8.90)	49.6 (8.29)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-5.1 (0.73)	-7.9 (0.70)	-9.7 (0.69)
	95% CI	(-6.5, -3.6)	(-9.3, -6.5)	(-11.0, -8.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.8 (1.00)	-4.6 (1.00)
	95% CI		(-4.8, -0.8)	(-6.6, -2.6)
	p-value		0.005	< 0.001
	Effect size		0.307	0.501

Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, pooled center, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期）

DSP-5423P dosed population での PANSS サブスケール別合計スコア及び変化量（ロナセンテープ貼付期）を表 2.7.3.3-34 に、評価時期ごとの PANSS サブスケール別合計スコア及び変化量（ロナセンテープ貼付期）を表 2.7.3.6-33 に示した。

非盲検治療期 24 週時（40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群ではロナセンテープ貼付開始から 30 週時）のロナセンテープ貼付期ベースラインからの PANSS サブスケール別合計スコア変化量は、PANSS 陽性症状サブスケールではプラセボ-FLEX 群、40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群の順に−6.5（7.09）[Mean（SD）、以下同様]、−12.5（6.30）及び−11.8（7.25）、PANSS 陰性症状サブスケールでは、−5.1（5.68）、−8.5（5.59）及び−8.6（6.88）、総合精神病理サブスケールでは、−9.3（9.62）、−18.5（10.35）及び−17.4（11.47）であった。

非盲検治療期 28 週時（40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群ではロナセンテープ貼付開始から 34 週時）のロナセンテープ貼付期ベースラインからの PANSS サブスケール別合計スコア変化量は、PANSS 陽性症状サブスケールではプラセボ-FLEX 群、40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群の順に−6.7（7.16）[Mean（SD）、以下同様]、−12.7（6.39）及び−12.5（6.91）、PANSS 陰性症状サブスケールでは、−5.7（5.56）、−8.4（5.82）及び−9.3（6.39）、総合精神病理サブスケールでは、−10.7（9.79）、−18.8（10.42）及び−18.7（10.93）で、28 週間のロ

ナセンテープ貼付後のいずれの PANSS サブスケール別合計スコアもベースラインに比べ低下し安定していた。

非盲検治療期 52 週時（40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群ではロナセンテープ貼付開始から 58 週時）のロナセンテープ貼付期ベースラインからの PANSS サブスケール別合計スコア変化量も 28 週時と同様にベースラインに比べ低下し安定していた。

表 2.7.3.3-34　PANSS サブスケール別合計スコア変化量
（20 試験：ロナセンテープ貼付期）

DSP-5423P Dosed Population

Positive subscale		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	
Visit	Statistics	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
On-treatment Baseline	n	131		196		194	
	Mean (SD)	20.3 (6.62)		26.3 (4.81)		25.7 (4.92)	
	Median	20.0		26.0		25.5	
	Min, Max	7, 43		13, 44		14, 43	
On-treatment Week 24	n	89	89				
	Mean (SD)	13.8 (6.11)	-6.5 (7.09)				
	Median	13.0	-6.0				
	Min, Max	7, 39	-23, 10				
On-treatment Week 28	n	83	83				
	Mean (SD)	13.7 (6.36)	-6.7 (7.16)				
	Median	12.0	-7.0				
	Min, Max	7, 39	-23, 9				
On-treatment Week 30	n			92	92	113	113
	Mean (SD)			12.9 (4.80)	-12.5 (6.30)	13.7 (5.61)	-11.8 (7.25)
	Median			12.0	-12.0	13.0	-12.0
	Min, Max			7, 30	-26, 8	7, 37	-33, 8
On-treatment Week 34	n			91	91	114	114
	Mean (SD)			12.7 (4.63)	-12.7 (6.39)	13.1 (5.29)	-12.5 (6.91)
	Median			11.0	-12.0	12.0	-12.0
	Min, Max			7, 30	-26, 8	7, 37	-33, 7
On-treatment Week 52	n	13	13				
	Mean (SD)	15.5 (5.74)	-4.5 (6.45)				
	Median	15.0	-2.0				
	Min, Max	7, 25	-19, 4				
On-treatment Week 58	n			17	17	22	22
	Mean (SD)			15.2 (5.39)	-9.6 (8.01)	16.7 (5.23)	-6.9 (4.96)

Positive subscale		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	
Visit	Statistics	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
	Median			17.0	-8.0	17.5	-6.0
	Min, Max			8, 27	-26, 2	7, 28	-16, 3
On-treatment (LOCF)	n	130	130	196	196	192	192
	Mean (SD)	16.2 (8.14)	-4.0 (8.37)	19.3 (9.14)	-7.0 (8.72)	17.0 (8.01)	-8.7 (8.31)
	Median	14.0	-3.0	18.5	-7.0	15.0	-9.0
	Min, Max	7, 48	-23, 22	7, 46	-26, 18	7, 41	-33, 11

Negative subscale		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	
Visit	Statistics	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
On-treatment Baseline	n	131		196		194	
	Mean (SD)	23.1 (5.93)		25.4 (5.70)		26.3 (5.55)	
	Median	23.0		25.0		26.0	
	Min, Max	8, 41		13, 43		13, 46	
On-treatment Week 24	n	89	89				
	Mean (SD)	17.9 (5.98)	-5.1 (5.68)				
	Median	18.0	-4.0				
	Min, Max	7, 34	-24, 12				
On-treatment Week 28	n	83	83				
	Mean (SD)	17.7 (5.84)	-5.7 (5.56)				
	Median	18.0	-4.0				
	Min, Max	7, 36	-25, 3				
On-treatment Week 30	n			92	92	113	113
	Mean (SD)			16.8 (5.99)	-8.5 (5.59)	17.8 (6.07)	-8.6 (6.88)
	Median			16.0	-9.0	17.0	-8.0
	Min, Max			7, 38	-25, 4	7, 33	-36, 7
On-treatment Week 34	n			91	91	114	114
	Mean (SD)			17.0 (6.34)	-8.4 (5.82)	17.1 (5.99)	-9.3 (6.39)
	Median			16.0	-9.0	16.5	-9.0
	Min, Max			7, 38	-27, 4	7, 32	-36, 5
On-treatment Week 52	n	13	13				
	Mean (SD)	19.0 (8.26)	-5.3 (8.14)				
	Median	21.0	-5.0				
	Min, Max	8, 33	-26, 3				
On-treatment Week 58	n			17	17	22	22
	Mean (SD)			20.4 (8.40)	-7.4 (6.40)	20.8 (7.10)	-7.0 (8.01)

Negative subscale		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	
Visit	Statistics	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
	Median			21.0	-7.0	19.5	-5.0
	Min, Max			7, 38	-18, 4	7, 35	-36, 3
On-treatment (LOCF)	n	130	130	196	196	192	192
	Mean (SD)	18.9 (6.75)	-4.2 (6.00)	20.3 (7.19)	-5.1 (6.41)	19.4 (6.97)	-6.8 (7.00)
	Median	19.0	-4.0	20.0	-4.0	19.0	-7.0
	Min, Max	7, 39	-26, 12	7, 43	-27, 10	7, 42	-36, 7

General psychopathology subscale		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	
Visit	Statistics	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
On-treatment Baseline	n	131		196		194	
	Mean (SD)	41.2 (10.31)		49.9 (8.90)		49.5 (8.28)	
	Median	41.0		48.0		48.5	
	Min, Max	20, 69		34, 83		36, 84	
On-treatment Week 24	n	89	89				
	Mean (SD)	31.6 (10.64)	-9.3 (9.62)				
	Median	31.0	-8.0				
	Min, Max	16, 63	-34, 11				
On-treatment Week 28	n	83	83				
	Mean (SD)	30.8 (10.76)	-10.7 (9.79)				
	Median	30.0	-10.0				
	Min, Max	16, 62	-36, 11				
On-treatment Week 30	n			92	92	113	113
	Mean (SD)			29.9 (9.09)	-18.5 (10.35)	31.9 (11.02)	-17.4 (11.47)
	Median			30.0	-17.5	31.0	-16.0
	Min, Max			16, 57	-57, 5	16, 64	-67, 19
On-treatment Week 34	n			91	91	114	114
	Mean (SD)			29.6 (9.08)	-18.8 (10.42)	30.6 (10.70)	-18.7 (10.93)
	Median			29.0	-19.0	30.5	-18.0
	Min, Max			16, 56	-52, 5	16, 58	-67, 5
On-treatment Week 52	n	13	13				
	Mean (SD)	38.2 (11.00)	-7.7 (12.72)				
	Median	40.0	-3.0				
	Min, Max	20, 56	-37, 6				

General psychopathology subscale		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	
Visit	Statistics	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
On-treatment Week 58	n			17	17	22	22
	Mean (SD)			35.8 (9.75)	-16.9 (14.74)	39.0 (10.52)	-15.3 (13.89)
	Median			35.0	-15.0	37.0	-15.0
	Min, Max			18, 53	-58, 7	17, 55	-67, 0
On-treatment (LOCF)	n	130	130	196	196	192	192
	Mean (SD)	34.7 (12.94)	-6.4 (11.72)	39.2 (14.42)	-10.7 (13.12)	36.3 (13.16)	-13.3 (13.11)
	Median	32.0	-5.5	39.0	-10.5	35.0	-14.0
	Min, Max	16, 69	-37, 35	16, 88	-58, 22	16, 68	-67, 21

On-treatment baseline is the last observation on or before the first dose date of DSP-5423P. On-treatment (LOCF) is the last post-baseline observation in the DSP-5423P treated period up to 7 days after final application of the study treatment. Summary statistics for the observed value and the change from baseline value are based on subjects with both a baseline and the target visit observation. The final data at Open-Week 52 was used.

(2) 40 試験

安全性解析対象集団のロナセンテープ貼付期の PANSS サブスケール別合計スコア及びロナセンテープ貼付期ベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-35 に、評価時期ごとの PANSS サブスケール別合計スコア及びロナセンテープ貼付期ベースラインからの変化量を表 2.7.3.6-41 に示した。

コホート 1 のロナセンテープ貼付期ベースラインからのサブスケール別合計スコア変化量［いずれも Week 52（LOCF）及び Week 52 の順］は、PANSS 陽性症状サブスケールでは 0.5（4.01）［Mean（SD）、以下同様］及び−0.5（2.70）、PANSS 陰性症状サブスケールでは、−0.8（2.79）及び−1.3（2.84）、PANSS 総合精神病理サブスケールでは 0.1（6.38）及び−1.7（4.53）でいずれのサブスケール別スコアも治験期間を通じて安定していた。

コホート 2 のロナセンテープ貼付期ベースラインからの各サブスケール合計スコア変化量［いずれも Week 52（LOCF）及び Week 52 の順］は、PANSS 陽性症状サブスケールでは−0.7（4.55）及び−2.1（4.18）、PANSS 陰性症状サブスケールでは、−1.6（4.35）及び−2.9（4.70）、PANSS 総合精神病理サブスケールでは−1.1（8.05）及び−4.2（7.77）で、PANSS サブスケール別スコアはコホート 2 でも治験期間を通じて安定していた。

表 2.7.3.3-35　PANSS サブスケール別合計スコア変化量
（40 試験：ロナセンテープ貼付期）

安全性解析対象集団

			Cohort 1 (N = 97)		Cohort 2 (N = 103)	
Subscale	Visit	Statistics	Observed	Change	Observed	Change

Subscale	Visit	Statistics	Cohort 1 (N = 97) Observed	Change	Cohort 2 (N = 103) Observed	Change
Positive subscale	Baseline	n	97		103	
		Mean (SD)	13.4 (5.46)		14.8 (5.61)	
		Median	13.0		14.0	
		Min, Max	7, 30		7, 29	
	Week 12	n	75	75	88	88
		Mean (SD)	13.1 (5.29)	-0.2 (2.06)	13.0 (4.92)	-1.6 (2.84)
		Median	13.0	0.0	12.0	-1.0
		Min, Max	7, 30	-6, 7	7, 28	-10, 7
	Week 28	n	67	67	69	69
		Mean (SD)	13.0 (5.60)	0.1 (2.99)	12.6 (5.02)	-1.8 (3.40)
		Median	12.0	0.0	11.0	-1.0
		Min, Max	7, 28	-7, 13	7, 27	-12, 5
	Week 52	n	57	57	60	60
		Mean (SD)	12.1 (4.88)	-0.5 (2.70)	12.1 (5.35)	-2.1 (4.18)
		Median	11.0	0.0	10.5	-1.0
		Min, Max	7, 24	-13, 6	7, 31	-16, 9
	Week 52 (LOCF)	n	97	97	103	103
		Mean (SD)	13.9 (6.41)	0.5 (4.01)	14.1 (6.31)	-0.7 (4.55)
		Median	13.0	0.0	13.0	0.0
		Min, Max	7, 31	-13, 20	7, 34	-16, 11
Negative subscale	Baseline	n	97		103	
		Mean (SD)	17.5 (6.95)		18.4 (7.51)	
		Median	17.0		18.0	
		Min, Max	7, 38		7, 38	
	Week 12	n	75	75	88	88
		Mean (SD)	16.8 (6.75)	-0.7 (2.07)	16.6 (6.76)	-1.6 (3.12)
		Median	16.0	0.0	16.0	-0.5
		Min, Max	7, 36	-6, 5	7, 37	-13, 6
	Week 28	n	67	67	69	69
		Mean (SD)	16.2 (6.69)	-1.0 (3.12)	16.2 (6.89)	-2.5 (4.14)
		Median	15.0	0.0	15.0	-1.0
		Min, Max	7, 33	-11, 10	7, 37	-20, 6
	Week 52	n	57	57	60	60

Subscale	Visit	Statistics	Cohort 1 (N = 97) Observed	Change	Cohort 2 (N = 103) Observed	Change
		Mean (SD)	15.5 (6.64)	-1.3 (2.84)	15.4 (7.02)	-2.9 (4.70)
		Median	15.0	0.0	14.0	-1.0
		Min, Max	7, 32	-10, 5	7, 37	-21, 11
	Week 52 (LOCF)	n	97	97	103	103
		Mean (SD)	16.7 (6.84)	-0.8 (2.79)	16.8 (7.25)	-1.6 (4.35)
		Median	16.0	0.0	16.0	0.0
		Min, Max	7, 37	-10, 10	7, 40	-21, 11
General psychopathology subscale	Baseline	n	97		103	
		Mean (SD)	32.7 (11.13)		34.3 (10.30)	
		Median	33.0		34.0	
		Min, Max	16, 66		16, 57	
	Week 12	n	75	75	88	88
		Mean (SD)	31.3 (10.81)	-0.9 (3.25)	32.1 (10.89)	-1.8 (5.98)
		Median	30.0	0.0	32.0	-1.0
		Min, Max	16, 58	-9, 10	16, 62	-23, 22
	Week 28	n	67	67	69	69
		Mean (SD)	31.1 (12.08)	-0.4 (5.93)	30.9 (10.39)	-3.5 (6.62)
		Median	28.0	0.0	30.0	-1.0
		Min, Max	16, 71	-12, 30	16, 57	-22, 5
	Week 52	n	57	57	60	60
		Mean (SD)	28.5 (9.62)	-1.7 (4.53)	29.5 (10.89)	-4.2 (7.77)
		Median	27.0	0.0	28.0	-2.0
		Min, Max	16, 64	-18, 8	16, 57	-24, 17
	Week 52 (LOCF)	n	97	97	103	103
		Mean (SD)	32.9 (12.21)	0.1 (6.38)	33.2 (11.99)	-1.1 (8.05)
		Median	32.0	0.0	32.0	0.0
		Min, Max	16, 71	-18, 30	16, 64	-24, 22

Summary statistics for the observed value and change from baseline value (denoted by change) are based on subjects with both a baseline and the target visit observation. Week 52 (LOCF) endpoint is the last post-baseline observation in the DSP-5423P treatment phase up to 7 days after the final application of DSP-5423P.

2.7.3.3.2.3　PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量

(1) 20 試験

二重盲検治療期

MMRM での解析による、mITT population での PANSS 5 因子モデル別（陰性症状、興奮、認知障害、陽性症状及び不安／抑うつ）合計スコア変化量を表 2.7.3.3-36 に、評価時期ごとの PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量を表 2.7.3.6-7 に示した。

Week 6 の PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量のプラセボ群と 40 mg 群、80 mg 群の差［LS Mean（95% CI）］（以下、同順）は、陰性症状ではそれぞれ−1.5（−2.5, −0.5）、−2.2（−3.2, −1.2）、興奮ではそれぞれ−0.7（−1.4, 0.0）、−1.4（−2.1, −0.7）、認知障害ではそれぞれ−1.1（−1.8, −0.4）、−1.9（−2.6, −1.2）、陽性症状ではそれぞれ−0.6（−1.3, 0.2）、−1.5（−2.3, −0.7）、不安/抑うつではそれぞれ−0.5（−1.1, 0.1）、−0.6（−1.3, 0.0）であった。80 mg 群ではほとんどの因子で改善し、40 mg 群でも陰性症状、認知障害に改善が認められた。

表 2.7.3.3-36　PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量
（20 試験：二重盲検治療期、MMRM）

mITT Population

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
	Number of subjects analysed	189	196	192
Negative symptoms				
Baseline	Mean (SD)	21.2 (5.02)	21.2 (5.30)	21.8 (5.23)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.8 (0.37)	-3.2 (0.36)	-3.9 (0.35)
	95% CI	(-2.5, -1.0)	(-3.9, -2.5)	(-4.6, -3.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.5 (0.51)	-2.2 (0.51)
	95% CI		(-2.5, -0.5)	(-3.2, -1.2)
	p-value		0.004	< 0.001
	Effect size		0.315	0.468
Excitement				
Baseline	Mean (SD)	11.2 (3.08)	11.8 (3.39)	11.2 (3.38)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.2 (0.26)	-1.9 (0.25)	-2.6 (0.24)
	95% CI	(-1.7, -0.7)	(-2.4, -1.4)	(-3.1, -2.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.7 (0.36)	-1.4 (0.35)
	95% CI		(-1.4, 0.0)	(-2.1, -0.7)
	p-value		0.057	< 0.001

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
	Effect size		0.213	0.442
Cognitive disorders				
Baseline	Mean (SD)	16.3 (3.44)	16.9 (3.59)	16.8 (3.87)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.4 (0.26)	-2.5 (0.25)	-3.3 (0.25)
	95% CI	(-1.9, -0.8)	(-3.0, -2.0)	(-3.8, -2.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.1 (0.36)	-1.9 (0.36)
	95% CI		(-1.8, -0.4)	(-2.6, -1.2)
	p-value		0.002	< 0.001
	Effect size		0.334	0.580
Positive symptoms				
Baseline	Mean (SD)	15.8 (2.91)	16.1 (3.09)	15.8 (3.24)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.8 (0.29)	-3.3 (0.28)	-4.3 (0.27)
	95% CI	(-3.4, -2.2)	(-3.9, -2.8)	(-4.8, -3.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.6 (0.40)	-1.5 (0.40)
	95% CI		(-1.3, 0.2)	(-2.3, -0.7)
	p-value		0.168	< 0.001
	Effect size		0.152	0.411
Anxiety/depression				
Baseline	Mean (SD)	14.1 (3.87)	14.6 (3.90)	14.2 (3.68)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.2 (0.24)	-2.7 (0.23)	-2.8 (0.23)
	95% CI	(-2.7, -1.7)	(-3.2, -2.2)	(-3.3, -2.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.5 (0.33)	-0.6 (0.33)
	95% CI		(-1.1, 0.1)	(-1.3, 0.0)
	p-value		0.131	0.056
	Effect size		0.168	0.211

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)

Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, pooled center, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期）

DSP-5423P dosed population での PANSS 5 因子モデル別（陰性症状、興奮、認知障害、陽性症状及び不安／抑うつ）合計スコア及び変化量（ロナセンテープ貼付期）を表 2.7.3.3-37 に、評価時期ごとの PANSS 5 因子モデル別合計スコア及び変化量（ロナセンテープ貼付期）を表 2.7.3.6-34 に示した。

非盲検治療期 24 週時（40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群ではロナセンテープ貼付開始から 30 週時）のロナセンテープ貼付期ベースラインからの PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量は、陰性症状ではプラセボ-FLEX 群、40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群の順に−4.6 (4.87) [Mean (SD)、以下同様]、−7.3 (4.70) 及び−7.3 (6.48)、興奮ではそれぞれ−2.5 (3.47)、−4.9 (3.52) 及び−4.3 (3.93)、認知障害ではそれぞれ−3.6 (4.30)、−6.2 (3.75) 及び−5.8 (4.48)、陽性症状ではそれぞれ−4.0 (4.16)、−7.9 (4.33) 及び−7.4 (4.48)、不安/抑うつではそれぞれ−2.1 (2.81)、−5.3 (3.79) 及び−4.8 (3.99) であった。

非盲検治療期 28 週時（40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群ではロナセンテープ貼付開始から 34 週時）のロナセンテープ貼付期ベースラインからの PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量は、陰性症状ではプラセボ-FLEX 群、40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群の順に−5.3 (4.76) [Mean (SD)、以下同様]、−7.2 (5.09) 及び−7.8 (6.12)、興奮ではそれぞれ−2.6 (3.35)、−5.1 (3.60) 及び−4.5 (3.81)、認知障害ではそれぞれ−3.9 (4.45)、−6.2 (3.78) 及び−6.1 (4.33)、陽性症状ではそれぞれ−4.3 (4.46)、−8.0 (4.44) 及び−7.8 (4.34)、不安/抑うつではそれぞれ−2.7 (2.74)、−5.5 (3.68) 及び−5.2 (3.72) であった。28 週間のロナセンテープ貼付後のいずれの PANSS 5 因子モデル別合計スコアもベースラインに比べ低下し安定していた。

非盲検治療期 28 週以降も 52 週時まで PANSS 5 因子モデル別合計スコアはベースラインに比べ低下し安定していた。

表 2.7.3.3-37　PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量
（20 試験：ロナセンテープ貼付期）

DSP-5423P Dosed Population

Negative symptoms		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	
Visit	Statistics	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
On-treatment Baseline	n	131		196		194	
	Mean (SD)	19.1 (5.41)		21.2 (5.30)		21.9 (5.22)	
	Median	19.0		21.0		22.0	
	Min, Max	6, 33		11, 36		9, 41	
On-treatment Week 24	n	89	89				
	Mean (SD)	14.5 (5.40)	-4.6 (4.87)				
	Median	14.0	-4.0				
	Min, Max	6, 29	-20, 9				
On-treatment Week 28	n	83	83				
	Mean (SD)	14.2 (5.17)	-5.3 (4.76)				
	Median	14.0	-5.0				
	Min, Max	6, 29	-20, 4				
On-treatment Week 30	n			92	92	113	113
	Mean (SD)			14.0 (5.27)	-7.3 (4.70)	14.6 (5.51)	-7.3 (6.48)
	Median			13.0	-7.5	14.0	-7.0
	Min, Max			6, 33	-24, 3	6, 31	-35, 10
On-treatment Week 34	n			91	91	114	114
	Mean (SD)			14.1 (5.64)	-7.2 (5.09)	14.0 (5.45)	-7.8 (6.12)
	Median			13.0	-7.0	13.5	-7.0
	Min, Max			6, 33	-26, 3	6, 29	-35, 6
On-treatment Week 52	n	13	13				
	Mean (SD)	16.4 (6.98)	-4.4 (7.11)				
	Median	18.0	-3.0				
	Min, Max	6, 28	-21, 6				
On-treatment Week 58	n			17	17	22	22
	Mean (SD)			17.2 (7.46)	-6.9 (5.55)	17.5 (5.85)	-6.5 (7.62)
	Median			15.0	-7.0	17.0	-5.5
	Min, Max			6, 33	-17, 0	6, 29	-35, 3
On-treatment (LOCF)	n	130	130	196	196	192	192
	Mean (SD)	15.3 (6.07)	-3.8 (5.42)	16.8 (6.34)	-4.4 (5.79)	16.1 (6.35)	-5.7 (6.63)
	Median	15.0	-4.0	16.0	-3.0	16.0	-5.0
	Min, Max	6, 33	-21, 9	6, 36	-26, 10	6, 37	-35, 10

Excitement		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	
Visit	Statistics	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
On-treatment Baseline	n	131		196		194	
	Mean (SD)	9.2 (3.50)		11.8 (3.39)		11.2 (3.38)	
	Median	9.0		12.0		11.0	
	Min, Max	4, 21		4, 24		4, 21	
On-treatment Week 24	n	89	89				
	Mean (SD)	6.8 (2.90)	-2.5 (3.47)				
	Median	6.0	-2.0				
	Min, Max	4, 19	-11, 5				
On-treatment Week 28	n	83	83				
	Mean (SD)	6.7 (3.07)	-2.6 (3.35)				
	Median	6.0	-2.0				
	Min, Max	4, 19	-10, 5				
On-treatment Week 30	n			92	92	113	113
	Mean (SD)			6.4 (2.59)	-4.9 (3.52)	6.9 (3.04)	-4.3 (3.93)
	Median			5.0	-5.0	6.0	-4.0
	Min, Max			4, 17	-13, 5	4, 19	-13, 5
On-treatment Week 52	n	13	13				
	Mean (SD)	8.8 (2.76)	-1.3 (2.81)				
	Median	9.0	-1.0				
	Min, Max	4, 14	-6, 4				
On-treatment Week 58	n			17	17	22	22
	Mean (SD)			8.3 (2.93)	-3.3 (4.47)	8.5 (2.96)	-2.7 (3.08)
	Median			8.0	-2.0	8.5	-1.5
	Min, Max			4, 15	-13, 6	4, 14	-11, 2
On-treatment (LOCF)	n	130	130	196	196	192	192
	Mean (SD)	7.8 (4.05)	-1.3 (4.34)	9.6 (5.04)	-2.2 (5.01)	8.4 (4.11)	-2.8 (4.54)
	Median	7.0	-1.0	8.0	-2.0	8.0	-3.0
	Min, Max	4, 22	-11, 14	4, 27	-13, 13	4, 25	-16, 12

Cognitive disorders		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	
Visit	Statistics	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
On-treatment Baseline	n	131		196		194	
	Mean (SD)	14.7 (4.05)		16.9 (3.59)		16.8 (3.85)	

Cognitive disorders		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	
Visit	Statistics	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
	Median	14.0		17.0		17.0	
	Min, Max	6, 29		8, 27		8, 30	
On-treatment Week 24	n	89	89				
	Mean (SD)	11.2 (3.75)	-3.6 (4.30)				
	Median	11.0	-3.0				
	Min, Max	5, 22	-18, 5				
On-treatment Week 28	n	83	83				
	Mean (SD)	11.0 (3.83)	-3.9 (4.45)				
	Median	10.0	-3.0				
	Min, Max	5, 22	-19, 5				
On-treatment Week 30	n			92	92	113	113
	Mean (SD)			10.3 (3.65)	-6.2 (3.75)	11.1 (3.94)	-5.8 (4.48)
	Median			10.0	-6.0	11.0	-5.0
	Min, Max			5, 23	-19, 2	5, 23	-25, 1
On-treatment Week 34	n			91	91	114	114
	Mean (SD)			10.4 (3.64)	-6.2 (3.78)	10.7 (3.85)	-6.1 (4.33)
	Median			10.0	-6.0	10.5	-6.0
	Min, Max			5, 23	-18, 1	5, 24	-25, 1
On-treatment Week 52	n	13	13				
	Mean (SD)	11.5 (3.62)	-3.4 (4.59)				
	Median	12.0	-1.0				
	Min, Max	6, 17	-14, 2				
On-treatment Week 58	n			17	17	22	22
	Mean (SD)			11.9 (4.27)	-4.8 (3.77)	13.3 (4.75)	-4.7 (5.21)
	Median			12.0	-4.0	12.5	-4.0
	Min, Max			5, 20	-15, 0	5, 24	-24, 0
On-treatment (LOCF)	n	130	130	196	196	192	192
	Mean (SD)	12.1 (4.26)	-2.5 (4.45)	13.3 (4.94)	-3.6 (4.40)	12.4 (4.52)	-4.4 (4.67)
	Median	12.0	-1.5	13.0	-3.0	12.0	-4.0
	Min, Max	5, 25	-19, 6	5, 28	-18, 7	5, 25	-25, 10

Positive symptoms		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	
Visit	Statistics	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
On-treatment Baseline	n	131		196		194	
	Mean (SD)	12.5 (4.16)		16.1 (3.09)		15.8 (3.23)	

Positive symptoms		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	
Visit	Statistics	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
	Median	12.0		16.0		16.0	
	Min, Max	4, 25		9, 26		7, 27	
On-treatment Week 24	n	89	89				
	Mean (SD)	8.3 (3.79)	-4.0 (4.16)				
	Median	8.0	-4.0				
	Min, Max	4, 22	-14, 8				
On-treatment Week 28	n	83	83				
	Mean (SD)	8.1 (3.88)	-4.3 (4.46)				
	Median	8.0	-4.0				
	Min, Max	4, 22	-16, 6				
On-treatment Week 30	n			92	92	113	113
	Mean (SD)			7.9 (3.31)	-7.9 (4.33)	8.1 (3.42)	-7.4 (4.48)
	Median			7.5	-8.0	8.0	-7.0
	Min, Max			4, 16	-18, 3	4, 20	-19, 3
On-treatment Week 34	n			91	91	114	114
	Mean (SD)			7.7 (3.32)	-8.0 (4.44)	7.8 (3.32)	-7.8 (4.34)
	Median			7.0	-8.0	8.0	-7.0
	Min, Max			4, 17	-18, 4	4, 20	-19, 3
On-treatment Week 52	n	13	13				
	Mean (SD)	9.0 (3.00)	-2.9 (3.86)				
	Median	10.0	-2.0				
	Min, Max	4, 13	-10, 3				
On-treatment Week 58	n			17	17	22	22
	Mean (SD)			9.1 (3.44)	-6.6 (5.29)	9.7 (3.20)	-4.3 (3.06)
	Median			9.0	-6.0	9.5	-4.0
	Min, Max			4, 16	-17, 1	4, 19	-11, 1
On-treatment (LOCF)	n	130	130	196	196	192	192
	Mean (SD)	9.8 (5.04)	-2.6 (5.13)	11.4 (5.36)	-4.7 (5.35)	10.1 (5.05)	-5.6 (5.00)
	Median	9.0	-2.0	11.0	-4.0	9.0	-5.0
	Min, Max	4, 28	-16, 16	4, 27	-18, 11	4, 28	-19, 4

Anxiety/ depression		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	
Visit	Statistics	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
On-treatment Baseline	n	131		196		194	

Anxiety/ depression		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	
Visit	Statistics	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
	Mean (SD)	11.3 (3.82)		14.6 (3.90)		14.2 (3.68)	
	Median	11.0		15.0		14.0	
	Min, Max	5, 26		5, 27		7, 26	
On-treatment Week 24	n	89	89				
	Mean (SD)	9.0 (3.54)	-2.1 (2.81)				
	Median	9.0	-2.0				
	Min, Max	5, 18	-11, 4				
On-treatment Week 28	n	83	83				
	Mean (SD)	8.6 (3.63)	-2.7 (2.74)				
	Median	8.0	-2.0				
	Min, Max	5, 18	-13, 2				
On-treatment Week 30	n			92	92	113	113
	Mean (SD)			8.6 (3.31)	-5.3 (3.79)	9.0 (3.79)	-4.8 (3.99)
	Median			8.0	-6.0	8.0	-5.0
	Min, Max			5, 21	-19, 5	5, 23	-13, 10
On-treatment Week 34	n			91	91	114	114
	Mean (SD)			8.4 (3.04)	-5.5 (3.68)	8.6 (3.46)	-5.2 (3.72)
	Median			7.0	-6.0	8.0	-5.0
	Min, Max			5, 18	-15, 5	5, 18	-15, 3
On-treatment Week 52	n	13	13				
	Mean (SD)	11.7 (3.77)	-2.2 (4.19)				
	Median	12.0	-1.0				
	Min, Max	6, 20	-11, 2				
On-treatment Week 58	n			17	17	22	22
	Mean (SD)			10.4 (3.12)	-5.5 (5.95)	10.7 (3.55)	-5.1 (3.61)
	Median			10.0	-5.0	10.0	-5.5
	Min, Max			6, 15	-20, 4	5, 17	-11, 0
On-treatment (LOCF)	n	130	130	196	196	192	192
	Mean (SD)	9.8 (4.42)	-1.5 (3.47)	11.2 (4.92)	-3.4 (4.24)	10.3 (4.45)	-3.9 (4.20)
	Median	9.0	-1.0	11.0	-3.0	10.0	-4.0
	Min, Max	5, 25	-13, 14	5, 27	-20, 7	5, 23	-15, 10

On-treatment baseline is the last observation on or before the first dose date of DSP-5423P. On-treatment (LOCF) is the last post-baseline observation in the DSP-5423P treated period up to 7 days after final application of the study treatment. Summary statistics for the observed value and the change from baseline value are based on subjects with both a baseline and the target visit observation. The final data at Open-Week 52 was used.

(2) 40 試験

安全性解析対象集団のロナセンテープ貼付期の PANSS 5 因子モデル（陰性症状、興奮、認知障害、陽性症状及び不安／抑うつ）別合計スコア及びロナセンテープ貼付期ベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-38 に、評価時期ごとの PANSS 5 因子モデル別合計スコア及びロナセンテープ貼付期ベースラインからの変化量を表 2.7.3.6-42 に示した。

コホート 1 の Week 52（LOCF）及び Week 52 の PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量［Mean（SD）、以下同様］は、陰性症状では−0.7（2.38）及び−1.2（2.36）、興奮では、0.3（1.74）及び−0.2（1.41）、認知障害では−0.2（2.04）及び−0.5（1.56）、陽性症状では 0.4（2.77）及び−0.4（1.68）、不安／抑うつでは 0.1（2.89）及び−0.5（2.51）であった。いずれの PANSS 5 因子モデル別合計スコアも治験期間を通じて安定していた。

コホート 2 の Week 52（LOCF）及び Week 52 の PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量［Mean（SD）、以下同様］は、陰性症状では、−1.5（3.96）及び−2.6（4.18）、興奮では 0.1（2.56）及び−0.9（2.01）、認知障害では−0.4（2.42）及び−1.2（2.07）、陽性症状では−0.6（2.95）及び−1.3（3.19）、不安／抑うつでは−0.5（3.37）及び−1.6（3.48）であった。ベースラインからの PANSS 5 因子モデル別合計スコアも治験期間を通じて安定していた。

表 2.7.3.3-38　PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量
（40 試験：ロナセンテープ貼付期）

安全性解析対象集団

			Cohort 1 (N = 97)		Cohort 2 (N = 103)	
5 Factor	Visit	Statistics	Observed	Change	Observed	Change
Negative symptoms	Baseline	n	97		103	
		Mean (SD)	15.2 (6.05)		16.0 (6.57)	
		Median	15.0		16.0	
		Min, Max	6, 32		6, 33	
	Week 12	n	75	75	88	88
		Mean (SD)	14.5 (5.98)	-0.7 (1.76)	14.4 (6.06)	-1.4 (2.83)
		Median	13.0	0.0	14.0	0.0
		Min, Max	6, 29	-6, 4	6, 30	-10, 7
	Week 28	n	67	67	69	69
		Mean (SD)	14.1 (6.08)	-0.7 (2.60)	14.0 (5.96)	-2.2 (3.82)
		Median	13.0	0.0	13.0	-1.0
		Min, Max	6, 29	-7, 9	6, 30	-18, 7
	Week 52	n	57	57	60	60
		Mean (SD)	13.1 (5.61)	-1.2 (2.36)	13.2 (6.05)	-2.6 (4.18)
		Median	13.0	-1.0	12.0	-1.0
		Min, Max	6, 28	-7, 5	6, 30	-19, 9

5 Factor	Visit	Statistics	Cohort 1 (N = 97) Observed	Change	Cohort 2 (N = 103) Observed	Change
	Week 52 (LOCF)	n	97	97	103	103
		Mean (SD)	14.5 (6.05)	-0.7 (2.38)	14.5 (6.44)	-1.5 (3.96)
		Median	14.0	0.0	14.0	-1.0
		Min, Max	6, 31	-7, 9	6, 35	-19, 9
Excitement	Baseline	n	97		103	
		Mean (SD)	6.6 (2.56)		7.5 (2.69)	
		Median	6.0		7.0	
		Min, Max	4, 14		4, 15	
	Week 12	n	75	75	88	88
		Mean (SD)	6.6 (2.55)	0.0 (1.00)	6.9 (2.72)	-0.3 (1.65)
		Median	6.0	0.0	6.0	0.0
		Min, Max	4, 13	-2, 3	4, 18	-6, 4
	Week 28	n	67	67	69	69
		Mean (SD)	6.6 (2.87)	0.2 (1.40)	6.4 (2.34)	-0.8 (1.98)
		Median	5.0	0.0	6.0	0.0
		Min, Max	4, 17	-5, 3	4, 13	-6, 5
	Week 52	n	57	57	60	60
		Mean (SD)	6.1 (2.64)	-0.2 (1.41)	6.3 (2.43)	-0.9 (2.01)
		Median	5.0	0.0	6.0	0.0
		Min, Max	4, 16	-6, 5	4, 15	-7, 4
	Week 52 (LOCF)	n	97	97	103	103
		Mean (SD)	6.9 (3.07)	0.3 (1.74)	7.6 (3.45)	0.1 (2.56)
		Median	6.0	0.0	7.0	0.0
		Min, Max	4, 16	-6, 8	4, 19	-7, 9
Cognitive disorders	Baseline	n	97		103	
		Mean (SD)	10.2 (3.95)		10.6 (3.95)	
		Median	10.0		11.0	
		Min, Max	5, 20		5, 22	
	Week 12	n	75	75	88	88
		Mean (SD)	9.9 (3.91)	-0.3 (1.44)	10.1 (4.01)	-0.5 (2.11)
		Median	9.0	0.0	10.0	0.0
		Min, Max	5, 23	-5, 5	5, 22	-6, 12

5 Factor	Visit	Statistics	Cohort 1 (N = 97) Observed	Change	Cohort 2 (N = 103) Observed	Change
	Week 28	n	67	67	69	69
		Mean (SD)	9.7 (3.96)	-0.3 (2.14)	10.0 (4.11)	-0.9 (1.97)
		Median	8.0	0.0	10.0	0.0
		Min, Max	5, 19	-6, 11	5, 22	-7, 4
	Week 52	n	57	57	60	60
		Mean (SD)	9.3 (3.86)	-0.5 (1.56)	9.5 (4.02)	-1.2 (2.07)
		Median	8.0	0.0	9.0	-0.5
		Min, Max	5, 18	-6, 3	5, 22	-6, 5
	Week 52 (LOCF)	n	97	97	103	103
		Mean (SD)	10.1 (4.12)	-0.2 (2.04)	10.2 (4.08)	-0.4 (2.42)
		Median	9.0	0.0	10.0	0.0
		Min, Max	5, 19	-6, 11	5, 22	-6, 12
Positive symptoms	Baseline	n	97		103	
		Mean (SD)	8.2 (3.66)		9.0 (3.70)	
		Median	8.0		8.0	
		Min, Max	4, 19		4, 18	
	Week 12	n	75	75	88	88
		Mean (SD)	7.9 (3.60)	-0.2 (1.31)	7.9 (3.23)	-1.0 (1.97)
		Median	8.0	0.0	8.0	-0.5
		Min, Max	4, 20	-4, 4	4, 17	-6, 7
	Week 28	n	67	67	69	69
		Mean (SD)	7.8 (3.85)	0.0 (2.09)	7.7 (3.36)	-1.2 (2.31)
		Median	7.0	0.0	8.0	-1.0
		Min, Max	4, 20	-4, 11	4, 17	-8, 8
	Week 52	n	57	57	60	60
		Mean (SD)	7.3 (3.27)	-0.4 (1.68)	7.3 (3.65)	-1.3 (3.19)
		Median	6.0	0.0	6.0	-1.0
		Min, Max	4, 16	-8, 4	4, 19	-11, 12
	Week 52 (LOCF)	n	97	97	103	103
		Mean (SD)	8.5 (4.27)	0.4 (2.77)	8.4 (4.03)	-0.6 (2.95)
		Median	8.0	0.0	7.0	0.0
		Min, Max	4, 20	-8, 14	4, 20	-11, 12
Anxiety/depression	Baseline	n	97		103	

5 Factor	Visit	Statistics	Cohort 1 (N = 97) Observed	Change	Cohort 2 (N = 103) Observed	Change
		Mean (SD)	10.5 (4.05)		11.1 (3.66)	
		Median	10.0		11.0	
		Min, Max	5, 22		5, 23	
	Week 12	n	75	75	88	88
		Mean (SD)	9.9 (3.78)	-0.3 (1.60)	10.1 (3.90)	-0.9 (2.65)
		Median	9.0	0.0	10.0	0.0
		Min, Max	5, 20	-5, 5	5, 23	-7, 6
	Week 28	n	67	67	69	69
		Mean (SD)	10.0 (4.38)	0.1 (2.81)	9.6 (3.57)	-1.4 (2.96)
		Median	9.0	0.0	10.0	0.0
		Min, Max	5, 29	-6, 12	5, 25	-8, 4
	Week 52	n	57	57	60	60
		Mean (SD)	9.0 (3.08)	-0.5 (2.51)	9.2 (4.09)	-1.6 (3.48)
		Median	8.0	0.0	8.0	-1.0
		Min, Max	5, 20	-9, 6	5, 27	-10, 8
	Week 52 (LOCF)	n	97	97	103	103
		Mean (SD)	10.6 (4.39)	0.1 (2.89)	10.6 (4.32)	-0.5 (3.37)
		Median	10.0	0.0	10.0	0.0
		Min, Max	5, 29	-9, 12	5, 27	-10, 8

Summary statistics for the observed value and change from baseline value (denoted by change) are based on subjects with both a baseline and the target visit observation. Week 52 (LOCF) endpoint is the last post-baseline observation in the DSP-5423P treatment phase up to 7 days after the final application of DSP-5423P.

2.7.3.3.2.4　CGI-S スコア変化量

(1)　20 試験

二重盲検治療期

MMRM での解析による、mITT population での CGI-S スコア変化量を表 2.7.3.3-39 に、評価時期ごとの CGI-S スコア変化量を表 2.7.3.6-8 に示した。

Week 6 の CGI-S スコア変化量のプラセボ群との差［LS Mean（95% CI）］は、40 mg 群では−0.16（−0.38, 0.06）、80 mg 群では−0.40（−0.62, −0.18）と 80 mg 群で改善した。

表 2.7.3.3-39　CGI-S スコア変化量（20 試験：二重盲検治療期、MMRM）

mITT Population

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
	Number of subjects analysed	189	196	192

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
Baseline	Mean (SD)	4.78 (0.722)	4.84 (0.780)	4.92 (0.737)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.62 (0.081)	-0.78 (0.079)	-1.02 (0.078)
	95% CI	(-0.78, -0.46)	(-0.93, -0.62)	(-1.17, -0.86)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.16 (0.113)	-0.40 (0.112)
	95% CI		(-0.38, 0.06)	(-0.62, -0.18)
	p-value		0.149	< 0.001
	Effect size		0.159	0.389

Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, pooled center, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期）

DSP-5423P dosed population での CGI-S スコア及び変化量（ロナセンテープ貼付期）を表 2.7.3.3-40 に、評価時期ごとの CGI-S スコア及び変化量（ロナセンテープ貼付期）を表 2.7.3.6-35 に示した。

非盲検治療期 24 週時（40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群ではロナセンテープ貼付開始から 30 週時）のロナセンテープ貼付期ベースラインからの CGI-S スコア変化量は、プラセボ-FLEX 群、40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群の順に−0.94（1.190）[Mean（SD）、以下同様]、−1.95（1.083）及び−1.93（1.193）であった。

非盲検治療期 28 週時（40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群ではロナセンテープ貼付開始から 34 週時）のロナセンテープ貼付期ベースラインからの CGI-S スコア変化量は、プラセボ-FLEX 群、40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群の順に−1.00（1.115）[Mean（SD）、以下同様]、−1.98（1.064）及び−2.03（0.927）で、28 週間のロナセンテープ貼付後の CGI-S スコアはいずれの群もベースラインに比べ低下し、貼付期間を通じて安定していた。

非盲検治療期 28 週以降も 52 週時まで CGI-S スコアはいずれの群もベースラインに比べ低下し、貼付期間を通じて安定していた。

表 2.7.3.3-40　CGI-S スコア変化量（20 試験：ロナセンテープ貼付期　）

DSP-5423P Dosed Population

		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	
Visit	Statistics	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
On-treatment Baseline	n	131		196		194	
	Mean (SD)	4.02 (1.049)		4.84 (0.780)		4.92 (0.734)	
	Median	4.00		5.00		5.00	
	Min, Max	2, 7		3, 7		3, 7	
On-treatment Week 24	n	89	89				
	Mean (SD)	2.99 (1.082)	-0.94 (1.190)				
	Median	3.00	-1.00				
	Min, Max	1, 6	-4, 3				
On-treatment Week 28	n	83	83				
	Mean (SD)	2.95 (1.023)	-1.00 (1.115)				
	Median	3.00	-1.00				
	Min, Max	1, 6	-4, 2				
On-treatment Week 30	n			92	92	113	113
	Mean (SD)			2.75 (0.921)	-1.95 (1.083)	2.96 (0.944)	-1.93 (1.193)
	Median			3.00	-2.00	3.00	-2.00
	Min, Max			1, 5	-4, 1	1, 6	-6, 1
On-treatment Week 34	n			91	91	114	114
	Mean (SD)			2.71 (0.886)	-1.98 (1.064)	2.87 (0.927)	-2.03 (1.193)
	Median			3.00	-2.00	3.00	-2.00
	Min, Max			1, 5	-4, 1	1, 5	-6, 0
On-treatment Week 52	n	13	13				
	Mean (SD)	3.08 (1.188)	-0.62 (1.121)				
	Median	3.00	0.00				
	Min, Max	1, 5	-3, 1				
On-treatment Week 58	n			17	17	22	22
	Mean (SD)			3.18 (0.883)	-1.65 (1.320)	3.14 (0.834)	-1.55 (1.471)
	Median			3.00	-2.00	3.00	-1.00
	Min, Max			2, 4	-4, 0	1, 4	-6, 0
On-treatment (LOCF)	n	130	130	196	196	193	193
	Mean (SD)	3.39 (1.267)	-0.62 (1.290)	3.79 (1.466)	-1.05 (1.406)	3.53 (1.350)	-1.39 (1.410)
	Median	3.00	-1.00	4.00	-1.00	3.00	-1.00

Visit	Statistics	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) Observed	Change	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) Observed	Change	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) Observed	Change
	Min, Max	1, 6	-4, 4	1, 7	-4, 3	1, 7	-6, 2

On-treatment baseline is the last observation on or before the first dose date of DSP-5423P. On-treatment (LOCF) is the last post-baseline observation in the DSP-5423P treated period up to 7 days after final application of the study treatment. Summary statistics for the observed value and the change from baseline value are based on subjects with both a baseline and the target visit observation. The final data at Open-Week 52 was used.

(2) 40 試験

安全性解析対象集団の Week 52 (LOCF)、Week 52 の CGI-S スコア変化量を表 2.7.3.3-41 に、評価時期ごとの CGI-S スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.3.6-43 に示した。

コホート 1 の CGI-S スコア変化量 [Mean (SD)、以下同様] は Week 52 (LOCF)、Week 52 の順に、0.0 (0.76)、−0.1 (0.65) で、コホート 2 では−0.2 (1.03)、−0.6 (0.83) と貼付期間を通じて安定していた。

表 2.7.3.3-41　CGI-S スコア変化量（40 試験：ロナセンテープ貼付期）

安全性解析対象集団

Visit	Statistics	Cohort 1 (N = 97) Observed	Change	Cohort 2 (N = 103) Observed	Change
Baseline	n	97		103	
	Mean (SD)	3.3 (1.03)		3.4 (1.11)	
	Median	3.0		3.0	
	Min, Max	1, 6		1, 6	
Week 12	n	75	75	88	88
	Mean (SD)	3.1 (0.86)	-0.2 (0.43)	3.0 (1.10)	-0.4 (0.80)
	Median	3.0	0.0	3.0	0.0
	Min, Max	1, 5	-2, 0	1, 6	-3, 3
Week 28	n	67	67	69	69
	Mean (SD)	3.1 (0.98)	-0.1 (0.62)	2.9 (1.19)	-0.5 (0.78)
	Median	3.0	0.0	3.0	0.0
	Min, Max	1, 6	-2, 2	1, 6	-3, 1
Week 52	n	57	57	60	60
	Mean (SD)	3.0 (0.83)	-0.1 (0.65)	2.8 (1.18)	-0.6 (0.83)
	Median	3.0	0.0	3.0	0.0
	Min, Max	1, 5	-2, 1	1, 6	-3, 1
Week 52 (LOCF)	n	97	97	103	103
	Mean (SD)	3.3 (1.07)	0.0 (0.76)	3.2 (1.30)	-0.2 (1.03)
	Median	3.0	0.0	3.0	0.0
	Min, Max	1, 6	-2, 3	1, 6	-3, 3

Summary statistics for the observed value and change from baseline value (denoted by change) are based on subjects with both a baseline and the target visit observation. Week 52 (LOCF) endpoint is the last post-baseline observation in the DSP-5423P treatment phase up to 7 days after the final application of DSP-5423P.

2.7.3.3.2.5　PANSS responder（20%以上改善）の割合

(1) 20 試験

二重盲検治療期

PANSS 合計スコアがベースラインより 20%以上改善した被験者を PANSS responder と定義し、mITT population の Week 6 での PANSS responder の割合を表 2.7.3.3-42 に示した。

PANSS responder の割合は、プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群で 42.3%、50.5%、55.7%で、プラセボとのオッズ比（95%CI）は 40 mg 群、80 mg 群でそれぞれ 1.49（0.97, 2.30）、1.92（1.24, 2.97）と、80 mg 群ではプラセボ群より高く、40 mg 群でも同様の傾向がみられた。

ベースラインより 30%以上、40%以上、50%以上改善した被験者の割合は、20%以上改善した被験者の割合と同様にプラセボ群よりも 80 mg 群で高く、40 mg 群でも同様の傾向がみられた。

表 2.7.3.3-42　PANSS responder（20%以上改善）の割合（20 試験：二重盲検治療期）

mITT Population

Visit	Statistics	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
Week 6 (LOCF)	n	189	196	192
	>=20% Improvement from Baseline, n (%)	80 (42.3)	99 (50.5)	107 (55.7)
	Odds Ratio		1.49	1.92
	95% CI		(0.97, 2.30)	(1.24, 2.97)
	p-value		0.068	0.003
	>=30% Improvement from Baseline, n (%)	52 (27.5)	72 (36.7)	80 (41.7)
	Odds Ratio		1.68	2.15
	95% CI		(1.06, 2.67)	(1.35, 3.41)
	p-value		0.028	0.001
	>=40% Improvement from Baseline, n (%)	32 (16.9)	49 (25.0)	55 (28.6)
	Odds Ratio *1		1.72	2.08
	95% CI *1		(1.03, 2.88)	(1.25, 3.46)
	p-value *1		0.039	0.005
	>=50% Improvement from Baseline, n (%)	15 (7.9)	25 (12.8)	40 (20.8)
	Odds Ratio *2		1.70	3.06
	95% CI *2		(0.87, 3.34)	(1.63, 5.77)
	p-value *2		0.123	< 0.001

Visit	Statistics	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)

Week 6 (LOCF) endpoint is the last post-baseline observation in the double-blind treatment phase up to 7 days after final application of the double-blind study treatment. Odds ratios, confidence intervals (CI) and chi-square p-values are based on logistic regression model of responder, with fixed effects for treatment group, pooled center, and baseline score. Responders are defined as patients having a greater or equal to 20%, 30%, 40% and 50% improvement from baseline. Improvements are calculated as [(post-baseline value – 30) – (baseline value – 30)] × 100 / (baseline value – 30). For logistic regression models that failed to converge, the model replaced pooled center to country was attempted (*1). If still the model failed to converge, the model was attempted with only treatment group and baseline score (*2). All models were failed to converge (*3).

2.7.3.3.2.6　治療継続率

(1) 20 試験

20 試験非盲検治療期での治療中止までの期間を表 2.7.3.3-43 に、治療継続率の推移を図 2.7.3.3-4 に示した。

非盲検治療期（Open Label Population）での治療継続率（95%CI、以下同様）はプラセボ-FLEX 群、40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群の順に 28 週間では 64.6%（55.7, 72.2）、62.9%（54.5, 70.3）、70.7%（62.9, 77.2）と 6 割以上の被験者が治療を継続し、52 週間でも 46.5%（28.2, 63.0）、53.5%（40.9, 64.5）、53.0%（39.8, 64.6）とほぼ半数の被験者が治療を継続した。

表 2.7.3.3-43　治療中止までの期間（20 試験：非盲検治療期）

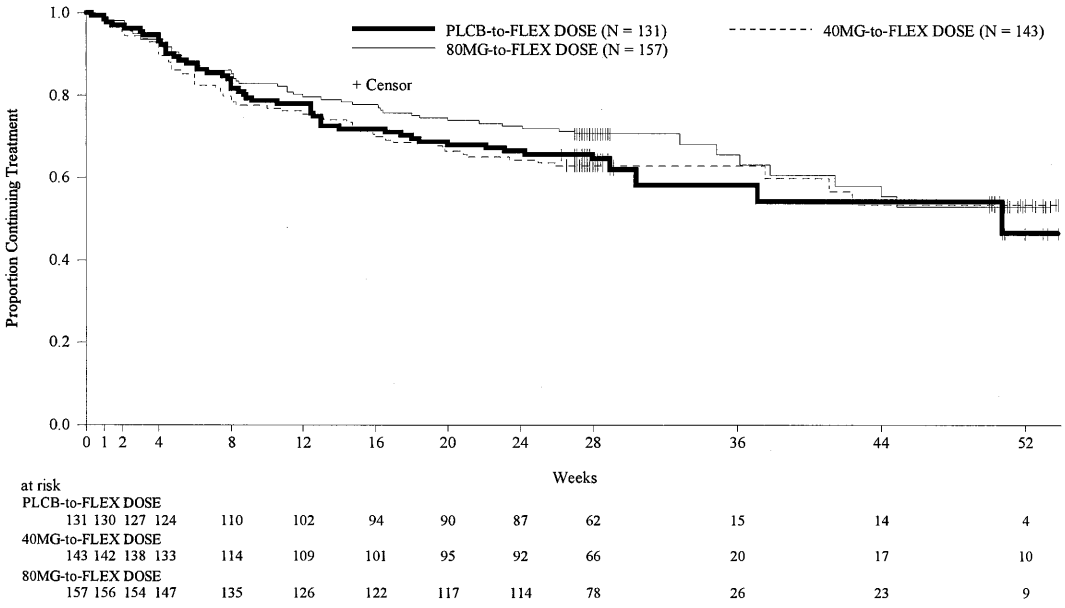
Open-Label Population

	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 143)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 157)
Completed, n (%)	81 (61.8)	87 (60.8)	104 (66.2)
Discontinued, n (%)	50 (38.2)	56 (39.2)	53 (33.8)
Time to discontinuation (days)			
Kaplan-Meier 25 percentile	88	91	129
95% CI	(56, 155)	(50, 136)	(78, 244)
Kaplan-Meier 50 percentile	355	.	.
95% CI	(213, .)	(263, .)	(265, .)
Kaplan-Meier 75 percentile	.	.	.
95% CI	(., .)	(., .)	(., .)
Treatment continuation rate (%)			
28 weeks (196 days)	64.6	62.9	70.7
95% CI	(55.7, 72.2)	(54.5, 70.3)	(62.9, 77.2)
52 weeks (364 days)	46.5	53.5	53.0
95% CI	(28.2, 63.0)	(40.9, 64.5)	(39.8, 64.6)

	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 143)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 157)

All cause discontinuation is considered as event and patients who completed the open-label treatment phase is censored at the final application date of the study medication. Time to treatment discontinuation for the open-label treatment phase is determined as the final application date of open-label treatment phase – the initial application date of open-label treatment phase + 1. For completer of the open-label treatment phase, censoring date is the final application date of open-label treatment phase. The final data at Open-Week 52 was used.

図 2.7.3.3-4　治療継続率の推移（20 試験：非盲検治療期）



Open-Label Population
The final data at Open-Week 52 was used.

(2) 40 試験

治療中止までの期間を表 2.7.3.3-44 に、治療継続率の推移を図 2.7.3.3-5 に、前治療抗精神病薬別の治療中止までの期間を表 2.7.3.3-45 に示した。

コホート 1、コホート 2 のロナセンテープ貼付期間の治療継続率（95%CI、以下同様）は、28 週間で 64.9%（54.6, 73.5）、66.0%（56.0, 74.3）、52 週間で 58.8%（48.3, 67.8）、57.3%（47.2, 66.2）であった。いずれも半数以上の被験者が 52 週間の治療を継続した。

前治療薬がブロナンセリンであった被験者、及びブロナンセリン以外の抗精神病薬あるいは抗精神病薬での前治療なしであった被験者で検討した結果、治療継続率には大きな違いはなかった。

表 2.7.3.3-44　治療中止までの期間（40 試験：ロナセンテープ貼付期）

安全性解析対象集団

Statistics	Cohort 1 (N = 97)	Cohort 2 (N = 103)
Completed, n (%)	57 (58.8)	59 (57.3)
Discontinued, n (%)	40 (41.2)	44 (42.7)
Time to discontinuation (days)		
Kaplan-Meier 25 percentile	77	117
95% CI	(29, 196)	(65, 195)
Kaplan-Meier 50 percentile	.	.
95% CI	(297, .)	(269, .)
Kaplan-Meier 75 percentile	.	.
95% CI	(., .)	(., .)
Treatment continuation rate (%)		
28 weeks	64.9	66.0
95% CI	(54.6, 73.5)	(56.0, 74.3)
52 weeks	58.8	57.3
95% CI	(48.3, 67.8)	(47.2, 66.2)

All-cause treatment discontinuation is considered as event and patients who completed the DSP-5423P treatment phase is censored at the final application date of DSP-5423P. Time to treatment discontinuation is determined as the final application date - the initial application date + 1. Kaplan-Meier estimate for 25, 50, and 75 percentile for time to treatment discontinuation and 95% confidence interval (CI) are calculated where completers are regarded as censored on the final application date of DSP-5423P.

図 2.7.3.3-5　治験継続率の推移（40 試験：ロナセンテープ貼付期）

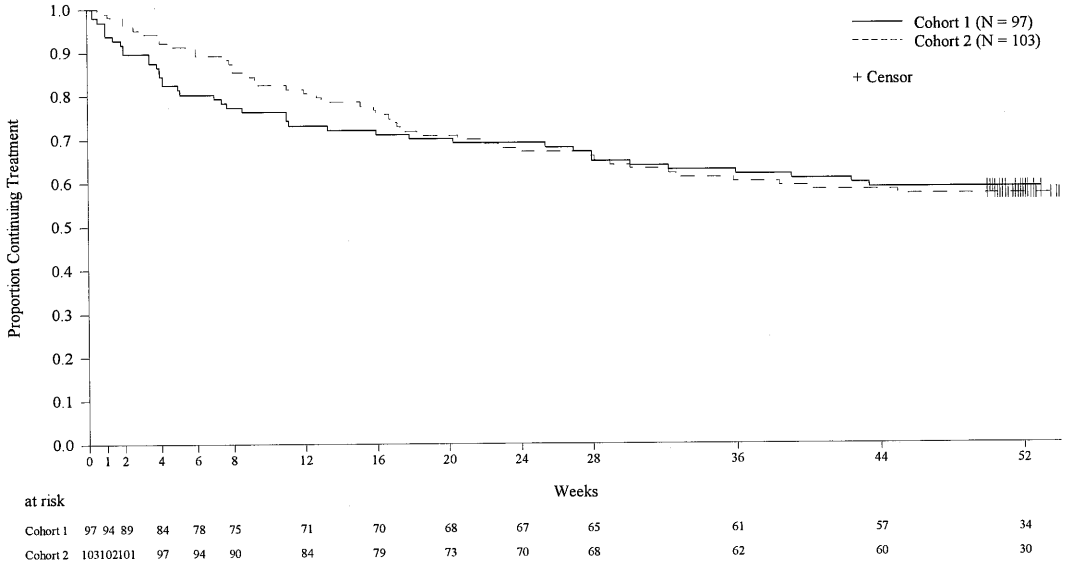


表 2.7.3.3-45　前治療抗精神病薬別の治療中止までの期間
（40 試験：ロナセンテープ貼付期）

安全性解析対象集団

Prior Antipsychotics Blonanserin Statistics	Cohort 1 (N = 62)	Cohort 2 (N = 60)
Completed, n (%)	39 (62.9)	33 (55.0)
Discontinued, n (%)	23 (37.1)	27 (45.0)
Time to discontinuation (days)		
Kaplan-Meier 25 percentile	112	122
95% CI	(24, 304)	(66, 203)
Kaplan-Meier 50 percentile	.	.
95% CI	(304, .)	(203, .)
Kaplan-Meier 75 percentile	.	.
95% CI	(., .)	(., .)
Treatment continuation rate (%)		
28 weeks	67.7	66.7
95% CI	(54.6, 77.8)	(53.2, 77.0)
52 weeks	62.9	55.0
95% CI	(49.7, 73.6)	(41.6, 66.5)

Prior Antipsychotics Other/None Statistics	Cohort 1 (N = 35)	Cohort 2 (N = 43)
Completed, n (%)	18 (51.4)	26 (60.5)
Discontinued, n (%)	17 (48.6)	17 (39.5)
Time to discontinuation (days)		
Kaplan-Meier 25 percentile	52	91
95% CI	(27, 142)	(33, 226)
Kaplan-Meier 50 percentile	.	.
95% CI	(93, .)	(160, .)
Kaplan-Meier 75 percentile	.	.
95% CI	(., .)	(., .)
Treatment continuation rate (%)		
28 weeks	60.0	65.1
95% CI	(42.0, 74.0)	(49.0, 77.3)
52 weeks	51.4	60.5
95% CI	(34.0, 66.4)	(44.3, 73.3)

All-cause treatment discontinuation is considered as event and patients who completed the DSP-5423P treatment phase is censored at the final application date of DSP-5423P. Time to treatment discontinuation is determined as the final application date - the initial application date + 1. Kaplan-Meier estimate for 25, 50, and 75 percentile for time to treatment discontinuation and 95% confidence interval (CI) are calculated where completers are regarded as censored on the final application date of DSP-5423P.

2.7.3.3.2.7　その他の有効性項目

(1) DAI-10

40試験でのDAI-10合計スコアのロナセンテープ貼付期ベースラインからの変化(増加、変化なし、減少）を表 2.7.3.3-46 に示した。

Week 52（LOCF）及び Week 52 での DAI-10 合計スコア（コホート合計）がベースラインから増加した被験者の割合は 31.5%（63/200 名）及び 37.2%（48/129 名）で、ベースラインから変化なしの被験者の割合は 25.5%（51/200 名）及び 26.4%（34/129 名）であった。コホート 1 及び 2 で DAI-10 合計スコアがベースラインから増加した被験者と変化しなかった被験者を合わせるといずれも 50%以上であった。

表 2.7.3.3-46　DAI-10 合計スコア　ベースラインからの増減
（40 試験：ロナセンテープ貼付期）

安全性解析対象集団

Item	Visit		Cohort 1 (N = 97) n (%)	Cohort 2 (N = 103) n (%)	Overall (N = 200) n (%)
DAI-10 total score	Week 6	n	97	103	200
		Increased	33 (34.0)	34 (33.0)	67 (33.5)
		Unchanged	24 (24.7)	33 (32.0)	57 (28.5)
		Decreased	40 (41.2)	36 (35.0)	76 (38.0)
	Week 28	n	77	89	166
		Increased	23 (29.9)	37 (41.6)	60 (36.1)
		Unchanged	20 (26.0)	23 (25.8)	43 (25.9)
		Decreased	34 (44.2)	29 (32.6)	63 (38.0)
	Week 52	n	63	66	129
		Increased	21 (33.3)	27 (40.9)	48 (37.2)
		Unchanged	16 (25.4)	18 (27.3)	34 (26.4)
		Decreased	26 (41.3)	21 (31.8)	47 (36.4)
	Week 52 (LOCF)	n	97	103	200
		Increased	27 (27.8)	36 (35.0)	63 (31.5)
		Unchanged	22 (22.7)	29 (28.2)	51 (25.5)
		Decreased	48 (49.5)	38 (36.9)	86 (43.0)

Total score is the number of items answered true for items 1, 3, 4, 7, 9, and 10, plus the number of items answered false for items 2, 5, 6, and 8, minus the number of items answered false for items 1, 3, 4, 7, 9, and 10, minus the number of items answered true for items 2, 5, 6, and 8. Unchanged is defined that the answer is same as its baseline assessment. Otherwise, response is classified as worsened. For the total score, increase of score indicates improvement and decrease indicates worsening. Comparison with the baseline assessments are based subjects with both a baseline and the target visit observation. Week 52 (LOCF) endpoint is the last post-baseline observation in the DSP-5423P treatment phase up to 7 days after the final application of DSP-5423P.

DAI-10 合計スコアがプラスであることは、マイナスの状態であることより、よりアドヒ

アラントであるとの報告[文献 7)]があることから、ロナセンテープ貼付期の DAI-10 合計スコアが−1 以下、−1 から 1 未満、1 以上のそれぞれのカテゴリの被験者割合を表 2.7.3.3-47 に示した。

ベースラインの DAI-10 合計スコアが 1 以上の被験者（コホート合計）で、Week 52（LOFC）で 1 以上であった被験者では 165 名中 135 名、Week 52 では 107 名中 94 名と 8 割以上の被験者が治験期間をとおしてアドヒアラントの状態を保っていた。また、ベースラインの DAI-10 合計スコアが−1 以下であった被験者のうち、Week 52（LOCF）で 1 以上であった被験者が 19 名中 7 名、Week 52 では 11 名中 7 名と、治療に後ろ向きであった被験者（合計スコア−1 以下）が治療に前向き（合計スコアが 1 以上）に変化した。

治験途中の DAI-10 合計スコアとその後の治験の継続（治験完了割合及び継続日数）との関連では、治験期間の中間である Week 28 での DAI-10 合計スコアが高い被験者ほど貼付期間が長く（図 2.7.3.3-6、表 2.7.3.6-53）、完了する割合が高かった（図 2.7.3.3-7、表 2.7.3.6-54）。また、DAI-10 合計スコアのベースラインからの変化量別に治験継続期間を解析すると、ベースラインからの変化量が大きい（スコアが改善方向に動いている）被験者ほど貼付期間が長かった（図 2.7.3.3-8、表 2.7.3.6-55）。

表 2.7.3.3-47　DAI-10 合計スコアのベースラインからの変化（カテゴリ別集計）
（40 試験：ロナセンテープ貼付期）

安全性解析対象集団

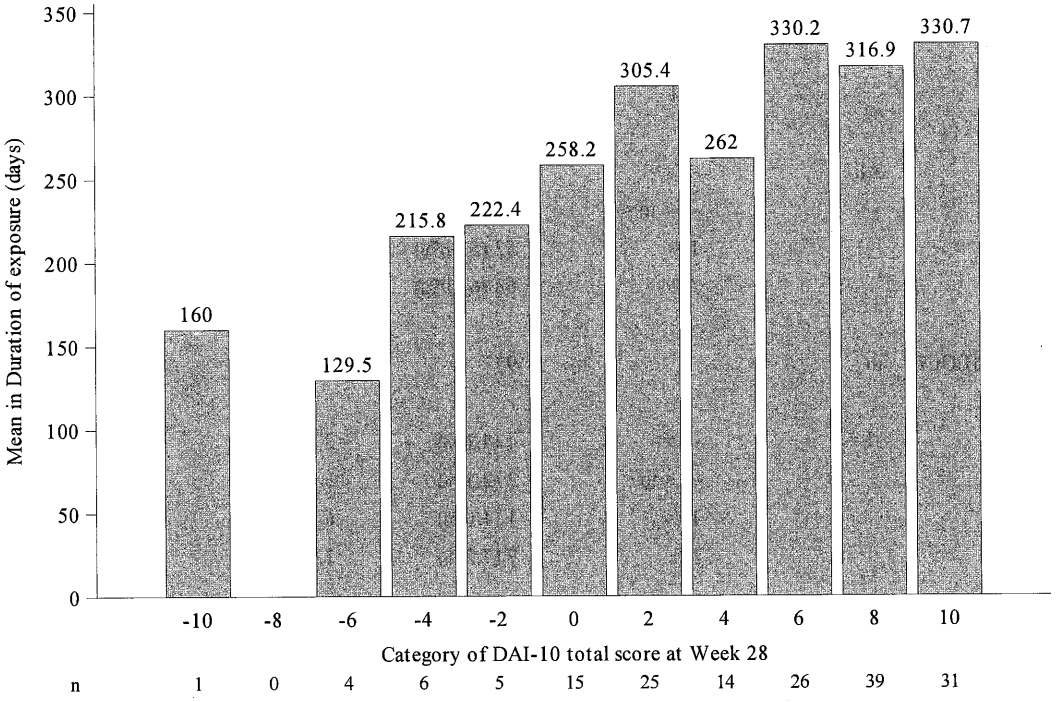
Visit	Baseline	Post	Cohort 1 (N = 97)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 200)
Baseline	m		97	103	200
	-1 =>		7 (7.2%)	12 (11.7%)	19 (9.5%)
	-1 < to < 1		7 (7.2%)	9 (8.7%)	16 (8.0%)
	1=<		83 (85.6%)	82 (79.6%)	165 (82.5%)
	All		97 (100.0%)	103 (100.0%)	200 (100.0%)
Week 6	m		97	103	200
	-1 =>	-1 =>	5 (5.2%)	4 (3.9%)	9 (4.5%)
		-1 < to < 1	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (1.0%)
		1=<	1 (1.0%)	7 (6.8%)	8 (4.0%)
		All	7 (7.2%)	12 (11.7%)	19 (9.5%)
	-1 < to < 1	-1 =>	2 (2.1%)	2 (1.9%)	4 (2.0%)
		-1 < to < 1	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.5%)
		1=<	4 (4.1%)	5 (4.9%)	9 (4.5%)
		All	7 (7.2%)	9 (8.7%)	16 (8.0%)
	1=<	-1 =>	3 (3.1%)	5 (4.9%)	8 (4.0%)
		-1 < to < 1	5 (5.2%)	3 (2.9%)	8 (4.0%)

Visit	Baseline	Post	Cohort 1 (N = 97)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 200)
		1=<	75 (77.3%)	74 (71.8%)	149 (74.5%)
		All	83 (85.6%)	82 (79.6%)	165 (82.5%)
	All	-1 =>	10 (10.3%)	11 (10.7%)	21 (10.5%)
		-1 < to < 1	7 (7.2%)	6 (5.8%)	13 (6.5%)
		1=<	80 (82.5%)	86 (83.5%)	166 (83.0%)
		All	97 (100.0%)	103 (100.0%)	200 (100.0%)
Week 28	m		77	89	166
	-1 =>	-1 =>	1 (1.3%)	1 (1.1%)	2 (1.2%)
		-1 < to < 1	1 (1.3%)	4 (4.5%)	5 (3.0%)
		1=<	2 (2.6%)	5 (5.6%)	7 (4.2%)
		All	4 (4.1%)	10 (9.7%)	14 (7.0%)
	-1 < to < 1	-1 =>	1 (1.3%)	2 (2.2%)	3 (1.8%)
		-1 < to < 1	2 (2.6%)	1 (1.1%)	3 (1.8%)
		1=<	3 (3.9%)	5 (5.6%)	8 (4.8%)
		All	6 (6.2%)	8 (7.8%)	14 (7.0%)
	1=<	-1 =>	6 (7.8%)	5 (5.6%)	11 (6.6%)
		-1 < to < 1	3 (3.9%)	4 (4.5%)	7 (4.2%)
		1=<	58 (75.3%)	62 (69.7%)	120 (72.3%)
		All	67 (69.1%)	71 (68.9%)	138 (69.0%)
	All	-1 =>	8 (8.2%)	8 (7.8%)	16 (8.0%)
		-1 < to < 1	6 (6.2%)	9 (8.7%)	15 (7.5%)
		1=<	63 (64.9%)	72 (69.9%)	135 (67.5%)
		All	77 (79.4%)	89 (86.4%)	166 (83.0%)
Week 52	m		63	66	129
	-1 =>	-1 =>	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
		-1 < to < 1	2 (3.2%)	1 (1.5%)	3 (2.3%)
		1=<	1 (1.6%)	6 (9.1%)	7 (5.4%)
		All	4 (4.1%)	7 (6.8%)	11 (5.5%)
	-1 < to < 1	-1 =>	1 (1.6%)	1 (1.5%)	2 (1.6%)
		-1 < to < 1	0	2 (3.0%)	2 (1.6%)
		1=<	4 (6.3%)	3 (4.5%)	7 (5.4%)
		All	5 (5.2%)	6 (5.8%)	11 (5.5%)

Visit	Baseline	Post	Cohort 1 (N = 97)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 200)
	1=<	-1 =>	2 (3.2%)	5 (7.6%)	7 (5.4%)
		-1 < to < 1	5 (7.9%)	1 (1.5%)	6 (4.7%)
		1=<	47 (74.6%)	47 (71.2%)	94 (72.9%)
		All	54 (55.7%)	53 (51.5%)	107 (53.5%)
	All	-1 =>	4 (4.1%)	6 (5.8%)	10 (5.0%)
		-1 < to < 1	7 (7.2%)	4 (3.9%)	11 (5.5%)
		1=<	52 (53.6%)	56 (54.4%)	108 (54.0%)
		All	63 (64.9%)	66 (64.1%)	129 (64.5%)
Week 52 (LOCF)	m		97	103	200
	-1 =>	-1 =>	4 (4.1%)	3 (2.9%)	7 (3.5%)
		-1 < to < 1	2 (2.1%)	3 (2.9%)	5 (2.5%)
		1=<	1 (1.0%)	6 (5.8%)	7 (3.5%)
		All	7 (7.2%)	12 (11.7%)	19 (9.5%)
	-1 < to < 1	-1 =>	2 (2.1%)	1 (1.0%)	3 (1.5%)
		-1 < to < 1	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.5%)
		1=<	4 (4.1%)	6 (5.8%)	10 (5.0%)
		All	7 (7.2%)	9 (8.7%)	16 (8.0%)
	1=<	-1 =>	8 (8.2%)	11 (10.7%)	19 (9.5%)
		-1 < to < 1	8 (8.2%)	3 (2.9%)	11 (5.5%)
		1=<	67 (69.1%)	68 (66.0%)	135 (67.5%)
		All	83 (85.6%)	82 (79.6%)	165 (82.5%)
	All	-1 =>	14 (14.4%)	15 (14.6%)	29 (14.5%)
		-1 < to < 1	11 (11.3%)	8 (7.8%)	19 (9.5%)
		1=<	72 (74.2%)	80 (77.7%)	152 (76.0%)
		All	97 (100.0%)	103 (100.0%)	200 (100.0%)

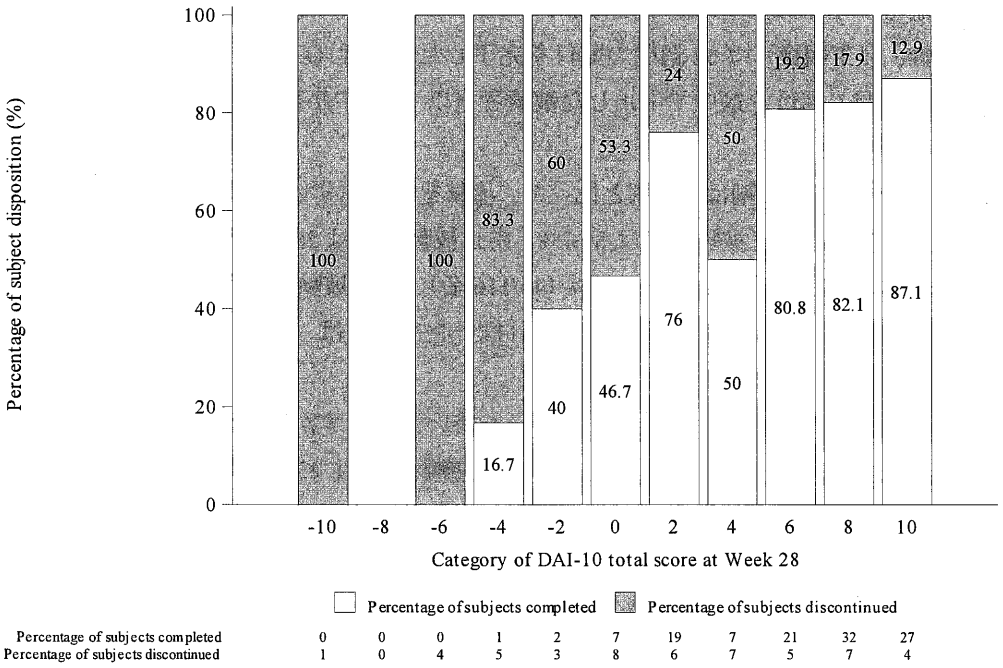
All の分母は N とした。それ以外の分母は m とした。

図 2.7.3.3-6　Week 28 時点の DAI-10 合計スコア別ロナセンテープ貼付期間
（40 試験：ロナセンテープ貼付期）



Overall subjects who have Week 28 data are included.
Safety Population

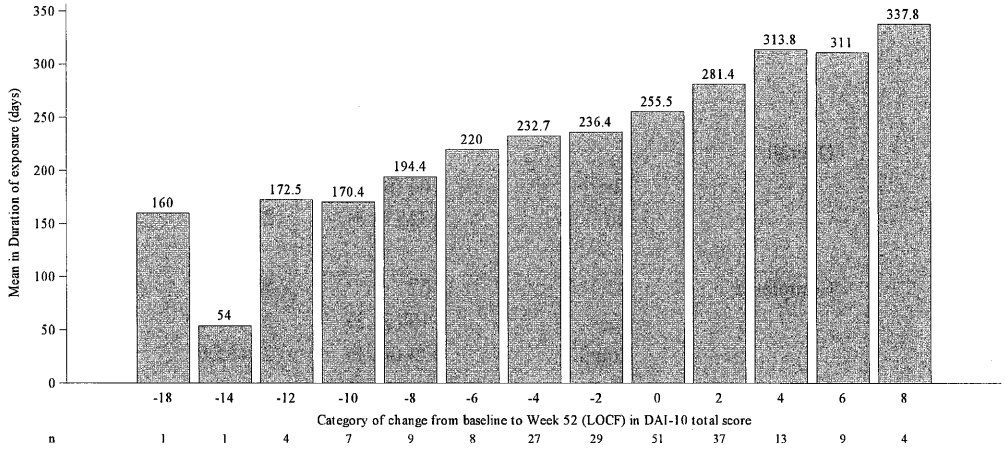
図 2.7.3.3-7　Week 28 時点の DAI-10 合計スコア別治験完了割合
（40 試験：ロナセンテープ貼付期）



Percentage of subjects completed	0	0	0	1	2	7	19	7	21	32	27
Percentage of subjects discontinued	1	0	4	5	3	8	6	7	5	7	4

Denominator of percentage is n of each DAI-10 total score category.
Overall subjects who have Week 28 data are included.
Safety Population

図 2.7.3.3-8　DAI-10 合計スコア変化量別ロナセンテープ貼付期間
（40 試験：ロナセンテープ貼付期）



n	1	1	4	7	9	8	27	29	51	37	13	9	4

Overall subjects who have Week 52(LOCF) data are included.
Safety Population

(2) 剤型の嗜好に関するアンケート調査

40 試験での剤型の嗜好に関するアンケート調査結果を表 2.7.3.3-48 に示した。

質問 1（貼るタイプの薬剤はあった方がいいですか？）に「はい」と回答した割合（全コホート合計、以下同様）は 52 週間の貼付を完了した被験者（以下、「完了被験者」）では 81.0%で、52 週間の貼付を途中で中止した被験者（以下、「中止被験者」）では 52.6%であった。

質問 2（貼るタイプの薬剤は、錠剤と比べて、治療を続けやすいと思いますか？）に「はい」と回答した割合は完了被験者では 39.7%、中止被験者では 20.5%であった。「変わらない」と回答した割合は完了被験者で 38.8%（45/116 名）、中止被験者では 30.8%（24/78 名）であり、完了被験者、中止被験者それぞれで「はい」もしくは「変わらない」と回答した被験者の割合は 50%以上であった。

質問 3（今回使用したロナセンテープを今後も使いたいですか？）に「はい」と回答した割合は完了被験者では 52.6%（61/116 名）、中止被験者では 23.1%（18/78 名）で、完了被験者、中止被験者それぞれを合わせると 40.7%であった。

表 2.7.3.3-48　剤型の嗜好に関するアンケート調査結果
（40 試験：ロナセンテープ貼付期）

安全性解析対象集団

Item	Disposition		Cohort 1 (N = 97) n (%)	Cohort 2 (N = 103) n (%)	Overall (N = 200) n (%)
Question 1	Completed	n	57	59	116
		Yes	42 (73.7)	52 (88.1)	94 (81.0)
		No	15 (26.3)	7 (11.9)	22 (19.0)
	Discontinued	n	39	39	78
		Yes	22 (56.4)	19 (48.7)	41 (52.6)
		No	17 (43.6)	20 (51.3)	37 (47.4)
	Overall	n	96	98	194
		Yes	64 (66.7)	71 (72.4)	135 (69.6)
		No	32 (33.3)	27 (27.6)	59 (30.4)
Question 2	Completed	n	57	59	116
		Yes	19 (33.3)	27 (45.8)	46 (39.7)
		Equal	24 (42.1)	21 (35.6)	45 (38.8)
		No	14 (24.6)	11 (18.6)	25 (21.6)
	Discontinued	n	39	39	78
		Yes	10 (25.6)	6 (15.4)	16 (20.5)
		Equal	9 (23.1)	15 (38.5)	24 (30.8)
		No	20 (51.3)	18 (46.2)	38 (48.7)

Item	Disposition		Cohort 1 (N = 97) n (%)	Cohort 2 (N = 103) n (%)	Overall (N = 200) n (%)
	Overall	n	96	98	194
		Yes	29 (30.2)	33 (33.7)	62 (32.0)
		Equal	33 (34.4)	36 (36.7)	69 (35.6)
		No	34 (35.4)	29 (29.6)	63 (32.5)
Question 3	Completed	n	57	59	116
		Yes	25 (43.9)	36 (61.0)	61 (52.6)
		No	32 (56.1)	23 (39.0)	55 (47.4)
	Discontinued	n	39	39	78
		Yes	10 (25.6)	8 (20.5)	18 (23.1)
		No	29 (74.4)	31 (79.5)	60 (76.9)
	Overall	n	96	98	194
		Yes	35 (36.5)	44 (44.9)	79 (40.7)
		No	61 (63.5)	54 (55.1)	115 (59.3)

2.7.3.3.2.8　ロナセン錠投与からロナセンテープ貼付への切替え前後の有効性 40 試験

(1) PANSS 合計スコア

コホート 1 でのロナセン錠投与から投与 6 週までの PANSS 合計スコア及びロナセン錠投与期ベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-49 に示した。ロナセン錠投与期ベースラインの PANSS 合計スコア［Mean（SD）、以下同様］は 65.7（22.19）、錠剤投与期 Week 6 では 63.6（21.23）とベースラインからの変化量は−2.9（7.17）であった。錠剤からロナセンテープに切替え後、Week 1 の PANSS 合計スコアは 63.1（21.21）、Week 6 では 62.9（20.63）であり、ロナセンテープへの切替えによる PANSS 合計スコアの増加はみられなかった（表 2.7.3.3-32）。

表 2.7.3.3-49　ロナセン錠投与期の PANSS 合計スコア変化量（40 試験：コホート 1）

安全性解析対象集団

Visit	Statistics	Cohort 1 (N = 108) Observed	Change
Tab-Baseline	n	108	
	Mean (SD)	65.7 (22.19)	
	Median	67.0	
	Min, Max	32, 128	
Tab-Week 1	n	106	106
	Mean (SD)	66.2 (22.89)	0.2 (5.86)
	Median	68.0	0.0

Visit	Statistics	Cohort 1 (N = 108) Observed	Change
	Min, Max	30, 125	-11, 35
Tab-Week 2	n	101	101
	Mean (SD)	64.9 (22.07)	-1.4 (5.53)
	Median	67.0	0.0
	Min, Max	30, 124	-16, 42
Tab-Week 4	n	99	99
	Mean (SD)	64.6 (21.31)	-1.9 (5.13)
	Median	67.0	-1.0
	Min, Max	30, 119	-17, 21
Tab-Week 6	n	97	97
	Mean (SD)	63.6 (21.23)	-2.9 (7.17)
	Median	64.0	-1.0
	Min, Max	30, 119	-22, 41

Summary statistics for the observed value and change from Tab-baseline value (denoted by change) are based on subjects with both a baseline of the DSP-5423 (tablet) treatment phase and the target visit observation.

(2) PANSS サブスケール別合計スコア、PANSS 5 因子モデル別合計スコア

ロナセン錠投与から投与 6 週までの PANSS サブスケール別合計スコア及びロナセン錠投与期ベースラインからの変化量を表 2.7.3.6-44 に、ロナセン錠投与から投与 6 週までの PANSS 5 因子モデル別合計スコア及びロナセン錠投与期ベースラインからの変化量を表 2.7.3.6-45 に示した。

PANSS サブスケール別合計スコア、PANSS 5 因子モデル合計スコアは PANSS 合計スコアでの結果と同様にロナセン錠投与から投与 6 週までに低下し、ロナセンテープに切替えた後も治験期間を通じて安定していた。

(3) CGI-S スコア

CGI-S スコアはロナセン錠投与からロナセンテープに切替えた後も治験期間を通じて安定していた（表 2.7.3.6-46）。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 人口統計学的特性

(1) 20 試験

二重盲検治療期

MMRM での解析による mITT population でのベースラインから Week 6 の PANSS 合計スコア変化量（性別、高齢者/非高齢者別、同意取得時の入院/外来別、スクリーニング時前

治療抗精神病薬使用の有無別）を表 2.7.3.6-9～表 2.7.3.6-12 に示した。

Week 6 の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差［LS Mean（95% CI）］は、男性の 40 mg 群では−6.2（−11.3, −1.1）、80 mg 群では−8.7（−13.8, −3.5）で、女性の 40 mg 群では−4.3（−10.9, 2.2）、80 mg 群では−12.7（−19.1, −6.3）と性別による大きな違いはなかった。

抗精神病薬使用の有無別では、使用有りの 40 mg 群では−7.3（−11.6, −3.1）、80 mg 群では−10.0（−14.3, −5.8）、使用無しの 40 mg 群では 4.0（−6.9, 14.8）、80 mg 群では −13.0（−23.3, −2.7）であった。

高齢者、同意取得時外来被験者では 40 mg 群、80 mg 群のいずれでも PANSS 合計スコア変化量の改善が認められなかったが、高齢者（65 歳以上）の被験者が各群約 10 名、同意取得時に外来の被験者が各群 10 名以下と少数であったため、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、入院・外来の別による影響は明らかにならなかった。

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期）

DSP-5423P dosed population での PANSS 合計スコア及び変化量（性別、高齢者/非高齢者別、同意取得時の入院/外来別）を表 2.7.3.6-36～表 2.7.3.6-38 に示した。

非盲検治療期 24 週時（40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群ではロナセンテープ貼付開始から 30 週時）の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は、男性のプラセボ-FLEX 群では−18.9（18.59）［Mean（SD）、以下同様］、40 mg-FLEX 群では−40.0（18.40）、80 mg-FLEX 群）では−39.1（20.95）で、女性のプラセボ-FLEX 群では−25.2（23.80）、40 mg-FLEX 群では−38.4（21.17）、80 mg-FLEX 群では−35.9（25.75）と、性別による大きな違いはなかった。

非盲検治療期 28 週時（40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群ではロナセンテープ貼付開始から 34 週時）の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は、男性のプラセボ-FLEX 群では−21.8（18.13）［Mean（SD）、以下同様］、40 mg-FLEX 群では−40.9（19.35）、80 mg-FLEX 群）では−41.1（20.07）で、女性のプラセボ-FLEX 群では−25.9（25.72）、40 mg-FLEX 群では−37.8（20.26）、80 mg-FLEX 群では−39.6（23.70）と、性別による大きな違いはなかった。

非盲検治療期 28 週以降 52 週時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量も 28 週時と同様に性別による違いはなかった。

高齢者/非高齢者別、同意取得時の入院/外来別では高齢者及び外来被験者がプラセボ-FLEX 群、40 mg-FLEX 群 80 mg-FLEX 群のいずれでも 5 名以下と少数であったため、年齢、入院/外来の別による影響は明らかにならなかった。

(2) 40 試験

被験者背景［性別、年齢、抗精神病薬の前治療薬使用の有無別、罹病期間、入院/外来別、ベースライン（コホート 1 はロナセン錠投与前、コホート 2 はロナセンテープ貼付前）の PANSS 合計スコア］を因子とした部分集団解析の結果を表 2.7.3.6-47～表 2.7.3.6-52 に示した。性別、罹病期間別、ベースラインの PANSS 合計スコア別での結果は全体の解析結果と同様で、因子に関わらずロナセンテープの効果は治験期間を通じて持続していた。な

お、年齢別、抗精神病薬の前治療の有無別、同意取得時の入院・外来別は、カテゴリごとの被験者数に偏りがあったため、因子に関連したロナセンテープ貼付期ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量は評価できなかった。

2.7.3.3.3.2　日本人集団

20 試験

(1) PANSS 合計スコア変化量

日本人集団の mITT population でのベースラインから Week 6 の PANSS 合計スコア変化量を表 2.7.3.3-50 に示した。また、実施国別のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量を表 2.7.3.6-13 に、PP population での実施国別 PANSS 合計スコア変化量を表 2.7.3.6-14 に示した。

日本人集団（mITT population、MMRM）での Week 6 の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差［LS Mean（95% CI）］は、40 mg 群で−0.5（−8.8, 7.8）、80 mg 群で−9.7（−17.8, −1.6）と、mITT population 全集団と同様の結果が得られた。PP population（日本人、MMRM）での Week 6 の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差［LS Mean（95% CI）］は、40 mg 群で−1.9（−10.1, 6.3）、80 mg 群で−10.9（−19.0, −2.9）であり、治験実施計画書に適合した集団である PP population でも PP population 全集団と同様の結果が得られた。

表 2.7.3.3-50　PANSS 合計スコア変化量
（20 試験：二重盲検治療期、MMRM、日本人）

mITT Population

Country: Japan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 51)	40MG (N = 55)	80MG (N = 56)
	Number of subjects analysed	51	55	56
Baseline	Mean (SD)	101.5 (16.37)	102.7 (16.85)	104.5 (15.59)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-5.6 (3.03)	-6.1 (2.89)	-15.3 (2.77)
	95% CI	(-11.6, 0.4)	(-11.9, -0.4)	(-20.8, -9.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.5 (4.18)	-9.7 (4.10)
	95% CI		(-8.8, 7.8)	(-17.8, -1.6)
	p-value		0.905	0.020
	Effect size		0.025	0.487

Country: Japan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 51)	40MG (N = 55)	80MG (N = 56)

Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, pooled center, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.

ロナセンテープ貼付期での DSP-5423P dosed population の実施国別 PANSS 合計スコア及び変化量を表 2.7.3.6-39 に示した。

日本人集団の非盲検治療期 24 週時（40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群ではロナセンテープ貼付開始から 30 週時）の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ-FLEX 群では−13.3（20.98）[Mean（SD）、以下同様]、40 mg-FLEX 群では、−28.4（26.06）、80 mg-FLEX 群）では−23.7（26.70）であった。

日本人集団の非盲検治療期 28 週時（40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群ではロナセンテープ貼付開始から 34 週時）の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ-FLEX 群では−12.2（22.52）[Mean（SD）、以下同様]、40 mg-FLEX 群では、−27.5（25.51）、80 mg-FLEX 群）では−27.0（24.47）と、非盲検治療期 24 週時及び 28 週時の日本人集団の結果は DSP-5423P dosed population 全集団と同様の結果が得られた。

(2) PANSS サブスケール別合計スコア、PANSS 5 因子モデル別合計スコア

MMRM での解析による mITT population での実施国別 PANSS サブスケール別合計スコア変化量を表 2.7.3.6-15、表 2.7.3.6-16、表 2.7.3.6-17 に、実施国別 PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量を表 2.7.3.6-18、表 2.7.3.6-19、表 2.7.3.6-20、表 2.7.3.6-21、表 2.7.3.6-22 に示した。

日本人集団での Week 6 の PANSS サブスケール別合計スコア変化量のプラセボ群と 40 mg 群、80 mg 群の差［LS Mean（95% CI）］（以下、同順）は、陽性症状サブスケールではそれぞれ 0.7（−2.0, 3.3）、−2.9（−5.4, −0.3）、陰性症状サブスケールではそれぞれ−0.4（−2.6, 1.7）、−1.6（−3.7, 0.5）、総合精神病理サブスケールではそれぞれ−0.9（−5.1, 3.3）、−5.1（−9.2, −1.0）であった。

日本人集団での Week 6 の PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量のプラセボ群と 40 mg 群、80 mg 群の差［LS Mean（95% CI）］（以下、同順）は、陰性症状ではそれぞれ−0.3（−2.2, 1.7）、−1.3（−3.2, 0.6）、興奮では 0.1（−1.4, 1.6）、−1.4（−2.8, 0.1）、認知障害では−0.1（−1.5, 1.3）、−1.8（−3.2, −0.4）、陽性症状では−0.3（−1.7, 1.2）、−1.5（−2.9, 0.0）、不安/抑うつでは 0.2（−1.2, 1.5）、−0.9（−2.2, 0.4）であった。

(3) CGI-S スコア変化量及び PANSS responder の割合

MMRM での解析による mITT population での実施国別 CGI-S スコア変化量を表 2.7.3.6-23

に示した。

日本人集団での Week 6 の CGI-S スコア変化量のプラセボ群と 40 mg 群、80 mg 群の差[LS Mean（95% CI）] は、40 mg 群では 0.12（−0.34, 0.58）、80 mg 群では−0.32（−0.77, 0.13）であった。

mITT population の Week 6 での実施国別 PANSS responder（20%以上改善）の割合を表 2.7.3.6-24 に示した。日本人集団での PANSS 合計スコアがベースラインより 20%以上改善した被験者の割合は、プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群で 23.5%、29.1%、41.1%で、プラセボとのオッズ比（95%CI）は 40 mg 群、80 mg 群でそれぞれ 1.34（0.55, 3.29）、2.23（0.93, 5.33）と、プラセボ群より高い傾向が得られた。ベースラインより 30%以上、40%以上、50%以上改善した被験者の割合は、20%以上改善した被験者の割合と同様にプラセボ群よりも 40 mg 群、80 mg 群で高く、全集団と同様の結果が得られた。

ロナセンテープ貼付期での DSP-5423P dosed population の実施国別 CGI-S スコア及び変化量を表 2.7.3.6-40 に示した。

日本人集団の非盲検治療期 24 週時（40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群ではロナセンテープ貼付開始から 30 週時）の CGI-S スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ-FLEX 群では−0.44（1.042）[Mean（SD）、以下同様]、40 mg-FLEX 群では、−1.43（1.469）、80 mg-FLEX 群）では−1.27（1.413）であった。

日本人集団の非盲検治療期 28 週時（40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群ではロナセンテープ貼付開始から 34 週時）の CGI-S スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ-FLEX 群では−0.33（1.138）[Mean（SD）、以下同様]、40 mg-FLEX 群では、−1.43（1.504）、80 mg-FLEX 群）では−1.38（1.474）と、非盲検治療期 24 週時及び 28 週時の日本人集団の結果は DSP-5423P dosed population 全集団と同様の結果が得られた。

以上（1）～（3）の結果から日本人集団での有効性の各評価項目に対する結果は、いずれも全集団での結果と矛盾するものではなく、日本人集団での統合失調症に対するロナセンテープの 40 ～80mg/日の有効性が確認できた。

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　推奨用法に関する臨床情報の解析

(1) 貼付部位

単回貼付試験及び貼付部位試験で、上背部に貼付時の血漿中ブロナンセリン濃度を基準にその他の部位での薬物動態を比較し、貼付部位の影響を検討した。その結果、単回貼付試験の胸部又は貼付部位試験の下背部に貼付したときの吸収量は上背部貼付時とほぼ同等であった。その他の部位（上腕部、腹部）では C_{max} や $AUC_{0\text{-}96}$ はいずれの試験でもやや低めなものの、定常状態の $AUC_{0\text{-}tau}$ に相当する $AUC_{0\text{-}\infty}$ は上背部貼付時の 80%以上であり、上腕部又は腹部に貼付した場合、吸収量は上背部貼付時と同程度であると判断した（2.5.3.3.1 項参照）。

モルモットを用いた皮膚光感作性試験の結果、ロナセンテープ除去後の UVA 照射により皮膚光感作性の陽性反応が認められた（2.6.6.8.3 項参照）ことから、ロナセンテープ貼付には皮膚光感作性のポテンシャルがあると判断した。この非臨床試験の結果を受け、第3相試験の2試験（20試験、40試験）での貼付部位はいずれも皮膚が露出される可能性が高い上腕部を除いた胸部、腹部、背部とした。胸部、腹部又は背部のいずれかひとつの部位に1日分のすべての治験薬を貼付し、毎日貼り替えた。貼り替え時は、それまで治験薬を貼付していた部位とは別の部位に貼付するか、同じ部位に貼付する場合は、それまで治験薬を貼付していた箇所とは別の箇所に貼付した。

以上から、貼付部位に関する用法は胸部、腹部、背部とした。

(2) 貼付回数

健康成人男性を対象に、ロナセンテープ（旧処方製剤 32 mg）1枚を12時間又は1枚から3枚を24時間単回貼付し、血漿中ブロナンセリン並びに代謝物濃度を測定した結果、12時間貼付では血漿中ブロナンセリン濃度は貼付4時間後から上昇し、治験薬除去後も平均血漿中濃度は上昇し続けて18時間後に最大になった。また、24時間貼付では1～3枚いずれの枚数でも血漿中ブロナンセリン濃度は貼付終了時に最大になり、その後は緩やかに低下した（2.7.2.2.2.1 項参照）。この結果から、貼付間隔を18～24時間とすることで反復投与時でも高い血漿中ブロナンセリン濃度を維持できると考え、第3相試験の2試験ではいずれも1日1回の貼付とした。

また、健康成人男性を対象に、ロナセンテープ申請製剤 40 mg 1枚を72時間単回投与した時の薬物動態を検討した結果、血漿中ブロナンセリン濃度は貼付4時間後から上昇し、貼付22.5時間後に最大となり、その後徐々に低下した（2.7.2.2.2.7 項参照）。

以上の結果から用法は1日1回とした。

2.7.3.4.2　推奨用量に関する臨床情報の解析

検証試験である20試験の貼付量を設定するため、統合失調症患者にロナセン錠の維持用量として承認されている 8 mg/日又は 16 mg/日を1日2回2週間投与した後、ロナセンテープ 10、20、40、60 又は 80 mg/日を1日1回2週間貼付し、ロナセン錠投与開始2週間後とロナセンテープ貼付開始2週間後の線条体ドパミン D_2 受容体占有率を PET により検討した（2.7.2.2.2.8 項参照）。

ロナセン錠及びロナセンテープの各投与量での線条体ドパミン D_2 受容体の占有率（平均値）を比較したところ、ロナセン錠 8 mg/日の PET スキャン1回目（トラフ）及び2回目（ピーク）が 52.86%及び 65.50%だったのに対し、ロナセンテープ 40 mg/日の PET スキャン1回目及び2回目は 60.27%及び 62.10%で、ロナセン錠 8 mg/日での占有率の範囲内であった。また、ロナセン錠 16 mg/日の PET スキャン1回目（トラフ）及び2回目（ピーク）が 58.78%及び 73.77%に対し、ロナセンテープ 80 mg/日の PET スキャン1回目及び2回目は 72.80%及び 67.03%でロナセン錠 16 mg/日の占有率の範囲内であった。

以上の検討結果から、ロナセン錠の維持用量と同程度の臨床効果が期待できるロナセンテープの貼付量は 40 mg/日及び 80 mg/日と推定し、検証試験である 20 試験の貼付量を 40 mg/ 日及び 80 mg/日と設定した。

20 試験の結果、主要評価項目である mITT population での Week 6 の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差[LS Mean (95% CI)]は、ロナセンテープ 40 mg 群では−5.6 (−9.6, −1.6)、80 mg 群では−10.4 (−14.4, −6.4) で、40 mg 群、80 mg 群のいずれでもプラセボ群に対する優越性が検証された[40 mg 群 adjusted p=0.007、80 mg 群 adjusted p<0.001、MMRM (Hochberg 法)]。

2.7.3.4.3 推奨用法・用量について

以上からロナセンテープの推奨用法・用量は「通常、成人にはブロナンセリンとして、40〜80 mg を 1 日 1 回、胸部、腹部、背部のいずれかに貼付し、24 時間ごとに貼り替える。なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 80 mg を超えないこと」と設定した。

承認審査の過程で、ロナセンテープの開始用量は 40 mg/日を中心とし、臨床的に高用量を必要とする患者には開始用量として最大 80 mg/日を選択できるようにすべきであると考えたことから、推奨用法・用量を次のとおりとした。

「通常、成人にはブロナンセリンとして 40 mg を 1 日 1 回貼付するが、患者の状態に応じて最大 80 mg を 1 日 1 回貼付することもできる。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日量は 80 mg を超えないこと。本剤は、胸部、腹部、背部のいずれかに貼付し、24 時間ごとに貼り替える。」

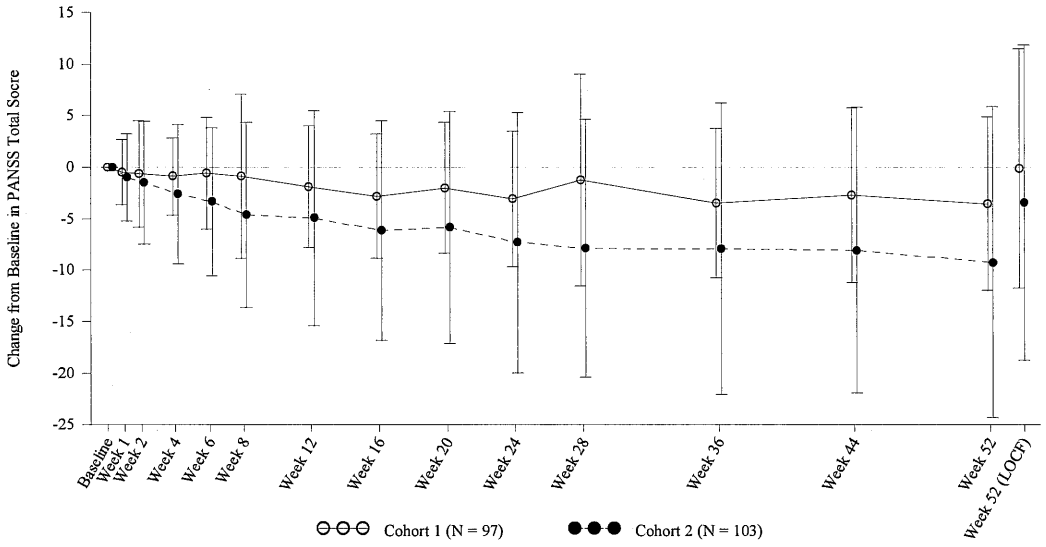
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

(1) PANSS 合計スコア変化量

ロナセンテープの長期間貼付の効果の持続は国内長期投与試験である 40 試験と国際共同第 3 相試験である 20 試験のロナセンテープ貼付期（二重盲検治療期とその継続投与）の結果から評価した。

40 試験のロナセンテープ貼付開始から最終評価時及び評価時期ごとの PANSS 合計スコア変化量の推移を図 2.7.3.5-1 に示した。コホート 1 ではロナセン錠を 6 週間投与した後ロナセンテープを貼付した。PANSS 合計スコアはロナセン錠を投与した 6 週の期間に減少し、ロナセンテープ貼付期間に移行した後も増加することなく、Week 52 までその効果は持続した。コホート 2 では、PANSS 合計スコアはロナセンテープ貼付開始から 8 週目にかけて減少し、その後も増加することなく効果は持続した。この結果は PANSS サブスケールスコアのベースラインからの変化量、PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量及び CGI-S スコアのベースラインからの変化量でも同様に認められた。

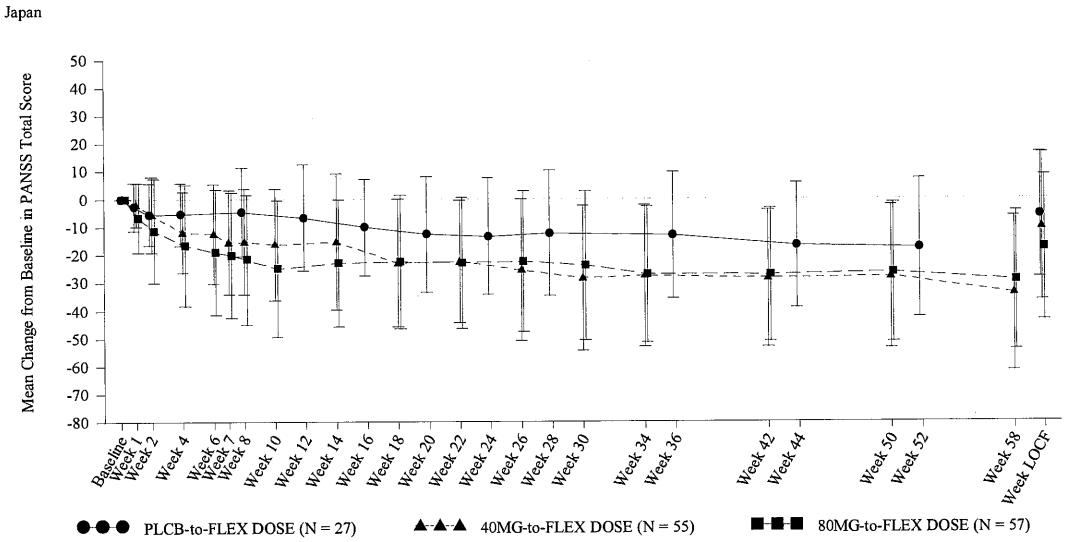
図 2.7.3.5-1　PANSS 合計スコア変化量の推移
（40 試験：ロナセンテープ貼付期、LOCF）



安全性解析対象集団
N: Number of subjects in the population　　（図 2.7.3.3-3 再掲）

20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 28 週時まで）のデータからも、二重盲検治療期にいずれの群であっても、現時点で約半年間のロナセンテープ貼付により PANSS 合計スコアはベースラインに比べ低下し、症状が悪化することなくその効果が維持された（図 2.7.3.3-2）。また、非盲検治療期 28 週以降 52 週時まで投与した日本人集団でも同様に 52 週間のロナセンテープ貼付により PANSS 合計スコアはベースラインに比べ低下し、症状が悪化することなくその効果が維持された（図 2.7.3.5-2）。

図 2.7.3.5-2　PANSS 合計スコア変化量の推移
（20 試験：ロナセンテープ貼付期、日本人集団 LOCF）



DSP-5423P Dosed Population
Display represents mean for change from baseline +/- SD
N: Number of subjects in the population
The final data at Open-Week 52 was used.

(2) 治療継続率

20 試験非盲検治療期（Open Label Population）での治療継続率はプラセボ-FLEX 群、40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群で 28 週間では約 62%～70%と 6 割以上の被験者が治療を継続し、52 週間でも約 46%～53.0%とほぼ半数の被験者が治療を継続した（2.7.3.3.2.6 参照）。

40 試験（コホート 1、コホート 2）でのロナセンテープ貼付期間の治療継続率は、28 週間で約 64–66%、52 週間でも約 57–59%と半数以上の被験者が 52 週間の治療を継続した。その値は前治療薬の有無や前治療薬がブロナンセリン又はそれ以外の抗精神病薬かの違いによる影響はなかった（2.7.3.3.2.6 参照）。

【参考文献】

1) Guidance on the clinical investigation of medicinal products, including depot preparations, in the treatment of schizophrenia. EMA/CHMP/40072/2010 Rev.1 (Sep.20.2012). European Medicines Agency. 【5.4.54】
2) Perkins DO, Stroup TS, Lieberman JA. Psychotic disorders measures. In: Handbook of Psychiatric Measures. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000. p.485-497. 【5.4.55】
3) Williams JBW. Mental health status, functioning, and disabilities measures. In: Handbook of Psychiatric Measures. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000. p.93-115. 【5.4.56】
4) 尾鷲登志美、上島国利. VIII 治療評価 1. 治療遵守度と adherence. 臨床精神医学増刊号.2004;599-616. 【5.4.57】
5) Proschan MA, Lan KKG, Wittes JT, Statistical Monitoring of Clinical Trials: A Unified Approach. Springer: NY York,2010. 【5.4.71】
6) Bretz F, Koenig F, Brannath W, Glimm E, Posh M, TUTORIAL IN BIOSTATISTICS Adaptive designs for confirmatory clinical tials. Statistics in Medicine 2009; 28:1181-1217. 【5.4.72】
7) De Las Cuevas C, Peñate W. Explaining pharmacophobia and pharmacophilia in psychiatric patients: relationship with treatment adherence. Hum Psychopharmacol. 2015 Sep;30(5):377-83. 【5.4.60】

2.7.3.6 付録

2.7.3.6.1 20 試験（二重盲検治療期）

表 2.7.3.6-1 人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性
（20 試験：二重盲検治療期、実施国別）

mITT Population

Country: Japan	PLCB (N = 51)	40MG (N = 55)	80MG (N = 56)	Active (N = 111)	Overall (N = 162)
Sex, n (%)					
n	51	55	56	111	162
Male	26 (51.0)	26 (47.3)	29 (51.8)	55 (49.5)	81 (50.0)
Female	25 (49.0)	29 (52.7)	27 (48.2)	56 (50.5)	81 (50.0)
Age (years)					
n	51	55	56	111	162
Mean (SD)	49.2 (16.72)	47.5 (16.03)	48.4 (17.10)	47.9 (16.51)	48.3 (16.53)
Median	51.0	49.0	52.0	50.0	50.5
Min, Max	20, 80	20, 79	22, 81	20, 81	20, 81
Age (years), n (%)					
n	51	55	56	111	162
<65	39 (76.5)	45 (81.8)	45 (80.4)	90 (81.1)	129 (79.6)
>=65	12 (23.5)	10 (18.2)	11 (19.6)	21 (18.9)	33 (20.4)
Race, n (%)					
n	51	55	56	111	162
Asian	51 (100.0)	55 (100.0)	56 (100.0)	111 (100.0)	162 (100.0)
White	0	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)					
n	51	55	56	111	162
Not Hispanic or Latino	51 (100.0)	55 (100.0)	56 (100.0)	111 (100.0)	162 (100.0)
Country, n (%)					
n	51	55	56	111	162
Japan	51 (100.0)	55 (100.0)	56 (100.0)	111 (100.0)	162 (100.0)
China	0	0	0	0	0
Korea	0	0	0	0	0
Malaysia	0	0	0	0	0
Philippines	0	0	0	0	0
Russia	0	0	0	0	0
Taiwan	0	0	0	0	0
Ukraine	0	0	0	0	0

Country: Japan	PLCB (N = 51)	40MG (N = 55)	80MG (N = 56)	Active (N = 111)	Overall (N = 162)
Height (cm)					
n	51	55	56	111	162
Mean (SD)	161.71 (11.174)	161.02 (9.431)	160.97 (10.833)	161.00 (10.116)	161.22 (10.431)
Median	161.10	162.10	160.10	160.60	161.05
Min, Max	132.0, 182.0	138.0, 184.2	130.5, 182.0	130.5, 184.2	130.5, 184.2
Weight (kg)					
n	51	55	56	111	162
Mean (SD)	60.70 (15.204)	58.45 (12.770)	56.78 (13.855)	57.61 (13.294)	58.58 (13.950)
Median	58.50	56.20	55.15	56.10	56.85
Min, Max	33.9, 109.9	35.8, 87.9	31.2, 93.6	31.2, 93.6	31.2, 109.9
BMI (kg/m^2)					
n	51	55	56	111	162
Mean (SD)	23.09 (4.798)	22.51 (4.439)	21.72 (3.944)	22.11 (4.196)	22.42 (4.403)
Median	22.40	21.69	20.50	20.94	21.46
Min, Max	15.4, 33.9	15.5, 36.1	13.9, 31.1	13.9, 36.1	13.9, 36.1
Any concomitant diseases, n (%)					
n	51	55	56	111	162
Yes	48 (94.1)	47 (85.5)	51 (91.1)	98 (88.3)	146 (90.1)
No	3 (5.9)	8 (14.5)	5 (8.9)	13 (11.7)	16 (9.9)
Hospitalization status at informed consent, n (%)					
n	51	55	56	111	162
Inpatient	46 (90.2)	48 (87.3)	54 (96.4)	102 (91.9)	148 (91.4)
Within 3 months (90 days)	39 (76.5)	33 (60.0)	42 (75.0)	75 (67.6)	114 (70.4)
Over 3 months	7 (13.7)	15 (27.3)	12 (21.4)	27 (24.3)	34 (21.0)
Unknown	0	0	0	0	0
Outpatient	5 (9.8)	7 (12.7)	2 (3.6)	9 (8.1)	14 (8.6)

Country: China	PLCB (N = 9)	40MG (N = 9)	80MG (N = 10)	Active (N = 19)	Overall (N = 28)
Sex, n (%)					
n	9	9	10	19	28
Male	8 (88.9)	1 (11.1)	2 (20.0)	3 (15.8)	11 (39.3)
Female	1 (11.1)	8 (88.9)	8 (80.0)	16 (84.2)	17 (60.7)
Age (years)					
n	9	9	10	19	28
Mean (SD)	47.4 (16.49)	41.8 (15.21)	36.2 (13.73)	38.8 (14.33)	41.6 (15.30)

Country: China	PLCB (N = 9)	40MG (N = 9)	80MG (N = 10)	Active (N = 19)	Overall (N = 28)
Median	46.0	39.0	32.0	36.0	40.5
Min, Max	22, 68	24, 62	20, 60	20, 62	20, 68
Age (years), n (%)					
n	9	9	10	19	28
<65	8 (88.9)	9 (100.0)	10 (100.0)	19 (100.0)	27 (96.4)
>=65	1 (11.1)	0	0	0	1 (3.6)
Race, n (%)					
n	9	9	10	19	28
Asian	9 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	19 (100.0)	28 (100.0)
White	0	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)					
n	9	9	10	19	28
Not Hispanic or Latino	9 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	19 (100.0)	28 (100.0)
Country, n (%)					
n	9	9	10	19	28
Japan	0	0	0	0	0
China	9 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	19 (100.0)	28 (100.0)
Korea	0	0	0	0	0
Malaysia	0	0	0	0	0
Philippines	0	0	0	0	0
Russia	0	0	0	0	0
Taiwan	0	0	0	0	0
Ukraine	0	0	0	0	0
Height (cm)					
n	9	9	10	19	28
Mean (SD)	166.33 (6.778)	161.39 (2.759)	164.15 (8.199)	162.84 (6.245)	163.96 (6.509)
Median	165.00	160.00	162.25	160.50	163.25
Min, Max	155.0, 177.0	158.5, 166.0	154.0, 182.0	154.0, 182.0	154.0, 182.0
Weight (kg)					
n	9	9	10	19	28
Mean (SD)	68.82 (16.676)	64.67 (14.499)	67.39 (18.517)	66.10 (16.335)	66.98 (16.185)
Median	62.70	60.00	64.50	60.00	61.85
Min, Max	48.5, 103.0	50.0, 91.5	44.5, 96.5	44.5, 96.5	44.5, 103.0
BMI (kg/m^2)					
n	9	9	10	19	28

Country: China	PLCB (N = 9)	40MG (N = 9)	80MG (N = 10)	Active (N = 19)	Overall (N = 28)
Mean (SD)	24.80 (5.179)	24.84 (5.645)	25.02 (6.721)	24.94 (6.063)	24.89 (5.697)
Median	22.88	23.44	23.72	23.44	23.16
Min, Max	17.2, 32.9	18.1, 36.2	17.8, 35.3	17.8, 36.2	17.2, 36.2
Any concomitant diseases, n (%)					
n	9	9	10	19	28
Yes	7 (77.8)	7 (77.8)	5 (50.0)	12 (63.2)	19 (67.9)
No	2 (22.2)	2 (22.2)	5 (50.0)	7 (36.8)	9 (32.1)
Hospitalization status at informed consent, n (%)					
n	9	9	10	19	28
Inpatient	9 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	19 (100.0)	28 (100.0)
Within 3 months (90 days)	7 (77.8)	7 (77.8)	8 (80.0)	15 (78.9)	22 (78.6)
Over 3 months	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (20.0)	4 (21.1)	6 (21.4)
Unknown	0	0	0	0	0
Outpatient	0	0	0	0	0

Country: Korea	PLCB (N = 7)	40MG (N = 7)	80MG (N = 7)	Active (N = 14)	Overall (N = 21)
Sex, n (%)					
n	7	7	7	14	21
Male	1 (14.3)	4 (57.1)	4 (57.1)	8 (57.1)	9 (42.9)
Female	6 (85.7)	3 (42.9)	3 (42.9)	6 (42.9)	12 (57.1)
Age (years)					
n	7	7	7	14	21
Mean (SD)	47.1 (9.35)	39.7 (11.80)	40.4 (10.63)	40.1 (10.80)	42.4 (10.66)
Median	52.0	36.0	43.0	36.5	43.0
Min, Max	28, 54	27, 64	23, 56	23, 64	23, 64
Age (years), n (%)					
n	7	7	7	14	21
<65	7 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	14 (100.0)	21 (100.0)
>=65	0	0	0	0	0
Race, n (%)					
n	7	7	7	14	21
Asian	7 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	14 (100.0)	21 (100.0)
White	0	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)					

Country: Korea	PLCB (N = 7)	40MG (N = 7)	80MG (N = 7)	Active (N = 14)	Overall (N = 21)
n	7	7	7	14	21
Not Hispanic or Latino	7 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	14 (100.0)	21 (100.0)
Country, n (%)					
n	7	7	7	14	21
Japan	0	0	0	0	0
China	0	0	0	0	0
Korea	7 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	14 (100.0)	21 (100.0)
Malaysia	0	0	0	0	0
Philippines	0	0	0	0	0
Russia	0	0	0	0	0
Taiwan	0	0	0	0	0
Ukraine	0	0	0	0	0
Height (cm)					
n	7	7	7	14	21
Mean (SD)	157.99 (6.480)	163.51 (10.425)	168.50 (10.162)	166.01 (10.223)	163.33 (9.775)
Median	161.10	158.50	169.60	166.55	162.90
Min, Max	147.0, 163.7	152.0, 181.5	154.9, 180.5	152.0, 181.5	147.0, 181.5
Weight (kg)					
n	7	7	7	14	21
Mean (SD)	59.43 (7.656)	59.83 (21.166)	64.71 (8.051)	62.27 (15.592)	61.32 (13.323)
Median	62.60	48.20	66.80	61.65	61.70
Min, Max	47.1, 68.7	41.8, 96.8	51.1, 73.9	41.8, 96.8	41.8, 96.8
BMI (kg/m^2)					
n	7	7	7	14	21
Mean (SD)	23.76 (2.156)	21.83 (4.892)	22.78 (2.062)	22.31 (3.640)	22.79 (3.240)
Median	24.10	20.43	22.01	21.54	22.41
Min, Max	19.4, 26.5	16.6, 29.4	20.7, 25.7	16.6, 29.4	16.6, 29.4
Any concomitant diseases, n (%)					
n	7	7	7	14	21
Yes	7 (100.0)	6 (85.7)	5 (71.4)	11 (78.6)	18 (85.7)
No	0	1 (14.3)	2 (28.6)	3 (21.4)	3 (14.3)
Hospitalization status at informed consent, n (%)					
n	7	7	7	14	21
Inpatient	7 (100.0)	7 (100.0)	6 (85.7)	13 (92.9)	20 (95.2)
Within 3 months (90 days)	6 (85.7)	7 (100.0)	5 (71.4)	12 (85.7)	18 (85.7)

Country: Korea	PLCB (N = 7)	40MG (N = 7)	80MG (N = 7)	Active (N = 14)	Overall (N = 21)
Over 3 months	0	0	1 (14.3)	1 (7.1)	1 (4.8)
Unknown	1 (14.3)	0	0	0	1 (4.8)
Outpatient	0	0	1 (14.3)	1 (7.1)	1 (4.8)

Country: Malaysia	PLCB (N = 55)	40MG (N = 58)	80MG (N = 53)	Active (N = 111)	Overall (N = 166)
Sex, n (%)					
n	55	58	53	111	166
Male	37 (67.3)	41 (70.7)	40 (75.5)	81 (73.0)	118 (71.1)
Female	18 (32.7)	17 (29.3)	13 (24.5)	30 (27.0)	48 (28.9)
Age (years)					
n	55	58	53	111	166
Mean (SD)	38.9 (9.96)	36.9 (10.57)	35.8 (12.07)	36.4 (11.27)	37.2 (10.89)
Median	37.0	38.0	35.0	35.0	36.5
Min, Max	20, 62	19, 62	18, 69	18, 69	18, 69
Age (years), n (%)					
n	55	58	53	111	166
<65	55 (100.0)	58 (100.0)	52 (98.1)	110 (99.1)	165 (99.4)
>=65	0	0	1 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.6)
Race, n (%)					
n	55	58	53	111	166
Asian	55 (100.0)	58 (100.0)	53 (100.0)	111 (100.0)	166 (100.0)
White	0	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)					
n	55	58	53	111	166
Not Hispanic or Latino	55 (100.0)	58 (100.0)	53 (100.0)	111 (100.0)	166 (100.0)
Country, n (%)					
n	55	58	53	111	166
Japan	0	0	0	0	0
China	0	0	0	0	0
Korea	0	0	0	0	0
Malaysia	55 (100.0)	58 (100.0)	53 (100.0)	111 (100.0)	166 (100.0)
Philippines	0	0	0	0	0
Russia	0	0	0	0	0
Taiwan	0	0	0	0	0
Ukraine	0	0	0	0	0

Country: Malaysia	PLCB (N = 55)	40MG (N = 58)	80MG (N = 53)	Active (N = 111)	Overall (N = 166)
Height (cm)					
n	55	58	53	111	166
Mean (SD)	164.16 (9.046)	163.27 (9.886)	163.78 (9.278)	163.51 (9.561)	163.73 (9.371)
Median	164.00	164.00	165.00	164.50	164.40
Min, Max	148.0, 186.0	125.0, 185.0	136.0, 180.0	125.0, 185.0	125.0, 186.0
Weight (kg)					
n	55	58	53	111	166
Mean (SD)	64.06 (14.312)	63.81 (15.358)	63.62 (14.718)	63.72 (14.988)	63.83 (14.725)
Median	62.10	60.00	61.00	60.40	60.90
Min, Max	36.8, 122.0	41.0, 118.0	27.9, 103.0	27.9, 118.0	27.9, 122.0
BMI (kg/m^2)					
n	55	58	53	111	166
Mean (SD)	23.85 (5.284)	24.10 (6.230)	23.73 (5.167)	23.92 (5.725)	23.90 (5.566)
Median	23.12	23.23	23.12	23.19	23.15
Min, Max	15.3, 43.7	14.5, 46.8	13.6, 35.6	13.6, 46.8	13.6, 46.8
Any concomitant diseases, n (%)					
n	55	58	53	111	166
Yes	20 (36.4)	25 (43.1)	21 (39.6)	46 (41.4)	66 (39.8)
No	35 (63.6)	33 (56.9)	32 (60.4)	65 (58.6)	100 (60.2)
Hospitalization status at informed consent, n (%)					
n	55	58	53	111	166
Inpatient	55 (100.0)	58 (100.0)	53 (100.0)	111 (100.0)	166 (100.0)
Within 3 months (90 days)	54 (98.2)	56 (96.6)	53 (100.0)	109 (98.2)	163 (98.2)
Over 3 months	1 (1.8)	2 (3.4)	0	2 (1.8)	3 (1.8)
Unknown	0	0	0	0	0
Outpatient	0	0	0	0	0

Country: Philippines	PLCB (N = 25)	40MG (N = 22)	80MG (N = 22)	Active (N = 44)	Overall (N = 69)
Sex, n (%)					
n	25	22	22	44	69
Male	18 (72.0)	19 (86.4)	16 (72.7)	35 (79.5)	53 (76.8)
Female	7 (28.0)	3 (13.6)	6 (27.3)	9 (20.5)	16 (23.2)
Age (years)					
n	25	22	22	44	69
Mean (SD)	34.1 (9.97)	32.7 (9.24)	32.4 (9.07)	32.5 (9.05)	33.1 (9.35)

Country: Philippines	PLCB (N = 25)	40MG (N = 22)	80MG (N = 22)	Active (N = 44)	Overall (N = 69)
Median	32.0	33.0	31.0	32.5	32.0
Min, Max	19, 56	20, 57	20, 55	20, 57	19, 57
Age (years), n (%)					
n	25	22	22	44	69
<65	25 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)	44 (100.0)	69 (100.0)
>=65	0	0	0	0	0
Race, n (%)					
n	25	22	22	44	69
Asian	25 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)	44 (100.0)	69 (100.0)
White	0	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)					
n	25	22	22	44	69
Not Hispanic or Latino	25 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)	44 (100.0)	69 (100.0)
Country, n (%)					
n	25	22	22	44	69
Japan	0	0	0	0	0
China	0	0	0	0	0
Korea	0	0	0	0	0
Malaysia	0	0	0	0	0
Philippines	25 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)	44 (100.0)	69 (100.0)
Russia	0	0	0	0	0
Taiwan	0	0	0	0	0
Ukraine	0	0	0	0	0
Height (cm)					
n	25	22	22	44	69
Mean (SD)	159.34 (8.364)	161.68 (6.170)	161.85 (7.570)	161.77 (6.825)	160.89 (7.451)
Median	159.00	161.80	164.75	162.80	161.00
Min, Max	137.0, 172.7	147.3, 175.0	145.0, 172.0	145.0, 175.0	137.0, 175.0
Weight (kg)					
n	25	22	22	44	69
Mean (SD)	58.69 (9.667)	58.77 (9.044)	59.60 (7.628)	59.18 (8.279)	59.00 (8.739)
Median	56.00	56.95	58.45	58.20	57.20
Min, Max	47.5, 90.2	42.8, 79.0	48.0, 74.7	42.8, 79.0	42.8, 90.2
BMI (kg/m^2)					
n	25	22	22	44	69

Country: Philippines	PLCB (N = 25)	40MG (N = 22)	80MG (N = 22)	Active (N = 44)	Overall (N = 69)
Mean (SD)	23.18 (3.874)	22.46 (2.984)	22.76 (2.556)	22.61 (2.750)	22.82 (3.187)
Median	22.47	22.22	22.89	22.43	22.47
Min, Max	19.1, 37.1	15.7, 27.9	18.8, 26.9	15.7, 27.9	15.7, 37.1
Any concomitant diseases, n (%)					
n	25	22	22	44	69
Yes	4 (16.0)	2 (9.1)	4 (18.2)	6 (13.6)	10 (14.5)
No	21 (84.0)	20 (90.9)	18 (81.8)	38 (86.4)	59 (85.5)
Hospitalization status at informed consent, n (%)					
n	25	22	22	44	69
Inpatient	25 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)	44 (100.0)	69 (100.0)
Within 3 months (90 days)	24 (96.0)	21 (95.5)	22 (100.0)	43 (97.7)	67 (97.1)
Over 3 months	1 (4.0)	1 (4.5)	0	1 (2.3)	2 (2.9)
Unknown	0	0	0	0	0
Outpatient	0	0	0	0	0

Country: Russia	PLCB (N = 14)	40MG (N = 13)	80MG (N = 12)	Active (N = 25)	Overall (N = 39)
Sex, n (%)					
n	14	13	12	25	39
Male	7 (50.0)	6 (46.2)	5 (41.7)	11 (44.0)	18 (46.2)
Female	7 (50.0)	7 (53.8)	7 (58.3)	14 (56.0)	21 (53.8)
Age (years)					
n	14	13	12	25	39
Mean (SD)	34.4 (12.43)	39.5 (15.20)	42.8 (10.66)	41.0 (13.05)	38.7 (13.07)
Median	32.0	37.0	44.0	40.0	37.0
Min, Max	18, 54	18, 68	23, 59	18, 68	18, 68
Age (years), n (%)					
n	14	13	12	25	39
<65	14 (100.0)	12 (92.3)	12 (100.0)	24 (96.0)	38 (97.4)
>=65	0	1 (7.7)	0	1 (4.0)	1 (2.6)
Race, n (%)					
n	14	13	12	25	39
Asian	0	1 (7.7)	0	1 (4.0)	1 (2.6)
White	14 (100.0)	12 (92.3)	12 (100.0)	24 (96.0)	38 (97.4)
Ethnicity, n (%)					

Country: Russia	PLCB (N = 14)	40MG (N = 13)	80MG (N = 12)	Active (N = 25)	Overall (N = 39)
n	14	13	12	25	39
Not Hispanic or Latino	14 (100.0)	13 (100.0)	12 (100.0)	25 (100.0)	39 (100.0)
Country, n (%)					
n	14	13	12	25	39
Japan	0	0	0	0	0
China	0	0	0	0	0
Korea	0	0	0	0	0
Malaysia	0	0	0	0	0
Philippines	0	0	0	0	0
Russia	14 (100.0)	13 (100.0)	12 (100.0)	25 (100.0)	39 (100.0)
Taiwan	0	0	0	0	0
Ukraine	0	0	0	0	0
Height (cm)					
n	14	13	12	25	39
Mean (SD)	171.79 (11.722)	166.12 (11.832)	165.17 (8.288)	165.66 (10.086)	167.86 (10.960)
Median	171.00	166.00	166.50	166.00	168.00
Min, Max	150.0, 200.0	140.0, 181.0	145.0, 174.0	140.0, 181.0	140.0, 200.0
Weight (kg)					
n	14	13	12	25	39
Mean (SD)	81.69 (28.885)	66.85 (14.129)	70.41 (17.985)	68.56 (15.854)	73.27 (22.021)
Median	71.35	65.70	67.65	65.70	66.60
Min, Max	52.4, 149.8	48.1, 86.1	50.2, 118.7	48.1, 118.7	48.1, 149.8
BMI (kg/m^2)					
n	14	13	12	25	39
Mean (SD)	27.53 (8.574)	24.27 (4.647)	26.03 (7.402)	25.11 (6.059)	25.98 (7.051)
Median	25.08	26.01	24.20	24.44	24.44
Min, Max	18.6, 44.2	16.6, 31.5	16.8, 45.8	16.6, 45.8	16.6, 45.8
Any concomitant diseases, n (%)					
n	14	13	12	25	39
Yes	10 (71.4)	8 (61.5)	9 (75.0)	17 (68.0)	27 (69.2)
No	4 (28.6)	5 (38.5)	3 (25.0)	8 (32.0)	12 (30.8)
Hospitalization status at informed consent, n (%)					
n	14	13	12	25	39
Inpatient	14 (100.0)	13 (100.0)	12 (100.0)	25 (100.0)	39 (100.0)
Within 3 months (90 days)	14 (100.0)	13 (100.0)	12 (100.0)	25 (100.0)	39 (100.0)

Country: Russia	PLCB (N = 14)	40MG (N = 13)	80MG (N = 12)	Active (N = 25)	Overall (N = 39)
Over 3 months	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0
Outpatient	0	0	0	0	0

Country: Taiwan	PLCB (N = 14)	40MG (N = 15)	80MG (N = 17)	Active (N = 32)	Overall (N = 46)
Sex, n (%)					
n	14	15	17	32	46
Male	6 (42.9)	8 (53.3)	8 (47.1)	16 (50.0)	22 (47.8)
Female	8 (57.1)	7 (46.7)	9 (52.9)	16 (50.0)	24 (52.2)
Age (years)					
n	14	15	17	32	46
Mean (SD)	39.1 (11.60)	39.1 (7.17)	43.4 (9.97)	41.4 (8.89)	40.7 (9.72)
Median	39.0	39.0	43.0	40.5	40.5
Min, Max	23, 58	25, 49	24, 61	24, 61	23, 61
Age (years), n (%)					
n	14	15	17	32	46
<65	14 (100.0)	15 (100.0)	17 (100.0)	32 (100.0)	46 (100.0)
>=65	0	0	0	0	0
Race, n (%)					
n	14	15	17	32	46
Asian	14 (100.0)	15 (100.0)	17 (100.0)	32 (100.0)	46 (100.0)
White	0	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)					
n	14	15	17	32	46
Not Hispanic or Latino	14 (100.0)	15 (100.0)	17 (100.0)	32 (100.0)	46 (100.0)
Country, n (%)					
n	14	15	17	32	46
Japan	0	0	0	0	0
China	0	0	0	0	0
Korea	0	0	0	0	0
Malaysia	0	0	0	0	0
Philippines	0	0	0	0	0
Russia	0	0	0	0	0
Taiwan	14 (100.0)	15 (100.0)	17 (100.0)	32 (100.0)	46 (100.0)
Ukraine	0	0	0	0	0

Country: Taiwan	PLCB (N = 14)	40MG (N = 15)	80MG (N = 17)	Active (N = 32)	Overall (N = 46)
Height (cm)					
n	14	15	17	32	46
Mean (SD)	162.35 (9.569)	165.29 (8.637)	162.95 (9.465)	164.04 (9.019)	163.53 (9.116)
Median	161.25	167.00	162.00	163.85	163.35
Min, Max	151.0, 177.2	148.0, 178.0	149.0, 180.0	148.0, 180.0	148.0, 180.0
Weight (kg)					
n	14	15	17	32	46
Mean (SD)	64.92 (13.672)	66.83 (15.405)	65.38 (14.400)	66.06 (14.654)	65.72 (14.220)
Median	69.50	67.00	67.50	67.25	67.75
Min, Max	42.0, 84.0	46.0, 92.0	43.2, 92.0	43.2, 92.0	42.0, 92.0
BMI (kg/m^2)					
n	14	15	17	32	46
Mean (SD)	24.53 (4.311)	24.18 (3.617)	24.60 (5.116)	24.40 (4.412)	24.44 (4.334)
Median	25.52	24.05	23.49	23.77	24.41
Min, Max	17.4, 29.9	18.9, 31.4	18.4, 37.3	18.4, 37.3	17.4, 37.3
Any concomitant diseases, n (%)					
n	14	15	17	32	46
Yes	8 (57.1)	13 (86.7)	12 (70.6)	25 (78.1)	33 (71.7)
No	6 (42.9)	2 (13.3)	5 (29.4)	7 (21.9)	13 (28.3)
Hospitalization status at informed consent, n (%)					
n	14	15	17	32	46
Inpatient	13 (92.9)	15 (100.0)	17 (100.0)	32 (100.0)	45 (97.8)
Within 3 months (90 days)	13 (92.9)	15 (100.0)	17 (100.0)	32 (100.0)	45 (97.8)
Over 3 months	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0
Outpatient	1 (7.1)	0	0	0	1 (2.2)

Country: Ukraine	PLCB (N = 14)	40MG (N = 17)	80MG (N = 15)	Active (N = 32)	Overall (N = 46)
Sex, n (%)					
n	14	17	15	32	46
Male	10 (71.4)	11 (64.7)	10 (66.7)	21 (65.6)	31 (67.4)
Female	4 (28.6)	6 (35.3)	5 (33.3)	11 (34.4)	15 (32.6)
Age (years)					
n	14	17	15	32	46
Mean (SD)	40.1 (8.03)	44.7 (9.14)	39.3 (12.60)	42.2 (11.07)	41.5 (10.20)

Country: Ukraine	PLCB (N = 14)	40MG (N = 17)	80MG (N = 15)	Active (N = 32)	Overall (N = 46)
Median	39.0	45.0	37.0	43.0	42.5
Min, Max	26, 51	26, 60	20, 64	20, 64	20, 64
Age (years), n (%)					
n	14	17	15	32	46
<65	14 (100.0)	17 (100.0)	15 (100.0)	32 (100.0)	46 (100.0)
>=65	0	0	0	0	0
Race, n (%)					
n	14	17	15	32	46
Asian	0	0	0	0	0
White	14 (100.0)	17 (100.0)	15 (100.0)	32 (100.0)	46 (100.0)
Ethnicity, n (%)					
n	14	17	15	32	46
Not Hispanic or Latino	14 (100.0)	17 (100.0)	15 (100.0)	32 (100.0)	46 (100.0)
Country, n (%)					
n	14	17	15	32	46
Japan	0	0	0	0	0
China	0	0	0	0	0
Korea	0	0	0	0	0
Malaysia	0	0	0	0	0
Philippines	0	0	0	0	0
Russia	0	0	0	0	0
Taiwan	0	0	0	0	0
Ukraine	14 (100.0)	17 (100.0)	15 (100.0)	32 (100.0)	46 (100.0)
Height (cm)					
n	14	17	15	32	46
Mean (SD)	171.93 (8.965)	172.74 (6.982)	170.53 (5.963)	171.70 (6.517)	171.77 (7.245)
Median	174.50	173.00	168.00	172.00	173.00
Min, Max	155.0, 184.0	163.5, 183.0	162.0, 183.0	162.0, 183.0	155.0, 184.0
Weight (kg)					
n	14	17	15	32	46
Mean (SD)	77.34 (11.948)	75.62 (13.790)	72.66 (11.540)	74.23 (12.670)	75.18 (12.406)
Median	74.50	70.50	68.80	70.00	71.50
Min, Max	61.3, 103.0	55.5, 112.0	54.3, 91.4	54.3, 112.0	54.3, 112.0
BMI (kg/m^2)					
n	14	17	15	32	46

Country: Ukraine	PLCB (N = 14)	40MG (N = 17)	80MG (N = 15)	Active (N = 32)	Overall (N = 46)
Mean (SD)	26.08 (2.720)	25.47 (5.167)	24.99 (3.717)	25.25 (4.481)	25.50 (4.015)
Median	25.52	23.01	24.45	23.63	24.80
Min, Max	21.8, 31.1	19.6, 37.9	17.1, 31.2	17.1, 37.9	17.1, 37.9
Any concomitant diseases, n (%)					
n	14	17	15	32	46
Yes	5 (35.7)	4 (23.5)	3 (20.0)	7 (21.9)	12 (26.1)
No	9 (64.3)	13 (76.5)	12 (80.0)	25 (78.1)	34 (73.9)
Hospitalization status at informed consent, n (%)					
n	14	17	15	32	46
Inpatient	14 (100.0)	16 (94.1)	13 (86.7)	29 (90.6)	43 (93.5)
Within 3 months (90 days)	14 (100.0)	16 (94.1)	13 (86.7)	29 (90.6)	43 (93.5)
Over 3 months	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0
Outpatient	0	1 (5.9)	2 (13.3)	3 (9.4)	3 (6.5)

The denominator of percentages is the number of subjects in analysis population of subgroup.

表 2.7.3.6-2　疾患データ（20 試験：二重盲検治療期、実施国別）

mITT Population

Country: Japan	PLCB (N = 51)	40MG (N = 55)	80MG (N = 56)	Active (N = 111)	Overall (N = 162)
Number of episodes of schizophrenia					
n	45	40	47	87	132
Mean (SD)	3.6 (1.47)	3.3 (1.43)	3.9 (1.35)	3.6 (1.41)	3.6 (1.43)
Median	4.0	3.0	5.0	4.0	4.0
Min, Max	1, 5	1, 5	1, 5	1, 5	1, 5
Number of episodes of schizophrenia, n (%)					
n	51	55	56	111	162
1	4 (7.8)	4 (7.3)	3 (5.4)	7 (6.3)	11 (6.8)
2	10 (19.6)	11 (20.0)	6 (10.7)	17 (15.3)	27 (16.7)
3	8 (15.7)	9 (16.4)	9 (16.1)	18 (16.2)	26 (16.0)
4	3 (5.9)	3 (5.5)	5 (8.9)	8 (7.2)	11 (6.8)
5 or more	20 (39.2)	13 (23.6)	24 (42.9)	37 (33.3)	57 (35.2)
Unknown	6 (11.8)	15 (27.3)	9 (16.1)	24 (21.6)	30 (18.5)
Age at the first onset of schizophrenia (years)					
n	51	53	55	108	159

Country: Japan	PLCB (N = 51)	40MG (N = 55)	80MG (N = 56)	Active (N = 111)	Overall (N = 162)
Mean (SD)	31.1 (13.44)	29.5 (12.97)	28.5 (11.93)	29.0 (12.40)	29.7 (12.74)
Median	27.0	25.0	25.0	25.0	26.0
Min, Max	12, 73	12, 67	13, 60	12, 67	12, 73
Age at the first onset of schizophrenia (years), n (%)					
n	51	55	56	111	162
19 or less	11 (21.6)	12 (21.8)	16 (28.6)	28 (25.2)	39 (24.1)
20 to 29	18 (35.3)	22 (40.0)	17 (30.4)	39 (35.1)	57 (35.2)
30 to 39	9 (17.6)	7 (12.7)	11 (19.6)	18 (16.2)	27 (16.7)
40 to 49	8 (15.7)	7 (12.7)	8 (14.3)	15 (13.5)	23 (14.2)
50 or more	5 (9.8)	5 (9.1)	3 (5.4)	8 (7.2)	13 (8.0)
Unknown	0	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.7)	3 (1.9)
Duration of illness (years)					
n	51	53	55	108	159
Mean (SD)	18.03 (15.953)	17.97 (14.593)	19.82 (15.484)	18.91 (15.012)	18.63 (15.275)
Median	10.54	13.68	15.98	15.39	13.47
Min, Max	0.1, 47.8	0.3, 55.2	0.7, 50.6	0.3, 55.2	0.1, 55.2
Duration of illness (years), n (%)					
n	51	55	56	111	162
<1	4 (7.8)	4 (7.3)	1 (1.8)	5 (4.5)	9 (5.6)
>=1 to <5	10 (19.6)	9 (16.4)	8 (14.3)	17 (15.3)	27 (16.7)
>=5 to <10	9 (17.6)	5 (9.1)	12 (21.4)	17 (15.3)	26 (16.0)
>=10 to <20	7 (13.7)	15 (27.3)	11 (19.6)	26 (23.4)	33 (20.4)
>=20 to <30	8 (15.7)	9 (16.4)	10 (17.9)	19 (17.1)	27 (16.7)
>=30	13 (25.5)	11 (20.0)	13 (23.2)	24 (21.6)	37 (22.8)
Unknown	0	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.7)	3 (1.9)
Duration of current episode (months)					
n	51	55	56	111	162
Mean (SD)	7.30 (42.502)	8.38 (46.869)	9.41 (59.552)	8.90 (53.403)	8.40 (50.101)
Median	1.25	1.35	1.15	1.22	1.22
Min, Max	0.3, 304.8	0.0, 348.9	0.2, 447.0	0.0, 447.0	0.0, 447.0
Baseline PANSS total score					
n	51	55	56	111	162
Mean (SD)	101.5 (16.37)	102.7 (16.85)	104.5 (15.59)	103.6 (16.18)	103.0 (16.22)
Median	98.0	101.0	100.5	101.0	100.0
Min, Max	80, 147	80, 157	83, 155	80, 157	80, 157

Country: Japan	PLCB (N = 51)	40MG (N = 55)	80MG (N = 56)	Active (N = 111)	Overall (N = 162)
PANSS composite subscale at baseline, n (%)					
n	51	55	56	111	162
Positive subscale score > Negative subscale score	19 (37.3)	23 (41.8)	21 (37.5)	44 (39.6)	63 (38.9)
Positive subscale score = Negative subscale score	3 (5.9)	2 (3.6)	5 (8.9)	7 (6.3)	10 (6.2)
Positive subscale score < Negative subscale score	29 (56.9)	30 (54.5)	30 (53.6)	60 (54.1)	89 (54.9)
Baseline PANSS total score, n (%)					
n	51	55	56	111	162
<100	28 (54.9)	27 (49.1)	25 (44.6)	52 (46.8)	80 (49.4)
>=100 to <120	16 (31.4)	19 (34.5)	23 (41.1)	42 (37.8)	58 (35.8)
>=120	7 (13.7)	9 (16.4)	8 (14.3)	17 (15.3)	24 (14.8)
Baseline CGI-S score					
n	51	55	56	111	162
Mean (SD)	4.59 (0.753)	4.64 (0.825)	4.77 (0.894)	4.70 (0.859)	4.67 (0.827)
Median	4.00	4.00	5.00	5.00	4.00
Min, Max	4, 6	3, 7	3, 7	3, 7	3, 7
Baseline CGI-S score, n (%)					
n	51	55	56	111	162
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.2)
4	29 (56.9)	28 (50.9)	25 (44.6)	53 (47.7)	82 (50.6)
5	14 (27.5)	17 (30.9)	18 (32.1)	35 (31.5)	49 (30.2)
6	8 (15.7)	8 (14.5)	10 (17.9)	18 (16.2)	26 (16.0)
7	0	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)	3 (1.9)
Baseline DIEPSS total score (excluding overall severity)					
n	51	55	56	111	162
Mean (SD)	1.4 (2.24)	1.6 (3.00)	1.9 (3.54)	1.8 (3.27)	1.7 (2.98)
Median	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 10	0, 14	0, 14	0, 14	0, 14

Country: China	PLCB (N = 9)	40MG (N = 9)	80MG (N = 10)	Active (N = 19)	Overall (N = 28)
Number of episodes of schizophrenia					

Country: China	PLCB (N = 9)	40MG (N = 9)	80MG (N = 10)	Active (N = 19)	Overall (N = 28)
n	9	9	10	19	28
Mean (SD)	3.9 (1.54)	3.6 (1.59)	2.7 (1.49)	3.1 (1.56)	3.4 (1.57)
Median	5.0	4.0	2.0	3.0	3.5
Min, Max	1, 5	1, 5	1, 5	1, 5	1, 5
Number of episodes of schizophrenia, n (%)					
n	9	9	10	19	28
1	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (20.0)	3 (15.8)	4 (14.3)
2	1 (11.1)	2 (22.2)	4 (40.0)	6 (31.6)	7 (25.0)
3	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (10.0)	2 (10.5)	3 (10.7)
4	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (10.0)	2 (10.5)	3 (10.7)
5 or more	5 (55.6)	4 (44.4)	2 (20.0)	6 (31.6)	11 (39.3)
Age at the first onset of schizophrenia (years)					
n	9	9	10	19	28
Mean (SD)	26.1 (9.18)	27.0 (7.91)	24.8 (5.83)	25.8 (6.78)	25.9 (7.46)
Median	23.0	24.0	24.5	24.0	24.0
Min, Max	11, 40	19, 43	17, 36	17, 43	11, 43
Age at the first onset of schizophrenia (years), n (%)					
n	9	9	10	19	28
19 or less	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (10.0)	2 (10.5)	3 (10.7)
20 to 29	5 (55.6)	5 (55.6)	7 (70.0)	12 (63.2)	17 (60.7)
30 to 39	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (20.0)	4 (21.1)	6 (21.4)
40 to 49	1 (11.1)	1 (11.1)	0	1 (5.3)	2 (7.1)
50 or more	0	0	0	0	0
Duration of illness (years)					
n	9	9	10	19	28
Mean (SD)	21.44 (16.546)	14.83 (13.837)	11.43 (11.481)	13.04 (12.411)	15.74 (14.133)
Median	23.66	8.45	6.46	8.18	10.19
Min, Max	1.1, 40.1	0.5, 42.3	1.6, 34.0	0.5, 42.3	0.5, 42.3
Duration of illness (years), n (%)					
n	9	9	10	19	28
<1	0	1 (11.1)	0	1 (5.3)	1 (3.6)
>=1 to <5	2 (22.2)	1 (11.1)	5 (50.0)	6 (31.6)	8 (28.6)
>=5 to <10	1 (11.1)	3 (33.3)	1 (10.0)	4 (21.1)	5 (17.9)
>=10 to <20	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (20.0)	3 (15.8)	4 (14.3)
>=20 to <30	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (10.0)	3 (15.8)	4 (14.3)

Country: China	PLCB (N = 9)	40MG (N = 9)	80MG (N = 10)	Active (N = 19)	Overall (N = 28)
>=30	4 (44.4)	1 (11.1)	1 (10.0)	2 (10.5)	6 (21.4)
Duration of current episode (months)					
n	9	9	10	19	28
Mean (SD)	2.73 (4.174)	12.39 (33.382)	6.58 (10.952)	9.33 (23.751)	7.21 (19.776)
Median	1.28	1.28	1.49	1.38	1.38
Min, Max	0.4, 13.7	0.4, 101.4	0.9, 33.3	0.4, 101.4	0.4, 101.4
Baseline PANSS total score					
n	9	9	10	19	28
Mean (SD)	95.7 (9.47)	97.0 (8.38)	94.8 (11.82)	95.8 (10.12)	95.8 (9.74)
Median	93.0	97.0	99.5	98.0	95.0
Min, Max	84, 117	85, 113	81, 116	81, 116	81, 117
PANSS composite subscale at baseline, n (%)					
n	9	9	10	19	28
Positive subscale score > Negative subscale score	4 (44.4)	2 (22.2)	2 (20.0)	4 (21.1)	8 (28.6)
Positive subscale score = Negative subscale score	2 (22.2)	0	1 (10.0)	1 (5.3)	3 (10.7)
Positive subscale score < Negative subscale score	3 (33.3)	7 (77.8)	7 (70.0)	14 (73.7)	17 (60.7)
Baseline PANSS total score, n (%)					
n	9	9	10	19	28
<100	7 (77.8)	7 (77.8)	5 (50.0)	12 (63.2)	19 (67.9)
>=100 to <120	2 (22.2)	2 (22.2)	5 (50.0)	7 (36.8)	9 (32.1)
>=120	0	0	0	0	0
Baseline CGI-S score					
n	9	9	10	19	28
Mean (SD)	5.22 (0.667)	5.67 (0.707)	5.10 (0.568)	5.37 (0.684)	5.32 (0.670)
Median	5.00	6.00	5.00	5.00	5.00
Min, Max	4, 6	4, 6	4, 6	4, 6	4, 6
Baseline CGI-S score, n (%)					
n	9	9	10	19	28
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
4	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (10.0)	2 (10.5)	3 (10.7)

Country: China	PLCB (N = 9)	40MG (N = 9)	80MG (N = 10)	Active (N = 19)	Overall (N = 28)
5	5 (55.6)	1 (11.1)	7 (70.0)	8 (42.1)	13 (46.4)
6	3 (33.3)	7 (77.8)	2 (20.0)	9 (47.4)	12 (42.9)
7	0	0	0	0	0
Baseline DIEPSS total score (excluding overall severity)					
n	9	9	10	19	28
Mean (SD)	2.2 (4.55)	1.0 (1.50)	1.9 (2.81)	1.5 (2.27)	1.7 (3.11)
Median	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0
Min, Max	0, 14	0, 4	0, 7	0, 7	0, 14

Country: Korea	PLCB (N = 7)	40MG (N = 7)	80MG (N = 7)	Active (N = 14)	Overall (N = 21)
Number of episodes of schizophrenia					
n	7	7	7	14	21
Mean (SD)	4.3 (1.11)	3.7 (1.70)	3.7 (1.70)	3.7 (1.64)	3.9 (1.48)
Median	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Min, Max	2, 5	1, 5	1, 5	1, 5	1, 5
Number of episodes of schizophrenia, n (%)					
n	7	7	7	14	21
1	0	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (14.3)	2 (9.5)
2	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (14.3)	3 (14.3)
3	0	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (14.3)	2 (9.5)
4	2 (28.6)	0	0	0	2 (9.5)
5 or more	4 (57.1)	4 (57.1)	4 (57.1)	8 (57.1)	12 (57.1)
Age at the first onset of schizophrenia (years)					
n	7	7	7	14	21
Mean (SD)	28.6 (8.22)	29.4 (12.18)	30.3 (8.24)	29.9 (10.00)	29.4 (9.26)
Median	24.0	27.0	28.0	28.0	28.0
Min, Max	20, 41	18, 53	21, 43	18, 53	18, 53
Age at the first onset of schizophrenia (years), n (%)					
n	7	7	7	14	21
19 or less	0	2 (28.6)	0	2 (14.3)	2 (9.5)
20 to 29	4 (57.1)	3 (42.9)	5 (71.4)	8 (57.1)	12 (57.1)
30 to 39	2 (28.6)	1 (14.3)	0	1 (7.1)	3 (14.3)
40 to 49	1 (14.3)	0	2 (28.6)	2 (14.3)	3 (14.3)
50 or more	0	1 (14.3)	0	1 (7.1)	1 (4.8)

Country: Korea	PLCB (N = 7)	40MG (N = 7)	80MG (N = 7)	Active (N = 14)	Overall (N = 21)
Duration of illness (years)					
n	7	7	7	14	21
Mean (SD)	18.40 (7.874)	10.50 (5.780)	10.37 (9.413)	10.43 (7.505)	13.09 (8.368)
Median	17.80	10.80	8.40	10.10	13.19
Min, Max	8.0, 29.4	0.6, 17.5	0.5, 27.6	0.5, 27.6	0.5, 29.4
Duration of illness (years), n (%)					
n	7	7	7	14	21
<1	0	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (14.3)	2 (9.5)
>=1 to <5	0	0	1 (14.3)	1 (7.1)	1 (4.8)
>=5 to <10	1 (14.3)	2 (28.6)	2 (28.6)	4 (28.6)	5 (23.8)
>=10 to <20	4 (57.1)	4 (57.1)	2 (28.6)	6 (42.9)	10 (47.6)
>=20 to <30	2 (28.6)	0	1 (14.3)	1 (7.1)	3 (14.3)
>=30	0	0	0	0	0
Duration of current episode (months)					
n	7	7	7	14	21
Mean (SD)	1.17 (0.332)	1.10 (0.363)	1.50 (0.675)	1.30 (0.560)	1.26 (0.491)
Median	1.15	1.05	1.77	1.36	1.18
Min, Max	0.8, 1.6	0.6, 1.6	0.3, 2.1	0.3, 2.1	0.3, 2.1
Baseline PANSS total score					
n	7	7	7	14	21
Mean (SD)	96.3 (13.45)	113.4 (17.58)	98.0 (14.55)	105.7 (17.45)	102.6 (16.52)
Median	88.0	119.0	96.0	107.0	96.0
Min, Max	86, 119	84, 133	82, 119	82, 133	82, 133
PANSS composite subscale at baseline, n (%)					
n	7	7	7	14	21
Positive subscale score > Negative subscale score	2 (28.6)	5 (71.4)	4 (57.1)	9 (64.3)	11 (52.4)
Positive subscale score = Negative subscale score	0	0	0	0	0
Positive subscale score < Negative subscale score	5 (71.4)	2 (28.6)	3 (42.9)	5 (35.7)	10 (47.6)
Baseline PANSS total score, n (%)					
n	7	7	7	14	21
<100	5 (71.4)	2 (28.6)	5 (71.4)	7 (50.0)	12 (57.1)
>=100 to <120	2 (28.6)	2 (28.6)	2 (28.6)	4 (28.6)	6 (28.6)

Country: Korea	PLCB (N = 7)	40MG (N = 7)	80MG (N = 7)	Active (N = 14)	Overall (N = 21)
>=120	0	3 (42.9)	0	3 (21.4)	3 (14.3)
Baseline CGI-S score					
n	7	7	7	14	21
Mean (SD)	4.43 (0.787)	5.43 (1.134)	4.43 (0.787)	4.93 (1.072)	4.76 (0.995)
Median	4.00	6.00	4.00	5.00	4.00
Min, Max	4, 6	3, 6	4, 6	3, 6	3, 6
Baseline CGI-S score, n (%)					
n	7	7	7	14	21
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	1 (14.3)	0	1 (7.1)	1 (4.8)
4	5 (71.4)	0	5 (71.4)	5 (35.7)	10 (47.6)
5	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (14.3)	3 (14.3)
6	1 (14.3)	5 (71.4)	1 (14.3)	6 (42.9)	7 (33.3)
7	0	0	0	0	0
Baseline DIEPSS total score (excluding overall severity)					
n	7	7	7	14	21
Mean (SD)	2.3 (6.05)	0.0 (0.00)	1.1 (2.61)	0.6 (1.87)	1.1 (3.73)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 16	0, 0	0, 7	0, 7	0, 16

Country: Malaysia	PLCB (N = 55)	40MG (N = 58)	80MG (N = 53)	Active (N = 111)	Overall (N = 166)
Number of episodes of schizophrenia					
n	55	55	53	108	163
Mean (SD)	3.3 (1.34)	3.5 (1.29)	3.5 (1.45)	3.5 (1.36)	3.4 (1.36)
Median	3.0	3.0	4.0	3.0	3.0
Min, Max	1, 5	1, 5	1, 5	1, 5	1, 5
Number of episodes of schizophrenia, n (%)					
n	55	58	53	111	166
1	3 (5.5)	2 (3.4)	3 (5.7)	5 (4.5)	8 (4.8)
2	17 (30.9)	13 (22.4)	17 (32.1)	30 (27.0)	47 (28.3)
3	13 (23.6)	14 (24.1)	6 (11.3)	20 (18.0)	33 (19.9)
4	5 (9.1)	7 (12.1)	5 (9.4)	12 (10.8)	17 (10.2)
5 or more	17 (30.9)	19 (32.8)	22 (41.5)	41 (36.9)	58 (34.9)
Unknown	0	3 (5.2)	0	3 (2.7)	3 (1.8)

Country: Malaysia	PLCB (N = 55)	40MG (N = 58)	80MG (N = 53)	Active (N = 111)	Overall (N = 166)
Age at the first onset of schizophrenia (years)					
n	53	56	51	107	160
Mean (SD)	27.5 (8.32)	25.3 (7.03)	25.6 (7.51)	25.5 (7.23)	26.1 (7.64)
Median	27.0	24.0	24.0	24.0	25.0
Min, Max	12, 49	15, 41	13, 55	13, 55	12, 55
Age at the first onset of schizophrenia (years), n (%)					
n	55	58	53	111	166
19 or less	10 (18.2)	11 (19.0)	9 (17.0)	20 (18.0)	30 (18.1)
20 to 29	23 (41.8)	30 (51.7)	30 (56.6)	60 (54.1)	83 (50.0)
30 to 39	17 (30.9)	13 (22.4)	10 (18.9)	23 (20.7)	40 (24.1)
40 to 49	3 (5.5)	2 (3.4)	1 (1.9)	3 (2.7)	6 (3.6)
50 or more	0	0	1 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.6)
Unknown	2 (3.6)	2 (3.4)	2 (3.8)	4 (3.6)	6 (3.6)
Duration of illness (years)					
n	53	56	51	107	160
Mean (SD)	11.17 (9.527)	11.39 (9.028)	9.41 (8.741)	10.45 (8.907)	10.69 (9.093)
Median	9.85	9.08	6.13	7.35	7.87
Min, Max	0.1, 40.6	0.0, 32.2	0.0, 38.6	0.0, 38.6	0.0, 40.6
Duration of illness (years), n (%)					
n	55	58	53	111	166
<1	8 (14.5)	5 (8.6)	5 (9.4)	10 (9.0)	18 (10.8)
>=1 to <5	9 (16.4)	13 (22.4)	16 (30.2)	29 (26.1)	38 (22.9)
>=5 to <10	10 (18.2)	10 (17.2)	11 (20.8)	21 (18.9)	31 (18.7)
>=10 to <20	18 (32.7)	18 (31.0)	12 (22.6)	30 (27.0)	48 (28.9)
>=20 to <30	5 (9.1)	8 (13.8)	6 (11.3)	14 (12.6)	19 (11.4)
>=30	3 (5.5)	2 (3.4)	1 (1.9)	3 (2.7)	6 (3.6)
Unknown	2 (3.6)	2 (3.4)	2 (3.8)	4 (3.6)	6 (3.6)
Duration of current episode (months)					
n	55	58	53	111	166
Mean (SD)	1.13 (0.648)	1.23 (1.719)	1.24 (0.619)	1.23 (1.309)	1.20 (1.132)
Median	1.08	0.95	1.15	1.05	1.05
Min, Max	0.2, 3.1	0.2, 13.3	0.2, 2.8	0.2, 13.3	0.2, 13.3
Baseline PANSS total score					
n	55	58	53	111	166

Country: Malaysia	PLCB (N = 55)	40MG (N = 58)	80MG (N = 53)	Active (N = 111)	Overall (N = 166)
Mean (SD)	98.5 (14.35)	103.2 (15.90)	103.7 (17.49)	103.5 (16.61)	101.8 (16.02)
Median	93.0	101.0	101.0	101.0	100.0
Min, Max	80, 137	80, 147	82, 168	80, 168	80, 168
PANSS composite subscale at baseline, n (%)					
n	55	58	53	111	166
Positive subscale score > Negative subscale score	34 (61.8)	38 (65.5)	23 (43.4)	61 (55.0)	95 (57.2)
Positive subscale score = Negative subscale score	3 (5.5)	3 (5.2)	2 (3.8)	5 (4.5)	8 (4.8)
Positive subscale score < Negative subscale score	18 (32.7)	17 (29.3)	28 (52.8)	45 (40.5)	63 (38.0)
Baseline PANSS total score, n (%)					
n	55	58	53	111	166
<100	31 (56.4)	25 (43.1)	26 (49.1)	51 (45.9)	82 (49.4)
>=100 to <120	20 (36.4)	23 (39.7)	18 (34.0)	41 (36.9)	61 (36.7)
>=120	4 (7.3)	10 (17.2)	9 (17.0)	19 (17.1)	23 (13.9)
Baseline CGI-S score					
n	55	58	53	111	166
Mean (SD)	4.89 (0.658)	4.91 (0.629)	5.15 (0.533)	5.03 (0.595)	4.98 (0.618)
Median	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Min, Max	4, 6	4, 6	4, 6	4, 6	4, 6
Baseline CGI-S score, n (%)					
n	55	58	53	111	166
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
4	15 (27.3)	14 (24.1)	4 (7.5)	18 (16.2)	33 (19.9)
5	31 (56.4)	35 (60.3)	37 (69.8)	72 (64.9)	103 (62.0)
6	9 (16.4)	9 (15.5)	12 (22.6)	21 (18.9)	30 (18.1)
7	0	0	0	0	0
Baseline DIEPSS total score (excluding overall severity)					
n	55	58	53	111	166
Mean (SD)	0.1 (0.49)	0.3 (1.59)	0.1 (0.40)	0.2 (1.19)	0.2 (1.01)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 3	0, 10	0, 2	0, 10	0, 10

Country: Philippines	PLCB (N = 25)	40MG (N = 22)	80MG (N = 22)	Active (N = 44)	Overall (N = 69)
Number of episodes of schizophrenia					
n	25	22	22	44	69
Mean (SD)	3.6 (1.26)	3.7 (1.12)	4.0 (1.21)	3.8 (1.16)	3.7 (1.20)
Median	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Min, Max	2, 5	2, 5	1, 5	1, 5	1, 5
Number of episodes of schizophrenia, n (%)					
n	25	22	22	44	69
1	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.4)
2	7 (28.0)	4 (18.2)	2 (9.1)	6 (13.6)	13 (18.8)
3	6 (24.0)	5 (22.7)	4 (18.2)	9 (20.5)	15 (21.7)
4	3 (12.0)	6 (27.3)	5 (22.7)	11 (25.0)	14 (20.3)
5 or more	9 (36.0)	7 (31.8)	10 (45.5)	17 (38.6)	26 (37.7)
Age at the first onset of schizophrenia (years)					
n	25	22	22	44	69
Mean (SD)	24.6 (8.81)	23.6 (8.23)	22.4 (5.42)	23.0 (6.92)	23.6 (7.64)
Median	21.0	22.0	21.5	22.0	22.0
Min, Max	14, 50	11, 46	13, 35	11, 46	11, 50
Age at the first onset of schizophrenia (years), n (%)					
n	25	22	22	44	69
19 or less	7 (28.0)	8 (36.4)	7 (31.8)	15 (34.1)	22 (31.9)
20 to 29	13 (52.0)	8 (36.4)	12 (54.5)	20 (45.5)	33 (47.8)
30 to 39	3 (12.0)	5 (22.7)	3 (13.6)	8 (18.2)	11 (15.9)
40 to 49	1 (4.0)	1 (4.5)	0	1 (2.3)	2 (2.9)
50 or more	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.4)
Duration of illness (years)					
n	25	22	22	44	69
Mean (SD)	9.57 (7.031)	8.90 (6.039)	10.05 (9.364)	9.48 (7.808)	9.51 (7.483)
Median	7.71	8.27	7.08	8.27	8.05
Min, Max	1.1, 23.1	2.4, 23.6	0.0, 32.4	0.0, 32.4	0.0, 32.4
Duration of illness (years), n (%)					
n	25	22	22	44	69
<1	0	0	2 (9.1)	2 (4.5)	2 (2.9)
>=1 to <5	8 (32.0)	7 (31.8)	7 (31.8)	14 (31.8)	22 (31.9)
>=5 to <10	7 (28.0)	7 (31.8)	5 (22.7)	12 (27.3)	19 (27.5)
>=10 to <20	7 (28.0)	6 (27.3)	4 (18.2)	10 (22.7)	17 (24.6)

Country: Philippines	PLCB (N = 25)	40MG (N = 22)	80MG (N = 22)	Active (N = 44)	Overall (N = 69)
>=20 to <30	3 (12.0)	2 (9.1)	3 (13.6)	5 (11.4)	8 (11.6)
>=30	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.4)
Duration of current episode (months)					
n	25	22	22	44	69
Mean (SD)	1.44 (0.557)	1.32 (0.689)	1.16 (0.637)	1.24 (0.661)	1.31 (0.629)
Median	1.38	1.23	1.10	1.15	1.22
Min, Max	0.4, 2.6	0.4, 3.0	0.4, 2.6	0.4, 3.0	0.4, 3.0
Baseline PANSS total score					
n	25	22	22	44	69
Mean (SD)	97.4 (12.36)	99.0 (15.40)	98.9 (13.12)	98.9 (14.14)	98.4 (13.45)
Median	94.0	93.5	95.0	94.0	94.0
Min, Max	81, 128	83, 138	80, 129	80, 138	80, 138
PANSS composite subscale at baseline, n (%)					
n	25	22	22	44	69
Positive subscale score > Negative subscale score	10 (40.0)	16 (72.7)	11 (50.0)	27 (61.4)	37 (53.6)
Positive subscale score = Negative subscale score	1 (4.0)	0	2 (9.1)	2 (4.5)	3 (4.3)
Positive subscale score < Negative subscale score	14 (56.0)	6 (27.3)	9 (40.9)	15 (34.1)	29 (42.0)
Baseline PANSS total score, n (%)					
n	25	22	22	44	69
<100	14 (56.0)	15 (68.2)	14 (63.6)	29 (65.9)	43 (62.3)
>=100 to <120	9 (36.0)	4 (18.2)	6 (27.3)	10 (22.7)	19 (27.5)
>=120	2 (8.0)	3 (13.6)	2 (9.1)	5 (11.4)	7 (10.1)
Baseline CGI-S score					
n	25	22	22	44	69
Mean (SD)	4.80 (0.707)	4.82 (0.853)	4.86 (0.640)	4.84 (0.745)	4.83 (0.727)
Median	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Min, Max	4, 6	4, 7	4, 6	4, 7	4, 7
Baseline CGI-S score, n (%)					
n	25	22	22	44	69
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0

Country: Philippines	PLCB (N = 25)	40MG (N = 22)	80MG (N = 22)	Active (N = 44)	Overall (N = 69)
4	9 (36.0)	9 (40.9)	6 (27.3)	15 (34.1)	24 (34.8)
5	12 (48.0)	9 (40.9)	13 (59.1)	22 (50.0)	34 (49.3)
6	4 (16.0)	3 (13.6)	3 (13.6)	6 (13.6)	10 (14.5)
7	0	1 (4.5)	0	1 (2.3)	1 (1.4)
Baseline DIEPSS total score (excluding overall severity)					
n	25	22	22	44	69
Mean (SD)	0.2 (0.60)	0.0 (0.00)	0.2 (0.75)	0.1 (0.54)	0.2 (0.56)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 2	0, 0	0, 3	0, 3	0, 3

Country: Russia	PLCB (N = 14)	40MG (N = 13)	80MG (N = 12)	Active (N = 25)	Overall (N = 39)
Number of episodes of schizophrenia					
n	14	13	12	25	39
Mean (SD)	4.6 (0.94)	4.5 (0.78)	4.7 (0.65)	4.6 (0.71)	4.6 (0.79)
Median	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Min, Max	2, 5	3, 5	3, 5	3, 5	2, 5
Number of episodes of schizophrenia, n (%)					
n	14	13	12	25	39
1	0	0	0	0	0
2	1 (7.1)	0	0	0	1 (2.6)
3	1 (7.1)	2 (15.4)	1 (8.3)	3 (12.0)	4 (10.3)
4	1 (7.1)	2 (15.4)	2 (16.7)	4 (16.0)	5 (12.8)
5 or more	11 (78.6)	9 (69.2)	9 (75.0)	18 (72.0)	29 (74.4)
Age at the first onset of schizophrenia (years)					
n	14	13	12	25	39
Mean (SD)	23.3 (8.08)	23.2 (7.26)	27.8 (11.55)	25.4 (9.64)	24.7 (9.07)
Median	24.0	23.0	23.5	23.0	23.0
Min, Max	6, 40	8, 32	14, 50	8, 50	6, 50
Age at the first onset of schizophrenia (years), n (%)					
n	14	13	12	25	39
19 or less	3 (21.4)	3 (23.1)	2 (16.7)	5 (20.0)	8 (20.5)
20 to 29	10 (71.4)	7 (53.8)	6 (50.0)	13 (52.0)	23 (59.0)
30 to 39	0	3 (23.1)	2 (16.7)	5 (20.0)	5 (12.8)
40 to 49	1 (7.1)	0	1 (8.3)	1 (4.0)	2 (5.1)

Country: Russia	PLCB (N = 14)	40MG (N = 13)	80MG (N = 12)	Active (N = 25)	Overall (N = 39)
50 or more	0	0	1 (8.3)	1 (4.0)	1 (2.6)
Duration of illness (years)					
n	14	13	12	25	39
Mean (SD)	11.13 (7.867)	16.32 (11.293)	14.82 (8.853)	15.60 (10.013)	14.00 (9.446)
Median	10.03	15.13	14.12	15.13	13.11
Min, Max	0.9, 29.1	2.4, 38.1	3.2, 28.1	2.4, 38.1	0.9, 38.1
Duration of illness (years), n (%)					
n	14	13	12	25	39
<1	2 (14.3)	0	0	0	2 (5.1)
>=1 to <5	0	3 (23.1)	1 (8.3)	4 (16.0)	4 (10.3)
>=5 to <10	5 (35.7)	1 (7.7)	4 (33.3)	5 (20.0)	10 (25.6)
>=10 to <20	5 (35.7)	4 (30.8)	3 (25.0)	7 (28.0)	12 (30.8)
>=20 to <30	2 (14.3)	3 (23.1)	4 (33.3)	7 (28.0)	9 (23.1)
>=30	0	2 (15.4)	0	2 (8.0)	2 (5.1)
Duration of current episode (months)					
n	14	13	12	25	39
Mean (SD)	1.25 (0.570)	1.19 (0.627)	1.53 (0.609)	1.35 (0.629)	1.32 (0.603)
Median	1.26	1.25	1.51	1.48	1.28
Min, Max	0.2, 2.3	0.3, 2.2	0.3, 2.5	0.3, 2.5	0.2, 2.5
Baseline PANSS total score					
n	14	13	12	25	39
Mean (SD)	99.7 (9.14)	104.7 (20.89)	102.0 (12.63)	103.4 (17.12)	102.1 (14.73)
Median	97.0	99.0	104.0	101.0	99.0
Min, Max	86, 119	87, 146	85, 129	85, 146	85, 146
PANSS composite subscale at baseline, n (%)					
n	14	13	12	25	39
Positive subscale score > Negative subscale score	9 (64.3)	6 (46.2)	6 (50.0)	12 (48.0)	21 (53.8)
Positive subscale score = Negative subscale score	1 (7.1)	1 (7.7)	1 (8.3)	2 (8.0)	3 (7.7)
Positive subscale score < Negative subscale score	4 (28.6)	6 (46.2)	5 (41.7)	11 (44.0)	15 (38.5)
Baseline PANSS total score, n (%)					
n	14	13	12	25	39
<100	9 (64.3)	8 (61.5)	4 (33.3)	12 (48.0)	21 (53.8)

Country: Russia	PLCB (N = 14)	40MG (N = 13)	80MG (N = 12)	Active (N = 25)	Overall (N = 39)
>=100 to <120	5 (35.7)	2 (15.4)	7 (58.3)	9 (36.0)	14 (35.9)
>=120	0	3 (23.1)	1 (8.3)	4 (16.0)	4 (10.3)
Baseline CGI-S score					
n	14	13	12	25	39
Mean (SD)	4.71 (0.469)	4.92 (0.760)	4.67 (0.778)	4.80 (0.764)	4.77 (0.667)
Median	5.00	5.00	4.50	5.00	5.00
Min, Max	4, 5	4, 6	4, 6	4, 6	4, 6
Baseline CGI-S score, n (%)					
n	14	13	12	25	39
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
4	4 (28.6)	4 (30.8)	6 (50.0)	10 (40.0)	14 (35.9)
5	10 (71.4)	6 (46.2)	4 (33.3)	10 (40.0)	20 (51.3)
6	0	3 (23.1)	2 (16.7)	5 (20.0)	5 (12.8)
7	0	0	0	0	0
Baseline DIEPSS total score (excluding overall severity)					
n	14	13	12	25	39
Mean (SD)	0.9 (1.96)	1.9 (3.95)	1.3 (2.19)	1.6 (3.17)	1.4 (2.80)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 7	0, 12	0, 7	0, 12	0, 12

Country: Taiwan	PLCB (N = 14)	40MG (N = 15)	80MG (N = 17)	Active (N = 32)	Overall (N = 46)
Number of episodes of schizophrenia					
n	14	15	16	31	45
Mean (SD)	3.4 (1.45)	3.1 (1.22)	3.4 (1.36)	3.2 (1.28)	3.3 (1.32)
Median	3.0	3.0	3.5	3.0	3.0
Min, Max	2, 5	2, 5	2, 5	2, 5	2, 5
Number of episodes of schizophrenia, n (%)					
n	14	15	17	32	46
1	0	0	0	0	0
2	6 (42.9)	7 (46.7)	7 (41.2)	14 (43.8)	20 (43.5)
3	2 (14.3)	3 (20.0)	1 (5.9)	4 (12.5)	6 (13.0)
4	0	2 (13.3)	3 (17.6)	5 (15.6)	5 (10.9)
5 or more	6 (42.9)	3 (20.0)	5 (29.4)	8 (25.0)	14 (30.4)

Country: Taiwan	PLCB (N = 14)	40MG (N = 15)	80MG (N = 17)	Active (N = 32)	Overall (N = 46)
Unknown	0	0	1 (5.9)	1 (3.1)	1 (2.2)
Age at the first onset of schizophrenia (years)					
n	14	15	17	32	46
Mean (SD)	26.6 (7.49)	27.9 (4.82)	29.1 (11.23)	28.5 (8.71)	27.9 (8.33)
Median	25.0	28.0	26.0	27.0	26.5
Min, Max	17, 36	20, 37	17, 60	17, 60	17, 60
Age at the first onset of schizophrenia (years), n (%)					
n	14	15	17	32	46
19 or less	4 (28.6)	0	2 (11.8)	2 (6.3)	6 (13.0)
20 to 29	4 (28.6)	10 (66.7)	10 (58.8)	20 (62.5)	24 (52.2)
30 to 39	6 (42.9)	5 (33.3)	3 (17.6)	8 (25.0)	14 (30.4)
40 to 49	0	0	0	0	0
50 or more	0	0	2 (11.8)	2 (6.3)	2 (4.3)
Duration of illness (years)					
n	14	15	17	32	46
Mean (SD)	12.41 (9.155)	10.96 (7.899)	14.29 (10.022)	12.73 (9.103)	12.63 (9.018)
Median	10.32	8.00	13.11	10.23	10.23
Min, Max	0.5, 30.9	1.6, 26.6	0.3, 36.3	0.3, 36.3	0.3, 36.3
Duration of illness (years), n (%)					
n	14	15	17	32	46
<1	1 (7.1)	0	2 (11.8)	2 (6.3)	3 (6.5)
>=1 to <5	2 (14.3)	4 (26.7)	2 (11.8)	6 (18.8)	8 (17.4)
>=5 to <10	3 (21.4)	5 (33.3)	2 (11.8)	7 (21.9)	10 (21.7)
>=10 to <20	5 (35.7)	3 (20.0)	7 (41.2)	10 (31.3)	15 (32.6)
>=20 to <30	2 (14.3)	3 (20.0)	3 (17.6)	6 (18.8)	8 (17.4)
>=30	1 (7.1)	0	1 (5.9)	1 (3.1)	2 (4.3)
Duration of current episode (months)					
n	14	15	17	32	46
Mean (SD)	0.84 (0.701)	0.99 (0.407)	0.83 (0.437)	0.90 (0.424)	0.88 (0.517)
Median	0.53	1.02	0.62	0.85	0.74
Min, Max	0.1, 2.5	0.1, 1.6	0.2, 1.8	0.1, 1.8	0.1, 2.5
Baseline PANSS total score					
n	14	15	17	32	46
Mean (SD)	101.7 (16.09)	91.6 (8.42)	93.4 (9.13)	92.6 (8.71)	95.3 (12.05)

Country: Taiwan	PLCB (N = 14)	40MG (N = 15)	80MG (N = 17)	Active (N = 32)	Overall (N = 46)
Median	95.5	91.0	93.0	92.5	94.0
Min, Max	82, 138	81, 109	80, 113	80, 113	80, 138
PANSS composite subscale at baseline, n (%)					
n	14	15	17	32	46
Positive subscale score > Negative subscale score	10 (71.4)	7 (46.7)	12 (70.6)	19 (59.4)	29 (63.0)
Positive subscale score = Negative subscale score	0	2 (13.3)	0	2 (6.3)	2 (4.3)
Positive subscale score < Negative subscale score	4 (28.6)	6 (40.0)	5 (29.4)	11 (34.4)	15 (32.6)
Baseline PANSS total score, n (%)					
n	14	15	17	32	46
<100	8 (57.1)	12 (80.0)	14 (82.4)	26 (81.3)	34 (73.9)
>=100 to <120	3 (21.4)	3 (20.0)	3 (17.6)	6 (18.8)	9 (19.6)
>=120	3 (21.4)	0	0	0	3 (6.5)
Baseline CGI-S score					
n	14	15	17	32	46
Mean (SD)	5.21 (0.975)	4.67 (0.724)	5.12 (0.928)	4.91 (0.856)	5.00 (0.894)
Median	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Min, Max	4, 7	4, 6	4, 7	4, 7	4, 7
Baseline CGI-S score, n (%)					
n	14	15	17	32	46
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
4	4 (28.6)	7 (46.7)	5 (29.4)	12 (37.5)	16 (34.8)
5	4 (28.6)	6 (40.0)	6 (35.3)	12 (37.5)	16 (34.8)
6	5 (35.7)	2 (13.3)	5 (29.4)	7 (21.9)	12 (26.1)
7	1 (7.1)	0	1 (5.9)	1 (3.1)	2 (4.3)
Baseline DIEPSS total score (excluding overall severity)					
n	14	15	17	32	46
Mean (SD)	0.9 (2.67)	0.6 (1.12)	1.5 (2.70)	1.1 (2.12)	1.0 (2.28)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 10	0, 4	0, 8	0, 8	0, 10

Country: Ukraine	PLCB (N = 14)	40MG (N = 17)	80MG (N = 15)	Active (N = 32)	Overall (N = 46)
Number of episodes of schizophrenia					
n	14	17	15	32	46
Mean (SD)	4.8 (0.58)	4.9 (0.33)	4.9 (0.26)	4.9 (0.30)	4.9 (0.40)
Median	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Min, Max	3, 5	4, 5	4, 5	4, 5	3, 5
Number of episodes of schizophrenia, n (%)					
n	14	17	15	32	46
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	1 (7.1)	0	0	0	1 (2.2)
4	1 (7.1)	2 (11.8)	1 (6.7)	3 (9.4)	4 (8.7)
5 or more	12 (85.7)	15 (88.2)	14 (93.3)	29 (90.6)	41 (89.1)
Age at the first onset of schizophrenia (years)					
n	14	17	15	32	46
Mean (SD)	25.6 (7.43)	28.2 (7.70)	24.4 (9.07)	26.4 (8.45)	26.2 (8.08)
Median	23.0	26.0	25.0	25.5	25.0
Min, Max	16, 41	18, 49	8, 47	8, 49	8, 49
Age at the first onset of schizophrenia (years), n (%)					
n	14	17	15	32	46
19 or less	2 (14.3)	1 (5.9)	3 (20.0)	4 (12.5)	6 (13.0)
20 to 29	8 (57.1)	9 (52.9)	9 (60.0)	18 (56.3)	26 (56.5)
30 to 39	3 (21.4)	5 (29.4)	2 (13.3)	7 (21.9)	10 (21.7)
40 to 49	1 (7.1)	2 (11.8)	1 (6.7)	3 (9.4)	4 (8.7)
50 or more	0	0	0	0	0
Duration of illness (years)					
n	14	17	15	32	46
Mean (SD)	14.54 (7.155)	16.38 (9.050)	14.75 (11.610)	15.61 (10.190)	15.29 (9.304)
Median	13.56	16.11	14.11	14.61	14.31
Min, Max	5.0, 27.1	1.8, 33.1	3.1, 44.1	1.8, 44.1	1.8, 44.1
Duration of illness (years), n (%)					
n	14	17	15	32	46
<1	0	0	0	0	0
>=1 to <5	1 (7.1)	1 (5.9)	4 (26.7)	5 (15.6)	6 (13.0)
>=5 to <10	3 (21.4)	5 (29.4)	3 (20.0)	8 (25.0)	11 (23.9)

Country: Ukraine	PLCB (N = 14)	40MG (N = 17)	80MG (N = 15)	Active (N = 32)	Overall (N = 46)
>=10 to <20	6 (42.9)	6 (35.3)	4 (26.7)	10 (31.3)	16 (34.8)
>=20 to <30	4 (28.6)	4 (23.5)	2 (13.3)	6 (18.8)	10 (21.7)
>=30	0	1 (5.9)	2 (13.3)	3 (9.4)	3 (6.5)
Duration of current episode (months)					
n	14	17	15	32	46
Mean (SD)	1.31 (0.640)	0.95 (0.651)	0.96 (0.595)	0.96 (0.615)	1.06 (0.637)
Median	1.26	0.62	1.08	0.90	1.05
Min, Max	0.3, 2.5	0.2, 2.2	0.2, 2.2	0.2, 2.2	0.2, 2.5
Baseline PANSS total score					
n	14	17	15	32	46
Mean (SD)	101.1 (8.21)	100.4 (6.17)	101.2 (6.25)	100.8 (6.12)	100.9 (6.73)
Median	104.0	99.0	102.0	100.5	101.0
Min, Max	83, 115	91, 114	88, 114	88, 114	83, 115
PANSS composite subscale at baseline, n (%)					
n	14	17	15	32	46
Positive subscale score > Negative subscale score	7 (50.0)	7 (41.2)	6 (40.0)	13 (40.6)	20 (43.5)
Positive subscale score = Negative subscale score	1 (7.1)	3 (17.6)	0	3 (9.4)	4 (8.7)
Positive subscale score < Negative subscale score	6 (42.9)	7 (41.2)	9 (60.0)	16 (50.0)	22 (47.8)
Baseline PANSS total score, n (%)					
n	14	17	15	32	46
<100	6 (42.9)	9 (52.9)	5 (33.3)	14 (43.8)	20 (43.5)
>=100 to <120	8 (57.1)	8 (47.1)	10 (66.7)	18 (56.3)	26 (56.5)
>=120	0	0	0	0	0
Baseline CGI-S score					
n	14	17	15	32	46
Mean (SD)	4.57 (0.514)	4.65 (0.606)	4.87 (0.352)	4.75 (0.508)	4.70 (0.511)
Median	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Min, Max	4, 5	4, 6	4, 5	4, 6	4, 6
Baseline CGI-S score, n (%)					
n	14	17	15	32	46
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0

Country: Ukraine	PLCB (N = 14)	40MG (N = 17)	80MG (N = 15)	Active (N = 32)	Overall (N = 46)
3	0	0	0	0	0
4	6 (42.9)	7 (41.2)	2 (13.3)	9 (28.1)	15 (32.6)
5	8 (57.1)	9 (52.9)	13 (86.7)	22 (68.8)	30 (65.2)
6	0	1 (5.9)	0	1 (3.1)	1 (2.2)
7	0	0	0	0	0
Baseline DIEPSS total score (excluding overall severity)					
n	14	17	15	32	46
Mean (SD)	1.1 (1.98)	0.6 (1.80)	0.5 (0.99)	0.6 (1.46)	0.7 (1.63)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 7	0, 7	0, 3	0, 7	0, 7

The denominator of percentages is the number of subjects in analysis population of subgroup. Duration of illness is years from the initial episode of schizophrenia to the informed consent. Duration of current episode is months from the onset of current episode to the informed consent. In regard to 'Number of episodes of schizophrenia', a category '5 or more' is set to 5 for descriptive purpose.

表 2.7.3.6-3　PANSS 合計スコア変化量
(20 試験：二重盲検治療期、ANCOVA)

mITT Population

Visit	Statistics	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
Week 1	n	188	196	192
	Observed Value			
	Baseline Mean (SD)	99.6 (13.82)	101.6 (15.55)	101.5 (14.76)
	Mean (SD)	95.2 (17.10)	95.7 (18.16)	94.0 (17.12)
	Change from Baseline			
	Mean (SD)	-4.4 (10.51)	-5.9 (10.51)	-7.5 (12.36)
	LS Mean (SE)	-4.9 (0.81)	-6.2 (0.79)	-8.0 (0.80)
	95% CI	(-6.5, -3.3)	(-7.8, -4.7)	(-9.5, -6.4)
	Treatment Difference			
	LS Mean (SE)		-1.4 (1.11)	-3.1 (1.12)
	95% CI		(-3.6, 0.8)	(-5.3, -0.9)
	p-value		0.216	0.006
Week 2	n	172	179	183
	Observed Value			
	Baseline Mean (SD)	99.3 (13.84)	101.1 (15.13)	101.6 (14.89)
	Mean (SD)	91.4 (18.13)	89.4 (19.21)	87.5 (18.38)

Visit	Statistics	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
	Change from Baseline			
	Mean (SD)	-7.9 (13.98)	-11.7 (14.20)	-14.1 (16.23)
	LS Mean (SE)	-8.5 (1.08)	-12.1 (1.07)	-14.4 (1.05)
	95% CI	(-10.6, -6.3)	(-14.2, -10.0)	(-16.5, -12.4)
	Treatment Difference			
	LS Mean (SE)		-3.6 (1.49)	-6.0 (1.49)
	95% CI		(-6.5, -0.7)	(-8.9, -3.0)
	p-value		0.016	< 0.001
Week 4	n	154	167	174
	Observed Value			
	Baseline Mean (SD)	99.4 (14.06)	100.8 (14.55)	101.6 (15.15)
	Mean (SD)	87.1 (19.01)	83.8 (18.67)	81.6 (19.43)
	Change from Baseline			
	Mean (SD)	-12.3 (16.66)	-17.0 (14.75)	-20.0 (18.20)
	LS Mean (SE)	-13.0 (1.27)	-17.5 (1.23)	-20.2 (1.19)
	95% CI	(-15.5, -10.5)	(-19.9, -15.1)	(-22.6, -17.9)
	Treatment Difference			
	LS Mean (SE)		-4.5 (1.72)	-7.3 (1.71)
	95% CI		(-7.9, -1.2)	(-10.6, -3.9)
	p-value		0.009	< 0.001
Week 6	n	143	156	166
	Observed Value			
	Baseline Mean (SD)	99.6 (13.86)	100.1 (14.56)	101.4 (14.92)
	Mean (SD)	85.1 (19.69)	80.9 (18.86)	78.7 (20.74)
	Change from Baseline			
	Mean (SD)	-14.5 (17.96)	-19.3 (16.75)	-22.7 (20.18)
	LS Mean (SE)	-15.0 (1.46)	-20.3 (1.40)	-23.1 (1.35)
	95% CI	(-17.8, -12.1)	(-23.0, -17.5)	(-25.7, -20.4)
	Treatment Difference			
	LS Mean (SE)		-5.3 (1.97)	-8.1 (1.96)
	95% CI		(-9.2, -1.4)	(-12.0, -4.3)
	p-value		0.007	< 0.001

Visit	Statistics	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
Week 6 (LOCF)	n	189	196	192
	Observed Value			
	Baseline Mean (SD)	99.5 (13.84)	101.6 (15.55)	101.5 (14.76)
	Mean (SD)	90.1 (21.78)	86.9 (22.95)	81.8 (21.95)
	Change from Baseline			
	Mean (SD)	-9.4 (19.15)	-14.7 (18.87)	-19.7 (21.27)
	LS Mean (SE)	-10.6 (1.37)	-15.5 (1.35)	-20.7 (1.36)
	95% CI	(-13.3, -7.9)	(-18.2, -12.9)	(-23.4, -18.1)
	Treatment Difference			
	LS Mean (SE)		-5.0 (1.88)	-10.2 (1.89)
	95% CI		(-8.6, -1.3)	(-13.9, -6.5)
	p-value		0.009	< 0.001

Week 6 (LOCF) endpoint is the last post-baseline observation in the double-blind treatment phase up to 7 days after final application of the double-blind study treatment. Summary statistics and analyses are based on subjects with both a baseline and the corresponding visit observation. Least square (LS) means, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on an analysis of covariance model of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, baseline score, and pooled center.

表 2.7.3.6-4　PANSS 合計スコア変化量
(20 試験：二重盲検治療期、MMRM)

PP Population

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 177)	40MG (N = 181)	80MG (N = 181)
	Number of subjects analysed	177	181	181
Baseline	Mean (SD)	99.2 (13.55)	101.9 (15.80)	101.6 (14.89)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-4.6 (0.80)	-6.5 (0.80)	-7.9 (0.79)
	95% CI	(-6.2, -3.1)	(-8.0, -4.9)	(-9.4, -6.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.8 (1.11)	-3.2 (1.11)
	95% CI		(-4.0, 0.4)	(-5.4, -1.1)
	p-value		0.101	0.004
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-6.8 (1.12)	-11.1 (1.11)	-13.3 (1.10)
	95% CI	(-9.0, -4.6)	(-13.3, -8.9)	(-15.4, -11.1)

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 177)	40MG (N = 181)	80MG (N = 181)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.3 (1.56)	-6.5 (1.56)
	95% CI		(-7.4, -1.3)	(-9.5, -3.4)
	p-value		0.006	< 0.001
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-10.3 (1.30)	-15.2 (1.27)	-18.7 (1.25)
	95% CI	(-12.8, -7.7)	(-17.7, -12.7)	(-21.2, -16.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.9 (1.80)	-8.4 (1.79)
	95% CI		(-8.5, -1.4)	(-11.9, -4.9)
	p-value		0.006	< 0.001
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-10.3 (1.49)	-16.7 (1.45)	-21.0 (1.42)
	95% CI	(-13.3, -7.4)	(-19.5, -13.9)	(-23.8, -18.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-6.3 (2.06)	-10.6 (2.04)
	95% CI		(-10.4, -2.3)	(-14.7, -6.6)
	p-value		0.002	< 0.001
	Effect size		0.346	0.579

Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, pooled center, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.

表 2.7.3.6-5　PANSS 合計スコア変化量
（20 試験：二重盲検治療期、ANCOVA）

PP Population

Visit	Statistics	PLCB (N = 177)	40MG (N = 181)	80MG (N = 181)
Week 1	n	176	181	181
	Observed Value			
	Baseline Mean (SD)	99.3 (13.53)	101.9 (15.80)	101.6 (14.89)
	Mean (SD)	95.0 (17.11)	95.5 (17.86)	93.9 (17.03)

Visit	Statistics	PLCB (N = 177)	40MG (N = 181)	80MG (N = 181)
	Change from Baseline			
	Mean (SD)	-4.3 (10.55)	-6.4 (10.02)	-7.7 (11.42)
	LS Mean (SE)	-4.7 (0.80)	-6.5 (0.80)	-7.9 (0.79)
	95% CI	(-6.3, -3.1)	(-8.1, -5.0)	(-9.5, -6.4)
	Treatment Difference			
	LS Mean (SE)		-1.8 (1.11)	-3.2 (1.11)
	95% CI		(-4.0, 0.3)	(-5.4, -1.1)
	p-value		0.099	0.004
Week 2	n	161	168	175
	Observed Value			
	Baseline Mean (SD)	99.0 (13.49)	101.2 (15.23)	101.6 (15.02)
	Mean (SD)	91.4 (18.28)	89.0 (18.85)	88.0 (18.22)
	Change from Baseline			
	Mean (SD)	-7.7 (13.94)	-12.2 (13.60)	-13.6 (15.52)
	LS Mean (SE)	-8.2 (1.10)	-12.5 (1.08)	-13.8 (1.06)
	95% CI	(-10.4, -6.1)	(-14.6, -10.3)	(-15.9, -11.7)
	Treatment Difference			
	LS Mean (SE)		-4.2 (1.51)	-5.6 (1.50)
	95% CI		(-7.2, -1.3)	(-8.6, -2.7)
	p-value		0.005	< 0.001
Week 4	n	145	158	166
	Observed Value			
	Baseline Mean (SD)	99.0 (13.62)	100.8 (14.60)	101.6 (15.30)
	Mean (SD)	86.6 (18.88)	83.7 (18.14)	81.8 (19.42)
	Change from Baseline			
	Mean (SD)	-12.4 (16.45)	-17.1 (14.73)	-19.8 (17.69)
	LS Mean (SE)	-13.3 (1.29)	-17.5 (1.25)	-20.0 (1.20)
	95% CI	(-15.8, -10.7)	(-19.9, -15.0)	(-22.3, -17.6)
	Treatment Difference			
	LS Mean (SE)		-4.2 (1.75)	-6.7 (1.73)
	95% CI		(-7.6, -0.7)	(-10.1, -3.3)
	p-value		0.017	< 0.001

Visit	Statistics	PLCB (N = 177)	40MG (N = 181)	80MG (N = 181)
Week 6	n	135	149	160
	Observed Value			
	Baseline Mean (SD)	99.2 (13.32)	100.2 (14.64)	101.3 (14.99)
	Mean (SD)	85.3 (19.71)	80.9 (18.73)	79.2 (20.62)
	Change from Baseline			
	Mean (SD)	-13.9 (17.86)	-19.3 (16.66)	-22.1 (19.57)
	LS Mean (SE)	-14.6 (1.50)	-20.2 (1.44)	-22.5 (1.37)
	95% CI	(-17.5, -11.6)	(-23.0, -17.3)	(-25.2, -19.8)
	Treatment Difference			
	LS Mean (SE)		-5.6 (2.02)	-7.9 (2.00)
	95% CI		(-9.6, -1.6)	(-11.8, -4.0)
	p-value		0.006	< 0.001
Week 6 (LOCF)	n	177	181	181
	Observed Value			
	Baseline Mean (SD)	99.2 (13.55)	101.9 (15.80)	101.6 (14.89)
	Mean (SD)	90.1 (21.87)	86.4 (22.69)	81.8 (21.60)
	Change from Baseline			
	Mean (SD)	-9.2 (18.94)	-15.4 (18.20)	-19.8 (20.13)
	LS Mean (SE)	-10.3 (1.39)	-15.9 (1.38)	-20.6 (1.38)
	95% CI	(-13.0, -7.6)	(-18.6, -13.2)	(-23.3, -17.9)
	Treatment Difference			
	LS Mean (SE)		-5.6 (1.92)	-10.3 (1.92)
	95% CI		(-9.3, -1.8)	(-14.0, -6.5)
	p-value		0.004	< 0.001

Week 6 (LOCF) endpoint is the last post-baseline observation in the double-blind treatment phase up to 7 days after final application of the double-blind study treatment. Summary statistics and analyses are based on subjects with both a baseline and the corresponding visit observation. Least square (LS) means, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on an analysis of covariance model of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, baseline score, and pooled center.

表 2.7.3.6-6　PANSS サブスケール別合計スコア変化量
(20 試験：二重盲検治療期、MMRM)

mITT Population

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
	Number of subjects analysed	189	196	192

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
Positive Subscale				
Baseline	Mean (SD)	25.9 (4.53)	26.3 (4.81)	25.7 (4.95)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.6 (0.28)	-2.1 (0.27)	-2.6 (0.27)
	95% CI	(-2.2, -1.1)	(-2.7, -1.6)	(-3.2, -2.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.5 (0.38)	-1.0 (0.38)
	95% CI		(-1.2, 0.3)	(-1.8, -0.3)
	p-value		0.193	0.008
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.7 (0.37)	-3.4 (0.37)	-4.6 (0.37)
	95% CI	(-3.4, -2.0)	(-4.1, -2.7)	(-5.3, -3.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.7 (0.52)	-1.9 (0.52)
	95% CI		(-1.7, 0.3)	(-2.9, -0.8)
	p-value		0.192	< 0.001
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-3.8 (0.43)	-4.7 (0.42)	-6.3 (0.41)
	95% CI	(-4.6, -2.9)	(-5.5, -3.9)	(-7.1, -5.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.9 (0.59)	-2.5 (0.59)
	95% CI		(-2.1, 0.2)	(-3.7, -1.3)
	p-value		0.113	< 0.001
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-4.1 (0.49)	-5.2 (0.47)	-7.0 (0.46)
	95% CI	(-5.1, -3.2)	(-6.1, -4.2)	(-8.0, -6.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.0 (0.67)	-2.9 (0.67)
	95% CI		(-2.3, 0.3)	(-4.2, -1.6)
	p-value		0.126	< 0.001
	Effect size		0.168	0.476
Negative Subscale				
Baseline	Mean (SD)	25.4 (5.36)	25.4 (5.70)	26.3 (5.57)

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.0 (0.21)	-1.1 (0.21)	-1.6 (0.21)
	95% CI	(-1.5, -0.6)	(-1.5, -0.7)	(-2.0, -1.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.1 (0.29)	-0.5 (0.30)
	95% CI		(-0.7, 0.5)	(-1.1, 0.1)
	p-value		0.797	0.081
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.3 (0.29)	-2.2 (0.29)	-2.9 (0.29)
	95% CI	(-1.8, -0.7)	(-2.8, -1.7)	(-3.5, -2.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.0 (0.40)	-1.7 (0.40)
	95% CI		(-1.8, -0.2)	(-2.5, -0.9)
	p-value		0.016	< 0.001
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.9 (0.34)	-3.1 (0.33)	-3.9 (0.33)
	95% CI	(-2.5, -1.2)	(-3.7, -2.4)	(-4.5, -3.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.2 (0.47)	-2.0 (0.47)
	95% CI		(-2.1, -0.3)	(-2.9, -1.1)
	p-value		0.011	< 0.001
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.0 (0.40)	-3.6 (0.39)	-4.7 (0.38)
	95% CI	(-2.8, -1.3)	(-4.4, -2.9)	(-5.5, -4.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.6 (0.55)	-2.7 (0.55)
	95% CI		(-2.7, -0.5)	(-3.7, -1.6)
	p-value		0.004	< 0.001
	Effect size		0.317	0.528
General Psychopathology Subscale				
Baseline	Mean (SD)	48.2 (8.00)	49.9 (8.90)	49.6 (8.29)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.3 (0.43)	-3.0 (0.42)	-3.8 (0.42)
	95% CI	(-3.1, -1.5)	(-3.8, -2.1)	(-4.6, -2.9)

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.7 (0.59)	-1.5 (0.59)
	95% CI		(-1.8, 0.5)	(-2.6, -0.3)
	p-value		0.252	0.013
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-3.4 (0.56)	-5.2 (0.55)	-6.1 (0.55)
	95% CI	(-4.5, -2.3)	(-6.2, -4.1)	(-7.2, -5.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.7 (0.78)	-2.7 (0.78)
	95% CI		(-3.2, -0.2)	(-4.2, -1.2)
	p-value		0.027	< 0.001
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-4.9 (0.65)	-7.2 (0.64)	-8.7 (0.63)
	95% CI	(-6.2, -3.7)	(-8.5, -5.9)	(-10.0, -7.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.3 (0.91)	-3.8 (0.90)
	95% CI		(-4.0, -0.5)	(-5.6, -2.0)
	p-value		0.013	< 0.001
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-5.1 (0.73)	-7.9 (0.70)	-9.7 (0.69)
	95% CI	(-6.5, -3.6)	(-9.3, -6.5)	(-11.0, -8.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.8 (1.00)	-4.6 (1.00)
	95% CI		(-4.8, -0.8)	(-6.6, -2.6)
	p-value		0.005	< 0.001
	Effect size		0.307	0.501

Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, pooled center, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.

表 2.7.3.6-7　PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量
（20 試験：二重盲検治療期、MMRM）

mITT Population

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
	Number of subjects analysed	189	196	192
Negative Symptoms				
Baseline	Mean (SD)	21.2 (5.02)	21.2 (5.30)	21.8 (5.23)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.0 (0.21)	-1.1 (0.21)	-1.3 (0.21)
	95% CI	(-1.4, -0.6)	(-1.5, -0.7)	(-1.7, -0.9)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.2 (0.29)	-0.4 (0.29)
	95% CI		(-0.7, 0.4)	(-0.9, 0.2)
	p-value		0.590	0.219
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.2 (0.27)	-2.0 (0.27)	-2.5 (0.27)
	95% CI	(-1.7, -0.6)	(-2.5, -1.4)	(-3.1, -2.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.8 (0.38)	-1.4 (0.38)
	95% CI		(-1.5, 0.0)	(-2.1, -0.6)
	p-value		0.043	< 0.001
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.7 (0.32)	-2.8 (0.31)	-3.2 (0.31)
	95% CI	(-2.3, -1.1)	(-3.4, -2.1)	(-3.9, -2.6)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.0 (0.44)	-1.5 (0.44)
	95% CI		(-1.9, -0.2)	(-2.4, -0.7)
	p-value		0.019	< 0.001
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.8 (0.37)	-3.2 (0.36)	-3.9 (0.35)
	95% CI	(-2.5, -1.0)	(-3.9, -2.5)	(-4.6, -3.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.5 (0.51)	-2.2 (0.51)
	95% CI		(-2.5, -0.5)	(-3.2, -1.2)
	p-value		0.004	< 0.001

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
	Effect size		0.315	0.468
Excitement				
Baseline	Mean (SD)	11.2 (3.08)	11.8 (3.39)	11.2 (3.38)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.5 (0.19)	-0.7 (0.19)	-1.1 (0.19)
	95% CI	(-0.8, -0.1)	(-1.1, -0.4)	(-1.5, -0.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.3 (0.26)	-0.7 (0.26)
	95% CI		(-0.8, 0.2)	(-1.2, -0.1)
	p-value		0.311	0.012
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.8 (0.23)	-1.2 (0.22)	-1.9 (0.22)
	95% CI	(-1.2, -0.3)	(-1.6, -0.8)	(-2.3, -1.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.4 (0.32)	-1.1 (0.31)
	95% CI		(-1.0, 0.2)	(-1.7, -0.5)
	p-value		0.186	< 0.001
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.2 (0.24)	-1.7 (0.23)	-2.4 (0.23)
	95% CI	(-1.7, -0.7)	(-2.2, -1.3)	(-2.8, -1.9)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.5 (0.33)	-1.2 (0.33)
	95% CI		(-1.1, 0.1)	(-1.8, -0.5)
	p-value		0.131	< 0.001
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.2 (0.26)	-1.9 (0.25)	-2.6 (0.24)
	95% CI	(-1.7, -0.7)	(-2.4, -1.4)	(-3.1, -2.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.7 (0.36)	-1.4 (0.35)
	95% CI		(-1.4, 0.0)	(-2.1, -0.7)
	p-value		0.057	< 0.001
	Effect size		0.213	0.442
Cognitive Disorders				
Baseline	Mean (SD)	16.3 (3.44)	16.9 (3.59)	16.8 (3.87)

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.6 (0.16)	-1.0 (0.16)	-1.2 (0.16)
	95% CI	(-0.9, -0.3)	(-1.3, -0.7)	(-1.5, -0.9)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.4 (0.22)	-0.6 (0.22)
	95% CI		(-0.8, 0.1)	(-1.0, -0.2)
	p-value		0.100	0.006
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.9 (0.20)	-1.7 (0.20)	-2.0 (0.20)
	95% CI	(-1.3, -0.5)	(-2.1, -1.3)	(-2.4, -1.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.8 (0.28)	-1.2 (0.28)
	95% CI		(-1.3, -0.2)	(-1.7, -0.6)
	p-value		0.006	< 0.001
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.4 (0.23)	-2.3 (0.22)	-3.0 (0.22)
	95% CI	(-1.8, -0.9)	(-2.7, -1.8)	(-3.5, -2.6)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.9 (0.32)	-1.7 (0.32)
	95% CI		(-1.5, -0.3)	(-2.3, -1.0)
	p-value		0.004	< 0.001
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.4 (0.26)	-2.5 (0.25)	-3.3 (0.25)
	95% CI	(-1.9, -0.8)	(-3.0, -2.0)	(-3.8, -2.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.1 (0.36)	-1.9 (0.36)
	95% CI		(-1.8, -0.4)	(-2.6, -1.2)
	p-value		0.002	< 0.001
	Effect size		0.334	0.580
Positive Symptoms				
Baseline	Mean (SD)	15.8 (2.91)	16.1 (3.09)	15.8 (3.24)
Week 1	Change from Baseline			

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
	Estimate (SE)	-1.1 (0.16)	-1.3 (0.16)	-1.6 (0.16)
	95% CI	(-1.4, -0.8)	(-1.6, -0.9)	(-1.9, -1.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.2 (0.22)	-0.5 (0.23)
	95% CI		(-0.6, 0.3)	(-0.9, 0.0)
	p-value		0.434	0.035
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.8 (0.21)	-2.1 (0.20)	-2.6 (0.20)
	95% CI	(-2.2, -1.4)	(-2.5, -1.7)	(-3.0, -2.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.3 (0.29)	-0.8 (0.29)
	95% CI		(-0.8, 0.3)	(-1.3, -0.2)
	p-value		0.361	0.007
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.5 (0.26)	-3.0 (0.25)	-3.8 (0.25)
	95% CI	(-3.0, -2.0)	(-3.5, -2.5)	(-4.3, -3.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.5 (0.35)	-1.3 (0.35)
	95% CI		(-1.2, 0.2)	(-2.0, -0.6)
	p-value		0.138	< 0.001
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.8 (0.29)	-3.3 (0.28)	-4.3 (0.27)
	95% CI	(-3.4, -2.2)	(-3.9, -2.8)	(-4.8, -3.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.6 (0.40)	-1.5 (0.40)
	95% CI		(-1.3, 0.2)	(-2.3, -0.7)
	p-value		0.168	< 0.001
	Effect size		0.152	0.411
Anxiety/Depression				
Baseline	Mean (SD)	14.1 (3.87)	14.6 (3.90)	14.2 (3.68)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.8 (0.15)	-0.9 (0.15)	-1.1 (0.15)
	95% CI	(-1.1, -0.5)	(-1.2, -0.6)	(-1.4, -0.8)

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.1 (0.21)	-0.3 (0.21)
	95% CI		(-0.5, 0.3)	(-0.7, 0.1)
	p-value		0.514	0.151
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.3 (0.19)	-1.7 (0.19)	-1.9 (0.19)
	95% CI	(-1.6, -0.9)	(-2.1, -1.4)	(-2.3, -1.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.5 (0.26)	-0.6 (0.26)
	95% CI		(-1.0, 0.0)	(-1.1, -0.1)
	p-value		0.075	0.017
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.9 (0.23)	-2.3 (0.22)	-2.6 (0.22)
	95% CI	(-2.4, -1.5)	(-2.8, -1.9)	(-3.0, -2.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.4 (0.31)	-0.7 (0.31)
	95% CI		(-1.1, 0.2)	(-1.3, 0.0)
	p-value		0.164	0.036
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.2 (0.24)	-2.7 (0.23)	-2.8 (0.23)
	95% CI	(-2.7, -1.7)	(-3.2, -2.2)	(-3.3, -2.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.5 (0.33)	-0.6 (0.33)
	95% CI		(-1.1, 0.1)	(-1.3, 0.0)
	p-value		0.131	0.056
	Effect size		0.168	0.211

Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, pooled center, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.

表 2.7.3.6-8　CGI-S スコア変化量（20 試験：二重盲検治療期、MMRM）

mITT Population

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
	Number of subjects analysed	189	196	192
Baseline	Mean (SD)	4.78 (0.722)	4.84 (0.780)	4.92 (0.737)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.18 (0.044)	-0.22 (0.043)	-0.34 (0.044)
	95% CI	(-0.27, -0.10)	(-0.31, -0.14)	(-0.43, -0.25)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.04 (0.060)	-0.16 (0.061)
	95% CI		(-0.16, 0.08)	(-0.28, -0.04)
	p-value		0.516	0.010
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.39 (0.061)	-0.47 (0.060)	-0.59 (0.060)
	95% CI	(-0.51, -0.27)	(-0.59, -0.35)	(-0.71, -0.47)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.09 (0.085)	-0.20 (0.085)
	95% CI		(-0.25, 0.08)	(-0.37, -0.04)
	p-value		0.316	0.018
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.51 (0.074)	-0.69 (0.072)	-0.87 (0.071)
	95% CI	(-0.66, -0.37)	(-0.83, -0.54)	(-1.01, -0.72)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.17 (0.103)	-0.35 (0.102)
	95% CI		(-0.38, 0.03)	(-0.55, -0.15)
	p-value		0.091	< 0.001
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.62 (0.081)	-0.78 (0.079)	-1.02 (0.078)
	95% CI	(-0.78, -0.46)	(-0.93, -0.62)	(-1.17, -0.86)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.16 (0.113)	-0.40 (0.112)
	95% CI		(-0.38, 0.06)	(-0.62, -0.18)
	p-value		0.149	< 0.001
	Effect size		0.159	0.389

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)

Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, pooled center, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.

表 2.7.3.6-9　PANSS 合計スコア変化量（20 試験：二重盲検治療期、MMRM、性別）

mITT Population

Sex: Male Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 113)	40MG (N = 116)	80MG (N = 114)
	Number of subjects analysed	113	116	114
Baseline	Mean (SD)	98.7 (12.69)	101.3 (14.35)	101.5 (14.24)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-6.7 (1.02)	-7.3 (1.02)	-7.0 (1.03)
	95% CI	(-8.7, -4.7)	(-9.3, -5.3)	(-9.0, -5.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.7 (1.43)	-0.3 (1.44)
	95% CI		(-3.5, 2.1)	(-3.1, 2.5)
	p-value		0.642	0.827
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-9.2 (1.43)	-12.1 (1.41)	-13.2 (1.42)
	95% CI	(-12.0, -6.4)	(-14.8, -9.3)	(-16.0, -10.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.8 (2.00)	-4.0 (2.00)
	95% CI		(-6.8, 1.1)	(-7.9, 0.0)
	p-value		0.156	0.048
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-10.7 (1.63)	-15.9 (1.61)	-18.1 (1.62)
	95% CI	(-13.9, -7.5)	(-19.1, -12.8)	(-21.2, -14.9)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-5.2 (2.28)	-7.4 (2.29)
	95% CI		(-9.7, -0.8)	(-11.9, -2.9)
	p-value		0.022	0.001

Sex: Male Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 113)	40MG (N = 116)	80MG (N = 114)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-11.5 (1.87)	-17.7 (1.83)	-20.2 (1.85)
	95% CI	(-15.2, -7.8)	(-21.3, -14.1)	(-23.8, -16.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-6.2 (2.61)	-8.7 (2.62)
	95% CI		(-11.3, -1.1)	(-13.8, -3.5)
	p-value		0.018	0.001

Sex: Female Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 76)	40MG (N = 80)	80MG (N = 78)
	Number of subjects analysed	76	80	78
Baseline	Mean (SD)	100.6 (15.40)	102.1 (17.23)	101.5 (15.59)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.9 (1.28)	-4.3 (1.26)	-9.1 (1.26)
	95% CI	(-4.4, 0.6)	(-6.8, -1.9)	(-11.6, -6.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.4 (1.74)	-7.2 (1.76)
	95% CI		(-5.9, 1.0)	(-10.7, -3.8)
	p-value		0.165	< 0.001
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-4.0 (1.78)	-8.4 (1.75)	-13.8 (1.73)
	95% CI	(-7.5, -0.5)	(-11.8, -5.0)	(-17.2, -10.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.4 (2.46)	-9.9 (2.46)
	95% CI		(-9.2, 0.4)	(-14.7, -5.0)
	p-value		0.074	< 0.001
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-9.9 (2.09)	-12.9 (2.02)	-19.5 (1.96)
	95% CI	(-14.0, -5.8)	(-16.9, -9.0)	(-23.3, -15.6)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.0 (2.87)	-9.6 (2.84)
	95% CI		(-8.7, 2.6)	(-15.2, -4.0)
	p-value		0.289	< 0.001

Sex: Female Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 76)	40MG (N = 80)	80MG (N = 78)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-9.9 (2.42)	-14.2 (2.32)	-22.6 (2.22)
	95% CI	(-14.7, -5.2)	(-18.8, -9.7)	(-26.9, -18.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.3 (3.33)	-12.7 (3.26)
	95% CI		(-10.9, 2.2)	(-19.1, -6.3)
	p-value		0.194	< 0.001

Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, pooled center, subgroup, interaction terms for treatment by visit, treatment by subgroup, visit by subgroup, and treatment by subgroup by visit. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.

表 2.7.3.6-10　PANSS 合計スコア変化量
（20 試験：二重盲検治療期、MMRM、高齢者/非高齢者別）

mITT population

Age: <65 Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 176)	40MG (N = 185)	80MG (N = 180)
	Number of subjects analysed	176	185	180
Baseline	Mean (SD)	99.3 (13.45)	101.7 (15.51)	101.3 (14.51)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-4.7 (0.83)	-6.4 (0.82)	-7.8 (0.82)
	95% CI	(-6.3, -3.0)	(-8.0, -4.8)	(-9.4, -6.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.7 (1.15)	-3.1 (1.16)
	95% CI		(-4.0, 0.5)	(-5.4, -0.9)
	p-value		0.135	0.007
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-7.0 (1.16)	-11.1 (1.13)	-13.3 (1.13)
	95% CI	(-9.3, -4.8)	(-13.4, -8.9)	(-15.5, -11.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.1 (1.60)	-6.2 (1.60)
	95% CI		(-7.3, -1.0)	(-9.4, -3.1)
	p-value		0.010	< 0.001

Age: <65 Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 176)	40MG (N = 185)	80MG (N = 180)
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-10.3 (1.33)	-15.4 (1.29)	-18.6 (1.28)
	95% CI	(-12.9, -7.7)	(-17.9, -12.9)	(-21.2, -16.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-5.1 (1.84)	-8.4 (1.84)
	95% CI		(-8.7, -1.5)	(-12.0, -4.8)
	p-value		0.006	< 0.001
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-10.8 (1.53)	-17.0 (1.47)	-21.3 (1.46)
	95% CI	(-13.8, -7.8)	(-19.9, -14.1)	(-24.2, -18.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-6.2 (2.11)	-10.5 (2.10)
	95% CI		(-10.3, -2.0)	(-14.6, -6.3)
	p-value		0.004	< 0.001

Age: >=65 Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 13)	40MG (N = 11)	80MG (N = 12)
	Number of subjects analysed	13	11	12
Baseline	Mean (SD)	101.7 (18.86)	100.4 (16.98)	104.8 (18.55)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-7.0 (3.17)	-3.2 (3.40)	-10.0 (3.25)
	95% CI	(-13.3, -0.8)	(-9.8, 3.5)	(-16.4, -3.6)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		3.9 (4.50)	-2.9 (4.38)
	95% CI		(-5.0, 12.7)	(-11.5, 5.7)
	p-value		0.389	0.503
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-9.4 (4.25)	-3.2 (4.58)	-17.9 (4.45)
	95% CI	(-17.8, -1.1)	(-12.2, 5.9)	(-26.7, -9.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		6.3 (6.14)	-8.5 (6.04)
	95% CI		(-5.8, 18.3)	(-20.4, 3.4)
	p-value		0.308	0.160

Age: >=65 Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 13)	40MG (N = 11)	80MG (N = 12)
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-10.9 (4.79)	-5.7 (5.29)	-20.5 (5.01)
	95% CI	(-20.3, -1.5)	(-16.1, 4.7)	(-30.4, -10.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		5.2 (7.04)	-9.6 (6.83)
	95% CI		(-8.6, 19.1)	(-23.0, 3.8)
	p-value		0.459	0.161
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-11.1 (5.51)	-6.7 (6.02)	-21.0 (5.65)
	95% CI	(-22.0, -0.3)	(-18.6, 5.1)	(-32.1, -9.9)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		4.4 (8.09)	-9.9 (7.81)
	95% CI		(-11.5, 20.3)	(-25.2, 5.5)
	p-value		0.587	0.206

Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, pooled center, subgroup, interaction terms for treatment by visit, treatment by subgroup, visit by subgroup, and treatment by subgroup by visit. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.

表 2.7.3.6-11　PANSS 合計スコア変化量
（20 試験：二重盲検治療期、MMRM、入院/外来別）

mITT Population

Hospitalization Status: Inpatient Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 183)	40MG (N = 188)	80MG (N = 187)
	Number of subjects analysed	183	188	187
Baseline	Mean (SD)	99.4 (13.80)	101.4 (15.77)	101.4 (14.43)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-4.9 (0.82)	-6.1 (0.81)	-7.7 (0.81)
	95% CI	(-6.5, -3.3)	(-7.7, -4.5)	(-9.3, -6.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.2 (1.13)	-2.8 (1.13)
	95% CI		(-3.4, 1.0)	(-5.0, -0.6)

Hospitalization Status: Inpatient Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 183)	40MG (N = 188)	80MG (N = 187)
	p-value		0.298	0.014
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-7.4 (1.13)	-10.4 (1.11)	-13.2 (1.11)
	95% CI	(-9.6, -5.2)	(-12.6, -8.2)	(-15.4, -11.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.0 (1.57)	-5.8 (1.57)
	95% CI		(-6.1, 0.1)	(-8.9, -2.7)
	p-value		0.056	< 0.001
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-10.4 (1.30)	-14.7 (1.28)	-18.5 (1.26)
	95% CI	(-13.0, -7.9)	(-17.2, -12.2)	(-21.0, -16.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.3 (1.81)	-8.0 (1.80)
	95% CI		(-7.8, -0.7)	(-11.6, -4.5)
	p-value		0.019	< 0.001
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-10.9 (1.50)	-16.6 (1.46)	-21.0 (1.43)
	95% CI	(-13.8, -8.0)	(-19.4, -13.7)	(-23.9, -18.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-5.7 (2.08)	-10.2 (2.06)
	95% CI		(-9.8, -1.6)	(-14.2, -6.1)
	p-value		0.007	< 0.001

Hospitalization Status: Outpatient Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 6)	40MG (N = 8)	80MG (N = 5)
	Number of subjects analysed	6	8	5
Baseline	Mean (SD)	102.5 (15.95)	106.0 (8.54)	103.6 (26.88)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.2 (4.75)	-8.8 (4.18)	-16.1 (4.99)
	95% CI	(-11.5, 7.1)	(-17.0, -0.6)	(-25.9, -6.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-6.6 (5.89)	-13.9 (6.74)
	95% CI		(-18.1, 5.0)	(-27.2, -0.7)

Hospitalization Status: Outpatient Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 6)	40MG (N = 8)	80MG (N = 5)
	p-value		0.266	0.039
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.8 (6.51)	-17.9 (5.64)	-27.2 (7.03)
	95% CI	(-14.6, 11.0)	(-29.0, -6.9)	(-41.0, -13.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-16.1 (8.30)	-25.4 (9.49)
	95% CI		(-32.4, 0.2)	(-44.0, -6.8)
	p-value		0.052	0.008
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-6.4 (7.73)	-17.7 (6.37)	-28.4 (8.09)
	95% CI	(-21.5, 8.8)	(-30.2, -5.1)	(-44.3, -12.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-11.3 (9.74)	-22.0 (11.09)
	95% CI		(-30.4, 7.8)	(-43.8, -0.2)
	p-value		0.246	0.047
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-9.2 (8.87)	-12.8 (7.30)	-28.8 (9.20)
	95% CI	(-26.6, 8.2)	(-27.2, 1.5)	(-46.9, -10.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.6 (11.25)	-19.6 (12.70)
	95% CI		(-25.7, 18.5)	(-44.6, 5.3)
	p-value		0.747	0.123

Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, pooled center, subgroup, interaction terms for treatment by visit, treatment by subgroup, visit by subgroup, and treatment by subgroup by visit. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.

表 2.7.3.6-12　PANSS 合計スコア変化量

(20 試験：二重盲検治療期、MMRM、抗精神病薬使用の有無別)

mITT Population

Antipsychotics Use: Yes Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 162)	40MG (N = 170)	80MG (N = 165)
	Number of subjects analysed	162	170	165

Antipsychotics Use: Yes Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 162)	40MG (N = 170)	80MG (N = 165)
Baseline	Mean (SD)	99.5 (13.91)	101.9 (15.10)	101.7 (14.68)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-4.6 (0.85)	-7.0 (0.84)	-6.6 (0.85)
	95% CI	(-6.2, -2.9)	(-8.6, -5.3)	(-8.3, -5.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.4 (1.18)	-2.1 (1.18)
	95% CI		(-4.7, -0.1)	(-4.4, 0.3)
	p-value		0.041	0.081
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-6.6 (1.18)	-11.5 (1.15)	-11.5 (1.16)
	95% CI	(-8.9, -4.2)	(-13.7, -9.2)	(-13.8, -9.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.9 (1.64)	-5.0 (1.64)
	95% CI		(-8.1, -1.7)	(-8.2, -1.8)
	p-value		0.003	0.003
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-9.2 (1.36)	-15.0 (1.31)	-17.0 (1.32)
	95% CI	(-11.8, -6.5)	(-17.6, -12.4)	(-19.6, -14.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-5.8 (1.88)	-7.8 (1.89)
	95% CI		(-9.5, -2.1)	(-11.5, -4.1)
	p-value		0.002	< 0.001
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-9.4 (1.57)	-16.7 (1.50)	-19.4 (1.51)
	95% CI	(-12.5, -6.3)	(-19.7, -13.8)	(-22.4, -16.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-7.3 (2.17)	-10.0 (2.17)
	95% CI		(-11.6, -3.1)	(-14.3, -5.8)
	p-value		< 0.001	< 0.001

Antipsychotics Use: No Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 27)	40MG (N = 26)	80MG (N = 27)
	Number of subjects analysed	27	26	27

Antipsychotics Use: No Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 27)	40MG (N = 26)	80MG (N = 27)
Baseline	Mean (SD)	99.6 (13.64)	99.6 (18.44)	100.3 (15.50)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-6.4 (2.13)	-1.2 (2.16)	-15.8 (2.12)
	95% CI	(-10.6, -2.2)	(-5.4, 3.0)	(-19.9, -11.6)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		5.2 (2.96)	-9.3 (2.94)
	95% CI		(-0.6, 11.0)	(-15.1, -3.6)
	p-value		0.079	0.002
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-10.8 (2.86)	-5.5 (3.01)	-25.6 (2.88)
	95% CI	(-16.4, -5.2)	(-11.4, 0.4)	(-31.3, -20.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		5.3 (4.10)	-14.8 (4.01)
	95% CI		(-2.8, 13.3)	(-22.7, -7.0)
	p-value		0.197	< 0.001
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-17.1 (3.31)	-14.7 (3.52)	-29.4 (3.23)
	95% CI	(-23.6, -10.6)	(-21.6, -7.8)	(-35.7, -23.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		2.4 (4.79)	-12.3 (4.59)
	95% CI		(-7.0, 11.8)	(-21.3, -3.2)
	p-value		0.613	0.008
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-19.3 (3.78)	-15.3 (4.07)	-32.4 (3.67)
	95% CI	(-26.8, -11.9)	(-23.3, -7.4)	(-39.6, -25.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		4.0 (5.52)	-13.0 (5.24)
	95% CI		(-6.9, 14.8)	(-23.3, -2.7)
	p-value		0.471	0.013

Antipsychotics Use: No Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 27)	40MG (N = 26)	80MG (N = 27)

Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, pooled center, subgroup, interaction terms for treatment by visit, treatment by subgroup, visit by subgroup, and treatment by subgroup by visit. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.

表 2.7.3.6-13　PANSS 合計スコア変化量
(20 試験：二重盲検治療期、MMRM、実施国別)

mITT Population

Country: Japan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 51)	40MG (N = 55)	80MG (N = 56)
	Number of subjects analysed	51	55	56
Baseline	Mean (SD)	101.5 (16.37)	102.7 (16.85)	104.5 (15.59)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-4.1 (1.37)	-1.9 (1.33)	-6.6 (1.32)
	95% CI	(-6.8, -1.3)	(-4.5, 0.7)	(-9.2, -3.9)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		2.2 (1.88)	-2.5 (1.88)
	95% CI		(-1.6, 5.9)	(-6.2, 1.2)
	p-value		0.252	0.185
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-5.4 (2.12)	-3.6 (2.04)	-10.5 (2.00)
	95% CI	(-9.6, -1.2)	(-7.6, 0.4)	(-14.4, -6.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		1.8 (2.92)	-5.1 (2.90)
	95% CI		(-4.0, 7.5)	(-10.8, 0.6)
	p-value		0.546	0.080
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-6.4 (2.74)	-6.4 (2.62)	-13.9 (2.53)
	95% CI	(-11.8, -0.9)	(-11.6, -1.2)	(-18.9, -8.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.0 (3.77)	-7.5 (3.72)
	95% CI		(-7.5, 7.5)	(-14.8, -0.1)

Country: Japan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 51)	40MG (N = 55)	80MG (N = 56)
	p-value		0.997	0.046
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-5.6 (3.03)	-6.1 (2.89)	-15.3 (2.77)
	95% CI	(-11.6, 0.4)	(-11.9, -0.4)	(-20.8, -9.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.5 (4.18)	-9.7 (4.10)
	95% CI		(-8.8, 7.8)	(-17.8, -1.6)
	p-value		0.905	0.020
	Effect size		0.025	0.487

Country: China Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 9)	40MG (N = 9)	80MG (N = 10)
	Number of subjects analysed	9	9	10
Baseline	Mean (SD)	95.7 (9.47)	97.0 (8.38)	94.8 (11.82)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-8.0 (2.73)	-4.5 (2.73)	-3.9 (2.59)
	95% CI	(-13.6, -2.3)	(-10.2, 1.2)	(-9.3, 1.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		3.4 (3.85)	4.0 (3.76)
	95% CI		(-4.6, 11.5)	(-3.8, 11.8)
	p-value		0.381	0.297
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-11.5 (3.70)	-8.8 (3.78)	-6.1 (3.51)
	95% CI	(-19.1, -3.9)	(-16.6, -1.0)	(-13.4, 1.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		2.7 (5.28)	5.4 (5.10)
	95% CI		(-8.2, 13.6)	(-5.2, 15.9)
	p-value		0.612	0.303
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-16.8 (2.76)	-18.9 (2.94)	-11.9 (2.52)
	95% CI	(-22.6, -10.9)	(-25.1, -12.7)	(-17.3, -6.6)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.1 (4.03)	4.8 (3.74)

Country: China Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 9)	40MG (N = 9)	80MG (N = 10)
	95% CI		(-10.6, 6.4)	(-3.1, 12.7)
	p-value		0.605	0.216
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-21.6 (2.78)	-25.5 (3.10)	-15.0 (2.52)
	95% CI	(-27.5, -15.7)	(-32.0, -19.0)	(-20.4, -9.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.9 (4.16)	6.5 (3.75)
	95% CI		(-12.7, 4.8)	(-1.4, 14.5)
	p-value		0.356	0.101
	Effect size		0.496	0.821

Country: Korea Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 7)	40MG (N = 7)	80MG (N = 7)
	Number of subjects analysed	7	7	7
Baseline	Mean (SD)	96.3 (13.45)	113.4 (17.58)	98.0 (14.55)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	6.7 (5.57)	-7.6 (6.02)	3.0 (5.47)
	95% CI	(-5.1, 18.5)	(-20.3, 5.1)	(-8.5, 14.6)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-14.3 (8.71)	-3.7 (7.57)
	95% CI		(-32.7, 4.0)	(-19.7, 12.4)
	p-value		0.118	0.635
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	5.7 (7.08)	-12.8 (7.55)	-1.8 (7.06)
	95% CI	(-9.7, 21.1)	(-29.0, 3.5)	(-17.2, 13.6)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-18.5 (10.75)	-7.5 (9.82)
	95% CI		(-41.5, 4.6)	(-28.9, 13.9)
	p-value		0.108	0.461
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	4.8 (7.94)	-10.0 (8.28)	-4.9 (7.82)
	95% CI	(-12.3, 21.9)	(-27.8, 7.8)	(-21.9, 12.1)
	Treatment Difference			

Country: Korea Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 7)	40MG (N = 7)	80MG (N = 7)
	Estimate (SE)		-14.8 (11.83)	-9.7 (10.97)
	95% CI		(-40.1, 10.6)	(-33.6, 14.1)
	p-value		0.232	0.392
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	8.3 (9.31)	-12.2 (9.39)	-7.5 (8.97)
	95% CI	(-11.9, 28.5)	(-32.7, 8.2)	(-27.2, 12.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-20.5 (13.54)	-15.8 (12.77)
	95% CI		(-49.8, 8.7)	(-43.7, 12.2)
	p-value		0.153	0.242
	Effect size		0.906	0.695

Country: Malaysia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 55)	40MG (N = 58)	80MG (N = 53)
	Number of subjects analysed	55	58	53
Baseline	Mean (SD)	98.5 (14.35)	103.2 (15.90)	103.7 (17.49)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-6.2 (1.34)	-8.9 (1.30)	-7.8 (1.35)
	95% CI	(-8.8, -3.5)	(-11.5, -6.3)	(-10.4, -5.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.7 (1.82)	-1.6 (1.87)
	95% CI		(-6.3, 0.9)	(-5.3, 2.1)
	p-value		0.138	0.398
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-10.0 (2.06)	-13.3 (2.00)	-15.3 (2.07)
	95% CI	(-14.0, -5.9)	(-17.2, -9.3)	(-19.4, -11.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.3 (2.84)	-5.3 (2.90)
	95% CI		(-8.9, 2.3)	(-11.0, 0.4)
	p-value		0.248	0.070
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-13.3 (2.27)	-18.0 (2.21)	-23.3 (2.27)
	95% CI	(-17.8, -8.8)	(-22.4, -13.6)	(-27.8, -18.9)

Country: Malaysia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 55)	40MG (N = 58)	80MG (N = 53)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.7 (3.15)	-10.1 (3.20)
	95% CI		(-11.0, 1.5)	(-16.4, -3.7)
	p-value		0.135	0.002
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-13.0 (2.74)	-20.1 (2.70)	-27.7 (2.76)
	95% CI	(-18.4, -7.6)	(-25.5, -14.8)	(-33.1, -22.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-7.1 (3.83)	-14.7 (3.88)
	95% CI		(-14.7, 0.5)	(-22.4, -7.0)
	p-value		0.066	< 0.001
	Effect size		0.380	0.785

Country: Philippines Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 25)	40MG (N = 22)	80MG (N = 22)
	Number of subjects analysed	25	22	22
Baseline	Mean (SD)	97.4 (12.36)	99.0 (15.40)	98.9 (13.12)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-6.2 (3.22)	-7.3 (3.46)	-13.8 (3.44)
	95% CI	(-12.6, 0.3)	(-14.2, -0.4)	(-20.6, -6.9)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.2 (4.66)	-7.6 (4.67)
	95% CI		(-10.5, 8.2)	(-16.9, 1.7)
	p-value		0.804	0.109
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-11.8 (3.99)	-14.7 (4.28)	-18.8 (4.23)
	95% CI	(-19.8, -3.8)	(-23.3, -6.2)	(-27.2, -10.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.9 (5.80)	-7.0 (5.78)
	95% CI		(-14.5, 8.7)	(-18.5, 4.6)
	p-value		0.615	0.234
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-13.8 (3.95)	-21.3 (4.22)	-24.3 (4.15)
	95% CI	(-21.7, -5.9)	(-29.7, -12.8)	(-32.6, -15.9)

Country: Philippines Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 25)	40MG (N = 22)	80MG (N = 22)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-7.4 (5.72)	-10.4 (5.69)
	95% CI		(-18.9, 4.0)	(-21.8, 1.0)
	p-value		0.199	0.073
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-19.1 (4.49)	-24.2 (4.78)	-28.6 (4.73)
	95% CI	(-28.1, -10.1)	(-33.8, -14.6)	(-38.0, -19.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-5.1 (6.51)	-9.4 (6.49)
	95% CI		(-18.1, 7.9)	(-22.4, 3.6)
	p-value		0.437	0.151
	Effect size		0.233	0.432

Country: Russia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 13)	80MG (N = 12)
	Number of subjects analysed	14	13	12
Baseline	Mean (SD)	99.7 (9.14)	104.7 (20.89)	102.0 (12.63)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-5.3 (3.38)	-1.5 (3.48)	-8.3 (3.61)
	95% CI	(-12.2, 1.5)	(-8.6, 5.5)	(-15.6, -0.9)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		3.8 (4.76)	-2.9 (4.82)
	95% CI		(-5.9, 13.4)	(-12.7, 6.8)
	p-value		0.432	0.545
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-3.4 (3.89)	-6.9 (4.02)	-11.9 (4.12)
	95% CI	(-11.4, 4.5)	(-15.2, 1.3)	(-20.4, -3.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.5 (5.51)	-8.5 (5.56)
	95% CI		(-14.8, 7.8)	(-19.9, 2.9)
	p-value		0.535	0.139
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-10.1 (4.84)	-10.2 (4.98)	-14.6 (5.09)

Country: Russia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 13)	80MG (N = 12)
	95% CI	(-20.0, -0.1)	(-20.5, 0.0)	(-25.1, -4.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.2 (6.88)	-4.5 (6.95)
	95% CI		(-14.3, 13.9)	(-18.8, 9.7)
	p-value		0.978	0.519
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-11.1 (5.05)	-14.3 (5.09)	-15.1 (5.13)
	95% CI	(-21.4, -0.7)	(-24.7, -3.8)	(-25.7, -4.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.2 (7.11)	-4.0 (7.12)
	95% CI		(-17.8, 11.4)	(-18.7, 10.6)
	p-value		0.656	0.576
	Effect size		0.182	0.229

Country: Taiwan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 15)	80MG (N = 17)
	Number of subjects analysed	14	15	17
Baseline	Mean (SD)	101.7 (16.09)	91.6 (8.42)	93.4 (9.13)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.2 (2.98)	-12.0 (2.80)	-10.5 (2.62)
	95% CI	(-6.2, 5.8)	(-17.7, -6.4)	(-15.8, -5.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-11.8 (4.19)	-10.3 (4.02)
	95% CI		(-20.3, -3.4)	(-18.5, -2.2)
	p-value		0.007	0.014
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	1.2 (3.56)	-21.0 (3.37)	-18.9 (3.15)
	95% CI	(-6.0, 8.5)	(-27.9, -14.2)	(-25.3, -12.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-22.3 (5.00)	-20.2 (4.81)
	95% CI		(-32.4, -12.1)	(-29.9, -10.4)
	p-value		< 0.001	< 0.001
Week 4	Change from Baseline			

Country: Taiwan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 15)	80MG (N = 17)
	Estimate (SE)	0.9 (5.25)	-21.0 (4.70)	-23.8 (4.44)
	95% CI	(-9.8, 11.5)	(-30.6, -11.4)	(-32.8, -14.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-21.9 (7.08)	-24.6 (6.87)
	95% CI		(-36.3, -7.5)	(-38.6, -10.6)
	p-value		0.004	0.001
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.8 (5.34)	-18.4 (4.58)	-26.2 (4.30)
	95% CI	(-11.6, 10.0)	(-27.8, -9.0)	(-35.0, -17.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-17.6 (7.09)	-25.4 (6.87)
	95% CI		(-32.0, -3.2)	(-39.4, -11.5)
	p-value		0.018	< 0.001
	Effect size		1.037	1.495

Country: Ukraine Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 17)	80MG (N = 15)
	Number of subjects analysed	14	17	15
Baseline	Mean (SD)	101.1 (8.21)	100.4 (6.17)	101.2 (6.25)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-4.0 (1.95)	-7.2 (1.79)	-6.7 (1.85)
	95% CI	(-7.9, 0.0)	(-10.9, -3.6)	(-10.5, -3.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.3 (2.59)	-2.8 (2.66)
	95% CI		(-8.5, 2.0)	(-8.1, 2.6)
	p-value		0.214	0.307
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-6.3 (2.36)	-11.5 (2.16)	-13.7 (2.25)
	95% CI	(-11.0, -1.5)	(-15.9, -7.2)	(-18.2, -9.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-5.3 (3.15)	-7.4 (3.24)
	95% CI		(-11.6, 1.1)	(-13.9, -0.9)
	p-value		0.101	0.027

Country: Ukraine Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 17)	80MG (N = 15)
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-12.5 (3.25)	-16.0 (2.93)	-16.1 (3.08)
	95% CI	(-19.0, -5.9)	(-21.9, -10.0)	(-22.4, -9.9)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.5 (4.34)	-3.7 (4.47)
	95% CI		(-12.2, 5.3)	(-12.7, 5.3)
	p-value		0.426	0.415
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-11.6 (3.43)	-18.3 (3.07)	-16.1 (3.23)
	95% CI	(-18.5, -4.7)	(-24.5, -12.1)	(-22.6, -9.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-6.7 (4.56)	-4.5 (4.70)
	95% CI		(-15.9, 2.5)	(-14.0, 5.0)
	p-value		0.150	0.348
	Effect size		0.536	0.357

Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, pooled center, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.

表 2.7.3.6-14　PANSS 合計スコア変化量
(20 試験：二重盲検治療期、MMRM、実施国別)

PP Population

Country: Japan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 49)	40MG (N = 52)	80MG (N = 54)
	Number of subjects analysed	49	52	54
Baseline	Mean (SD)	100.8 (15.28)	102.6 (16.80)	105.0 (15.63)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-4.0 (1.42)	-2.2 (1.39)	-6.9 (1.36)
	95% CI	(-6.8, -1.2)	(-5.0, 0.5)	(-9.6, -4.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		1.8 (1.95)	-2.9 (1.94)
	95% CI		(-2.1, 5.7)	(-6.7, 0.9)
	p-value		0.358	0.139

Country: Japan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 49)	40MG (N = 52)	80MG (N = 54)
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-4.9 (2.10)	-5.0 (2.02)	-10.9 (1.96)
	95% CI	(-9.0, -0.7)	(-9.0, -1.0)	(-14.8, -7.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.1 (2.89)	-6.0 (2.85)
	95% CI		(-5.8, 5.7)	(-11.6, -0.4)
	p-value		0.982	0.037
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-5.7 (2.68)	-8.2 (2.56)	-14.7 (2.45)
	95% CI	(-11.0, -0.4)	(-13.2, -3.1)	(-19.5, -9.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.5 (3.68)	-9.0 (3.62)
	95% CI		(-9.7, 4.8)	(-16.1, -1.8)
	p-value		0.507	0.015
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-5.2 (3.02)	-7.1 (2.87)	-16.1 (2.73)
	95% CI	(-11.2, 0.8)	(-12.7, -1.4)	(-21.5, -10.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.9 (4.15)	-10.9 (4.06)
	95% CI		(-10.1, 6.3)	(-19.0, -2.9)
	p-value		0.650	0.008
	Effect size		0.098	0.567

Country: China Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 9)	40MG (N = 8)	80MG (N = 10)
	Number of subjects analysed	9	8	10
Baseline	Mean (SD)	95.7 (9.47)	97.3 (8.92)	94.8 (11.82)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-8.0 (2.79)	-4.2 (2.96)	-3.9 (2.65)
	95% CI	(-13.8, -2.2)	(-10.4, 1.9)	(-9.4, 1.6)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		3.7 (4.07)	4.0 (3.85)
	95% CI		(-4.7, 12.2)	(-4.0, 12.0)
	p-value		0.369	0.306

Country: China Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 9)	40MG (N = 8)	80MG (N = 10)
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-11.5 (3.76)	-8.5 (3.99)	-6.1 (3.56)
	95% CI	(-19.3, -3.8)	(-16.7, -0.2)	(-13.5, 1.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		3.0 (5.48)	5.4 (5.18)
	95% CI		(-8.3, 14.4)	(-5.3, 16.1)
	p-value		0.584	0.309
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-16.8 (2.76)	-18.8 (2.97)	-11.9 (2.53)
	95% CI	(-22.6, -10.9)	(-25.1, -12.5)	(-17.3, -6.6)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.0 (4.05)	4.8 (3.75)
	95% CI		(-10.6, 6.6)	(-3.1, 12.8)
	p-value		0.628	0.216
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-21.6 (2.78)	-25.4 (3.11)	-15.0 (2.52)
	95% CI	(-27.5, -15.7)	(-32.0, -18.9)	(-20.4, -9.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.8 (4.17)	6.5 (3.75)
	95% CI		(-12.6, 5.0)	(-1.4, 14.5)
	p-value		0.370	0.101
	Effect size		0.483	0.823

Country: Korea Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 7)	40MG (N = 6)	80MG (N = 6)
	Number of subjects analysed	7	6	6
Baseline	Mean (SD)	96.3 (13.45)	112.0 (18.80)	100.7 (13.94)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	7.2 (4.47)	-9.4 (5.09)	-2.9 (4.67)
	95% CI	(-2.3, 16.7)	(-20.3, 1.4)	(-12.8, 7.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-16.6 (7.11)	-10.1 (6.42)
	95% CI		(-31.8, -1.5)	(-23.8, 3.6)

Country: Korea Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 7)	40MG (N = 6)	80MG (N = 6)
	p-value		0.033	0.138
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	6.2 (6.03)	-14.8 (6.83)	-8.9 (6.32)
	95% CI	(-6.6, 19.1)	(-29.3, -0.3)	(-22.4, 4.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-21.0 (9.36)	-15.1 (8.71)
	95% CI		(-40.9, -1.2)	(-33.7, 3.6)
	p-value		0.039	0.105
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	5.3 (6.89)	-11.6 (7.62)	-12.5 (7.06)
	95% CI	(-9.3, 19.9)	(-27.8, 4.5)	(-27.7, 2.6)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-17.0 (10.50)	-17.9 (9.84)
	95% CI		(-39.2, 5.2)	(-38.8, 3.1)
	p-value		0.125	0.090
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	8.9 (8.34)	-13.8 (8.88)	-15.6 (8.27)
	95% CI	(-8.7, 26.5)	(-32.7, 5.0)	(-33.3, 2.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-22.8 (12.38)	-24.5 (11.72)
	95% CI		(-48.9, 3.4)	(-49.5, 0.4)
	p-value		0.084	0.054
	Effect size		1.130	1.217

Country: Malaysia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 50)	40MG (N = 54)	80MG (N = 52)
	Number of subjects analysed	50	54	52
Baseline	Mean (SD)	98.6 (14.37)	104.1 (16.09)	103.7 (17.66)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-6.1 (1.40)	-8.7 (1.33)	-7.5 (1.35)
	95% CI	(-8.8, -3.3)	(-11.4, -6.1)	(-10.1, -4.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.7 (1.90)	-1.4 (1.91)

Country: Malaysia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 50)	40MG (N = 54)	80MG (N = 52)
	95% CI		(-6.4, 1.1)	(-5.2, 2.4)
	p-value		0.157	0.464
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-9.9 (2.10)	-13.6 (2.01)	-14.8 (2.04)
	95% CI	(-14.1, -5.8)	(-17.5, -9.6)	(-18.8, -10.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.6 (2.89)	-4.8 (2.91)
	95% CI		(-9.3, 2.1)	(-10.6, 0.9)
	p-value		0.213	0.099
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-13.4 (2.35)	-18.0 (2.27)	-23.0 (2.30)
	95% CI	(-18.1, -8.8)	(-22.5, -13.5)	(-27.5, -18.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.6 (3.25)	-9.5 (3.27)
	95% CI		(-11.0, 1.9)	(-16.0, -3.0)
	p-value		0.163	0.004
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-12.5 (2.78)	-20.9 (2.71)	-27.5 (2.73)
	95% CI	(-18.0, -7.0)	(-26.2, -15.5)	(-32.9, -22.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-8.4 (3.86)	-15.0 (3.88)
	95% CI		(-16.1, -0.8)	(-22.7, -7.3)
	p-value		0.031	< 0.001
	Effect size		0.459	0.817

Country: Philippines Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 23)	40MG (N = 19)	80MG (N = 20)
	Number of subjects analysed	23	19	20
Baseline	Mean (SD)	97.6 (12.82)	99.6 (16.29)	97.2 (12.58)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-5.3 (3.14)	-8.3 (3.53)	-10.9 (3.41)
	95% CI	(-11.6, 1.0)	(-15.3, -1.2)	(-17.7, -4.0)
	Treatment Difference			

Country: Philippines Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 23)	40MG (N = 19)	80MG (N = 20)
	Estimate (SE)		-3.0 (4.61)	-5.6 (4.54)
	95% CI		(-12.2, 6.3)	(-14.7, 3.5)
	p-value		0.524	0.227
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-11.4 (4.03)	-13.7 (4.49)	-14.1 (4.34)
	95% CI	(-19.4, -3.3)	(-22.7, -4.7)	(-22.8, -5.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.3 (5.95)	-2.7 (5.85)
	95% CI		(-14.2, 9.6)	(-14.4, 9.0)
	p-value		0.698	0.642
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-14.0 (4.02)	-20.4 (4.48)	-20.6 (4.28)
	95% CI	(-22.1, -6.0)	(-29.4, -11.4)	(-29.1, -12.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-6.4 (5.93)	-6.5 (5.79)
	95% CI		(-18.3, 5.5)	(-18.2, 5.1)
	p-value		0.287	0.264
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-17.8 (4.49)	-23.0 (4.97)	-23.6 (4.78)
	95% CI	(-26.8, -8.8)	(-33.0, -13.1)	(-33.2, -14.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-5.2 (6.62)	-5.8 (6.49)
	95% CI		(-18.5, 8.1)	(-18.8, 7.2)
	p-value		0.436	0.375
	Effect size		0.248	0.278

Country: Russia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 12)	80MG (N = 12)
	Number of subjects analysed	14	12	12
Baseline	Mean (SD)	99.7 (9.14)	105.0 (21.79)	102.0 (12.63)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-5.1 (3.12)	-3.8 (3.32)	-8.1 (3.33)
	95% CI	(-11.4, 1.3)	(-10.6, 2.9)	(-14.8, -1.3)

Country: Russia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 12)	80MG (N = 12)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		1.3 (4.49)	-3.0 (4.45)
	95% CI		(-7.9, 10.4)	(-12.0, 6.1)
	p-value		0.780	0.506
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-3.2 (3.68)	-9.1 (3.89)	-11.7 (3.90)
	95% CI	(-10.7, 4.3)	(-17.1, -1.2)	(-19.7, -3.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-5.9 (5.30)	-8.5 (5.27)
	95% CI		(-16.8, 4.9)	(-19.3, 2.3)
	p-value		0.272	0.117
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-9.8 (4.61)	-13.0 (4.84)	-14.4 (4.84)
	95% CI	(-19.2, -0.4)	(-22.9, -3.1)	(-24.3, -4.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.2 (6.64)	-4.6 (6.61)
	95% CI		(-16.8, 10.4)	(-18.2, 9.0)
	p-value		0.637	0.493
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-10.8 (4.95)	-16.1 (5.02)	-14.9 (5.02)
	95% CI	(-20.9, -0.7)	(-26.4, -5.7)	(-25.2, -4.6)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-5.3 (7.01)	-4.1 (6.98)
	95% CI		(-19.6, 9.1)	(-18.4, 10.2)
	p-value		0.459	0.561
	Effect size		0.306	0.238

Country: Taiwan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 13)	40MG (N = 15)	80MG (N = 15)
	Number of subjects analysed	13	15	15
Baseline	Mean (SD)	101.7 (16.75)	91.6 (8.42)	93.3 (8.31)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.4 (2.89)	-12.5 (2.62)	-11.9 (2.57)
	95% CI	(-6.2, 5.5)	(-17.8, -7.2)	(-17.1, -6.7)

Country: Taiwan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 13)	40MG (N = 15)	80MG (N = 15)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-12.2 (4.02)	-11.6 (3.94)
	95% CI		(-20.3, -4.0)	(-19.5, -3.6)
	p-value		0.004	0.006
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	2.4 (3.71)	-21.4 (3.39)	-20.7 (3.29)
	95% CI	(-5.1, 9.9)	(-28.2, -14.5)	(-27.4, -14.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-23.8 (5.13)	-23.2 (5.02)
	95% CI		(-34.2, -13.4)	(-33.3, -13.0)
	p-value		< 0.001	< 0.001
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.9 (4.97)	-21.6 (4.30)	-27.2 (4.23)
	95% CI	(-12.0, 8.2)	(-30.4, -12.8)	(-35.9, -18.6)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-19.7 (6.62)	-25.3 (6.54)
	95% CI		(-33.1, -6.2)	(-38.6, -12.1)
	p-value		0.005	< 0.001
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.9 (5.25)	-18.9 (4.40)	-29.2 (4.28)
	95% CI	(-12.6, 8.7)	(-27.9, -9.9)	(-38.0, -20.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-17.0 (6.92)	-27.3 (6.81)
	95% CI		(-31.0, -2.9)	(-41.1, -13.4)
	p-value		0.019	< 0.001
	Effect size		1.040	1.674

Country: Ukraine Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 12)	40MG (N = 15)	80MG (N = 12)
	Number of subjects analysed	12	15	12
Baseline	Mean (SD)	100.2 (7.79)	100.4 (6.59)	100.8 (5.54)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-4.0 (2.14)	-7.7 (1.93)	-8.1 (2.15)

Country: Ukraine Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 12)	40MG (N = 15)	80MG (N = 12)
	95% CI	(-8.3, 0.4)	(-11.7, -3.8)	(-12.4, -3.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.8 (2.86)	-4.1 (3.04)
	95% CI		(-9.6, 2.1)	(-10.3, 2.1)
	p-value		0.198	0.188
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-6.2 (2.52)	-12.5 (2.27)	-15.2 (2.52)
	95% CI	(-11.3, -1.1)	(-17.1, -7.9)	(-20.3, -10.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-6.2 (3.36)	-8.9 (3.57)
	95% CI		(-13.1, 0.6)	(-16.2, -1.7)
	p-value		0.073	0.018
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-13.3 (3.56)	-17.2 (3.15)	-16.2 (3.51)
	95% CI	(-20.5, -6.0)	(-23.6, -10.8)	(-23.3, -9.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.9 (4.74)	-2.9 (5.01)
	95% CI		(-13.6, 5.7)	(-13.0, 7.3)
	p-value		0.414	0.569
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-11.6 (3.75)	-18.2 (3.30)	-14.7 (3.68)
	95% CI	(-19.2, -3.9)	(-24.9, -11.5)	(-22.2, -7.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-6.6 (4.98)	-3.2 (5.27)
	95% CI		(-16.8, 3.5)	(-13.9, 7.6)
	p-value		0.193	0.553
	Effect size		0.520	0.248

Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, pooled center, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix.

For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates.

In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.

表 2.7.3.6-15　PANSS サブスケール別合計スコア変化量　Positive Subscale
（20 試験：二重盲検治療期、MMRM、実施国別）

mITT Population

Country: Japan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 51)	40MG (N = 55)	80MG (N = 56)
	Number of subjects analysed	51	55	56
Baseline	Mean (SD)	24.7 (4.49)	24.8 (4.87)	24.6 (4.35)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.1 (0.41)	-0.4 (0.40)	-2.2 (0.39)
	95% CI	(-1.9, -0.3)	(-1.2, 0.4)	(-3.0, -1.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.7 (0.56)	-1.1 (0.56)
	95% CI		(-0.4, 1.8)	(-2.2, 0.0)
	p-value		0.200	0.053
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.8 (0.66)	-0.7 (0.63)	-3.2 (0.62)
	95% CI	(-3.1, -0.5)	(-1.9, 0.6)	(-4.5, -2.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		1.1 (0.91)	-1.4 (0.90)
	95% CI		(-0.7, 2.9)	(-3.2, 0.3)
	p-value		0.214	0.110
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.8 (0.86)	-1.2 (0.82)	-4.2 (0.79)
	95% CI	(-3.5, -0.1)	(-2.8, 0.4)	(-5.8, -2.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.6 (1.18)	-2.4 (1.16)
	95% CI		(-1.7, 3.0)	(-4.7, -0.1)
	p-value		0.587	0.039
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.8 (0.96)	-1.2 (0.91)	-4.7 (0.87)
	95% CI	(-3.7, 0.0)	(-3.0, 0.6)	(-6.5, -3.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.7 (1.32)	-2.9 (1.29)
	95% CI		(-2.0, 3.3)	(-5.4, -0.3)
	p-value		0.622	0.027

Country: Japan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 51)	40MG (N = 55)	80MG (N = 56)
	Effect size		0.105	0.469

Country: China Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 9)	40MG (N = 9)	80MG (N = 10)
	Number of subjects analysed	9	9	10
Baseline	Mean (SD)	25.2 (3.03)	24.0 (2.74)	23.3 (3.74)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.0 (0.95)	-1.2 (0.92)	-2.5 (0.88)
	95% CI	(-4.0, -0.1)	(-3.1, 0.7)	(-4.3, -0.6)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.8 (1.32)	-0.4 (1.32)
	95% CI		(-1.9, 3.6)	(-3.2, 2.3)
	p-value		0.527	0.749
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-3.4 (1.10)	-3.6 (1.12)	-1.9 (1.03)
	95% CI	(-5.6, -1.1)	(-6.0, -1.3)	(-4.0, 0.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.3 (1.57)	1.5 (1.53)
	95% CI		(-3.5, 3.0)	(-1.7, 4.7)
	p-value		0.868	0.336
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-6.2 (1.27)	-6.2 (1.33)	-4.2 (1.16)
	95% CI	(-8.8, -3.6)	(-8.9, -3.4)	(-6.6, -1.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.0 (1.84)	2.1 (1.74)
	95% CI		(-3.8, 3.8)	(-1.5, 5.7)
	p-value		0.984	0.248
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-6.9 (1.23)	-8.3 (1.34)	-5.4 (1.10)
	95% CI	(-9.5, -4.4)	(-11.1, -5.6)	(-7.6, -3.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.4 (1.82)	1.6 (1.67)
	95% CI		(-5.1, 2.4)	(-1.9, 5.0)

Country: China Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 9)	40MG (N = 9)	80MG (N = 10)
	p-value		0.456	0.351
	Effect size		0.400	0.461

Country: Korea Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 7)	40MG (N = 7)	80MG (N = 7)
	Number of subjects analysed	7	7	7
Baseline	Mean (SD)	23.7 (5.88)	29.6 (5.35)	23.9 (6.31)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	2.3 (1.78)	-2.8 (1.85)	0.6 (1.78)
	95% CI	(-1.5, 6.1)	(-6.8, 1.1)	(-3.2, 4.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-5.1 (2.67)	-1.7 (2.45)
	95% CI		(-10.8, 0.5)	(-7.0, 3.5)
	p-value		0.073	0.489
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	2.1 (2.63)	-4.5 (2.69)	-0.8 (2.66)
	95% CI	(-3.7, 7.9)	(-10.3, 1.4)	(-6.6, 5.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-6.6 (3.81)	-2.9 (3.70)
	95% CI		(-14.9, 1.7)	(-11.0, 5.3)
	p-value		0.109	0.454
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	1.2 (2.69)	-4.5 (2.67)	-2.0 (2.63)
	95% CI	(-4.6, 7.0)	(-10.3, 1.3)	(-7.7, 3.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-5.7 (3.85)	-3.2 (3.73)
	95% CI		(-14.0, 2.6)	(-11.3, 4.9)
	p-value		0.160	0.404
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	2.4 (3.37)	-3.9 (3.16)	-2.4 (3.13)
	95% CI	(-4.8, 9.7)	(-10.8, 2.9)	(-9.2, 4.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-6.4 (4.65)	-4.8 (4.57)

Country: Korea Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 7)	40MG (N = 7)	80MG (N = 7)
	95% CI		(-16.4, 3.6)	(-14.8, 5.1)
	p-value		0.193	0.311
	Effect size		0.820	0.622

Country: Malaysia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 55)	40MG (N = 58)	80MG (N = 53)
	Number of subjects analysed	55	58	53
Baseline	Mean (SD)	27.0 (4.57)	27.9 (4.64)	27.4 (5.65)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.7 (0.52)	-3.2 (0.51)	-2.4 (0.52)
	95% CI	(-3.7, -1.7)	(-4.2, -2.2)	(-3.5, -1.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.5 (0.71)	0.3 (0.72)
	95% CI		(-1.9, 0.9)	(-1.1, 1.7)
	p-value		0.517	0.703
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-4.2 (0.76)	-4.5 (0.74)	-5.2 (0.76)
	95% CI	(-5.7, -2.7)	(-6.0, -3.0)	(-6.8, -3.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.3 (1.05)	-1.0 (1.07)
	95% CI		(-2.3, 1.8)	(-3.1, 1.1)
	p-value		0.795	0.342
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-5.5 (0.87)	-5.7 (0.85)	-8.0 (0.87)
	95% CI	(-7.2, -3.8)	(-7.3, -4.0)	(-9.7, -6.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.2 (1.20)	-2.5 (1.22)
	95% CI		(-2.6, 2.2)	(-4.9, -0.1)
	p-value		0.884	0.042
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-5.8 (0.99)	-6.0 (0.98)	-9.0 (1.00)
	95% CI	(-7.8, -3.8)	(-7.9, -4.0)	(-11.0, -7.0)
	Treatment Difference			

Country: Malaysia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 55)	40MG (N = 58)	80MG (N = 53)
	Estimate (SE)		-0.2 (1.39)	-3.2 (1.40)
	95% CI		(-2.9, 2.6)	(-6.0, -0.4)
	p-value		0.897	0.024
	Effect size		0.027	0.472

Country: Philippines Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 25)	40MG (N = 22)	80MG (N = 22)
	Number of subjects analysed	25	22	22
Baseline	Mean (SD)	26.3 (3.93)	28.1 (5.40)	26.7 (5.21)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.7 (1.02)	-2.7 (1.09)	-4.5 (1.08)
	95% CI	(-3.7, 0.4)	(-4.9, -0.5)	(-6.7, -2.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.1 (1.49)	-2.8 (1.47)
	95% CI		(-4.0, 1.9)	(-5.8, 0.1)
	p-value		0.476	0.058
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-3.7 (1.21)	-4.2 (1.29)	-5.9 (1.28)
	95% CI	(-6.1, -1.3)	(-6.8, -1.7)	(-8.5, -3.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.5 (1.76)	-2.2 (1.74)
	95% CI		(-4.1, 3.0)	(-5.7, 1.3)
	p-value		0.760	0.212
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-4.2 (1.21)	-7.2 (1.29)	-7.6 (1.26)
	95% CI	(-6.6, -1.8)	(-9.8, -4.6)	(-10.1, -5.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.0 (1.75)	-3.4 (1.73)
	95% CI		(-6.5, 0.5)	(-6.8, 0.1)
	p-value		0.096	0.056
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-5.9 (1.37)	-8.1 (1.45)	-9.4 (1.44)
	95% CI	(-8.7, -3.2)	(-11.0, -5.2)	(-12.2, -6.5)

Country: Philippines Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 25)	40MG (N = 22)	80MG (N = 22)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.2 (1.98)	-3.4 (1.97)
	95% CI		(-6.2, 1.7)	(-7.4, 0.5)
	p-value		0.266	0.086
	Effect size		0.336	0.520

Country: Russia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 13)	80MG (N = 12)
	Number of subjects analysed	14	13	12
Baseline	Mean (SD)	25.6 (5.09)	26.1 (4.52)	25.0 (4.61)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.9 (1.11)	-0.8 (1.17)	-2.7 (1.21)
	95% CI	(-4.1, 0.4)	(-3.1, 1.6)	(-5.2, -0.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		1.1 (1.58)	-0.9 (1.62)
	95% CI		(-2.1, 4.3)	(-4.1, 2.4)
	p-value		0.493	0.601
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.6 (1.43)	-2.3 (1.49)	-4.5 (1.53)
	95% CI	(-4.5, 1.4)	(-5.3, 0.8)	(-7.7, -1.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.7 (2.04)	-3.0 (2.07)
	95% CI		(-4.9, 3.5)	(-7.2, 1.3)
	p-value		0.737	0.161
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-3.2 (1.58)	-3.0 (1.63)	-5.9 (1.67)
	95% CI	(-6.4, 0.0)	(-6.4, 0.3)	(-9.3, -2.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.2 (2.24)	-2.7 (2.27)
	95% CI		(-4.5, 4.8)	(-7.4, 2.0)
	p-value		0.946	0.250
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-4.0 (1.61)	-4.9 (1.64)	-5.9 (1.66)
	95% CI	(-7.3, -0.7)	(-8.3, -1.5)	(-9.3, -2.5)

Country: Russia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 13)	80MG (N = 12)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.9 (2.27)	-1.9 (2.28)
	95% CI		(-5.5, 3.8)	(-6.6, 2.8)
	p-value		0.704	0.424
	Effect size		0.154	0.328

Country: Taiwan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 15)	80MG (N = 17)
	Number of subjects analysed	14	15	17
Baseline	Mean (SD)	26.8 (4.95)	23.2 (3.08)	25.2 (4.32)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	0.3 (1.02)	-4.5 (1.00)	-2.7 (0.91)
	95% CI	(-1.8, 2.3)	(-6.5, -2.5)	(-4.5, -0.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.8 (1.46)	-3.0 (1.35)
	95% CI		(-7.7, -1.8)	(-5.7, -0.2)
	p-value		0.002	0.034
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	0.5 (1.18)	-6.9 (1.15)	-6.5 (1.05)
	95% CI	(-1.9, 2.9)	(-9.2, -4.5)	(-8.6, -4.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-7.4 (1.69)	-7.0 (1.58)
	95% CI		(-10.8, -4.0)	(-10.1, -3.8)
	p-value		< 0.001	< 0.001
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	0.0 (1.46)	-6.7 (1.26)	-7.8 (1.17)
	95% CI	(-3.0, 2.9)	(-9.2, -4.1)	(-10.1, -5.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-6.7 (1.97)	-7.7 (1.88)
	95% CI		(-10.6, -2.7)	(-11.5, -4.0)
	p-value		0.002	< 0.001
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.4 (1.67)	-5.9 (1.37)	-8.7 (1.26)

Country: Taiwan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 15)	80MG (N = 17)
	95% CI	(-3.8, 2.9)	(-8.7, -3.1)	(-11.2, -6.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-5.5 (2.20)	-8.2 (2.09)
	95% CI		(-9.9, -1.0)	(-12.5, -4.0)
	p-value		0.017	< 0.001
	Effect size		1.108	1.664

Country: Ukraine Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 17)	80MG (N = 15)
	Number of subjects analysed	14	17	15
Baseline	Mean (SD)	26.2 (4.10)	25.9 (3.16)	25.5 (3.56)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.2 (0.97)	-2.7 (0.88)	-2.5 (0.91)
	95% CI	(-3.2, 0.7)	(-4.5, -0.9)	(-4.3, -0.6)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.5 (1.27)	-1.3 (1.32)
	95% CI		(-4.0, 1.1)	(-3.9, 1.4)
	p-value		0.253	0.344
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.6 (1.15)	-4.0 (1.04)	-5.1 (1.09)
	95% CI	(-4.9, -0.3)	(-6.1, -1.9)	(-7.3, -2.9)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.5 (1.51)	-2.5 (1.57)
	95% CI		(-4.5, 1.6)	(-5.7, 0.7)
	p-value		0.339	0.118
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-5.1 (1.40)	-6.2 (1.26)	-5.9 (1.32)
	95% CI	(-7.9, -2.3)	(-8.8, -3.7)	(-8.6, -3.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.1 (1.86)	-0.8 (1.92)
	95% CI		(-4.9, 2.6)	(-4.6, 3.1)
	p-value		0.555	0.691
Week 6	Change from Baseline			

Country: Ukraine Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 17)	80MG (N = 15)
	Estimate (SE)	-4.5 (1.47)	-7.0 (1.31)	-6.0 (1.38)
	95% CI	(-7.5, -1.6)	(-9.7, -4.4)	(-8.7, -3.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.5 (1.94)	-1.4 (2.00)
	95% CI		(-6.5, 1.4)	(-5.5, 2.6)
	p-value		0.200	0.477
	Effect size		0.476	0.270

Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, pooled center, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.

表 2.7.3.6-16　PANSS サブスケール別合計スコア変化量　Negative Subscale
(20 試験：二重盲検治療期、MMRM、実施国別)

mITT Population

Country: Japan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 51)	40MG (N = 55)	80MG (N = 56)
	Number of subjects analysed	51	55	56
Baseline	Mean (SD)	26.4 (6.42)	26.2 (6.11)	26.7 (5.90)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.4 (0.38)	-0.6 (0.37)	-1.2 (0.36)
	95% CI	(-2.1, -0.6)	(-1.3, 0.1)	(-1.9, -0.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.8 (0.51)	0.1 (0.51)
	95% CI		(-0.3, 1.8)	(-0.9, 1.2)
	p-value		0.144	0.774
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.6 (0.54)	-1.3 (0.52)	-2.3 (0.51)
	95% CI	(-2.6, -0.5)	(-2.4, -0.3)	(-3.3, -1.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.2 (0.74)	-0.7 (0.73)
	95% CI		(-1.2, 1.7)	(-2.2, 0.7)
	p-value		0.760	0.335

Country: Japan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 51)	40MG (N = 55)	80MG (N = 56)
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.1 (0.64)	-1.9 (0.61)	-2.9 (0.59)
	95% CI	(-3.3, -0.8)	(-3.1, -0.7)	(-4.0, -1.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.2 (0.88)	-0.8 (0.87)
	95% CI		(-1.6, 1.9)	(-2.5, 0.9)
	p-value		0.838	0.365
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.8 (0.78)	-2.3 (0.75)	-3.4 (0.72)
	95% CI	(-3.4, -0.3)	(-3.8, -0.8)	(-4.9, -2.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.4 (1.08)	-1.6 (1.06)
	95% CI		(-2.6, 1.7)	(-3.7, 0.5)
	p-value		0.686	0.133
	Effect size		0.085	0.311

Country: China Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 9)	40MG (N = 9)	80MG (N = 10)
	Number of subjects analysed	9	9	10
Baseline	Mean (SD)	24.8 (4.15)	25.7 (3.50)	25.3 (3.65)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.0 (0.99)	-0.1 (0.98)	-0.2 (0.93)
	95% CI	(-4.0, 0.1)	(-2.1, 2.0)	(-2.1, 1.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		1.9 (1.39)	1.8 (1.35)
	95% CI		(-1.0, 4.8)	(-1.0, 4.6)
	p-value		0.182	0.197
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-3.4 (1.24)	0.3 (1.27)	-1.1 (1.17)
	95% CI	(-6.0, -0.9)	(-2.3, 2.9)	(-3.5, 1.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		3.7 (1.77)	2.3 (1.70)
	95% CI		(0.1, 7.4)	(-1.2, 5.9)
	p-value		0.045	0.182

Country: China Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 9)	40MG (N = 9)	80MG (N = 10)
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-3.8 (1.40)	-0.9 (1.44)	-1.9 (1.30)
	95% CI	(-6.7, -0.9)	(-3.9, 2.0)	(-4.6, 0.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		2.9 (2.01)	1.9 (1.91)
	95% CI		(-1.3, 7.0)	(-2.0, 5.9)
	p-value		0.165	0.324
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-5.2 (1.40)	-2.3 (1.51)	-2.9 (1.28)
	95% CI	(-8.1, -2.3)	(-5.4, 0.8)	(-5.5, -0.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		2.9 (2.06)	2.3 (1.89)
	95% CI		(-1.4, 7.1)	(-1.6, 6.3)
	p-value		0.173	0.233
	Effect size		0.716	0.575

Country: Korea Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 7)	40MG (N = 7)	80MG (N = 7)
	Number of subjects analysed	7	7	7
Baseline	Mean (SD)	24.3 (1.70)	26.9 (5.70)	25.9 (8.57)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	1.0 (1.32)	-0.6 (1.33)	0.1 (1.32)
	95% CI	(-1.8, 3.8)	(-3.5, 2.2)	(-2.8, 2.9)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.6 (1.89)	-0.9 (1.87)
	95% CI		(-5.7, 2.4)	(-4.9, 3.1)
	p-value		0.406	0.631
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	0.8 (1.74)	-1.8 (1.75)	-1.0 (1.74)
	95% CI	(-3.0, 4.5)	(-5.6, 2.0)	(-4.8, 2.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.6 (2.49)	-1.8 (2.46)
	95% CI		(-7.9, 2.8)	(-7.1, 3.5)

Country: Korea Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 7)	40MG (N = 7)	80MG (N = 7)
	p-value		0.318	0.475
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	1.5 (2.18)	-0.7 (2.16)	-2.0 (2.14)
	95% CI	(-3.2, 6.2)	(-5.3, 4.0)	(-6.6, 2.6)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.2 (3.08)	-3.5 (3.06)
	95% CI		(-8.8, 4.4)	(-10.1, 3.1)
	p-value		0.491	0.272
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	2.2 (2.56)	-2.9 (2.43)	-3.3 (2.40)
	95% CI	(-3.2, 7.6)	(-8.1, 2.3)	(-8.4, 1.9)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-5.0 (3.55)	-5.5 (3.52)
	95% CI		(-12.6, 2.5)	(-12.9, 2.0)
	p-value		0.175	0.141
	Effect size		0.819	0.887

Country: Malaysia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 55)	40MG (N = 58)	80MG (N = 53)
	Number of subjects analysed	55	58	53
Baseline	Mean (SD)	25.0 (5.15)	25.4 (6.13)	27.5 (6.30)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.8 (0.31)	-1.7 (0.30)	-1.6 (0.31)
	95% CI	(-1.4, -0.2)	(-2.3, -1.1)	(-2.2, -1.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.9 (0.42)	-0.8 (0.43)
	95% CI		(-1.7, -0.1)	(-1.7, 0.1)
	p-value		0.030	0.066
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.4 (0.49)	-2.6 (0.48)	-3.6 (0.49)
	95% CI	(-2.4, -0.4)	(-3.5, -1.6)	(-4.6, -2.6)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.2 (0.67)	-2.2 (0.69)

Country: Malaysia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 55)	40MG (N = 58)	80MG (N = 53)
	95% CI		(-2.5, 0.1)	(-3.6, -0.9)
	p-value		0.078	0.002
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.0 (0.60)	-4.2 (0.59)	-5.4 (0.60)
	95% CI	(-3.2, -0.8)	(-5.3, -3.0)	(-6.6, -4.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.2 (0.83)	-3.4 (0.85)
	95% CI		(-3.8, -0.5)	(-5.1, -1.7)
	p-value		0.009	< 0.001
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.9 (0.72)	-4.7 (0.72)	-6.8 (0.73)
	95% CI	(-3.4, -0.5)	(-6.1, -3.3)	(-8.3, -5.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.8 (1.01)	-4.9 (1.03)
	95% CI		(-4.8, -0.8)	(-6.9, -2.9)
	p-value		0.007	< 0.001
	Effect size		0.563	0.992

Country: Philippines Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 25)	40MG (N = 22)	80MG (N = 22)
	Number of subjects analysed	25	22	22
Baseline	Mean (SD)	26.5 (5.80)	24.7 (4.87)	26.0 (4.39)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.8 (0.91)	-1.0 (0.98)	-3.1 (0.97)
	95% CI	(-3.6, 0.1)	(-2.9, 1.0)	(-5.0, -1.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.8 (1.33)	-1.3 (1.31)
	95% CI		(-1.9, 3.5)	(-3.9, 1.3)
	p-value		0.547	0.325
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.2 (1.14)	-3.5 (1.23)	-4.4 (1.20)
	95% CI	(-4.5, 0.1)	(-6.0, -1.1)	(-6.8, -2.0)
	Treatment Difference			

Country: Philippines Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 25)	40MG (N = 22)	80MG (N = 22)
	Estimate (SE)		-1.3 (1.66)	-2.2 (1.64)
	95% CI		(-4.7, 2.0)	(-5.5, 1.1)
	p-value		0.423	0.186
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-3.3 (1.10)	-4.5 (1.18)	-5.4 (1.15)
	95% CI	(-5.5, -1.1)	(-6.9, -2.2)	(-7.7, -3.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.2 (1.60)	-2.1 (1.58)
	95% CI		(-4.4, 2.0)	(-5.2, 1.1)
	p-value		0.452	0.195
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-4.7 (1.18)	-4.8 (1.26)	-6.2 (1.24)
	95% CI	(-7.1, -2.4)	(-7.4, -2.3)	(-8.7, -3.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.1 (1.72)	-1.5 (1.70)
	95% CI		(-3.6, 3.3)	(-4.9, 1.9)
	p-value		0.951	0.382
	Effect size		0.019	0.262

Country: Russia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 13)	80MG (N = 12)
	Number of subjects analysed	14	13	12
Baseline	Mean (SD)	23.6 (4.93)	26.4 (6.98)	25.6 (5.47)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.8 (0.78)	-0.4 (0.79)	-0.9 (0.81)
	95% CI	(-2.4, 0.8)	(-2.0, 1.2)	(-2.5, 0.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.3 (1.08)	-0.1 (1.09)
	95% CI		(-1.9, 2.5)	(-2.4, 2.1)
	p-value		0.767	0.902
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	0.0 (0.99)	-1.7 (1.01)	-1.7 (1.03)
	95% CI	(-2.1, 2.0)	(-3.8, 0.4)	(-3.9, 0.4)

Country: Russia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 13)	80MG (N = 12)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.7 (1.40)	-1.7 (1.40)
	95% CI		(-4.6, 1.2)	(-4.6, 1.2)
	p-value		0.244	0.234
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.7 (1.31)	-2.0 (1.32)	-1.7 (1.33)
	95% CI	(-3.4, 2.0)	(-4.8, 0.7)	(-4.4, 1.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.3 (1.84)	-0.9 (1.85)
	95% CI		(-5.1, 2.5)	(-4.8, 2.9)
	p-value		0.487	0.619
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.4 (1.38)	-2.8 (1.38)	-1.9 (1.39)
	95% CI	(-3.2, 2.5)	(-5.6, 0.1)	(-4.8, 1.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.4 (1.94)	-1.5 (1.94)
	95% CI		(-6.4, 1.6)	(-5.5, 2.5)
	p-value		0.227	0.439
	Effect size		0.502	0.320

Country: Taiwan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 15)	80MG (N = 17)
	Number of subjects analysed	14	15	17
Baseline	Mean (SD)	24.0 (4.85)	21.6 (4.27)	21.4 (1.97)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.2 (1.02)	-2.2 (0.95)	-3.2 (0.90)
	95% CI	(-2.2, 1.9)	(-4.1, -0.3)	(-5.0, -1.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.0 (1.40)	-3.0 (1.37)
	95% CI		(-4.9, 0.8)	(-5.8, -0.2)
	p-value		0.154	0.034
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	0.5 (1.11)	-4.0 (1.04)	-4.3 (0.98)
	95% CI	(-1.8, 2.7)	(-6.1, -1.8)	(-6.4, -2.3)

Country: Taiwan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 15)	80MG (N = 17)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.4 (1.53)	-4.8 (1.50)
	95% CI		(-7.5, -1.3)	(-7.8, -1.7)
	p-value		0.007	0.003
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	0.7 (1.60)	-4.1 (1.40)	-5.1 (1.33)
	95% CI	(-2.6, 3.9)	(-7.0, -1.3)	(-7.8, -2.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.8 (2.13)	-5.8 (2.08)
	95% CI		(-9.1, -0.5)	(-10.0, -1.6)
	p-value		0.031	0.009
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	0.7 (1.77)	-3.9 (1.54)	-5.2 (1.46)
	95% CI	(-2.9, 4.3)	(-7.1, -0.8)	(-8.2, -2.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.6 (2.34)	-5.9 (2.28)
	95% CI		(-9.4, 0.1)	(-10.6, -1.3)
	p-value		0.057	0.014
	Effect size		0.792	1.019

Country: Ukraine Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 17)	80MG (N = 15)
	Number of subjects analysed	14	17	15
Baseline	Mean (SD)	26.2 (3.26)	26.1 (3.94)	27.2 (1.90)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.6 (0.41)	-1.4 (0.38)	-0.9 (0.40)
	95% CI	(-1.4, 0.3)	(-2.1, -0.6)	(-1.8, -0.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.8 (0.54)	-0.4 (0.57)
	95% CI		(-1.9, 0.3)	(-1.5, 0.8)
	p-value		0.138	0.499
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.3 (0.51)	-2.7 (0.47)	-2.5 (0.49)

Country: Ukraine Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 17)	80MG (N = 15)
	95% CI	(-1.3, 0.7)	(-3.6, -1.7)	(-3.5, -1.6)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.4 (0.68)	-2.3 (0.70)
	95% CI		(-3.8, -1.0)	(-3.7, -0.8)
	p-value		0.001	0.002
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.0 (0.69)	-3.1 (0.62)	-2.7 (0.65)
	95% CI	(-2.4, 0.4)	(-4.3, -1.8)	(-4.0, -1.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.1 (0.92)	-1.7 (0.95)
	95% CI		(-3.9, -0.2)	(-3.6, 0.2)
	p-value		0.028	0.083
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.8 (0.81)	-3.8 (0.71)	-3.1 (0.75)
	95% CI	(-2.4, 0.8)	(-5.2, -2.4)	(-4.7, -1.6)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.0 (1.07)	-2.3 (1.11)
	95% CI		(-5.2, -0.8)	(-4.6, -0.1)
	p-value		0.008	0.040
	Effect size		1.031	0.807

Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, pooled center, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.

表 2.7.3.6-17　PANSS サブスケール別合計スコア変化量

General Psychopathology Subscale（20 試験：二重盲検治療期、MMRM、実施国別）

mITT Population

Country: Japan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 51)	40MG (N = 55)	80MG (N = 56)
	Number of subjects analysed	51	55	56
Baseline	Mean (SD)	50.5 (9.09)	51.7 (9.44)	53.1 (9.14)
Week 1	Change from Baseline			

Country: Japan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 51)	40MG (N = 55)	80MG (N = 56)
	Estimate (SE)	-1.7 (0.79)	-0.9 (0.77)	-3.0 (0.76)
	95% CI	(-3.2, -0.1)	(-2.4, 0.6)	(-4.5, -1.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.8 (1.08)	-1.4 (1.08)
	95% CI		(-1.4, 2.9)	(-3.5, 0.8)
	p-value		0.478	0.212
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.2 (1.12)	-1.8 (1.08)	-4.9 (1.06)
	95% CI	(-4.4, 0.1)	(-3.9, 0.4)	(-7.0, -2.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.4 (1.55)	-2.8 (1.53)
	95% CI		(-2.7, 3.4)	(-5.8, 0.3)
	p-value		0.798	0.074
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.6 (1.47)	-3.7 (1.41)	-6.8 (1.36)
	95% CI	(-5.6, 0.3)	(-6.4, -0.9)	(-9.5, -4.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.0 (2.02)	-4.2 (1.99)
	95% CI		(-5.0, 3.0)	(-8.1, -0.2)
	p-value		0.617	0.038
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.2 (1.54)	-3.2 (1.47)	-7.3 (1.40)
	95% CI	(-5.3, 0.8)	(-6.1, -0.3)	(-10.1, -4.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.9 (2.12)	-5.1 (2.08)
	95% CI		(-5.1, 3.3)	(-9.2, -1.0)
	p-value		0.661	0.016
	Effect size		0.093	0.507

Country: China Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 9)	40MG (N = 9)	80MG (N = 10)
	Number of subjects analysed	9	9	10
Baseline	Mean (SD)	45.7 (7.47)	47.3 (7.86)	46.2 (8.20)

Country: China Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 9)	40MG (N = 9)	80MG (N = 10)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-4.0 (1.20)	-2.7 (1.21)	-1.5 (1.14)
	95% CI	(-6.5, -1.5)	(-5.2, -0.2)	(-3.9, 0.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		1.4 (1.70)	2.5 (1.65)
	95% CI		(-2.2, 4.9)	(-0.9, 5.9)
	p-value		0.435	0.141
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-4.8 (1.98)	-4.7 (2.04)	-3.4 (1.87)
	95% CI	(-8.9, -0.7)	(-8.9, -0.6)	(-7.3, 0.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.0 (2.84)	1.4 (2.72)
	95% CI		(-5.8, 5.9)	(-4.2, 7.0)
	p-value		0.986	0.613
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-6.7 (1.86)	-10.0 (1.99)	-6.1 (1.69)
	95% CI	(-10.7, -2.8)	(-14.2, -5.8)	(-9.7, -2.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.2 (2.73)	0.6 (2.51)
	95% CI		(-9.0, 2.6)	(-4.7, 6.0)
	p-value		0.255	0.802
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-9.5 (1.95)	-13.0 (2.14)	-7.0 (1.77)
	95% CI	(-13.6, -5.3)	(-17.5, -8.5)	(-10.8, -3.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.6 (2.90)	2.5 (2.63)
	95% CI		(-9.7, 2.6)	(-3.2, 8.1)
	p-value		0.237	0.363
	Effect size		0.637	0.443

Country: Korea Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 7)	40MG (N = 7)	80MG (N = 7)
	Number of subjects analysed	7	7	7
Baseline	Mean (SD)	48.3 (6.50)	57.0 (10.12)	48.3 (6.10)

Country: Korea Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 7)	40MG (N = 7)	80MG (N = 7)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	2.8 (2.87)	-2.8 (3.21)	1.8 (2.87)
	95% CI	(-3.3, 8.8)	(-9.6, 4.0)	(-4.3, 7.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-5.6 (4.60)	-1.0 (3.90)
	95% CI		(-15.3, 4.1)	(-9.2, 7.2)
	p-value		0.243	0.801
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	1.7 (2.91)	-5.1 (3.18)	-1.3 (2.88)
	95% CI	(-4.7, 8.0)	(-12.1, 1.9)	(-7.6, 5.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-6.8 (4.61)	-3.0 (3.94)
	95% CI		(-16.8, 3.2)	(-11.6, 5.7)
	p-value		0.165	0.469
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	1.0 (3.51)	-3.7 (3.67)	-2.5 (3.39)
	95% CI	(-6.9, 8.8)	(-12.0, 4.7)	(-10.2, 5.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.6 (5.34)	-3.4 (4.74)
	95% CI		(-16.5, 7.3)	(-14.2, 7.3)
	p-value		0.408	0.491
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	2.5 (4.01)	-4.6 (4.00)	-4.0 (3.75)
	95% CI	(-6.7, 11.8)	(-14.1, 4.8)	(-12.9, 5.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-7.2 (5.90)	-6.5 (5.38)
	95% CI		(-20.8, 6.4)	(-19.1, 6.1)
	p-value		0.260	0.264
	Effect size		0.776	0.707

Country: Malaysia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 55)	40MG (N = 58)	80MG (N = 53)
	Number of subjects analysed	55	58	53

Country: Malaysia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 55)	40MG (N = 58)	80MG (N = 53)
Baseline	Mean (SD)	46.6 (8.07)	49.9 (9.34)	48.8 (8.95)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-3.1 (0.73)	-4.1 (0.71)	-3.6 (0.73)
	95% CI	(-4.5, -1.6)	(-5.5, -2.7)	(-5.1, -2.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.1 (1.00)	-0.6 (1.01)
	95% CI		(-3.1, 0.9)	(-2.6, 1.4)
	p-value		0.275	0.557
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-4.8 (1.02)	-6.4 (0.99)	-6.4 (1.03)
	95% CI	(-6.8, -2.8)	(-8.3, -4.4)	(-8.5, -4.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.6 (1.41)	-1.6 (1.43)
	95% CI		(-4.4, 1.2)	(-4.5, 1.2)
	p-value		0.270	0.260
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-6.2 (1.11)	-8.4 (1.09)	-9.9 (1.11)
	95% CI	(-8.4, -4.0)	(-10.5, -6.2)	(-12.1, -7.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.2 (1.54)	-3.7 (1.56)
	95% CI		(-5.2, 0.9)	(-6.8, -0.6)
	p-value		0.165	0.020
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-5.7 (1.31)	-9.8 (1.30)	-11.8 (1.32)
	95% CI	(-8.3, -3.1)	(-12.3, -7.2)	(-14.4, -9.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.0 (1.83)	-6.1 (1.85)
	95% CI		(-7.7, -0.4)	(-9.7, -2.4)
	p-value		0.029	0.001
	Effect size		0.452	0.677

Country: Philippines Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 25)	40MG (N = 22)	80MG (N = 22)
	Number of subjects analysed	25	22	22

Country: Philippines Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 25)	40MG (N = 22)	80MG (N = 22)
Baseline	Mean (SD)	44.6 (6.72)	46.2 (7.25)	46.1 (6.93)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.9 (1.59)	-3.6 (1.71)	-6.2 (1.70)
	95% CI	(-6.1, 0.3)	(-7.0, -0.2)	(-9.6, -2.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.6 (2.31)	-3.3 (2.32)
	95% CI		(-5.3, 4.0)	(-7.9, 1.4)
	p-value		0.781	0.165
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-6.1 (1.86)	-7.0 (2.00)	-8.5 (1.97)
	95% CI	(-9.9, -2.4)	(-11.0, -3.0)	(-12.4, -4.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.9 (2.70)	-2.3 (2.70)
	95% CI		(-6.3, 4.5)	(-7.7, 3.1)
	p-value		0.743	0.396
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-6.5 (1.95)	-9.6 (2.09)	-11.3 (2.05)
	95% CI	(-10.4, -2.6)	(-13.7, -5.4)	(-15.4, -7.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.0 (2.83)	-4.7 (2.81)
	95% CI		(-8.7, 2.7)	(-10.4, 0.9)
	p-value		0.291	0.098
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-8.9 (2.18)	-11.3 (2.31)	-12.9 (2.30)
	95% CI	(-13.2, -4.5)	(-15.9, -6.6)	(-17.5, -8.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.4 (3.16)	-4.0 (3.15)
	95% CI		(-8.7, 3.9)	(-10.4, 2.3)
	p-value		0.447	0.206
	Effect size		0.229	0.382

Country: Russia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 13)	80MG (N = 12)

Country: Russia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 13)	80MG (N = 12)
	Number of subjects analysed	14	13	12
Baseline	Mean (SD)	50.6 (4.72)	52.2 (11.36)	51.4 (5.58)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.5 (1.77)	-0.5 (1.85)	-4.7 (1.91)
	95% CI	(-6.1, 1.1)	(-4.2, 3.3)	(-8.5, -0.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		2.0 (2.51)	-2.2 (2.55)
	95% CI		(-3.1, 7.1)	(-7.4, 3.0)
	p-value		0.426	0.399
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.7 (2.02)	-3.1 (2.11)	-5.7 (2.15)
	95% CI	(-5.8, 2.5)	(-7.4, 1.2)	(-10.1, -1.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.4 (2.88)	-4.0 (2.91)
	95% CI		(-7.3, 4.5)	(-9.9, 2.0)
	p-value		0.634	0.184
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-6.2 (2.52)	-5.4 (2.60)	-7.1 (2.65)
	95% CI	(-11.4, -1.1)	(-10.8, -0.1)	(-12.5, -1.6)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.8 (3.58)	-0.9 (3.62)
	95% CI		(-6.6, 8.1)	(-8.3, 6.6)
	p-value		0.831	0.816
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-6.6 (2.60)	-6.7 (2.62)	-7.3 (2.64)
	95% CI	(-11.9, -1.3)	(-12.1, -1.3)	(-12.8, -1.9)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.1 (3.66)	-0.7 (3.67)
	95% CI		(-7.7, 7.4)	(-8.3, 6.8)
	p-value		0.968	0.840
	Effect size		0.016	0.083

Country: Taiwan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 15)	80MG (N = 17)
	Number of subjects analysed	14	15	17
Baseline	Mean (SD)	50.9 (8.97)	46.8 (5.40)	46.9 (6.16)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	0.4 (1.45)	-6.1 (1.37)	-5.1 (1.30)
	95% CI	(-2.5, 3.3)	(-8.8, -3.3)	(-7.7, -2.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-6.5 (2.01)	-5.5 (1.96)
	95% CI		(-10.6, -2.4)	(-9.5, -1.6)
	p-value		0.002	0.007
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	1.0 (1.66)	-11.1 (1.59)	-8.7 (1.50)
	95% CI	(-2.4, 4.4)	(-14.3, -7.9)	(-11.8, -5.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-12.1 (2.32)	-9.7 (2.26)
	95% CI		(-16.8, -7.4)	(-14.3, -5.1)
	p-value		< 0.001	< 0.001
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.3 (2.55)	-11.6 (2.23)	-12.1 (2.12)
	95% CI	(-5.5, 4.9)	(-16.2, -7.1)	(-16.4, -7.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-11.3 (3.39)	-11.8 (3.32)
	95% CI		(-18.2, -4.4)	(-18.6, -5.1)
	p-value		0.002	0.001
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.6 (2.68)	-9.7 (2.21)	-13.3 (2.08)
	95% CI	(-6.0, 4.9)	(-14.2, -5.1)	(-17.5, -9.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-9.1 (3.49)	-12.7 (3.41)
	95% CI		(-16.2, -2.0)	(-19.6, -5.8)
	p-value		0.013	< 0.001
	Effect size		1.118	1.563

Country: Ukraine Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 17)	80MG (N = 15)
	Number of subjects analysed	14	17	15
Baseline	Mean (SD)	48.7 (4.76)	48.4 (4.70)	48.5 (4.42)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.3 (0.97)	-3.3 (0.90)	-3.4 (0.92)
	95% CI	(-4.3, -0.3)	(-5.1, -1.5)	(-5.2, -1.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.0 (1.28)	-1.1 (1.32)
	95% CI		(-3.6, 1.6)	(-3.7, 1.6)
	p-value		0.436	0.425
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-3.5 (1.22)	-5.0 (1.12)	-6.1 (1.17)
	95% CI	(-6.0, -1.1)	(-7.2, -2.7)	(-8.5, -3.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.4 (1.63)	-2.6 (1.68)
	95% CI		(-4.7, 1.8)	(-6.0, 0.8)
	p-value		0.380	0.130
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-6.5 (1.64)	-6.8 (1.48)	-7.6 (1.55)
	95% CI	(-9.8, -3.2)	(-9.8, -3.8)	(-10.8, -4.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.3 (2.19)	-1.1 (2.25)
	95% CI		(-4.7, 4.1)	(-5.7, 3.4)
	p-value		0.899	0.617
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-6.5 (1.66)	-7.6 (1.49)	-7.0 (1.56)
	95% CI	(-9.8, -3.1)	(-10.6, -4.6)	(-10.2, -3.9)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.2 (2.21)	-0.6 (2.27)
	95% CI		(-5.6, 3.3)	(-5.2, 4.0)
	p-value		0.604	0.799
	Effect size		0.191	0.097

Country: Ukraine Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 17)	80MG (N = 15)

Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, pooled center, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.

表 2.7.3.6-18　PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量　Negative Symptoms
(20 試験：二重盲検治療期、MMRM、実施国別)

mITT Population

Country: Japan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 51)	40MG (N = 55)	80MG (N = 56)
	Number of subjects analysed	51	55	56
Baseline	Mean (SD)	22.3 (5.48)	22.3 (5.56)	22.9 (5.74)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.2 (0.37)	-0.6 (0.36)	-1.2 (0.36)
	95% CI	(-1.9, -0.4)	(-1.3, 0.1)	(-1.9, -0.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.6 (0.51)	-0.1 (0.51)
	95% CI		(-0.4, 1.6)	(-1.1, 1.0)
	p-value		0.262	0.918
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.2 (0.51)	-1.2 (0.50)	-2.1 (0.49)
	95% CI	(-2.2, -0.1)	(-2.2, -0.2)	(-3.1, -1.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.0 (0.71)	-1.0 (0.70)
	95% CI		(-1.4, 1.4)	(-2.4, 0.4)
	p-value		0.973	0.164
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.0 (0.61)	-1.6 (0.58)	-2.7 (0.56)
	95% CI	(-3.2, -0.8)	(-2.8, -0.5)	(-3.8, -1.6)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.3 (0.83)	-0.7 (0.82)
	95% CI		(-1.3, 2.0)	(-2.4, 0.9)
	p-value		0.687	0.372

Country: Japan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 51)	40MG (N = 55)	80MG (N = 56)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.8 (0.71)	-2.0 (0.68)	-3.1 (0.65)
	95% CI	(-3.2, -0.3)	(-3.4, -0.7)	(-4.3, -1.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.3 (0.98)	-1.3 (0.96)
	95% CI		(-2.2, 1.7)	(-3.2, 0.6)
	p-value		0.776	0.175
	Effect size		0.060	0.281

Country: China Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 9)	40MG (N = 9)	80MG (N = 10)
	Number of subjects analysed	9	9	10
Baseline	Mean (SD)	21.3 (4.30)	22.3 (2.24)	22.8 (3.91)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.3 (1.02)	0.1 (1.00)	-0.3 (0.96)
	95% CI	(-4.4, -0.1)	(-2.0, 2.2)	(-2.3, 1.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		2.3 (1.43)	2.0 (1.41)
	95% CI		(-0.6, 5.3)	(-1.0, 4.9)
	p-value		0.117	0.179
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-3.7 (1.26)	0.2 (1.27)	-1.0 (1.18)
	95% CI	(-6.3, -1.1)	(-2.4, 2.8)	(-3.4, 1.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		3.9 (1.78)	2.7 (1.74)
	95% CI		(0.2, 7.6)	(-0.9, 6.3)
	p-value		0.039	0.132
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-3.3 (1.37)	-0.9 (1.38)	-1.6 (1.29)
	95% CI	(-6.2, -0.5)	(-3.7, 2.0)	(-4.3, 1.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		2.5 (1.95)	1.7 (1.89)
	95% CI		(-1.5, 6.5)	(-2.2, 5.6)

Country: China Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 9)	40MG (N = 9)	80MG (N = 10)
	p-value		0.217	0.369
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-5.0 (1.44)	-2.4 (1.53)	-2.9 (1.33)
	95% CI	(-8.0, -2.0)	(-5.5, 0.8)	(-5.7, -0.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		2.6 (2.10)	2.1 (1.98)
	95% CI		(-1.7, 6.9)	(-2.0, 6.2)
	p-value		0.228	0.308
	Effect size		0.619	0.491

Country: Korea Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 7)	40MG (N = 7)	80MG (N = 7)
	Number of subjects analysed	7	7	7
Baseline	Mean (SD)	20.7 (2.69)	22.3 (6.18)	22.4 (7.09)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	0.8 (1.29)	-0.8 (1.29)	0.3 (1.29)
	95% CI	(-2.0, 3.6)	(-3.6, 2.0)	(-2.5, 3.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.6 (1.82)	-0.5 (1.82)
	95% CI		(-5.5, 2.3)	(-4.4, 3.5)
	p-value		0.396	0.789
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	0.7 (1.81)	-1.7 (1.81)	-0.6 (1.81)
	95% CI	(-3.2, 4.6)	(-5.6, 2.1)	(-4.4, 3.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.4 (2.56)	-1.3 (2.56)
	95% CI		(-7.9, 3.0)	(-6.7, 4.2)
	p-value		0.360	0.621
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	1.8 (2.31)	-1.2 (2.30)	-1.2 (2.30)
	95% CI	(-3.1, 6.7)	(-6.1, 3.7)	(-6.1, 3.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.0 (3.27)	-3.0 (3.26)

Country: Korea Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 7)	40MG (N = 7)	80MG (N = 7)
	95% CI		(-10.0, 3.9)	(-9.9, 3.9)
	p-value		0.369	0.368
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	2.7 (2.49)	-2.8 (2.44)	-2.4 (2.43)
	95% CI	(-2.5, 8.0)	(-8.0, 2.3)	(-7.6, 2.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-5.6 (3.50)	-5.1 (3.48)
	95% CI		(-12.9, 1.8)	(-12.5, 2.2)
	p-value		0.131	0.159
	Effect size		0.872	0.806

Country: Malaysia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 55)	40MG (N = 58)	80MG (N = 53)
	Number of subjects analysed	55	58	53
Baseline	Mean (SD)	20.2 (5.05)	20.8 (5.65)	21.9 (6.00)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.8 (0.30)	-1.7 (0.29)	-1.0 (0.30)
	95% CI	(-1.4, -0.2)	(-2.3, -1.2)	(-1.6, -0.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.9 (0.40)	-0.2 (0.42)
	95% CI		(-1.7, -0.1)	(-1.1, 0.6)
	p-value		0.021	0.578
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.4 (0.45)	-2.3 (0.44)	-2.7 (0.45)
	95% CI	(-2.3, -0.5)	(-3.2, -1.4)	(-3.6, -1.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.9 (0.62)	-1.3 (0.64)
	95% CI		(-2.2, 0.3)	(-2.6, -0.1)
	p-value		0.141	0.041
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.7 (0.55)	-3.5 (0.54)	-3.8 (0.55)
	95% CI	(-2.8, -0.6)	(-4.6, -2.5)	(-4.9, -2.7)
	Treatment Difference			

Country: Malaysia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 55)	40MG (N = 58)	80MG (N = 53)
	Estimate (SE)		-1.9 (0.77)	-2.1 (0.78)
	95% CI		(-3.4, -0.4)	(-3.6, -0.6)
	p-value		0.016	0.008
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.6 (0.67)	-4.2 (0.66)	-5.1 (0.68)
	95% CI	(-2.9, -0.2)	(-5.5, -2.8)	(-6.4, -3.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.6 (0.94)	-3.5 (0.95)
	95% CI		(-4.4, -0.7)	(-5.4, -1.6)
	p-value		0.007	< 0.001
	Effect size		0.558	0.761

Country: Philippines Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 25)	40MG (N = 22)	80MG (N = 22)
	Number of subjects analysed	25	22	22
Baseline	Mean (SD)	21.5 (5.93)	19.9 (4.37)	21.2 (4.02)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.3 (0.85)	-1.1 (0.91)	-2.6 (0.91)
	95% CI	(-3.1, 0.4)	(-3.0, 0.7)	(-4.4, -0.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.2 (1.24)	-1.2 (1.22)
	95% CI		(-2.3, 2.7)	(-3.7, 1.2)
	p-value		0.858	0.314
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.8 (1.04)	-2.8 (1.12)	-3.6 (1.10)
	95% CI	(-3.9, 0.3)	(-5.0, -0.5)	(-5.8, -1.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.0 (1.52)	-1.9 (1.50)
	95% CI		(-4.0, 2.0)	(-4.9, 1.1)
	p-value		0.514	0.221
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.7 (1.00)	-4.1 (1.07)	-4.4 (1.05)
	95% CI	(-4.7, -0.7)	(-6.2, -1.9)	(-6.5, -2.3)

Country: Philippines Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 25)	40MG (N = 22)	80MG (N = 22)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.4 (1.46)	-1.7 (1.44)
	95% CI		(-4.3, 1.5)	(-4.6, 1.2)
	p-value		0.340	0.237
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-3.5 (1.07)	-4.6 (1.13)	-5.1 (1.12)
	95% CI	(-5.7, -1.4)	(-6.8, -2.3)	(-7.4, -2.9)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.0 (1.55)	-1.6 (1.53)
	95% CI		(-4.1, 2.1)	(-4.7, 1.5)
	p-value		0.512	0.302
	Effect size		0.199	0.311

Country: Russia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 13)	80MG (N = 12)
	Number of subjects analysed	14	13	12
Baseline	Mean (SD)	19.7 (5.11)	22.2 (6.82)	21.3 (4.88)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.9 (0.67)	-0.6 (0.68)	-0.7 (0.70)
	95% CI	(-2.3, 0.4)	(-2.0, 0.7)	(-2.1, 0.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.3 (0.93)	0.2 (0.93)
	95% CI		(-1.6, 2.2)	(-1.7, 2.1)
	p-value		0.767	0.828
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.2 (0.82)	-1.1 (0.84)	-1.5 (0.85)
	95% CI	(-1.9, 1.5)	(-2.9, 0.6)	(-3.3, 0.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.9 (1.16)	-1.3 (1.16)
	95% CI		(-3.3, 1.5)	(-3.7, 1.1)
	p-value		0.432	0.266
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.4 (1.18)	-1.9 (1.19)	-1.4 (1.19)
	95% CI	(-3.8, 1.0)	(-4.3, 0.5)	(-3.9, 1.0)

Country: Russia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 13)	80MG (N = 12)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.5 (1.66)	0.0 (1.66)
	95% CI		(-3.9, 2.9)	(-3.4, 3.4)
	p-value		0.769	0.981
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.5 (1.27)	-2.6 (1.27)	-1.8 (1.28)
	95% CI	(-3.1, 2.1)	(-5.2, 0.0)	(-4.4, 0.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.1 (1.79)	-1.3 (1.79)
	95% CI		(-5.8, 1.5)	(-5.0, 2.3)
	p-value		0.246	0.464
	Effect size		0.483	0.303

Country: Taiwan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 15)	80MG (N = 17)
	Number of subjects analysed	14	15	17
Baseline	Mean (SD)	20.5 (3.84)	18.3 (4.81)	18.1 (2.55)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.1 (1.14)	-2.1 (1.06)	-2.9 (1.01)
	95% CI	(-2.4, 2.2)	(-4.3, 0.0)	(-4.9, -0.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.0 (1.56)	-2.8 (1.53)
	95% CI		(-5.2, 1.1)	(-5.9, 0.3)
	p-value		0.199	0.075
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	0.2 (1.20)	-4.0 (1.12)	-4.2 (1.06)
	95% CI	(-2.2, 2.7)	(-6.2, -1.7)	(-6.4, -2.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.2 (1.65)	-4.4 (1.61)
	95% CI		(-7.5, -0.8)	(-7.7, -1.1)
	p-value		0.017	0.010
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	0.5 (1.73)	-4.0 (1.47)	-5.0 (1.41)

Country: Taiwan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 15)	80MG (N = 17)
	95% CI	(-3.0, 4.0)	(-7.0, -1.0)	(-7.9, -2.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.5 (2.27)	-5.5 (2.23)
	95% CI		(-9.1, 0.2)	(-10.1, -1.0)
	p-value		0.058	0.019
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	0.4 (1.86)	-3.5 (1.59)	-5.3 (1.51)
	95% CI	(-3.3, 4.2)	(-6.8, -0.2)	(-8.4, -2.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.9 (2.43)	-5.7 (2.39)
	95% CI		(-8.9, 1.1)	(-10.6, -0.9)
	p-value		0.117	0.023
	Effect size		0.653	0.955

Country: Ukraine Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 17)	80MG (N = 15)
	Number of subjects analysed	14	17	15
Baseline	Mean (SD)	22.4 (2.93)	21.2 (3.33)	22.6 (2.06)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.7 (0.39)	-1.3 (0.36)	-1.2 (0.37)
	95% CI	(-1.5, 0.1)	(-2.0, -0.5)	(-1.9, -0.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.6 (0.53)	-0.5 (0.53)
	95% CI		(-1.7, 0.4)	(-1.6, 0.6)
	p-value		0.245	0.355
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.5 (0.46)	-2.5 (0.43)	-2.6 (0.44)
	95% CI	(-1.5, 0.4)	(-3.3, -1.6)	(-3.5, -1.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.9 (0.62)	-2.0 (0.63)
	95% CI		(-3.2, -0.7)	(-3.3, -0.8)
	p-value		0.003	0.003
Week 4	Change from Baseline			

Country: Ukraine Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 17)	80MG (N = 15)
	Estimate (SE)	-1.2 (0.68)	-3.0 (0.61)	-2.8 (0.64)
	95% CI	(-2.5, 0.2)	(-4.2, -1.8)	(-4.1, -1.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.8 (0.91)	-1.7 (0.93)
	95% CI		(-3.7, 0.0)	(-3.6, 0.2)
	p-value		0.051	0.081
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.1 (0.71)	-3.0 (0.63)	-2.7 (0.66)
	95% CI	(-2.5, 0.3)	(-4.3, -1.7)	(-4.0, -1.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.9 (0.95)	-1.6 (0.97)
	95% CI		(-3.8, 0.0)	(-3.6, 0.4)
	p-value		0.054	0.111
	Effect size		0.734	0.619

Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, pooled center, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.

表 2.7.3.6-19　PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量　Excitement
(20 試験：二重盲検治療期、MMRM、実施国別)

mITT Population

Country: Japan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 51)	40MG (N = 55)	80MG (N = 56)
	Number of subjects analysed	51	55	56
Baseline	Mean (SD)	11.2 (3.08)	11.6 (3.49)	11.4 (2.92)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.3 (0.28)	0.2 (0.27)	-0.8 (0.27)
	95% CI	(-0.9, 0.2)	(-0.3, 0.7)	(-1.3, -0.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.5 (0.38)	-0.5 (0.38)
	95% CI		(-0.2, 1.3)	(-1.2, 0.3)
	p-value		0.168	0.206

Country: Japan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 51)	40MG (N = 55)	80MG (N = 56)
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.5 (0.42)	0.2 (0.40)	-1.2 (0.39)
	95% CI	(-1.3, 0.4)	(-0.6, 1.0)	(-2.0, -0.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.7 (0.58)	-0.8 (0.57)
	95% CI		(-0.5, 1.8)	(-1.9, 0.4)
	p-value		0.245	0.182
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.1 (0.51)	-0.2 (0.49)	-1.4 (0.46)
	95% CI	(-1.1, 1.0)	(-1.1, 0.8)	(-2.3, -0.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.1 (0.70)	-1.4 (0.68)
	95% CI		(-1.5, 1.3)	(-2.7, 0.0)
	p-value		0.869	0.050
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.1 (0.55)	0.0 (0.53)	-1.4 (0.50)
	95% CI	(-1.2, 1.0)	(-1.1, 1.0)	(-2.4, -0.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.1 (0.76)	-1.4 (0.74)
	95% CI		(-1.4, 1.6)	(-2.8, 0.1)
	p-value		0.926	0.071
	Effect size		0.020	0.390

Country: China Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 9)	40MG (N = 9)	80MG (N = 10)
	Number of subjects analysed	9	9	10
Baseline	Mean (SD)	13.1 (2.42)	10.8 (3.19)	9.6 (4.35)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.9 (0.69)	-0.5 (0.66)	-1.0 (0.64)
	95% CI	(-2.4, 0.5)	(-1.9, 0.8)	(-2.3, 0.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.4 (0.96)	-0.1 (0.98)
	95% CI		(-1.6, 2.4)	(-2.1, 1.9)
	p-value		0.680	0.922

Country: China Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 9)	40MG (N = 9)	80MG (N = 10)
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.3 (0.74)	-2.5 (0.73)	-0.3 (0.68)
	95% CI	(-2.8, 0.3)	(-4.0, -1.0)	(-1.7, 1.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.2 (1.04)	0.9 (1.04)
	95% CI		(-3.3, 0.9)	(-1.2, 3.1)
	p-value		0.259	0.378
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-3.5 (0.79)	-3.7 (0.83)	-1.5 (0.71)
	95% CI	(-5.2, -1.8)	(-5.4, -2.0)	(-3.0, 0.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.2 (1.14)	2.0 (1.09)
	95% CI		(-2.6, 2.2)	(-0.3, 4.3)
	p-value		0.850	0.085
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-3.8 (0.71)	-5.4 (0.78)	-1.6 (0.63)
	95% CI	(-5.3, -2.4)	(-7.0, -3.8)	(-2.9, -0.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.6 (1.04)	2.2 (0.98)
	95% CI		(-3.7, 0.6)	(0.2, 4.3)
	p-value		0.147	0.033
	Effect size		0.817	1.167

Country: Korea Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 7)	40MG (N = 7)	80MG (N = 7)
	Number of subjects analysed	7	7	7
Baseline	Mean (SD)	11.0 (2.38)	15.3 (2.69)	12.1 (3.58)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	0.9 (1.59)	0.3 (1.60)	0.6 (1.44)
	95% CI	(-2.5, 4.2)	(-3.1, 3.7)	(-2.4, 3.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.6 (2.50)	-0.2 (2.01)
	95% CI		(-5.8, 4.7)	(-4.5, 4.0)

Country: Korea Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 7)	40MG (N = 7)	80MG (N = 7)
	p-value		0.821	0.903
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	0.5 (1.72)	-0.2 (1.73)	-0.2 (1.58)
	95% CI	(-3.2, 4.3)	(-4.0, 3.5)	(-3.7, 3.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.7 (2.67)	-0.8 (2.22)
	95% CI		(-6.4, 5.0)	(-5.6, 4.1)
	p-value		0.784	0.739
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	0.3 (1.59)	-1.0 (1.59)	-0.6 (1.40)
	95% CI	(-3.2, 3.7)	(-4.5, 2.4)	(-3.7, 2.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.3 (2.51)	-0.9 (2.00)
	95% CI		(-6.7, 4.1)	(-5.2, 3.5)
	p-value		0.614	0.672
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	0.8 (1.95)	-0.6 (1.85)	-0.5 (1.70)
	95% CI	(-3.4, 5.0)	(-4.7, 3.4)	(-4.2, 3.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.5 (2.91)	-1.3 (2.48)
	95% CI		(-7.7, 4.8)	(-6.7, 4.1)
	p-value		0.624	0.617
	Effect size		0.350	0.306

Country: Malaysia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 55)	40MG (N = 58)	80MG (N = 53)
	Number of subjects analysed	55	58	53
Baseline	Mean (SD)	11.1 (3.18)	12.0 (3.40)	10.5 (3.85)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.0 (0.30)	-1.3 (0.30)	-0.8 (0.30)
	95% CI	(-1.6, -0.4)	(-1.9, -0.7)	(-1.4, -0.2)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.3 (0.41)	0.2 (0.42)

Country: Malaysia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 55)	40MG (N = 58)	80MG (N = 53)
	95% CI		(-1.2, 0.5)	(-0.6, 1.0)
	p-value		0.407	0.610
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.2 (0.46)	-1.6 (0.45)	-1.7 (0.46)
	95% CI	(-2.1, -0.3)	(-2.5, -0.7)	(-2.6, -0.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.4 (0.63)	-0.5 (0.64)
	95% CI		(-1.6, 0.9)	(-1.8, 0.8)
	p-value		0.554	0.456
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.7 (0.43)	-2.0 (0.42)	-2.6 (0.43)
	95% CI	(-2.6, -0.9)	(-2.9, -1.2)	(-3.5, -1.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.3 (0.59)	-0.9 (0.60)
	95% CI		(-1.5, 0.9)	(-2.1, 0.3)
	p-value		0.630	0.130
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.4 (0.50)	-1.8 (0.50)	-2.8 (0.51)
	95% CI	(-2.4, -0.5)	(-2.8, -0.9)	(-3.8, -1.8)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.4 (0.70)	-1.3 (0.71)
	95% CI		(-1.8, 1.0)	(-2.8, 0.1)
	p-value		0.569	0.061
	Effect size		0.117	0.392

Country: Philippines Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 25)	40MG (N = 22)	80MG (N = 22)
	Number of subjects analysed	25	22	22
Baseline	Mean (SD)	10.3 (3.20)	12.8 (3.94)	11.3 (3.21)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.1 (0.76)	-0.6 (0.81)	-1.7 (0.79)
	95% CI	(-1.6, 1.5)	(-2.2, 1.1)	(-3.2, -0.1)
	Treatment Difference			

Country: Philippines Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 25)	40MG (N = 22)	80MG (N = 22)
	Estimate (SE)		-0.5 (1.12)	-1.6 (1.09)
	95% CI		(-2.8, 1.7)	(-3.8, 0.6)
	p-value		0.647	0.146
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.4 (0.73)	-1.2 (0.78)	-2.1 (0.76)
	95% CI	(-2.9, 0.0)	(-2.8, 0.4)	(-3.6, -0.6)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.2 (1.08)	-0.7 (1.04)
	95% CI		(-1.9, 2.4)	(-2.8, 1.4)
	p-value		0.842	0.515
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.4 (0.78)	-2.1 (0.83)	-2.3 (0.80)
	95% CI	(-2.9, 0.2)	(-3.8, -0.5)	(-3.9, -0.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.8 (1.14)	-0.9 (1.10)
	95% CI		(-3.0, 1.5)	(-3.2, 1.3)
	p-value		0.507	0.393
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.0 (0.74)	-3.0 (0.77)	-3.6 (0.76)
	95% CI	(-3.5, -0.6)	(-4.5, -1.5)	(-5.1, -2.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.0 (1.07)	-1.6 (1.04)
	95% CI		(-3.1, 1.2)	(-3.7, 0.5)
	p-value		0.368	0.136
	Effect size		0.281	0.459

Country: Russia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 13)	80MG (N = 12)
	Number of subjects analysed	14	13	12
Baseline	Mean (SD)	10.8 (3.58)	11.7 (2.90)	11.3 (2.93)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.5 (0.91)	0.2 (0.96)	-2.0 (0.99)
	95% CI	(-2.3, 1.4)	(-1.7, 2.1)	(-4.0, 0.0)

Country: Russia Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 13)	80MG (N = 12)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.7 (1.31)	-1.5 (1.33)
	95% CI		(-2.0, 3.3)	(-4.2, 1.2)
	p-value		0.609	0.257
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.4 (0.82)	-0.8 (0.86)	-2.3 (0.87)
	95% CI	(-2.1, 1.3)	(-2.6, 0.9)	(-4.1, -0.6)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.5 (1.18)	-2.0 (1.18)
	95% CI		(-2.9, 2.0)	(-4.4, 0.5)
	p-value		0.701	0.109
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.4 (0.82)	-0.9 (0.83)	-2.7 (0.84)
	95% CI	(-3.1, 0.2)	(-2.6, 0.8)	(-4.4, -0.9)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.5 (1.15)	-1.2 (1.16)
	95% CI		(-1.9, 2.9)	(-3.6, 1.1)
	p-value		0.656	0.292
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.5 (0.80)	-2.0 (0.80)	-3.0 (0.79)
	95% CI	(-3.1, 0.2)	(-3.6, -0.4)	(-4.6, -1.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.5 (1.12)	-1.5 (1.11)
	95% CI		(-2.8, 1.8)	(-3.8, 0.7)
	p-value		0.650	0.176
	Effect size		0.190	0.571

Country: Taiwan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 15)	80MG (N = 17)
	Number of subjects analysed	14	15	17
Baseline	Mean (SD)	12.4 (3.32)	9.4 (1.80)	12.0 (3.71)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	0.8 (0.58)	-2.4 (0.58)	-1.0 (0.53)
	95% CI	(-0.4, 2.0)	(-3.6, -1.3)	(-2.0, 0.1)

Country: Taiwan Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 15)	80MG (N = 17)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.2 (0.84)	-1.7 (0.78)
	95% CI		(-4.9, -1.5)	(-3.3, -0.2)
	p-value		< 0.001	0.031
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	1.3 (0.61)	-3.3 (0.60)	-3.0 (0.54)
	95% CI	(0.1, 2.5)	(-4.5, -2.1)	(-4.1, -1.9)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.6 (0.87)	-4.3 (0.81)
	95% CI		(-6.4, -2.8)	(-6.0, -2.7)
	p-value		< 0.001	< 0.001
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	0.4 (0.73)	-3.4 (0.61)	-3.6 (0.57)
	95% CI	(-1.1, 1.9)	(-4.6, -2.1)	(-4.8, -2.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.8 (0.98)	-4.0 (0.92)
	95% CI		(-5.7, -1.8)	(-5.9, -2.1)
	p-value		< 0.001	< 0.001
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.2 (0.88)	-2.4 (0.65)	-4.2 (0.58)
	95% CI	(-1.9, 1.6)	(-3.7, -1.1)	(-5.4, -3.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.3 (1.12)	-4.1 (1.05)
	95% CI		(-4.5, 0.0)	(-6.2, -1.9)
	p-value		0.051	< 0.001
	Effect size		1.008	1.818

Country: Ukraine Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 17)	80MG (N = 15)
	Number of subjects analysed	14	17	15
Baseline	Mean (SD)	11.6 (1.91)	11.6 (2.74)	11.9 (2.43)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.3 (0.65)	-1.4 (0.59)	-1.7 (0.61)

Country: Ukraine Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 14)	40MG (N = 17)	80MG (N = 15)
	95% CI	(-2.6, 0.0)	(-2.6, -0.2)	(-3.0, -0.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.1 (0.85)	-0.4 (0.88)
	95% CI		(-1.8, 1.6)	(-2.2, 1.4)
	p-value		0.897	0.635
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.4 (0.72)	-1.9 (0.66)	-3.1 (0.68)
	95% CI	(-2.9, 0.0)	(-3.2, -0.5)	(-4.5, -1.7)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.4 (0.95)	-1.7 (0.99)
	95% CI		(-2.4, 1.5)	(-3.7, 0.3)
	p-value		0.648	0.097
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.8 (0.85)	-2.2 (0.76)	-3.0 (0.80)
	95% CI	(-4.5, -1.1)	(-3.8, -0.7)	(-4.7, -1.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.6 (1.12)	-0.2 (1.16)
	95% CI		(-1.7, 2.9)	(-2.6, 2.1)
	p-value		0.601	0.844
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.4 (0.88)	-2.9 (0.78)	-2.6 (0.82)
	95% CI	(-4.2, -0.6)	(-4.5, -1.3)	(-4.3, -1.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.5 (1.16)	-0.2 (1.20)
	95% CI		(-2.8, 1.9)	(-2.7, 2.2)
	p-value		0.694	0.846
	Effect size		0.146	0.074

Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, pooled center, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.