エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg
エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg
エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ
エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

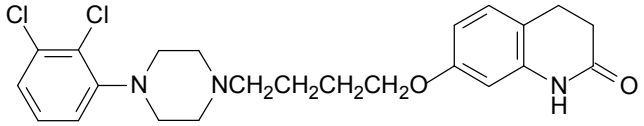
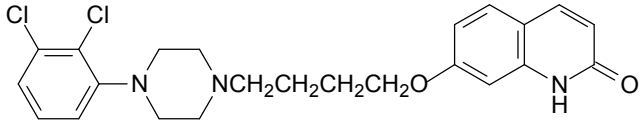
大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 生物薬剤学に関する検討 4
2.7.1.2 ヒト血漿中薬物濃度の測定法バリデーション 4

略号一覧

略号	省略していない表現
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry 液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法

一般名及びコード名	構造式
アリピプラゾール（JAN） OPC-14597	
主代謝物 OPC-14857	

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　生物薬剤学に関する検討

アリピプラゾール水和物の持続性注射剤としては，本邦において，エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg，同持続性水懸筋注用 400 mg，同持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ，同持続性水懸筋注用 400 mg シリンジが統合失調症を効能・効果として製造販売承認されている。今回の申請はこれらすべての持続性注射剤に対する効能追加を目的としている。本効能追加申請に係る臨床試験では，本邦で既承認のエビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg を使用したため，新たな生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.2　ヒト血漿中薬物濃度の測定法バリデーション

本申請の評価資料としたプラセボ対照二重盲検試験（31-08-250）及び長期投与試験（31-08-252）で用いた薬物濃度測定法は，既承認エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg 他（新投与経路申請時）及び既承認エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg 他（三角筋への投与部位追加申請時）で提出した測定法バリデーション試験（[redacted]-275）に基づく方法である（資料番号 1.13.1 参照）。血漿中アリピプラゾール及び主代謝物 OPC-14857 濃度測定の分析法及び定量分析バリデーション試験の一覧を表 2.7.1.2-1 に示した。

この分析法は，特異性，直線性，真度及び精度とも良好な成績を示した。なお，上記の既承認薬の申請後に作成された [redacted]-275 Addendum 3 では，長期凍結保存安定性，前処理したサンプルの保存安定性，溶血，高脂血及び併用薬が血漿中アリピプラゾール及び主代謝物 OPC-14857 濃度測定に与える影響について追加バリデーションが実施され，いずれも問題となる影響は認められなかった［資料番号 5.3.5.1-01：14.5.2.1.4（[redacted]-275 Addendum 3）参照］。

表 2.7.1.2-1　　分析法及び定量分析バリデーション試験の一覧

試料		血漿	血漿	血漿	血漿
分析物		1）アリピプラゾール 2）OPC-14857	1）アリピプラゾール 2）OPC-14857	1）アリピプラゾール, 2）OPC-14857	1）アリピプラゾール 2）OPC-14857
方法		LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
バリデ・ションパラメータ	標準曲線範囲	1）及び 2）： 0.5-500 ng/mL	1）及び 2）： 0.5-500 ng/mL	1）及び 2）： 0.5-500 ng/mL	1）及び 2）： 0.5-500 ng/mL
	回帰モデル [a]	Linear 重み付け= $1/X^2$	Linear 重み付け= $1/X^2$	Linear 重み付け= $1/X^2$	Linear 重み付け= $1/X^2$
	精度：（変動係数%）				
	日内	1) ≤ 6.1% 2) ≤ 9.7%	1) ≤ 5.5% 2) ≤ 5.2%	---	---
	日間	---	---	---	---
	真度：（偏差%以内）				
	日内	1) −6.1%～3.3% 2) −9.6%～6.8%	1) −0.7%～5.8% 2) −10.0 %～2.9%	---	---
	日間	---	---	---	---
安定性	室温	---	---	98 時間	---
	凍結保存温度	---	---	---	845 日, −20°C 768 日, −70°C
	凍結融解	---	---	---	---
	前処理後	---	---	---	101 時間, 5°C
報告書番号		[redacted]-275[b]	[redacted]-275 Addendum 1[c]	[redacted]-275 Addendum 2[d]	[redacted]-275 Addendum 3[e]
治験計画番号		31-08-250, 31-08-252	31-08-250, 31-08-252	31-08-250, 31-08-252	31-08-250, 31-08-252
試験報告書添付場所（添付資料番号）		5.3.5.1-01	5.3.5.1-01	5.3.5.1-01	5.3.5.1-01

---：該当データなし

[a]：Linear = 直線回帰，X = 薬物濃度

[b]：[redacted]のバリデーション試験

[c]：[redacted]の前処理変更に伴う追加バリデーション試験

[d]：[redacted]の追加安定性試験

[e]：[redacted]の追加バリデーション試験

エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg
エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg
エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ
エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

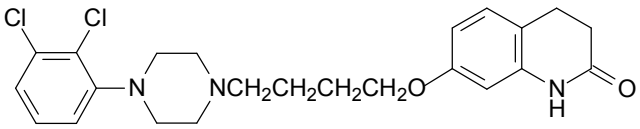
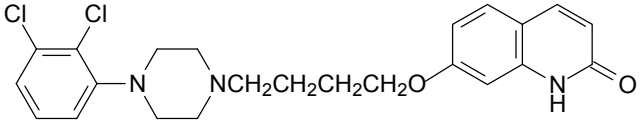
2.7.2 臨床薬理試験

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 3
2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 プラセボ対照二重盲検試験（31-08-250，資料番号 5.3.5.1-01） 5
2.7.2.3 全試験を通しての試験結果の比較と解析 6
2.7.2.3.1 薬物動態 6
2.7.2.3.1.1 双極 I 型障害患者における薬物動態の要約 6
2.7.2.3.1.2 民族・人種 7
2.7.2.3.1.3 その他の内因性要因及び外因性要因 8
2.7.2.4 特別な試験 9
2.7.2.5 付録 9

略号一覧

一般名及びコード名	構造式
アリピプラゾール（JAN） OPC-14597	
主代謝物 OPC-14857	

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

薬物動態評価を行った第Ⅲ相試験を表 2.7.2.1-1 に示した。

本申請のために実施した双極 I 型障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（31-08-250）で，アリピプラゾール IM デポ注射剤投与後の血漿中アリピプラゾール及び主代謝物である OPC-14857 濃度を検討した。また，本試験（31-08-250）及び過去に実施した統合失調症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（31-[redacted]-246）から得られた血漿中アリピプラゾール及び OPC-14857 濃度を用いて，双極 I 型障害患者と統合失調症患者間でのアリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の薬物動態の類似性について検討した。さらに，本試験で得られた血漿中アリピプラゾール及び主代謝物である OPC-14857 濃度を用いて，日本人と日本人以外におけるアリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の薬物動態の類似性について検討した（資料番号 5.3.5.3-02 参照）。

表 2.7.2.1-1　　薬物動態評価を行った第Ⅲ相試験一覧表

分類	試験番号	添付資料番号	試験名略称	対象被験者	実施国
有効性及び安全性試験	31-08-250	5.3.5.1-01	プラセボ対照二重盲検試験	双極 I 型障害患者	米国，カナダ，韓国，台湾，ポーランド，ルーマニア及び日本の 7 ヶ国

2.7.2.2　　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　　プラセボ対照二重盲検試験（31-08-250，資料番号 5.3.5.1-01）

2.7.6.1.1 参照。

2.7.2.3　全試験を通しての試験結果の比較と解析

2.7.2.3.1　薬物動態

2.7.2.3.1.1　双極 I 型障害患者における薬物動態の要約

双極 I 型障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（31-08-250）において，アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg/4 週又は 300 mg/4 週を反復投与したときの平均血漿中アリピプラゾールトラフ濃度は IM デポ剤安定期（Phase C）初回投与以降 4 回目投与前（初回投与後 12 週）まで徐々に上昇し，定常状態に達した［図 2.7.6.1.1-6（左）］。また，双極 I 型障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（31-08-250）及び過去に実施した統合失調症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（31-[redacted]-246）から得られた血漿中アリピプラゾール及び OPC-14857 濃度を用いて，双極 I 型障害患者と統合失調症患者間でのアリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の薬物動態の類似性について検討した。IM デポ剤安定期（Phase C）初回投与を起点とし，アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg/4 週を反復投与したときの血漿中アリピプラゾール及び OPC-14857 濃度推移を試験間で比較した図をそれぞれ図 2.7.2.3-1 及び図 2.7.2.3-2 に示した。本試験においてアリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg/4 週を双極 I 型障害患者に投与した時の血漿中アリピプラゾール及び OPC-14857 濃度は，過去に統合失調症患者に投与した時の結果と顕著な差はなかった。

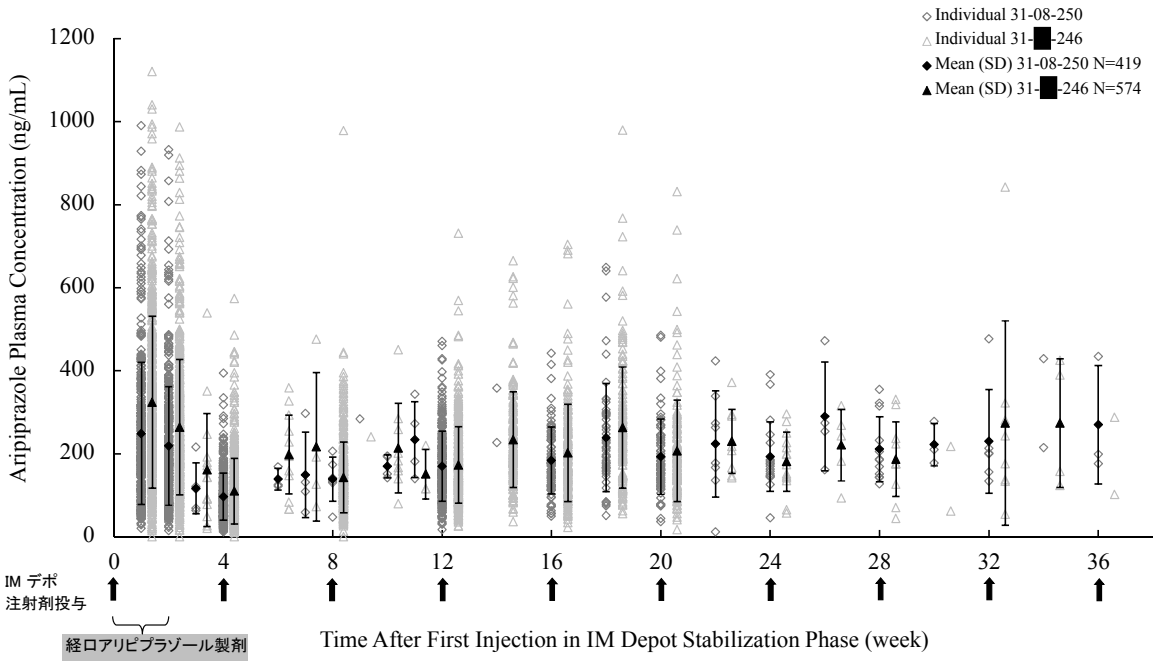


図 2.7.2.3-1　双極 I 型障害患者と統合失調症患者における IM デポ剤安定期（Phase C）初回投与後の血漿中アリピプラゾール濃度推移の比較図

＜資料番号 5.3.5.3-02：図 1-1＞

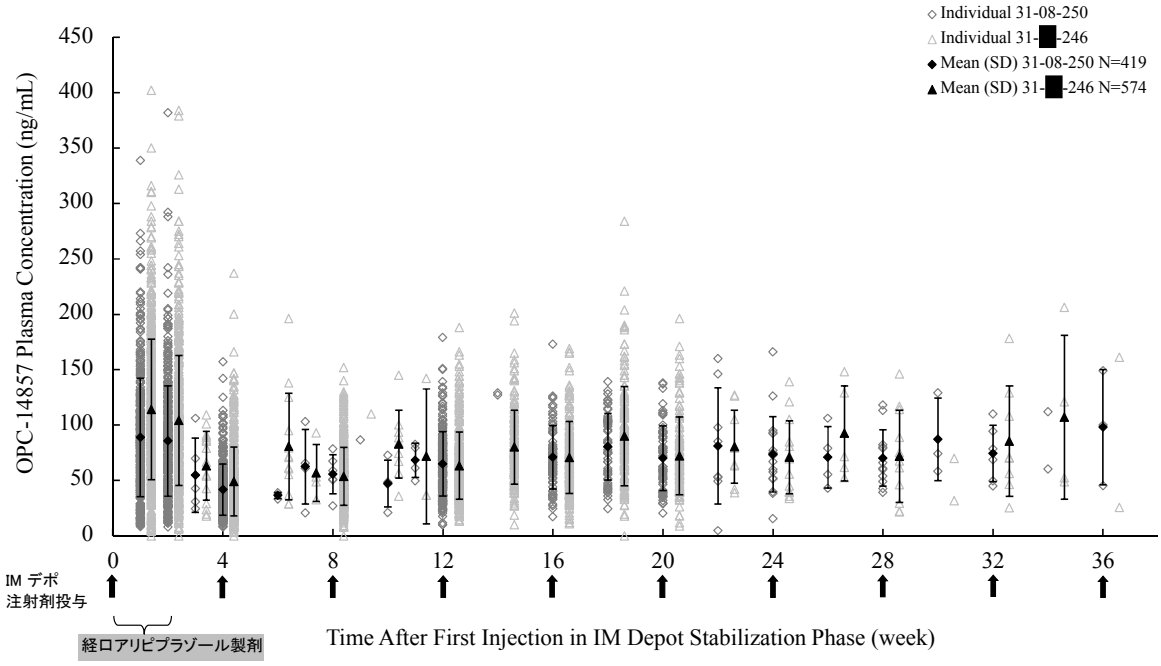


図 2.7.2.3-2　双極 I 型障害患者と統合失調症患者における IM デポ剤安定期（Phase C）初回投与後の血漿中 OPC-14857 濃度推移の比較図

＜資料番号 5.3.5.3-02：図 1-2＞

2.7.2.3.1.2　民族・人種

双極 I 型障害患者を対象としたプラセボ対象二重盲検試験（31-08-250）結果を用いて，日本人及び日本人以外におけるアリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の薬物動態比較を行った。日本人と日本人以外との間でアリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の薬物動態に顕著な差はなかった（2.7.2.3.1.2(1)）。

(1)　薬物動態比較解析（資料番号 5.3.5.3-02）

プラセボ対照二重盲検試験（31-08-250）で得られた血漿中アリピプラゾール及び OPC-14857 濃度を用いて，日本人と日本人以外におけるアリピプラゾール IM デポ注射剤投与後の薬物動態の類似性について検討した。IM デポ剤安定期（Phase C）初回投与を起点とし，アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg/4 週を反復投与したときの血漿中アリピプラゾール及び OPC-14857 濃度推移を日本人と日本人以外で比較した図をそれぞれ図 2.7.2.3-3 及び図 2.7.2.3-4 に示した。日本人の血漿中アリピプラゾール及び OPC-14857 の濃度は，およそ日本人以外の血漿中濃度の範囲内に分布しており，日本人と日本人以外との間で血漿中アリピプラゾール及び OPC-14857 の濃度に顕著な差はなかった。

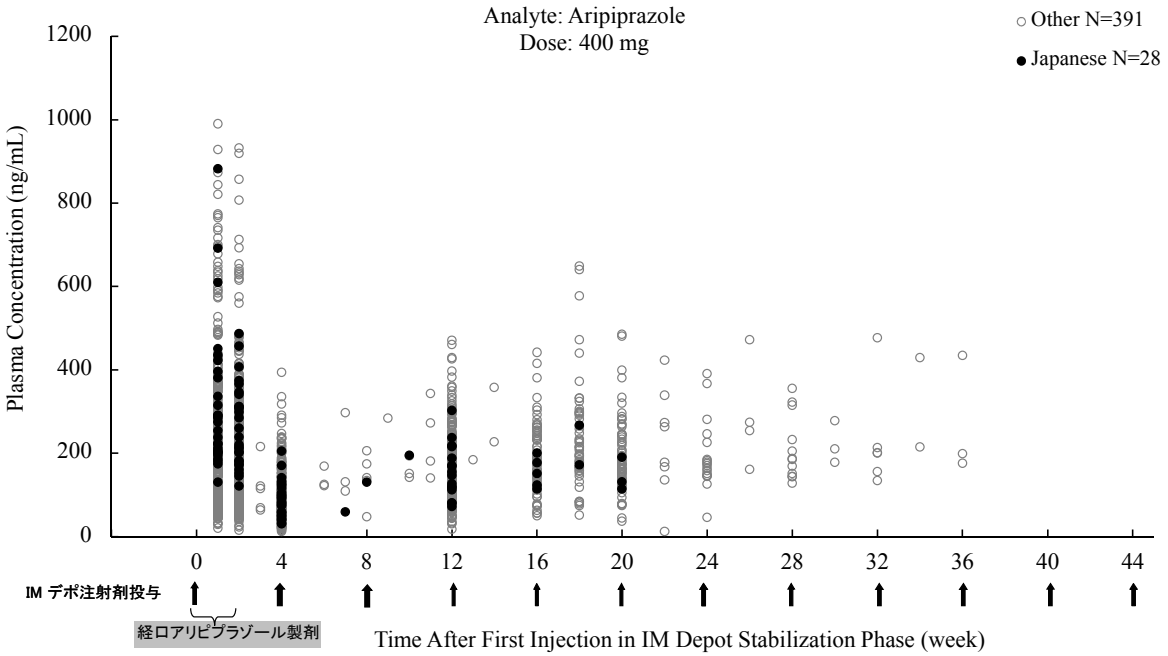


図 2.7.2.3-3　　日本人と日本人以外における IM デポ剤安定期（Phase C）初回投与後の血漿中アリピプラゾール濃度推移の比較図

＜資料番号 5.3.5.3-02：図 2-1＞

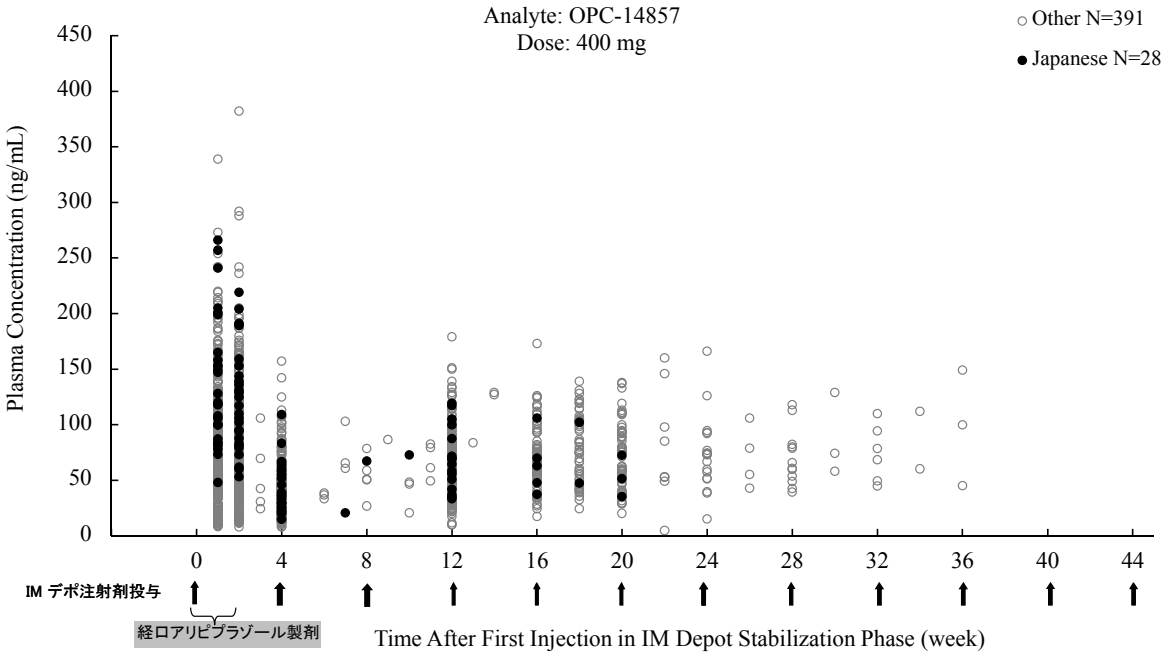


図 2.7.2.3-4　　日本人と日本人以外における IM デポ剤安定期（Phase C）初回投与後の血漿中 OPC-14857 濃度推移の比較図

＜資料番号 5.3.5.3-02：図 2-2＞

2.7.2.3.1.3　その他の内因性要因及び外因性要因

統合失調症患者において，日本人と米国人との間でアリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の薬物動態に顕著な差はなく［既承認エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg 他（新投与経路申請

時）の CTD 2.7.2.3.1.2(3) 参照］，双極 I 型障害患者においても，日本人と日本人以外との間でアリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の薬物動態に顕著な差はなかった（2.7.2.3.1.2）。また，統合失調症患者と双極 I 型障害患者間でアリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の薬物動態に顕著な差はなかった（2.7.2.3.1.1）。

したがって，日本人双極 I 型障害患者における年齢，性別，体重，除脂肪体重，肝機能低下，腎機能低下，CYP2D6 代謝型，薬物間相互作用及び投与部位が及ぼすアリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の薬物動態への影響及びアリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の QTc 間隔への影響については，日本人統合失調症患者における影響［既承認エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg 他（新投与経路申請時）の CTD 2.7.2.3.1.4～CTD 2.7.2.3.1.10 及び CTD 2.7.2.3.2.1，既承認エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg 他（三角筋への投与部位追加申請時）の CTD 2.7.2.3.1.1 参照］と同様と考えられる。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

該当なし。

エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg
エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg
エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ
エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.3 臨床的有効性

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 4

2.7.3 臨床的有効性 5

2.7.3.1 背景及び概観 5

2.7.3.1.1 有効性評価試験の概略 5

2.7.3.1.1.1 二重盲検試験（31-08-250：資料番号 5.3.5.1-01） 7

2.7.3.1.1.2 長期投与試験（31-08-252：資料番号 5.3.5.2-01） 8

2.7.3.1.1.3 安定基準 9

2.7.3.1.2 有効性の評価項目 10

2.7.3.1.2.1 二重盲検試験（31-08-250） 10

2.7.3.1.2.2 長期投与試験（31-08-252） 12

2.7.3.1.3 中間解析 12

2.7.3.1.4 対象患者 12

2.7.3.1.5 診断及び有効性の評価に用いた指標 13

2.7.3.1.5.1 診断 13

2.7.3.1.5.2 有効性の評価尺度 13

2.7.3.1.5.3 その他の有効性の指標の定義 14

2.7.3.1.5.4 その他の評価項目 15

2.7.3.1.6 有効性の統計解析 15

2.7.3.1.6.1 解析方法 15

2.7.3.1.6.2 二重盲検期（31-08-250）のサブグループ解析 17

2.7.3.1.6.3 中間解析（31-08-250） 17

2.7.3.2 個々の試験結果の要約 18

2.7.3.2.1 二重盲検試験（31-08-250） 20

2.7.3.2.1.1 有効性の結果 20

2.7.3.2.2 長期投与試験（31-08-252） 24

2.7.3.2.2.1 有効性の結果 24

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 25

2.7.3.3.1 試験対象集団 25

2.7.3.3.1.1 選択基準，除外基準の比較 25

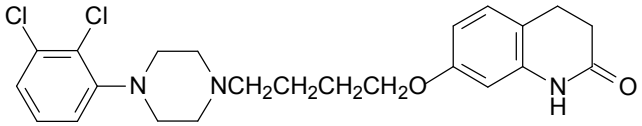
2.7.3.3.1.2 被験者の内訳 26

2.7.3.3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 29

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の検討 34
2.7.3.3.2.1 気分エピソードの再発・再燃の抑制効果：二重盲検試験（31-08-250） 34
2.7.3.3.2.2 気分症状の安定・維持：二重盲検試験（31-08-250）及び長期投与試験（31-08-252） 37
2.7.3.3.2.3 社会機能の改善・維持：二重盲検試験（31-08-250）及び長期投与試験（31-08-252） 43
2.7.3.3.2.4 有効性の結果のまとめ 45
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 47
2.7.3.3.3.1 特定の患者集団における結果 47
2.7.3.3.3.2 日本人部分集団の結果と考察 49
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 69
2.7.3.4.1 アリピプラゾール IM デポ注射剤の双極 I 型障害維持療法に対する推奨用法用量 69
2.7.3.4.1.1 アリピプラゾール IM デポ注射剤の用法・用量 69
2.7.3.4.1.2 アリピプラゾール IM デポ剤投与開始時のアリピプラゾール錠剤の併用 70
2.7.3.4.2 推奨用法・用量 72
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 72
2.7.3.6 付録 74
2.7.3.7 参考文献 88

略号一覧

略号	定義
ANCOVA	Analysis of covariance　共分散分析
BMI	Body mass index　肥満指数
Brief QoL.BD	Brief Quality of Life in Bipolar Disorder　双極性障害の生活の質簡易評価
CGI-BP	Clinical Global Impression - Bipolar Version
CGI-BP change	Clinical Global Impression - Bipolar Version change from preceding phase
CGI-BP-S	Clinical Global Impression - Bipolar Version-Severity
CMH	Cochran Mantel Haenszel　コクラン・マンテル・ヘンツェル
CT	Clinical table　臨床表
DMC	Data monitoring committee　データモニタリング委員会
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision　精神疾患の診断・統計マニュアル 第 4 版新訂版
FAST	Functioning Assessment Short Test　認知機能簡易検査
IM	Intramuscular　筋肉内
LOCF	Last observation carried forward　最終観測値をそれ以降の値に外挿する方法
M.I.N.I.	Mini-international Neuropsychiatric Interview　精神疾患簡易構造化面接法
MADRS	Montgomery Åsberg Depression Rating Scale
MMRM	Mixed models for repeated measures　混合モデル反復測定法
NE	Not estimable 算出不可
PSMQ-Modified	Patient Satisfaction with Medication Questionnaire - Modified　治療薬の患者満足度に関する質問票-修正版
QOL	Quality of life　生活の質
SD	Standard deviation　標準偏差
SE	Standard error　標準誤差
YMRS	Young-Mania Rating Scale　ヤング躁病評価尺度

一般名及びコード名	構造式
アリピプラゾール（JAN） OPC-14597	

2.7.3　臨床的有効性

アリピプラゾール IM デポ注射剤の双極 I 型障害患者に対する有効性を評価した。国際共同，第Ⅲ相試験（日本を含む）として実施した 2 試験（31-08-250，31-08-252）は，双極 I 型障害と診断された患者を対象に，双極 I 型障害患者の再発・再燃抑制治療（以下，本項では双極 I 型障害患者の維持療法とする）を評価することを目的とした。有効性の評価に用いた試験の一覧を表 2.7.3-1 に示した。

表 2.7.3-1　　双極 I 型障害患者を対象とした有効性評価試験の一覧

分類 試験番号	試験の標題 （試験略名）	有効性解析 対象例数	アリピプラゾール IM デポ注射剤	
			投与量	投与 期間
国際共同 [c] 31-08-250 （評価資料）	双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール IM デポ注射剤による維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験 （二重盲検試験）	合計 265 例 IM デポ群 132 例 プラセボ群 133 例 うち日本人合計 19 例 IM デポ群 9 例 プラセボ群 10 例	400/300 mg	52 週間 [a]
国際共同 [c] 31-08-252 （評価資料）	双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール IM デポ注射剤の維持治療としての薬効を評価する，52 週間，多施設共同，非盲検試験 （長期投与試験）	合計 464 例 継続例：85 例 新規例：379 例 うち日本人合計例 継続例：10 例 新規例：65 例	400/300 mg	52 週間 又は 28 週間 [b]

[a]：二重盲検期（Phase D）の投与期間

[b]：IM デポ剤維持治療期（Phase C）の投与期間は 52 週間としたが，二重盲検試験から移行して継続する被験者（新規に参加した被験者は該当しない）については，試験途中に治験実施計画書の改訂を行い 28 週間に短縮した。なお，既に 28 週を超えていた被験者（日本は該当例なし）は，治験責任医師の裁量に基づき，次回の予定来院日を最終投与にするか，又は中止時来院とした。

[c]：実施国

31-08-250/252 rollover（継続例）：日本，米国，カナダ，韓国，台湾，ポーランド，ルーマニア（7 ヵ国）

31-08-252 de novo（新規例）：日本，米国，カナダ，韓国，台湾，ポーランド，ルーマニア，ハンガリー，フランス，マレーシア（10 ヵ国）

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　有効性評価試験の概略

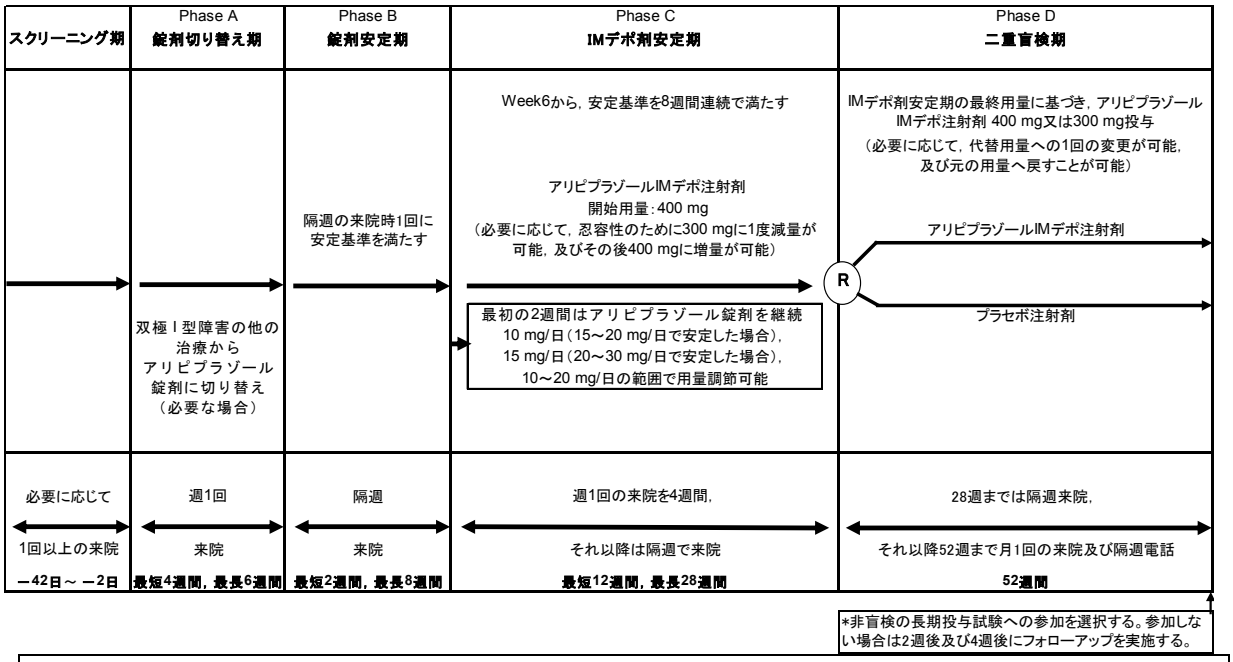
国際共同治験 2 試験の試験デザインの概略を表 2.7.3.1.1-1 に示した。いずれの試験もアリピプラゾール錠剤で気分症状の安定を確認後，アリピプラゾール IM デポ注射剤で一定期間以上の気分症状の安定/維持が確認された双極 I 型障害患者について有効性を評価した。

表 2.7.3.1.1-1　　双極 I 型障害患者を対象とした有効性評価試験の一覧

試験略名 試験番号 <資料番号>	二重盲検試験（検証試験） 31-08-250 <評価資料：5.3.5.1-01>	長期投与試験 31-08-252 <評価資料：5.3.5.2-01>
フェーズ	第Ⅲ相	第Ⅲ相
試験目的	主要目的：気分エピソード再発までの時間に基づく有効性評価，プラセボを対照とした有効性 副次目的：維持療法における安全性，忍容性	長期安全性，有効性
対象	双極 I 型障害	双極 I 型障害
主な選択基準	・DSM-IV-TR に基づき双極 I 型障害と診断され，M.I.N.I.で同診断が確認された患者 ・同意取得時の年齢 18～65 歳の男女 ・現在の躁病エピソードに加え，入院及び/又は気分安定剤・抗精神病薬治療が必要な躁症状を伴う躁病又は混合性エピソードの既往がある。 ・スクリーニング時に躁病エピソードを発症しており，YMRS の合計点が 20 点以上である。 ・入院又は外来患者	［継続例］ ・二重盲検試験（31-08-250）を完了した被験者 ［新規例］ ・DSM-IV-TR に基づき双極 I 型障害と診断され，M.I.N.I.で同診断が確認された患者 ・同意取得時の年齢 18～65 歳の男女 ・現在の躁病エピソードに加え，入院及び/又は気分安定剤・抗精神病薬治療が必要な躁症状を伴う躁病又は混合性エピソードの既往がある。 ・外来患者
試験方法	スクリーニング期，アリピプラゾール 錠剤切り替え期（Phase A），錠剤安定期（Phase B），IM デポ剤安定期（Phase C），二重盲検期（Phase D）の 4 つの投与期から構成される。	スクリーニング期，アリピプラゾール 錠剤切り替え期（Phase A），錠剤安定期（Phase B），IM デポ剤維持治療期（Phase C）の 3 つの投与期から構成される。
用法・用量投与期間等	図 2.7.3.1.1-1 を参照	図 2.7.3.1.1-2 を参照
主要評価項目	二重盲検期での何らかの気分エピソードの再発までの時間	ベースライン時に安定状態にあり，治験終了時にも安定/維持が確認された被験者の割合
目標被験者数	無作為化例［二重盲検期（Phase D）］として 1 群 119 例，合計 238 例（日本人 24 例）	試験登録例数として 1000 例
有効性解析対象	265 例（IM デポ群 132 例，プラセボ群 133 例） 日本人 19 例（IM デポ群 9 例，プラセボ群 10 例）	464 例
主な中止基準	・Phase C か Phase D のいずれかで 3 回投与されなかった（PhaseC の投与間隔が 5 週間を超えた，又は来院間隔が 6 週間を超えた場合，PhaseD の投与間隔が 6 週間を超えた場合）。 ・Phase B：Week 8 までに安定基準を満たさない。 ・Phase C：Week 28 までに安定基準を満たさない。 ・Phase D：気分エピソードの再発基準に合致した。	・Phase B：Week 10 までに安定基準を満たさない。 ・アリピプラゾール IM デポ注射剤及び救済療法以外に，安定状態を確保（特にうつ症状の適切な治療）するため，双極 I 型障害の治療薬による治療が必要と治験責任医師が判断した。

2.7.3.1.1.1　二重盲検試験（31-08-250：資料番号 5.3.5.1-01）

二重盲検試験（31-08-250）は，躁病エピソードを発症している双極 I 型障害患者を対象として，アリピプラゾール錠剤で気分症状の安定が確認された被験者に対して，アリピプラゾール IM デポ注射剤で 8 週間以上安定状態を維持した後，アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg（忍容性及び有効性に応じて 300 mg も可）又はプラセボを 4 週間に 1 回 52 週間投与し，アリピプラゾール IM デポ注射剤の有効性，安全性及び忍容性を検討した国際共同第Ⅲ相試験である。試験デザインの概要を図 2.7.3.1.1-1 に示した。なお，本治験を完了した被験者［二重盲検期（Phase D）の Week 52 まで継続した被験者］は，非盲検の長期投与試験（31-08-252）へ移行した。



アリピプラゾール IM デポ剤の投与に入る前に，忍容性と反応性を確立するため，アリピプラゾール錠剤が投与された。以下の 4 つの投与期から構成される。

錠剤切り替え期（Phase A，4～6 週間）： 週 1 回の来院を通じて，他の抗精神病薬からアリピプラゾール錠の単剤（目標用量：15 mg/日）へ切り替えた。

錠剤安定期（Phase B，2～8 週間）： アリピプラゾール錠剤を 15～30 mg/日の範囲で用量調整して投与した。

IM デポ剤安定期（Phase C，12～28 週間）：

錠剤安定期に 2 週間（隔週の来院で 1 回），安定基準（表 2.7.3.1.1-2）を満たした被験者が移行した。アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg を 4 週間に 1 回，臀部筋肉内に投与した。忍容性が認められない場合，300 mg へ減量 1 回と 400 mg へ増量 1 回が許容された。最初の 2 週間は，血中濃度を維持するためアリピプラゾール錠剤 10～20 mg/日の投与も継続した。錠剤の開始用量は，錠剤安定期（Phase B）の最終用量に基づき決定した。

二重盲検期（Phase D，52 週間）：

IM デポ剤安定期に 8 週以上連続（隔週の来院で 4 回連続）して，安定基準（表 2.7.3.1.1-1）を満たした被験者が移行した。アリピプラゾール IM デポ注射剤（400 mg 又は 300 mg）又はプラセボ注射剤を 4 週間に 1 回，臀部筋肉内に投与した。二重盲検期（Phase D）の開始用量は，IM デポ安定期（Phase C）のアリピプラゾール IM デポ注射剤の最終用量とした。アリピプラゾール IM デポ注射剤の開始用量が 400 mg（又はプラセボ）の被験者は，300 mg（又はプラセボ）へ減量 1 回と 400 mg（又はプラセボ）へ増量 1 回が許容された。アリピプラゾール IM デポ注射剤の開始用量が 300 mg（又はプラセボ）の被験者は，400 mg（又はプラセボ）へ増量 1 回と 300 mg（又はプラセボ）へ減量 1 回が許容された。

図 2.7.3.1.1-1　　試験デザインの概要（31-08-250）

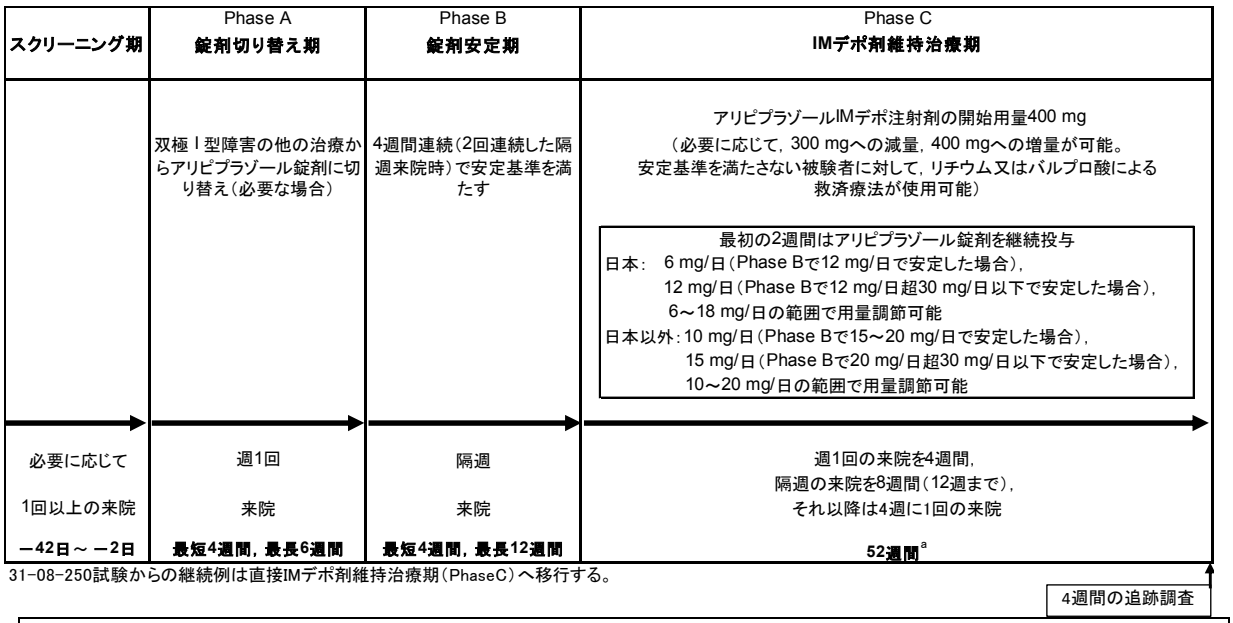
R = 無作為割付け

＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 9.1-1 より作成＞

2.7.3.1.1.2　長期投与試験（31-08-252：資料番号 5.3.5.2-01）

長期投与試験（31-08-252）は，二重盲検試験（31-08-250）から移行する双極 I 型障害患者（継続例），及び治験責任医師が双極 I 型障害に対する長期的な治療が必要と判断し，有用性が期待できる双極 I 型障害患者（新規例）を対象として，アリピプラゾール錠剤で 4 週間以上安定状態を維持した後（新規例のみ），アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg（忍容性及び有効性に応

じて 300 mg も可）を 4 週間に 1 回 52 週間投与し，双極 I 型障害維持療法に対するアリピプラゾール IM デポ注射剤の有効性，安全性及び忍容性を検討した非盲検試験である。



錠剤切り替え期（Phase A, 4～6 週間）：
週 1 回の来院を通じて，他の抗精神病薬からアリピプラゾール錠の単剤（目標用量：日本 12 mg/日，日本以外 15 mg/日）へ切り替えた。

錠剤安定期（Phase B, 4～12 週間）：
アリピプラゾール錠剤を日本は 12～30 mg/日，日本以外は 15～30 mg/日の範囲で用量調整して投与した。

IM デポ剤維持治療期（Phase C, 52 週間）：
錠剤安定期に 4 週間連続（隔週の来院 2 回連続）して，安定基準（表 2.7.3.1.1-2）を満たした被験者が移行した。アリピプラゾール IM デポ注射剤（初回用量 400 mg）を 4 週間に 1 回，52 週間，臀部筋肉内に投与した。忍容性が認められない場合，300 mg へ減量が可能であり，IM デポ維持治療期間中は，300 mg 又は 400 mg の用量範囲で，アリピプラゾール IM デポ注射剤の増量及び減量が適宜許容された。IM デポ維持治療期開始後 2 週間は，必要な血漿中アリピプラゾール濃度を維持するため，アリピプラゾール錠剤 10～20 mg/日（日本 6～18 mg/日）を投与した。維持治療期間中に精神症状の安定/維持の基準（表 2.7.3.1.1-1）を満たさない被験者には，医師判断に基づいて救済療法を行った。
なお，IM デポ維持治療期（Phase C）では，安定基準（表 2.7.3.1.1-2）を満たしていない被験者に対して，リチウム又はバルプロ酸による救済治療を行うことが許容された。

図 2.7.3.1.1-2　　試験デザインの概要（31-08-252）

[a]：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂（日本用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂）の治験計画書で，31-08-250 試験からの継続例は 52 週間から 28 週間に短縮された（新規例は除く）。最終投与は 24 週。24 週を超えた被験者は，治験責任医師の裁量に基づき，次回の予定来院日を最終投与にするか，又は中止時来院とした。

＜資料番号 5.3.5.2-01：Figure 9.1-1 より作成＞

2.7.3.1.1.3　安定基準

二重盲検試験（31-08-250）及び長期投与試験（31-08-252）における安定基準を表 2.7.3.1.1-2 に示した。二重盲検試験（31-08-250）及び長期投与試験（31-08-252）における錠剤安定期及び IM デポ剤安定期での「症状の安定」の定義は，表 2.7.3.1.1-2 に示す安定基準をすべて満たすこととし

た。この安定基準には双極 I 型障害の顕著な症状に対処したり，評価したりするために使用される評価尺度が含まれており，本治験で用いた安定基準は，双極 I 型障害の長期治療を目的とする他の非定型抗精神病薬の評価で用いられた基準と同様である[1,2,3]。また，この被験者集団で希死念慮が懸念されるため，C-SSRS を安定基準の一部として導入した。さらに，MADRS の項目番号 10 は，安全性目的で希死念慮を評価するためではなく，気分エピソードの安定と再発の評価基準と併せて希死念慮を判定するために用いられた。

表 2.7.3.1.1-2　　安定基準

二重盲検試験（31-08-250）： Phase B で，以下の基準を 2 週間（隔週来院 1 回）すべて満たした場合，Phase C へ移行した。 Phase C で，以下の基準を 8 週連続（隔週来院 4 回）すべて満たした場合，Phase D へ移行した。 長期投与試験（31-08-252）： Phase B で，以下の基準を 4 週連続（隔週来院 2 回）すべて満たした場合，Phase C へ移行した。 救済治療は，以下の基準を満たしていない被験者に対して Phase C のみで許容された。	
1	外来患者であること
2	YMRS 合計スコア≤ 12
3	MADRS 合計スコア ≤ 12
4	切迫する希死念慮がない（以下のいずれの定義にも該当しない） MADRS の項目番号 10 のスコアが 4 以上 C-SSRS の質問 4 又は 5 への答えが「はい」である

2.7.3.1.2　　有効性の評価項目

2.7.3.1.2.1　二重盲検試験（31-08-250）

第Ⅲ相試験である二重盲検試験（31-08-250）の主要評価項目は，二重盲検期での無作為化から何らかの気分エピソードの再発（表 2.7.3.1.2-1 に示す再発基準のいずれかに合致した場合に「再発」と定義した）までの時間（以下，何らかの気分エピソードの再発までの時間）とした。

「何らかの気分エピソードの再発までの時間」は，双極性 I 型障害の長期治療に用いられる他の非定型抗精神病薬の評価でこれまで使用されているものである [1,3]。主要評価項目である表 2.7.3.1.2-1 の気分エピソードの再発基準に合致した被験者は試験を中止した。これらの基準は，実際の臨床現場で現れる可能性が最も高いすべての気分エピソードの再発を厳密に特定できるように計画された。

表 2.7.3.1.2-1　　再発基準［二重盲検試験（31-08-250）］

Phase D にて，以下のいずれかに合致する場合，気分エピソードが再発したとみなす。	
1	何らかの気分エピソードによる入院
2	YMRS 合計スコア ≥15
3	MADRS 合計スコア ≥15
4	CGI-BP-S スコア＞4 （総合スコア）
5	原疾患悪化（双極 I 型障害）の重篤な有害事象
6	効果不十分又は原疾患悪化の有害事象による中止
7	原疾患悪化のために気分安定薬，抗うつ剤療法，抗精神病薬の追加を必要とする場合，及び/又は潜在的な気分障害の症状治療のためにベンゾジアゼピンの許容量を超えて増量する必要がある
8	以下の切迫する希死念慮の定義のいずれかに該当する。 MADRS の第 10 項目のスコアが 4 以上 C-SSRS の第 4 又は第 5 の質問への答えが「はい」である

主要副次評価項目は，二重盲検期（Phase D）での以下の項目とし，アリピプラゾール IM デポ群とプラセボ群間で比較した。

- 何らかの気分エピソードの再発基準に合致した被験者（再発例）の割合

副次評価項目は，二重盲検期（Phase D）での以下の項目とし，アリピプラゾール IM デポ群とプラセボ群間で比較した。

- 治験中止/終了時までの CGI-BP-S（躁病）スコア平均変化量
- 何らかの気分エピソードによる入院によって定義される再発までの時間

その他の有効性評価項目は，二重盲検期（Phase D）での以下の項目である。

- 以下の評価尺度における治験中止/終了時までの平均変化量
  - YMRS 合計スコア
  - MADRS 合計スコア
  - CGI-BP-S（総合，うつ病）スコア
- 治験中止/終了時の CGI-BP change（総合，躁病，うつ病）スコア
- あらゆる原因による中止までの時間
- 躁病，うつ病，混合[a]気分エピソードの再発までの時間
- 躁病，うつ病，混合 [a] 気分エピソードの再発基準に合致した被験者の割合
- 寛解の定義に合致した被験者（寛解例）の割合（規定の各来院日に YMRS 合計スコア及び MADRS 合計スコアがいずれも 12 点以下の被験者は，その特定の来院について寛解とみなされる）
- 回復の定義を満たした被験者（回復例）の割合（8 週間連続で寛解の定義に合致し続けた被

a：混合エピソードについては探索的項目である。

験者）

YMRS，MADRS，CGI-BP-S，CGI-BP change に関連する評価項目は，錠剤安定期（Phase B）及び IM デポ剤安定期（Phase C）でも評価した。

2.7.3.1.2.2　長期投与試験（31-08-252）

第Ⅲ相試験である長期投与試験（31-08-252）の有効性の主要評価項目は，IM デポ注射剤維持治療期（Phase C）のベースライン時に安定状態にあり，治療終了時（最終来院時）にも安定状態を維持していた被験者の割合とした。「安定」とは，表 2.7.3.1.1-2 のすべての安定基準に該当した場合と定義される。

その他の有効性評価項目は，二重盲検試験と同様の以下の項目である。

- 以下の評価尺度における治験中止/終了時までの平均変化量
  - YMRS 合計スコア
  - MADRS 合計スコア
  - CGI-BP-S（総合，躁病，うつ病）スコア
- 治験中止/終了時の CGI-BP change（総合，躁病，うつ病）スコア
- あらゆる原因による中止までの時間
- 寛解例の割合
- 回復例の割合
- Brief QoL.BD（双極性障害の生活の質簡易評価）
- FAST（認知機能簡易検査）
- PSMQ-Modified（治療薬の患者満足度に関する質問票-修正版）

YMRS，MADRS，CGI-BP-S，CGI-BP change に関連する評価項目は，錠剤安定期（Phase B）についても評価した。

2.7.3.1.3　中間解析

二重盲検試験（31-08-250）では，主要有効性評価項目と主な副次的有効性評価項目について階層手順を適用した中間解析を計画した。主要有効性評価項目である事象の発生数に基づいて中間解析を実施した。Collette の式[4]より，ハザード比 0.483 で必要なイベント数は 80 であった。主要評価項目の中間解析は必要なイベント数の 67%が発生した後に行った。

独立データモニタリング委員会（DMC）によって，安全性モニタリングの監督と中間解析が行われた。試験の目的が達成されたと中間解析によって示された場合，試験を早期に終了することができた。DMC は，事前に指定した中間解析で群間に有意差が認められなかったため，早期の試験終了を推奨しなかった。試験は最後まで継続された。

2.7.3.1.4　対象患者

国際共同試験の 2 試験では，Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition,

Text Revision（DSM-IV-TR）に基づき双極 I 型障害と診断され，精神疾患簡易構造化面接法（Mini-International Neuropsychiatric Interview：M.I.N.I.）で同診断が確認された患者を対象とした。

二重盲検試験（31-08-250）では，過去に 1 度でも躁病エピソード又は混合性エピソードを発症（いずれも入院又は薬物治療が必要な重症度の躁症状を発症）したことがあって，治験開始時にも躁病エピソードを発症しており，YMRS の合計スコアが 20 以上の被験者集団とした。なお，スクリーニング時にアリピプラゾール単剤治療を受けていた患者，登録時にアリピプラゾール又は他の抗精神病薬の投与を中断していた患者で，スクリーニング時のアリピプラゾール処方用量が 30 mg/日以下の患者は，錠剤切り替え期（Phase A）を経ずに，直接錠剤安定期（Phase B）に移行することとした。

長期投与試験（31-08-252）では，①二重盲検試験（31-08-250）に参加し，終了した被験者，②中間解析の結果, 試験中止が決定された場合に, 日本の治験実施医療機関で試験継続中の被験者，③二重盲検試験（31-08-250）には参加しなかった新規の被験者を含めることとした。新規の被験者は，二重盲検試験（31-08-250）と同様に過去に 1 度でも躁病エピソード又は混合性エピソードを発症（いずれも入院又は薬物治療が必要な重症度の躁症状を発症）したことがあって，双極 I 型障害の継続的な治療を必要とし，アリピプラゾール IM デポ剤の 52 週間の治療による効果が期待できると治験責任医師が判断した，躁病，混合性エピソードを発症している患者に加え，既に維持期にある（最も新しい気分エピソードが躁病，うつ病，混合性である）患者も含めた被験者集団とした。なお，二重盲検試験（31-08-250）から移行する被験者（上記①と②の被験者）は，これまでに受けていた治療から空白期間を経ることなく直接 IM デポ剤維持治療期（Phase C）に移行することとした。

2.7.3.1.5　診断及び有効性の評価に用いた指標

2.7.3.1.5.1　診断

双極 I 型障害は，DSM-IV-TR により診断し，精神疾患簡易構造化面接法（Mini-International Neuropsychiatric Interview：M.I.N.I.）により双極 I 型障害の基準を満たしていることを確認した。

M.I.N.I.（Sheehan et al. 1998）は，DSM-IV 及び International classification of diseases,Tenth Revision（ICD-10）の 1 軸精神疾患を診断するための簡易構造化面接法であり，多施設共同試験や疫学研究の評価尺度，及び日常診療における患者の診断基準として用いられている。短時間で施行可能な A から P までの診断モジュールで構成されており，大うつ病エピソード，気分障害，（軽）躁病エピソード，パニック障害、社会恐怖（社会不安障害），外傷後ストレス障害，薬物（非アルコール）依存と乱用，精神病性障害，神経性無食欲症，全般性不安障害などの各診断カテゴリーと一致している。

2.7.3.1.5.2　有効性の評価尺度

2.7.3 項では，YMRS，MADRS，CGI-BP-S，CGI-BP change の有効性評価尺度から得られた結果を示した。

本試験での構造化評価者トレーニング及び認定プログラムは，YMRS 及び MADRS に関する講義形式のトレーニングを実施し，認定証を発行した。CGI-BP 及び FAST，QoL BD.では，講義形

式の評価者トレーニングを実施した。評価者トレーニングと認定証の最終報告（写し）は，総括報告書（31-08-250）の付録 16.1.10 に含めた。有効性及びその他の評価項目の測定は，評価スケジュール（資料番号 5.3.5.1-01：16.1.1 Table 3.7-1～Table 3.7-4，資料番号 5.3.5.2-01：16.1.1 Table 3.6-1～Table 3.6-3）に従って行われた。

(1) Young Mania Rating Scale ヤング躁病評価尺度（YMRS）

YMRS[5]は，躁症状の重症度を評価するための臨床面接に基づく客観的な評価尺度であり，11 項目で構成される。また面接時の行動観察と併せて評価を行う。いずれの項目も 5 段階で評価するが，4 項目（易怒性，会話，思考内容，破壊的－攻撃的行為）は，重症を反映する重み付けがなされた 0～8 点の尺度で評価する。それ以外の 7 項目については，0～4 点の尺度で評価する。点数が高くなるほど躁病エピソードは重症であることを示す［YMRS（写し）：資料番号 5.3.5.1-01：16.1.1 Appendix 9 参照］。

(2) Montgomery-Asberg Depression Rating Scale（MADRS）

MADRS[6]は，抑うつ症状と無快感症（anhedonia）における個別症状の重症度評価を主要な評価としており，構造化面接ガイドを用いて実施した。評価尺度は 10 項目で構成され，各項目は 0～6 の 7 段階で評価する。点数が高くなるほどうつ症状が悪化していることを示す（MADRS の構造化面接ガイド：資料番号 5.3.5.1-01：16.1.1 Appendix 10 参照）。

(3) Clinical Global Impressions－Bipolar Version（CGI-BP）

CGI-BP スケールは双極性障害に適合させた患者の全般印象を反映している[7]。この評価尺度では，躁病，うつ病，双極性障害総合の疾病に対して，患者の疾病重症度（CGI-BP-S）及び改善度すなわちベースラインからの変化（CGI-BP change）を，7 段階で評価する。

Day 0（ベースライン）時点を除く毎回の来院時に CGI-BP change（資料番号 5.3.5.1-01：Section 9.5.1.2.3，資料番号 5.3.5.2-01：16.1.1 Section 3.6.3.3 参照）が，その Phase のベースラインにおける患者の状態に対して判定された。点数が高くなるほど患者の臨床状態が悪化していることを示す（CGI BP の写し：資料番号 5.3.5.1-01：16.1.1 Appendix 11 参照）。

2.7.3.1.5.3 その他の有効性の指標の定義

上記，2.7.3.1.5.2 項に示した有効性の評価尺度のほかに，これらの評価尺度を用いて再発例，寛解例及び回復例を定義した。

(1) 再発例

表 2.7.3.1.2-1 に示す気分エピソード再発基準のいずれかに合致した場合に「再発」と定義した。再発とみなされた場合は治験薬の投与を中止した。

(2) 寛解例

規定の各来院日に YMRS 合計スコア及び MADRS 合計スコアがいずれも 12 点以下であった被験者を，その特定の来院時点について「寛解例」と定義した。

(3) 回復例

8 週間連続で寛解の定義に合致し続けた被験者を［回復例」と定義した。

2.7.3.1.5.4 その他の評価項目

患者の社会機能と QoL に関する評価も行った。

(1) FAST（認知機能簡易検査）

FAST[8]は 24 の項目について，患者の日常生活の様子（機能）での行動の違いを観察する質問式評価である。「autonomy」，「occupational functioning」，「cognitive functioning」，「financial issue」，「interpersonal relationships」，「leisure time」の 6 項目について，0（正常），1（軽度），2（中等度），3（高度）で患者の行動評価を行う。ベースラインより点数が高くなるほど患者の臨床状態が悪化していることを示す（FAST の写し：資料番号 5.3.5.1-01：16.1.1 Appendix 12 参照）。

(2) Brief QoL. BD（双極性障害の生活の質簡易評価）

Brief QoL. BD[9]は，双極性障害患者の QoL を評価するため，12 の質問項目から構成される。以下の項目について，患者の QoL を評価した。

- 身体，睡眠，気分，認知，余暇，社会性，精神性，資金管理，家庭，自尊心，独立心，個性

ベースラインより点数が高いほど全体的な QoL の改善を示す（Brief QoL. BD の写し：資料番号 5.3.5.1-01：16.1.1 Appendix 20 参照）。

(3) PSMQ-Modified［治療薬の患者満足度に関する質問票－修正版，長期投与試験（31-08-252）のみ］

PSMQ-Modified[10]は，たいへん満足，かなり満足，まあまあ満足，少し不満，かなり不満，非常に不満の 6 段階で治療薬に対する満足度を評価するための質問票である。副作用の頻度に対する被験者の意見も同様の方法で評価される。現在受けている治療と以前受けていた双極 I 型障害の治療の副作用を比較し，全く副作用がない，副作用が極めて少ない，副作用が比較的少ない，以前の薬と同じくらい，副作用が比較的多い，副作用が極めて多い，の選択肢を使用して答えるように被験者に尋ねる。本治験における満足度と副作用の比較は，すべて以前（すなわち，新規被験者の場合は長期投与試験（31-08-252）に参加する前，二重盲検試験（31-08-250）から継続して参加した被験者の場合は 250 試験に参加する前）の双極 I 型障害に対する治験前の治療に関連して実行される。被験者の背景情報と既往歴の情報を繰り返し収集しなくて済むように，試験では Kalali[10] による修正版が用いられた。

2.7.3.1.6 有効性の統計解析

2.7.3.1.6.1 解析方法

(1) 二重盲検試験（31-08-250）

サンプルサイズと無作為化：

本治験はサンプルサイズ及び各被験者の二重盲検期（Phase D）の 52 週までの観察期間が固定されている。プラセボの投与を受けた被験者の 55%以上が再発し，IM デポ注射剤の投与を受けた被験者の 30%以下が再発すると仮定した場合，被験者 178 例を均等（1:1）に無作為割付けすれば，各群における再発被験者の割合について 25%の群間差を検出する検出力は 90%である。脱落率を 25%と仮定した場合，238 名の被験者を無作為割付けすれば，Fisher の直接確率（α 値 0.049）を用いて群間差を検出する検出力は 90%以上である。Bonferroni の方法を用い，必要なイベントのおよそ 67%が生じたとき，1 回の中間解析を有意水準 0.001 で行い，すべての無作為化された被験者が揃ったとき，最終解析を有意水準 0.049 で行った。

解析対象集団：

- 主な解析対象集団は，二重盲検期（Phase D）について定義される。
- プラセボ対照期の無作為化された集団は，プラセボ対照二重盲検期で無作為化されたすべての被験者の集団である。
- プラセボ対照期の有効性解析対象集団は，二重盲検期（Phase D）の治験薬を 1 回以上投与され，プラセボ対照二重盲検期で 1 つ以上のベースライン後の有効性評価を受けたすべての無作為化された被験者の集団である（修正 ITT 解析対象集団）。

統計手法：

一般に，有効性評価項目について，アリピプラゾール錠剤安定期（Phase B），IM デポ剤安定期（Phase C），二重盲検期（Phase D）のそれぞれに対して，記述統計量を用いて要約した。

主要評価項目の二重盲検期（Phase D）での気分エピソードの再発までの時間について，log-rank 検定を行い，Kaplan-Meier 曲線を描いた。さらに，投与群を要因とした Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比の 95%信頼区間を求めた。感度分析について，worst-case 解析，Kaplan-Meier 多重代入法，多重代入法を用いた worst-comparison 解析を再発イベントがない脱落例についてデータを代入して行った。地域を層とした log-rank 検定と，投与群と地域を要因とした Cox 比例ハザードモデルについての解析も行った。

主な副次的有効性評価項目について，気分エピソードの再発基準を満たす被験者の割合を地域で調整した Cochran-Mantel-Haenszel genenal association 検定を行った。さらに，連続修正付きの Wald 信頼限界を用いて再発率の 95%信頼区間を求めた。Fisher の直接確率も求めた。

有意差の宣言は，指定した有意水準で主要評価項目について有意差が認められたときのみとする階層手順を適用した。

二重盲検期（Phase D）の副次評価項目，その他の有効性評価項目，その他の項目のベースラインからの変化量について，投与群と地域を要因とし，ベースラインを共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。CGI-BP-S（躁病，うつ病，総合）スコア，YMRS 合計スコア，MADRS 合計スコア，FAST スコア，Brief QoL.BD 合計スコアについて，このモデルを用いて解析した。さらに，二重盲検期（Phase D）の CGI-BP-S（躁病）スコア，YMRS 合計スコア，MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について，混合モデル反復測定（MMRM）アプローチを用いて解析した。二重盲検期（Phase D）の CGI-BP 改善度（躁病，うつ病，総合）について，地域で調整した Cochran-Mantel-Haenszel row mean score 検定を用いて解析した。二重盲検期（Phase D）の気分エピソードによる入院で定義される再発までの時間，躁病，混合，うつ病，躁病/混合気分

エピソードの再発までの時間，あらゆる原因の中止までの時間について，主要評価項目と同様に解析した。二重盲検期（Phase D）の躁病，混合，うつ病，躁病/混合気分エピソードの基準を満たす被験者の割合，寛解，回復の基準を満たす被験者の割合について，主な副次的有効性評価項目と同様に解析した。

(2) 長期投与試験（31-08-252）

すべての有効性評価項目について記述統計量を用いた。イベントまでの期間については，Kaplan-Meier 曲線を描いた。統計解析による推定は行わなかった。

2.7.3.1.6.2 二重盲検期（31-08-250）のサブグループ解析

二重盲検期（Phase D）について，地域（北米，ヨーロッパ，日本，他のアジア），性別，人種（Caucasian，非 Caucasian），民族（Hispanic または Latino，非 Hispanic かつ非 Latino），年齢（プラセボ対照二重盲検期のベースラインの年齢<45，≥45），BMI［二重盲検期（Phase D）のベースラインの BMI≤28，>28）ごとに，下記の評価項目のサブグループ解析を行った。

- 主要評価項目（気分エピソードの再発までの時間）
- 主な副次的評価項目（気分エピソードの再発基準を満たす被験者の割合）
- 副次的評価項目
  - CGI-BP-S（躁病）スコアのベースラインからの変化量
  - 気分エピソードによる入院によって定義される再発までの時間

2.7.3.1.6.3 中間解析（31-08-250）

二重盲検試験（31-08-250）について，統計解析計画書（資料番号 5.3.5.1-01：Section16.1.9）に規定したとおり，主要評価項目と主な副次的有効性評価項目について中間解析を行い，階層手順を適用した。中間解析の時期は，主要評価項目による event driven であり，本試験では Collette の式より，ハザード比 0.483 で必要なイベント数は 80 であった。主要評価項目の中間解析は必要なイベント数の 67%が発生した後に行った。中間解析の有意水準を，0.001 と計画した。試験全体の Type I エラーを 0.05 にするため，Bonferroni の方法に従って，最終解析の有意水準の割り当てを，0.049 とした。

主要評価項目の中間解析で，有意水準 0.001 で有意差が認められた場合，主な副次的有効性評価項目の中間解析は有意水準 0.001 で行うこととした。

中間解析計画書に，中間解析に関わる開示，データフロー，他の実施手順の詳細を文書化し，統計解析計画書（資料番号 5.3.5.1-01：Section 16.1.9）に記載した。

中間解析で試験の終了の可能性を増やすために，中間解析の時期を，盲検下データのレビューの後，計画された 54 イベントからおよそ 64 イベントに変えた。Bonferroni の方法を用いて，α 消費について中間解析において 0.001 と最終解析において 0.049 に変更はなかったので，全体の Type I エラーのコントロールに影響はなかった。64 番目に再発した被験者の中止日までのデータを中間解析に用いた。

試験の目的が達成されたと中間解析によって示された場合，試験を早期に終了することができた。しかしながら，DMC は，中間解析で群間に有意差が認められたかったため，早期の試験終了を推奨しなかった。試験は最後まで継続された。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

双極性 I 型障害患者に対する有効性及び安全性を評価するために実施した 2 試験について，臨床的有効性及び安全性試験の要約を表 2.7.3.2-1 に示す。また，各試験の有効性成績の概要を以下に示す。

表 2.7.3.2-1　　臨床的有効性及び安全性試験の要約（国際共同/評価資料）

試験番号 実施国 フェーズ	治験期間 被験者数 目標/投与	主な目的 投与期間	デザイン	用法用量 投与経路	対象疾患 被験者数 登録/完了 (IM デポ群，プラセボ群)	性別（男性の割合%） 平均年齢 （歳）	主要評価項目/有効性評価項目
31-08-250 国際共同 (カナダ，日本，韓国，ポーランド，ルーマニア，台湾，米国) 第Ⅲ相 103 施設	2012.8.[redacted] - 2016.4.[redacted] 無作為化： 238/266	IM デポ注射剤で 8 週間以上，気分症状の安定が維持された双極 I 型障害患者に対するプラセボと比較した有効性，安全性，忍容性 Phase A：4～6 週間 Phase B：2～8 週間 Phase C：12～28 週間 Phase D：52 週間	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 2 群並行群間 ［スクリーニング及びその後の 4 つの治療期（Phase A～D）から構成される］	Phase A, B： アリピプラゾール錠剤 15-30 mg/日（目標用量） Phase C： IM デポ注射剤 400 mg 又は 300 mg を 4 週間ごと投与。開始後 2 週間はアリピプラゾール錠剤 10 mg 又は 15 mg/日と一緒に投与 Phase D： IM デポ注射剤 400 mg 又は 300 mg，又はプラセボを 4 週間ごとに投与	双極 I 型障害 合計 731 例登録 Phase A：466/ - Phase B：632/ - Phase C：425/ - Phase D：266/102（133/133） うち日本人は Phase A：23/ - Phase B：32/ - Phase C：28/ - Phase D：19/10（9/10）	Phase A： 42.5%, 41.9 歳 Phase B： 40.3%, 40.7 歳 Phase C： 39.8%, 40.3 歳 Phase D： 42.5%, 40.6 歳	二重盲検期での無作為化から何らかの気分エピソードの再発までの時間
31-08-252 国際共同 (カナダ，日本,韓国，ポーランド，ルーマニア，台湾，米国，マレーシア，フランス，ハンガリー) 第Ⅲ相 145 施設	2012.11.[redacted] - 2016.11.[redacted] 1000/748（新規 663 例，継続 85 例）	IM デポ注射剤の維持療法としての全体的な有効性，安全性，忍容性 Phase A：4～6 週間 Phase B：4～12 週間 Phase C：52 週間	非盲検 単群 ［スクリーニング及びその後の 3 つの治療期（Phase A～C）から構成される］	Phase A： アリピプラゾール錠剤：日本 12 mg/日，日本以外 15 mg/日 Phase B： アリピプラゾール錠剤：日本 12～30 mg/日，日本以外 15～30 mg/日 Phase C： IM デポ注射剤 400 mg 又は 300 mg を 4 週間ごとに投与。開始後 2 週間はアリピプラゾール錠剤 10～15 mg/日（日本 6～12 mg）と一緒に投与	双極 I 型障害 Phase A：501/ - Phase B：555/ - Phase C：464/291 うち日本人は Phase A：39/ - Phase B：72/ - Phase C：75/58	Phase A： 38.1%, 41.3 歳 Phase B： 40.2%, 41.0 歳 Phase C： 42.2%, 41.1 歳	ベースライン時に安定状態にあり，治験終了時にも安定状態が維持されていた被験者の割合

二重盲検試験（31-08-250）：Phase A：錠剤切り替え期，Phase B：錠剤安定期，Phase C：IM デポ剤安定期，Phase D：二重盲検期
長期投与試験（31-08-252）：Phase A：錠剤切り替え期，Phase B：錠剤安定期，Phase C：IM デポ剤維持治療期

2.7.3.2.1　　二重盲検試験（31-08-250）

二重盲検試験（31-08-250）は，アリピプラゾール IM デポ注射剤で 8 週間以上安定状態を維持した双極 I 型障害患者に対して，さらに 52 週間 IM デポ注射剤を 4 週間に 1 回投与したときの何らかの気分エピソードの再発までの時間（主要目的）を評価する，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験である。スクリーニング期及び 4 つの投与期から構成される。

登録例 731 例のうち 466 例が錠剤切り替え期（Phase A），632 例が錠剤安定期（Phase B）（直接 Phase B に登録された 265 例を含む），425 例が IM デポ剤安定期（Phase C），266 例が二重盲検期（Phase D）に移行し，IM デポ群 133 例，プラセボ群 133 例に割付けられた。有効性解析対象例は IM デポ群 132 例，プラセボ群 133 例であった（表 2.7.3.3.1-1）。

2.7.3.2.1.1　有効性の結果

(1)　あらゆる気分エピソードの再発までの時間（主要評価項目）

主要評価項目である何らかの気分エピソードの再発までの時間は，プラセボ群と比較して IM デポ群で有意に長かった（Log-rank 検定，$p < 0.0001$）（図 2.7.3.2.1-1）。アリピプラゾール IM デポ投与は，何らかの気分エピソードの再発のリスクをプラセボ投与と比較すると 1 年に渡り 1/2 程度に有意に低下させていた（ハザード比 0.451，95%信頼区間 : 0.299－0.678）（表 2.7.3.2.1-1）。

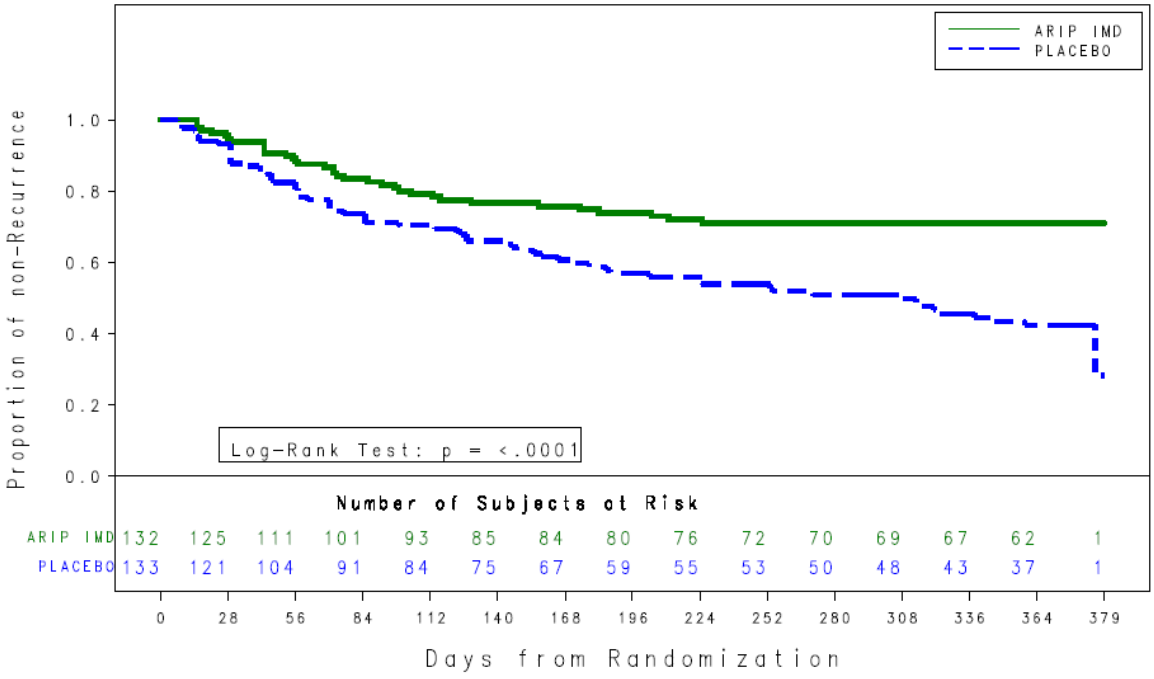


図 2.7.3.2.1-1　　何らかの気分エピソードの再発までの時間のカプラン・マイヤー曲線［二重盲検試験（31-08-250）：二重盲検期（Phase D）］

＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 11.4.1.1.1-1 より作成＞

表 2.7.3.2.1-1　何らかの気分エピソードの再発までの時間の解析結果［二重盲検試験（31-08-250）：二重盲検期（Phase D）］

投与群	投与例数 例数	再発例数 例数	再発率 (%)	再発までの時間 中央値(日数)	ハザード比[a]	95% 信頼区間	p値[b]
IMデポ群	132	35	26.5	NE	0.451[c]	(0.299, 0.678)	<.0001
プラセボ群	133	68	51.1	308	2.220[d]	(1.475, 3.340)	

NE = 算出不可

[a]：ハザード比は，投与群を要因とする Cox 比例ハザードモデルから算出した。

[b]：p 値は，log-rank 検定から算出した。

[c]：ハザード比が 1 を下回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

[d]：ハザード比が 1 を上回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.1.1-1 より作成＞

(2)　副次評価項目

主な副次評価項目である何らかの気分エピソードの再発率は，IM デポ群 26.5%，プラセボ群 51.1%であり，IM デポ群はプラセボ群に比べて有意に低かった（CMH 検定，$p < 0.0001$）。また，個々の再発基準に合致した被験者の割合についても，いずれも IM デポ群はプラセボ群に比べて低かった（表 2.7.3.2.1-2）。

52 週後（MMRM）の CGI-BP-S（躁病）スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群と IM デポ群で有意な差が認められた（$p = 0.0011$，表 2.7.3.2.1-3）。IM デポ剤安定期（Phase C）で安定化した躁症状は，二重盲検期（Phase D）の期間中も IM デポ群ではプラセボ群に比べて，有意に安定が維持されていた（表 2.7.3.6-1）。

気分エピソードによる入院によって定義される再発までの時間については，IM デポ群で有意に長かった（Log-rank 検定，$p = 0.0002$）。入院による中止率は IM デポ群 2.27%（3/132 例），プラセボ群 13.53%（18/133 例）であった。アリピプラゾール IM デポ投与は，入院によって定義される再発のリスクをプラセボ投与と比較すると 1 年に渡り 85%以上有意に低下させていた（ハザード比 0.137，95%信頼区間：0.040－0.465）（図 2.7.3.2.1-2，表 2.7.3.2.1-4）。

表 2.7.3.2.1-2　何らかの気分エピソードの再発基準に合致した被験者の割合［二重盲検試験（31-08-250）：二重盲検期（Phase D）］

再発基準	IMデポ群 対象例数	IMデポ群 例数 (%)	プラセボ群 対象例数	プラセボ群 例数 (%)	プラセボ群に対する差	95% 信頼区間	p値[a]	p値[b]
いずれかの基準に合致	132	35(26.52)	133	68(51.13)	-24.61	(-36.72,-12.51)	<.0001	<.0001
入院	132	3 (2.27)	133	18(13.53)				
いずれかに合致	132	31(23.48)	133	59(44.36)				
YMRS合計スコア ≥ 15	132	10 (7.58)	133	39(29.32)				
MADRS合計スコア ≥ 15	132	23(17.42)	133	27(20.30)				
CGI-BP-Sスコア > 4	132	7 (5.30)	133	16(12.03)				
原疾患悪化の重篤な有害事象	132	4 (3.03)	133	18(13.53)				
効果不十分又は原疾患悪化の有害事象	132	22(16.67)	133	45(33.83)				
薬剤/療法追加を必要とする原疾患悪化[c]	132	18(13.64)	133	45(33.83)				
切迫する希死念慮[d]	132	1 (0.76)	133	2 (1.50)				

[a]：p 値は，地域による層別化 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

[b]：p 値は，Fisher's exact 検定を用いて解析した。

[c]：原疾患悪化による気分安定薬，抗うつ薬，抗精神病薬，又はベンゾジアゼピンの許容量を超えて使用された。

[d]：MADRS 項目 10 のスコアが 4 以上又は C-SSRS の自殺念慮のセクションが 4 又は 5 に“yes”と評価された。

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.2.1-1 より作成＞

表 2.7.3.2.1-3　52 週後のベースラインからの CGI-BP-S（躁病）スコア平均変化量［二重盲検試験（31-08-250）：二重盲検期（Phase D）］

評価項目		IMデポ群 例数	IMデポ群 値	プラセボ群 例数	プラセボ群 値	プラセボ群に対する差 95% CI	プラセボ群に対する差 p値
CGI-BP-S（躁病）スコア (MMRM)[a]	ベースライン 平均値（SD）	131	1.36 (0.076)	133	1.30 (0.076)	—	—
	52週後 ［最小二乗平均値(SE)］	64	−0.16 (0.058)	39	0.27 (0.126)	−0.43 (−0.69, −0.17)	0.0011
(LOCF)[b]	52週後 ［最小二乗平均値(SE)］	131	0.19 (0.119)	133	0.79 (0.119)	−0.59 (−0.84, −0.35)	<0.0001

[a]：投与群，地域，時期，投与群と時期の交互作用を固定効果とし，ベースラインと時期の交互作用を共変量とした混合モデルにおけるアリピプラゾール IM デポ群とプラセボ群の差から算出した。被験者内は Heterogeneous Compound Symmetry 共分散構造を用いた。

[b]：ベースラインは，投与群と地域を要因とした分散分析モデルから算出し，ベースラインからの変化量は，投与群と地域を要因とし，ベースラインを共変量とした共分散分析モデルから算出した。

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.2.1.1.2, CT-5.2.1.2.3 より作成＞

表 2.7.3.2.1-4　　気分エピソードによる入院によって定義される再発までの時間の解析結果［二重盲検期（Phase D）］

投与群	投与例数	再発例数	再発率 (%)	再発までの時間 中央値(日数)	ハザード比[a]	95% 信頼区間	p値[b]
IMデポ群	132	3	2.3	NE	0.137[c]	(0.040, 0.465)	0.0002
プラセボ群	133	18	13.5	NE	7.313[d]	(2.151, 24.865)	

NE =算出不可

[a]：ハザード比は，投与群を要因とする Cox 比例ハザードモデルから算出した。

[b]：p 値は，log-rank 検定から算出した。

[c]：ハザード比が 1 を下回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

[d]：ハザード比が 1 を上回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.3.2-1 より作成＞

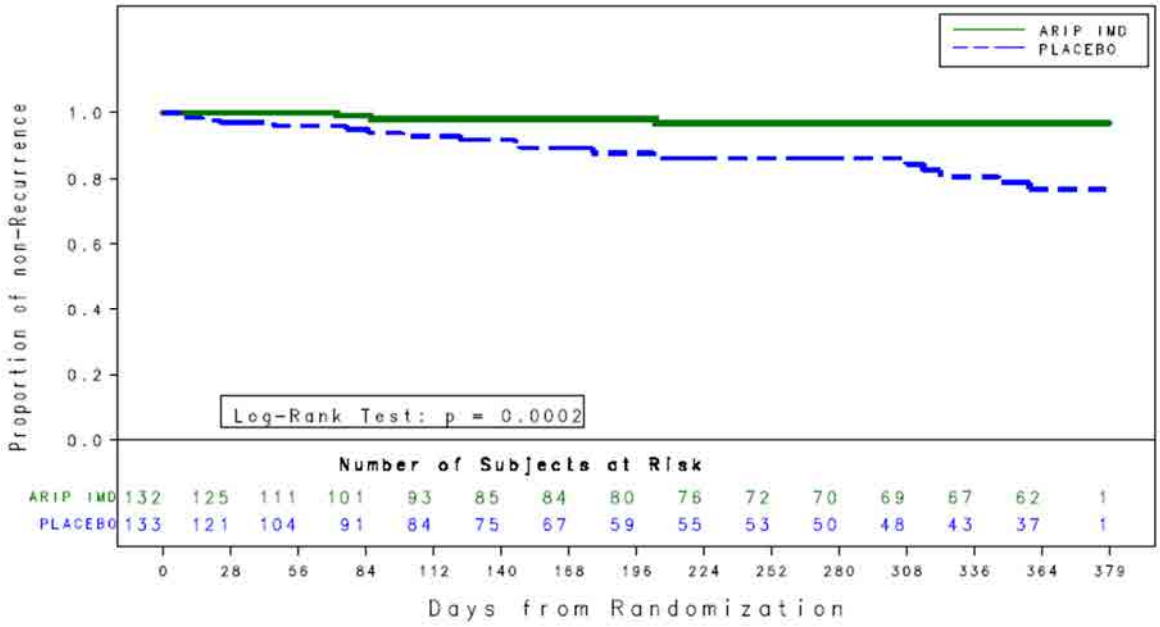


図 2.7.3.2.1-2　　気分エピソードによる入院によって定義される再発までの時間のカプラン・マイヤー曲線［二重盲検試験（31-08-250）：二重盲検期（Phase D）］

＜資料番号 5.3.5.1-01：CF-1.2.1＞

(3)　その他の有効性評価項目

- YMRS，MADRS，CGI-BP-S（総合，うつ病），CGI-BP change（総合，躁病，うつ病）
- あらゆる原因による中止までの時間
- 躁病，うつ病，混合[b]エピソードの再発までの時間
- 躁病，うつ病，混合[b]エピソードの再発率
- 寛解例の割合

[b]：混合エピソードについては探索的項目である。

- 回復例の割合

上記に示した大半の有効性評価項目の結果は，主要評価項目及び副次評価項目で認められた結果と一致していた。躁病及び混合エピソードに関連するその他の有効性評価項目の解析結果は，IM デポ群で有意な治療効果が認められた。うつ病に関連するその他の有効性評価項目の解析結果は，投与群間で同様の結果であった。その他の有効性評価項目の結果の詳細は 2.7.3.3.2 項に示した。

(4) 有効性の結論

1 ヵ月ごとのアリピプラゾール IM デポ剤 400 mg（忍容性に応じて 300 mg に調整可能）投与は双極 I 型障害の維持療法に対して，主要評価項目（何らかの気分エピソードの再発までの時間）及び他の大半の評価項目で一貫してプラセボに対する優越性が検証され，有効性が認められた。

2.7.3.2.2 長期投与試験（31-08-252）

長期投与試験（31-08-252）は，二重盲検試験（31-08-250）から移行する双極 I 型障害患者（継続例）及び新たに本試験に参加してアリピプラゾール錠剤で 4 週間以上安定状態を維持した双極 I 型障害患者（新規例）に対して，さらに IM デポ注射剤を 4 週間に 1 回 52 週間投与したときの，双極 I 型障害維持療法に対する IM デポ注射剤の有効性を検討した非盲検試験である。スクリーニング期及び 3 つの投与期から構成される。

登録例 663 例のうち 501 例が錠剤切り替え期（Phase A），555 例が錠剤安定期（Phase B）［直接，錠剤安定期（Phase B）に登録された 162 例を含む］，464 例が IM デポ剤維持治療期（Phase C）［二重盲検試験（31-08-250）から直接参加した 85 例を含む］に移行した。有効性解析対象例は，新規例 379 例，継続例 85 例の計 464 例であった（表 2.7.3.3.1-5）。2.7.3 項では全例（464 例）での結果を中心に記載する。

2.7.3.2.2.1 有効性の結果

(1) 主要な有効性評価項目

IM デポ剤維持治療期（Phase C）のベースライン時に安定状態にあり，治療期終了時（最終来院時）にも安定状態を維持していた被験者の割合は 88.9%（409/460 例）であった（表 2.7.3.2.2-1）。

表 2.7.3.2.2-1　　IM デポ剤維持治療期（Phase C）の安定状態を維持していた被験者の割合［長期投与試験（31-08-252）］

時期	新規例(379例)		継続例(85例)		計(464例)	
	対象例数	例数 (%)	対象例数	例数 (%)	対象例数	例数 (%)
ベースライン	379	379 (100.0)	84	84 (100.0)	463	463 (100.0)
最終来院時	376	327 (87.0)	84	82 (97.6)	460	409 (88.9)

対象例数 = 該当時期に評価された被験者数，例数 = 安定状態を維持していた被験者数
IM デポ剤維持治療期（Phase C）で，安定基準を満たさなかった場合に救済治療（リチウム又はバルプロ酸）を行った被験者を含めて算出した値である。
＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.1.1 より作成＞

(2)　その他の有効性評価項目

- YMRS，MADRS，CGI-BP-S（総合，躁病，うつ病），CGI-BP change（総合，躁病，うつ病）
- あらゆる原因による中止までの時間
- 寛解例の割合
- 回復例の割合

上記に示したその他の有効性評価項目の結果は，いずれも主要な有効性評価項目で認められた結果と同様であった。その他の有効性評価項目の結果の詳細は 2.7.3.3.2 項に示した。

(3)　有効性の結論

双極 I 型障害患者に対して，アリピプラゾール IM デポ剤 400 mg（忍容性に応じて 300 mg に調整可能）を 52 週間に渡り，4 週間ごとに 1 回投与した結果，IM デポ剤維持治療期（Phase C）の治療終了時に安定状態を維持していた被験者の割合は 88.9%であり，その他の有効性評価項目の結果からも，同様の有効性が示されており，アリピプラゾール IM デポ剤は長期に渡り有効であることが確認された。

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　選択基準，除外基準の比較

各試験での選択基準，除外基準では，いずれも DSM-Ⅳ-TR に基づき双極性 I 型障害と診断された 18 歳以上 65 歳以下の患者であり，二重盲検期（Phase D）又は維持治療期（Phase C）に移行するときの気分症状の安定の定義（表 2.7.3.1.1-2）も基準を満たす回数は異なるが，同じ基準項目であった。二重盲検試験（31-08-250）では治験開始時に躁病を有する YMRS の合計スコアが 20 点以上の被験者集団としたのに対し，長期投与試験（31-08-252）では躁病に限定した規定を設けなかったため，新規の被験者には，躁病，混合性エピソードを発症している患者に加え，既に維持期にある（最も新しい気分エピソードが躁病，うつ病，混合性である）患者も含めて対象とした。

二重盲検試験（31-08-250）及び長期投与試験（31-08-252）の選択基準，除外基準は，双極 I 型

障害の維持療法で IM デポ剤を用いて治療される可能性が最も高い患者集団を反映していた。

2.7.3.3.1.2　被験者の内訳

二重盲検試験（31-08-250）での被験者の内訳を表 2.7.3.3.1-1（登録例）及び表 2.7.3.3.1-2（無作為化例）に，中止理由の内訳を表 2.7.3.3.1-3（登録例）及び表 2.7.3.3.1-4（無作為化例）に示した。

二重盲検試験（31-08-250）の錠剤切り替え期（Phase A）に 466 例が登録され，直接錠剤安定期（Phase B）に移行した 265 例を含めると，合計 632 例が錠剤安定期（Phase B）に移行した。このうち 425 例が IM デポ剤安定期（Phase C）に移行し，266 例が二重盲検期（Phase D）に移行し，IM デポ群 133 例，プラセボ群 133 例に割付けられた。二重盲検期（Phase D）を完了した被験者の割合は，IM デポ群 48.1%（64/133 例），プラセボ群 28.6%（38/133 例）であった。

無作為割り付けされた被験者（無作為化例）で最も多かった中止理由は，何らかの気分エピソードの再発（主要評価項目）であり，その割合を有害事象の有無別でみると「何らかの気分エピソードの再発（関連する有害事象なし）」で 20.3%（54/266 例）及び「何らかの気分エピソードの再発（関連する有害事象あり）」で 18.4%（49/266 例）であった。また，中止例の割合は，IM デポ群よりもプラセボ群の方が高く，特に気分エピソードの再発による中止の割合は IM デポ群よりプラセボ群で顕著に高かった（気分エピソードの再発「関連する有害事象あり」プラセボ群 24.8%，IM デポ群 12.0%，「関連する有害事象なし」プラセボ群 26.3%，IM デポ群 14.3%）。

表 2.7.3.3.1-1　被験者の内訳（登録例）［二重盲検試験（31-08-250）］

	錠剤切り替え期 (Phase A)	錠剤安定期 (Phase B)	IMデポ剤安定期 (Phase C)	二重盲検期 (Phase D)	計
被験者の内訳	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
登録例	466 (100.0)	632 (100.0)	425 (100.0)	266 (100.0)	731 (100.0)
中止例	99 (21.2)	207 (32.8)	159 (37.4)	164 (61.7)	629 (86.0)
完了例[a]	NA	NA	NA	102 (38.3)	102 (14.0)
次の投与期へ移行	367 (78.8)	425 (67.2)	266 (62.6)	NA	NA
有効性解析対象[b]	NA	588 (93.0)	425 (100.0)	265 (99.6)	NA

NA = 該当なし

[a]：52 週の二重盲検期（Phase D）を完了した被験者数

[b]：1 回以上有効性評価項目のデータが得られた被験者を対象とした。

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 10.1.2-1 より作成＞

表 2.7.3.3.1-2　被験者の内訳（無作為化例）［二重盲検試験（31-08-250）］

／投与群	IMデポ群	プラセボ群	計
	例数 (%)[a]	例数 (%)[a]	例数 (%)[a]
無作為割付例	133 (100.0)	133 (100.0)	266 (100.0)
完了例[b]	64 (48.1)	38 (28.6)	102 (38.3)
有効性解析対象集団[c]	132 (99.2)	133 (100.0)	265 (99.6)

[a]：二重盲検期（Phase D）に無作為割付けされた被験者の%

[b]：52 週間の二重盲検期（Phase D）を完了した被験者数

[c]：二重盲検期（Phase D）に 1 回以上有効性評価項目のデータが得られた被験者を対象とした。

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 10.1.4-1 より作成＞

表 2.7.3.3.1-3　　中止理由の内訳（登録例）［二重盲検試験（31-08-250）］

被験者の内訳	錠剤切り替え期（Phase A）(466例) 例数 (%)[a]	錠剤安定期（Phase B）(632例) 例数 (%)[a]	IMデポ剤安定期（Phase C）(425例) 例数 (%)[a]	二重盲検期（Phase D）(266例) 例数 (%)[a]	計 (731例) 例数 (%)[a]
登録例	466 (100.0)	632 (100.0)	425 (100.0)	266 (100.0)	731 (100.0)
中止例	99 (21.2)	207 (32.8)	159 (37.4)	164 (61.7)	629 (86.0)
追跡不可能	16 (3.4)	44 (7.0)	21 (4.9)	13 (4.9)	94 (12.9)
有害事象[b]	33 (7.1)	63 (10.0)	37 (8.7)	NA	133 (18.2)
治験依頼者による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (1.5)	5 (0.7)
中止基準に抵触	10 (2.1)	41 (6.5)	26 (6.1)	11 (4.1)	88 (12.0)
治験責任医師等による中止	3 (0.6)	2 (0.3)	6 (1.4)	0 (0.0)	11 (1.5)
被験者による同意撤回	32 (6.9)	45 (7.1)	56 (13.2)	23 (8.6)	156 (21.3)
治験実施計画書からの逸脱	3 (0.6)	0 (0.0)	5 (1.2)	2 (0.8)	10 (1.4)
効果不十分	2 (0.4)	12 (1.9)	7 (1.6)	NA	21 (2.9)
有害事象（関連する気分エピソードの再発なし）[c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.0)	8 (1.1)
気分エピソードの再発（関連する有害事象あり）[c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	49 (18.4)	49 (6.7)
気分エピソードの再発（関連する有害事象なし）[c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	54 (20.3)	54 (7.4)

[a]：%は当該投与期又は投与群の対象例数に基づく

[b]：錠剤切り替え期（Phase A），錠剤安定期（Phase B），IM デポ剤安定期（Phase C）

[c]：二重盲検期（Phase D）

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 10.1.2-2 より作成＞

表 2.7.3.3.1-4　　中止理由の内訳（無作為化例）［二重盲検試験（31-08-250）］

被験者の内訳	二重盲検期（Phase D） IMデポ群 (133例) 例数 (%)[a]	プラセボ群 (133例) 例数 (%)[a]	計 (266例) 例数 (%)[a]
登録例	133 (100.0)	133 (100.0)	266 (100.0)
中止例	69 (51.9)	95 (71.4)	164 (61.7)
追跡不可能	8 (6.0)	5 (3.8)	13 (4.9)
治験依頼者による中止	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (1.5)
中止基準に抵触	4 (3.0)	7 (5.3)	11 (4.1)
被験者による同意撤回	13 (9.8)	10 (7.5)	23 (8.6)
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
有害事象（関連する気分エピソードの再発なし）	7 (5.3)	1 (0.8)	8 (3.0)
気分エピソードの再発（関連する有害事象あり）	16 (12.0)	33 (24.8)	49 (18.4)
気分エピソードの再発（関連する有害事象なし）	19 (14.3)	35 (26.3)	54 (20.3)

[a]：%は当該投与期又は投与群の対象例数に基づく

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 10.1.4-2 より作成＞

長期投与試験（31-08-252）での被験者の内訳を表 2.7.3.3.1-5 に，中止理由の内訳を表 2.7.3.3.1-6 に示した。

長期投与試験（31-08-252）の錠剤安定期（Phase B）に 555 例が移行し，このうち 379 例及び二重盲検試験（31-08-250）から当該試験に直接参加した 85 例を含めると，合計 464 例が IM デポ注

射剤維持治療期（Phase C）にてアリピプラゾール IM デポ注射剤を投与された。IM デポ注射剤維持治療期（Phase C）を 9 した被験者の割合は，新規例 58.8%（223/379 例），継続例 80.0%（68/85 例）であった。IM デポ注射剤投与例で最も多かった中止理由は，同意撤回 11.4%（53/464 例）で，次いで有害事象の発現 10.3%（48/464 例）であった。

表 2.7.3.3.1-5　被験者の内訳（登録例）［長期投与試験（31-08-252）：IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

		錠剤切り替え期（Phase A）	錠剤安定期（Phase B）	IM デポ剤維持治療期（Phase C）	計
	被験者の内訳	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
新規例	登録例	501 (100.0)	555 (100.0)	379 (100.0)	663 (100.0)
	完了例[a]	N/A	N/A	223 (58.8)	223 (33.6)
	中止例	108 (21.6)	176 (31.7)	156 (41.2)	440 (66.4)
	次の投与期へ移行	393 (78.4)	379 (68.3)	N/A	N/A
	有効性解析対象[b]	N/A	531 (95.7)	379 (100.0)	N/A
継続例	登録例			85 (100.0)	85 (100.0)
	完了例[a]			68 (80.0)	68 (80.0)
	中止例			17 (20.0)	17 (20.0)
	次の投与期へ移行			N/A	N/A
	有効性解析対象[b]			85 (100.0)	N/A

%は当該投与期の対象例数に基づく，N/A = 該当なし

[a]：52 週の IM デポ剤維持治療期（Phase C）を完了した被験者数（継続例 28 週の完了例を含む）

[b]：当該投与期に 1 回以上有効性評価項目のデータが得られた被験者を対象とした。

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 10.1-1 より作成＞

表 2.7.3.3.1-6　中止理由の内訳（登録例）［長期投与試験（31-08-252）：IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

	IM デポ剤維持治療期（Phase C）		
	新規例 (379例)	継続例 (85例)	計 (464例)
被験者の内訳	例数 (%)[a]	例数 (%)[a]	例数 (%)[a]
登録例	379 (100.0)	85 (100.0)	464 (100.0)
完了例	223 (58.8)	68 (80.0)	291 (62.7)
中止例	156 (41.2)	17 (20.0)	173 (37.3)
追跡不可能	28 (7.4)	1 (1.2)	29 (6.3)
有害事象	45 (11.9)	3 (3.5)	48 (10.3)
中止基準に抵触	28 (7.4)	5 (5.9)	33 (7.1)
治験責任医師等による中止	1 (0.3)	1 (1.2)	2 (0.4)
被験者による同意撤回	47 (12.4)	6 (7.1)	53 (11.4)
治験実施計画書からの逸脱	4 (1.1)	1 (1.2)	5 (1.1)
効果不十分	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)

[a]：%は IM デポ剤維持治療期（Phase C）の対象例数に基づく

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-2.2 より作成＞

2.7.3.3.1.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

二重盲検試験（31-08-250）の無作為化例での人口統計学的及び他の基準値の特性を，表 2.7.3.3.1-7 に，ベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.3.1-8 に示した。

二重盲検試験（31-08-250）の無作為化例（266 例）では，女性（57.5%），白人（54.1%），ヒスパニック系又はラテン系以外（92.9%）の割合が高く，平均年齢（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は 40.6 ± 11.0 歳，BMI 平均は 30.9 ± 7.3 kg/m^2 であった。男性の割合が IM デポ群 37.6%に対して，プラセボ群 47.4%で高かったことを除けば，人口統計学的及び他の基準値の特性は投与群間で同様であった。

ベースライン時の疾患の重症度も群間で同程度であった。躁病エピソードの初回診断時の平均年齢は 25.0 ± 10.1 歳，試験登録前 12 ヵ月間の平均エピソード数は 2.2 ± 1.2 回であった。試験登録前の平均罹患期間は 12.9 ± 9.5 年，気分エピソードによる平均入院回数は 3.5 ± 4.0 回であった。

表 2.7.3.3.1-7　　被験者背景（無作為化例）［二重盲検試験（31-08-250）］

特性	二重盲検期（Phase D）		
	IMデポ群 (133例)	プラセボ群 (133例)	計 (266例)
性別［例数(%)］			
男性	50 (37.6%)	63 (47.4%)	113 (42.5%)
女性	83 (62.4%)	70 (52.6%)	153 (57.5%)
人種［例数(%)］			
白人	70 (52.6%)	74 (55.6%)	144 (54.1%)
黒人/アフリカ系アメリカ人	40 (30.1%)	35 (26.3%)	75 (28.2%)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
アジア人	19 (14.3%)	18 (13.5%)	37 (13.9%)
その他	3 (2.3%)	5 (3.8%)	8 (3.0%)
民族［例数(%)］			
ヒスパニック系/ラテン系	8 (6.0%)	11 (8.3%)	19 (7.1%)
ヒスパニック系/ラテン系以外	125 (94.0%)	122 (91.7%)	247 (92.9%)
年齢（歳）			
例数	133	133	266
平均値 (SD)	40.6 (10.8)	40.6 (11.2)	40.6 (11.0)
範囲	21.0, 65.0	19.0, 66.0	19.0, 66.0
体重（kg）			
例数	133	133	266
平均値 (SD)	89.3 (24.1)	89.2 (22.6)	89.2 (23.3)
範囲	40.9, 197.1	49.0, 155.6	40.9, 197.1
身長（cm）			
例数	133	133	266
平均値 (SD)	168.4 (10.3)	170.7 (9.6)	169.6 (10.0)
範囲	145.0, 198.0	148.0, 193.0	145.0, 198.0
BMI (kg/m^2)			
例数	133	133	266
平均値 (SD)	31.4 (7.7)	30.5 (7.0)	30.9 (7.3)
範囲	17.5, 72.4	18.7, 55.1	17.5, 72.4
地域［例数(%)］			
北米	103 (77.4%)	102 (76.7%)	205 (77.1%)
ヨーロッパ	12 (9.0%)	13 (9.8%)	25 (9.4%)
日本	9 (6.8%)	10 (7.5%)	19 (7.1%)
その他のアジア	9 (6.8%)	8 (6.0%)	17 (6.4%)
IMデポ剤安定期（Phase C）のIMデポ注射剤の最終投与量［例数(%)］			
300 mg	19 (14.3%)	16 (12.0%)	35 (13.2%)
400 mg	114 (85.7%)	117 (88.0%)	231 (86.8%)

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.2.2-1 より作成＞

表 2.7.3.3.1-8　　ベースライン時の疾患特性（無作為化例）［二重盲検試験（31-08-250）］

特性	二重盲検期（Phase D） IMデポ群 (133例)	プラセボ群 (133例)	計 (266例)
躁病エピソードの初回診断時の年齢			
例数	133	133	266
平均値 (SD)	25.2 (10.3)	24.8 (9.9)	25.0 (10.1)
範囲	10, 60	7, 59	7, 60
過去12ヵ月での気分エピソードの数			
例数	133	133	266
平均値 (SD)	2.2 (1.2)	2.2 (1.1)	2.2 (1.2)
範囲	0, 8	1, 7	0, 8
登録前の罹病期間（年）			
例数	133	133	266
平均値 (SD)	12.1 (9.2)	13.6 (9.8)	12.9 (9.5)
範囲	0.5, 38.9	0.1, 38.5	0.1, 38.9
気分エピソードのための入院回数			
例数	133	133	266
平均値 (SD)	3.5 (3.9)	3.5 (4.1)	3.5 (4.0)
範囲	0, 20	0, 19	0, 20
YMRS合計スコア[a]			
例数	133	133	266
平均値 (SD)	2.9 (3.5)	2.6 (3.0)	2.8 (3.3)
範囲	0, 12	0, 12	0, 12
MADRS合計スコア[a]			
例数	133	133	266
平均値 (SD)	3.0 (3.4)	2.4 (3.4)	2.7 (3.4)
範囲	0, 12	0, 12	0, 12
CGI-BP-S（躁病）スコア[a]			
例数	133	133	266
平均値 (SD)	1.5 (0.7)	1.4 (0.6)	1.5 (0.7)
範囲	1, 4	1, 3	1, 4

[a]：二重盲検期（Phase D）のベースライン値

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.2.2-2 より作成＞

長期投与試験（31-08-252）の IM デポ剤維持治療期（Phase C）登録例での人口統計学的及び他の基準値の特性を，表 2.7.3.3.1-9 に，ベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.3.1-10 に示した。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）の登録例全例では，女性（57.8%），白人（55.0%），ヒスパニック系/ラテン系以外（93.8%）の割合が高く，平均年齢（平均値 ± 標準偏差, 以下同様）は, 41.1 ± 11.8 歳であり，BMI 平均は 30.2 ± 7.7 kg/m^2 であった。

躁病エピソードの初回診断時の平均年齢は 25.0 ± 10.4 歳，試験登録前 12 ヵ月間の平均エピソード数は 2.1 ± 1.7 回であった。試験登録前の平均罹患期間は 11.9 ± 9.5 年，気分エピソードによる平均入院回数は 2.5 ± 3.2 回であった。

なお，IM デポ剤維持治療期（Phase C）では，安定基準を満たさなかった場合に担当医師の判断に基づき，救済治療としてリチウム又はバルプロ酸の投与が許容されていた。使用した救済治療

の内訳はリチウム 6.0%（28/464 例），バルプロ酸 7.8%（36/464 例）であった。

表 2.7.3.3.1-9　被験者背景（登録例）［長期投与試験（31-08-252）：IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

	IM デポ剤維持治療期(Phase C)		
特性	新規例(379例)	継続例(85例)	計(464例)
性別［例数(%)］			
男性	159 (42.0)	37 (43.5)	196 (42.2)
女性	220 (58.0)	48 (56.5)	268 (57.8)
人種［例数(%)］			
白人	216 (57.0)	39 (45.9)	255 (55.0)
黒人/アフリカ系アメリカ人	77 (20.3)	27 (31.8)	104 (22.4)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	1 (0.3)	1 (1.2)	2 (0.4)
アジア人	78 (20.6)	16 (18.8)	94 (20.3)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
その他	5 (1.3)	2 (2.4)	7 (1.5)
民族［例数(%)］			
ヒスパニック系/ラテン系	24 (6.3)	5 (5.9)	29 (6.3)
ヒスパニック系/ラテン系以外	355 (93.7)	80 (94.1)	435 (93.8)
年齢（歳）			
例数	379	85	464
平均値 (SD)	41.0 (12.0)	41.6 (10.7)	41.1 (11.8)
中央値	41.0	42.0	41.0
最小値，最大値	18.0, 66.0	21.0, 66.0	18.0, 66.0
体重（kg）			
例数	379	85	464
平均値 (SD)	85.9 (24.7)	89.5 (25.5)	86.6 (24.8)
中央値	83.5	85.1	83.9
最小値，最大値	43.4, 187.3	46.2, 183.6	43.4, 187.3
BMI (kg/m^2)			
例数	379	85	464
平均値 (SD)	30.0 (7.7)	30.9 (8.1)	30.2 (7.7)
中央値	28.5	29.4	28.6
最小値，最大値	16.9, 62.6	19.2, 67.4	16.9, 67.4
地域［例数(%)］			
北米	265 (69.9)	60 (70.6)	325 (70.0)
ヨーロッパ	39 (10.3)	8 (9.4)	47 (10.1)
日本	65 (17.2)	10 (11.8)	75 (16.2)
その他のアジア	10 (2.6)	7 (8.2)	17 (3.7)

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.2.2-1 より作成＞

表 2.7.3.3.1-10　ベースライン時の疾患特性（登録例）[長期投与試験（31-08-252）：IM デポ剤維持治療期（Phase C）]

	IM デポ剤維持治療期（Phase C）		
特性	新規例(379例)	継続例(85例)	計(464例)
躁病エピソードの初回診断時の年齢			
例数	376	85	461
平均値 (SD)	24.9 (10.5)	25.3 (9.9)	25.0 (10.4)
中央値	22.5	23.0	23.0
最小値，最大値	2, 64	10, 55	2, 64
うつ病エピソードの初回診断時の年齢			
例数	355	75	430
平均値 (SD)	23.9 (10.5)	24.8 (9.9)	24.1 (10.4)
中央値	22.0	23.0	22.0
最小値，最大値	3, 60	7, 57	3, 60
混合エピソードの初回診断時の年齢			
例数	239	40	279
平均値 (SD)	27.2 (11.2)	26.6 (10.5)	27.1 (11.1)
中央値	25.0	25.0	25.0
最小値，最大値	4, 57	13, 53	4, 57
過去12ヵ月での気分エピソードの数			
例数	378	85	463
平均値 (SD)	2.1 (1.8)	2.2 (1.3)	2.1 (1.7)
中央値	2.0	2.0	2.0
最小値，最大値	0, 8	1, 8	0, 8
登録前の罹病期間（年）			
例数	379	85	464
平均値 (SD)	11.5 (9.5)	13.6 (9.4)	11.9 (9.5)
中央値	9.4	11.9	10.1
最小値，最大値	0, 45	2, 40	0, 45
気分エピソードのための入院回数			
例数	375	85	460
平均値 (SD)	2.5 (3.2)	2.7 (3.1)	2.5 (3.2)
中央値	1.0	2.0	2.0
最小値，最大値	0, 23	0, 12	0, 23
YMRS合計スコア[a]			
例数	379	85	464
平均値 (SD)	2.3 (2.7)	2.4 (3.3)	2.3 (2.9)
中央値	1.0	0.0	1.0
最小値，最大値	0, 11	0, 12	0, 12
MADRS合計スコア[a]			
例数	379	85	464
平均値 (SD)	3.6 (3.2)	1.7 (2.8)	3.2 (3.2)
中央値	3.0	0.0	2.0
最小値，最大値	0, 12	0, 13	0, 13
CGI-BP-S（躁病）スコア[a]			
例数	379	85	464
平均値 (SD)	1.5 (0.8)	1.4 (0.6)	1.5 (0.8)
中央値	1.0	1.0	1.0
最小値，最大値	1, 4	1, 3	1, 4

表 2.7.3.3.1-10　ベースライン時の疾患特性（登録例）[長期投与試験（31-08-252）：IM デポ剤維持治療期（Phase C）]（続き）

特性	IM デポ剤維持治療期(Phase C)		
	新規例(379例)	継続例(85例)	計(464例)
救済療法の使用:リチウム			
例数	379	85	464
例数(%)[b]	28 (7.4)	0 (0.0)	28 (6.0)
平均値 (SD)	147.86 (101.78)		147.86 (101.78)
中央値	131.50		131.50
最小値，最大値	13.00, 361.00		13.00, 361.00
救済療法の使用:バルプロ酸			
例数	379	85	464
例数(%)[b]	35 (9.2)	1 (1.2)	36 (7.8)
平均値 (SD)	114.54 (96.61)	84.00	113.69 (95.36)
中央値	100.00	84.00	92.00
最小値，最大値	1.00, 356.00	84.00, 84.00	1.00, 356.00
救済療法の使用:リチウム又はバルプロ酸			
例数	379	85	464
例数(%)[b]	61 (16.1)	1 (1.2)	62 (13.4)
平均値 (SD)	133.56 (100.31)	84.00	132.76 (99.68)
中央値	117.00	84.00	115.00
最小値，最大値	1.00, 361.00	84.00, 84.00	1.00, 361.00

[a]：IM デポ剤維持治療期（Phase C）のベースライン値

[b]：IM デポ剤維持治療期（Phase C）に該当の救済療法を使用した被験者数；%の分母は IM デポ剤維持治療期（Phase C）で治験薬を投与された被験者数に基づく

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-3.2.2，CT-4.5 より作成＞

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の検討

2.7.3.3.2.1　気分エピソードの再発・再燃の抑制効果：二重盲検試験（31-08-250）

二重盲検試験（31-08-250）の二重盲検期（Phase D）での有効性評価項目の結果の要約を表 2.7.3.3.2-1 に示した。

表 2.7.3.3.2-1　有効性評価項目の要約表－何らかの気分エピソードの再発・再燃抑制［二重盲検試験（31-08-250）：二重盲検期（Phase D）］

	IMデポ群					プラセボ群					
有効性評価項目	n/N	再発率 (%)	時間中央値 (日数)	ハザード比[a,c]	95% CI	n/N	再発率 (%)	時間中央値 (日数)	ハザード比[a]	95% CI	p値[b]
主要評価項目：何らかの気分エピソード再発までの時間	35/132	26.5	NE	0.451	(0.299, 0.678)	68/133	51.1	308	2.220	(1.475, 3.340)	<0.0001
副次評価項目：気分エピソードの入院によって定義される再発までの時間	3/132	2.3	NE	0.137	(0.040, 0.465)	18/133	13.5	NE	7.313	(2.151, 24.865)	0.0002
その他の評価項目：											
あらゆる原因による中止までの時間[e]	68/132	51.5	345	0.622	(0.455, 0.850)	94/133	70.7	170	1.609	(1.177, 2.200)	0.0026
躁病エピソード再発までの時間	12/132	9.1	NE	0.259	(0.136, 0.495)	40/133	30.1	377	3.856	(2.020, 7.358)	<0.0001
うつ病エピソード再発までの時間	20/132	15.2	NE	0.932	(0.497, 1.747)	19/133	14.3	NE	1.073	(0.572, 2.013)	0.8247
探索的評価項目：混合エピソード再発までの時間	2/132	1.5	NE	0.202	(0.044, 0.939)	9/133	6.8	NE	4.939	(1.065, 22.904)	0.0237

n＝ イベント発生例数，N＝ 投与例数

[a]：ハザード比は，投与群を要因とする Cox 比例ハザードモデルから算出した。

[b]：p 値は，log-rank 検定から算出した。

[c]：ハザード比が 1 を下回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

[d]：ハザード比が 1 を上回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

[e]：二重盲検期（Phase D）の Day 379 後に中止した被験者は打ち切りとして解析した。

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.1.1.1，CT-5.2.2.1，CT-5.3.8.1，CT-5.3.9.1，CT-5.3.10.1，CT-5.4.1.1.より作成＞

(1)　何らかの気分エピソードの再発までの時間（主要評価項目）

主要評価項目である何らかの気分エピソードの再発までの時間は，プラセボ群と比較して IM デポ群で有意に長かった（Log-rank 検定，p＜0.0001）。アリピプラゾール IM デポ投与は，何らかの気分エピソードの再発のリスクをプラセボ投与と比較すると 1 年に渡り 1/2 程度に有意に低下させていた（ハザード比 0.45，95%信頼区間：0.30－0.68）。

何らかの気分エピソードの再発までの時間について，事前に規定した複数の感度分析を行った結果，主要評価項目に対するそれぞれの結果に一貫性が認められ，主要解析で得られた結果の頑健性が確認できた（図 2.7.3.3.2-1）。

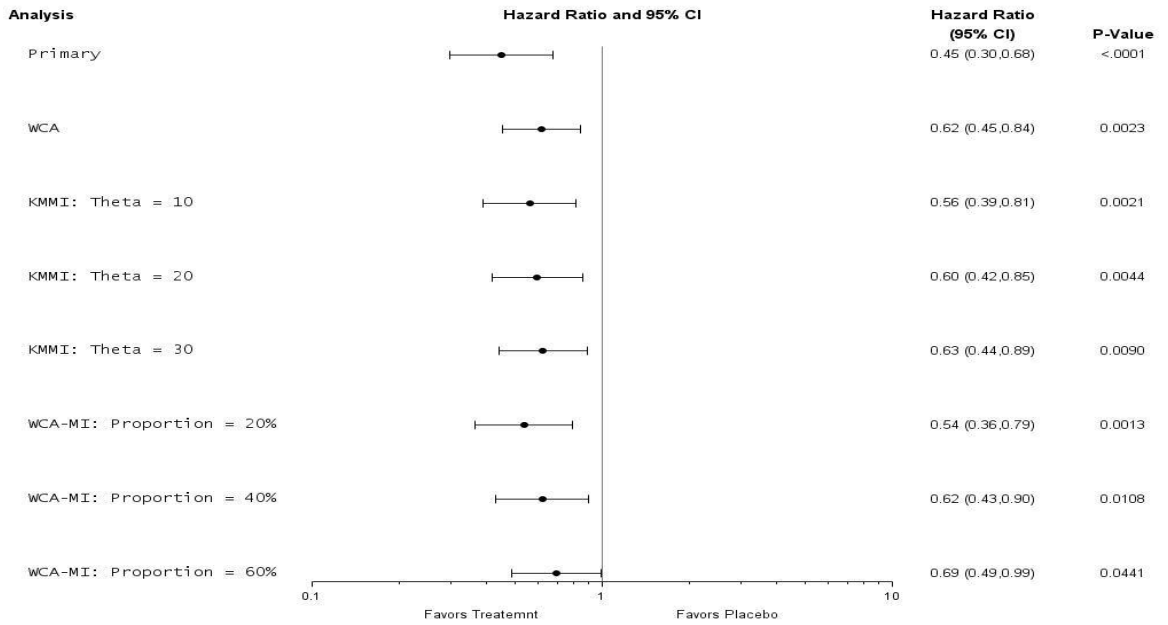


図 2.7.3.3.2-1　　何らかの気分エピソードの再発に対する感度分析［二重盲検試験（31-08-250）］

WCA = worst-case 解析; KMMI = Kaplan-Meier 多重代入法; WCA-MI = 多重代入法を用いた worst-comparison 解析
＜資料番号 5.3.5.1-01：CF-1.1.1.3＞

(2)　何らかの気分エピソードの再発率（主な副次評価項目）

二重盲検試験（31-08-250）の主な副次評価項目である二重盲検期（Phase D）での何らかの気分エピソードの再発基準に合致した被験者の割合を再発基準別に表 2.7.3.2.1-2 に示した。

何らかの気分エピソードの再発率（いずれかの再発基準に合致した被験者の割合）は，IM デポ群 26.5%（35/132 例），プラセボ群 51.1%（68/133 例）であり，IM デポ群はプラセボ群に比べて有意に低かった（CMH 検定，$p < 0.0001$）。

最も多く認められた再発基準は, IM デポ群ではうつ病の再発（MADRS 合計スコア 15 点以上）17.42%（23/132 例），プラセボ群では「効果不十分又は原疾患悪化の有害事象発現」及び「薬剤/療法追加を必要とする原疾患悪化」でいずれも 33.83%（45/133 例）であった。

比較的再発時の重症度が高いと考えられる「CGI-BP-S（総合）スコア>4」，重症度の高さに加えて臨床的・社会的影響が大きいと考えられる「気分エピソードによる入院」，「原疾患悪化の重篤な有害事象」及び「薬剤/療法追加を必要とする原疾患悪化」を含むすべての再発基準について，IM デポ群の再発率はプラセボ群に比べて低かった。

(3)　気分エピソードによる入院によって定義される再発までの時間（副次評価項目）

二重盲検試験（31-08-250）の二重盲検期（Phase D）での気分エピソードによる入院によって定義されるの再発までの時間を表 2.7.3.2.1-4 に示した。

気分エピソードによる入院によって定義される再発までの時間は，再発率が IM デポ群 2.3%（3/132), プラセボ群 13.5%（18/133）であり, IM デポ群で有意に長かった（Log-rank 検定 $p = 0.0002$（表 2.7.3.2.1-4）。アリピプラゾール IM デポ投与はプラセボ投与と比較すると，1 年に渡り気

分エピソードによる入院によって定義される再発のリスクを 85%程度に有意に低下させた（ハザード比 0.137，95%信頼区間 0.040－0.465）。

(4) その他の有効性評価項目

二重盲検試験（31-08-250）の二重盲検期（Phase D）でのその他の有効性評価項目の結果の要約を表 2.7.3.3.2-1 に示した。

あらゆる原因による中止までの時間は，プラセボ群に比較して IM デポ群で有意に長かった（IM デポ群 345 日，プラセボ群 170 日，Log-rank 検定 p = 0.0026）。

躁病エピソードの再発までの時間及び探索的に検討した混合エピソードの再発までの時間は，いずれもアリピプラゾール IM デポ剤投与によって有意に長かった（躁病：Log-rank 検定 p < 0.0001，混合：Log-rank 検定 p = 0.0237）。アリピプラゾール IM デポ剤投与はプラセボ投与と比較して 1 年に渡り躁病エピソード又は混合エピソードの再発リスクを 75%程度低下させていた（躁病：ハザード比 0.259，95%信頼区間 0.136－0.495，混合：ハザード比 0.202，95%信頼区間 0.044－0.939）。また，躁病エピソードの再発率は，プラセボ群に比べて IM デポ群で統計学的に有意に低かった（IM デポ群 9.1%，プラセボ群 30.1%）。混合エピソードの再発率は，数値的には差がみられ IM デポ群の方がプラセボ群より低かった（IM デポ群 1.5%，プラセボ群 6.8%）（表 2.7.3.3.2-1）。

うつ病気分エピソードの再発までの時間については，プラセボ群と IM デポ群で群間差は認められなかった（log-rank 検定，p＝0.8247）。また，うつ病エピソードの再発率も群間で有意な差は認められなかった（表 2.7.3.3.2-1）。

2.7.3.3.2.2 気分症状の安定・維持：二重盲検試験（31-08-250）及び長期投与試験（31-08-252）

(1) 安定状態を維持していた被験者の割合

長期投与試験（31-08-252）で，IM デポ剤維持治療期（Phase C）にて安定状態を維持していた被験者の割合を表 2.7.3.3.2-2 に示した。

最終来院時に安定状態を維持していた被験者の割合は 88.91%（409/460 例）と高い値であった。二重盲検試験（31-08-250）からの継続例 85 例では 97.62%（82/84 例）であり，ほとんどの被験者で長期間に渡って安定状態が維持されていた。

表 2.7.3.3.2-2　　IM デポ剤維持治療期（Phase C）にて安定状態を維持していた被験者の割合［長期投与試験（31-08-252）］

時期	新規例(379例)		継続例(85例)		計(464例)	
	対象例数	例数 (%)	対象例数	例数 (%)	対象例数	例数 (%)
ベースライン	379	379 (100.00)	84	84 (100.00)	463	463 (100.00)
2週後	354	342 (96.61)	76	75 (98.68)	430	417 (96.98)
4週後	355	343 (96.62)	77	77 (100.00)	432	420 (97.22)
8週後	338	320 (94.67)	75	75 (100.00)	413	395 (95.64)
12週後	331	316 (95.47)	75	75 (100.00)	406	391 (96.31)
16週後	322	309 (95.96)	74	73 (98.65)	396	382 (96.46)
20週後	308	292 (94.81)	73	72 (98.63)	381	364 (95.54)
24週後	290	278 (95.86)	71	70 (98.59)	361	348 (96.40)
28週後	276	259 (93.84)	70	70 (100.00)	346	329 (95.09)
32週後	261	255 (97.70)	26	26 (100.00)	287	281 (97.91)
36週後	248	237 (95.56)	23	23 (100.00)	271	260 (95.94)
40週後	238	233 (97.90)	17	17 (100.00)	255	250 (98.04)
44週後	232	226 (97.41)	17	17 (100.00)	249	243 (97.59)
48週後	229	223 (97.38)	14	14 (100.00)	243	237 (97.53)
52週後	224	214 (95.54)	13	13 (100.00)	237	227 (95.78)
最終来院時	376	327 (86.97)	84	82 (97.62)	460	409 (88.91)

対象例数 = 該当時期に評価された被験者数，例数 = 安定状態を維持していた被験者数
IM デポ剤維持治療期（Phase C）で，安定基準を満たさなかった場合に救済治療（リチウム又はバルプロ酸）を行った被験者を含めて算出した値である。
＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.1.1 より作成＞

(2)　YMRS 合計スコア，MADRS 合計スコア，CGI-BP-S スコア，CGI-BP change スコア

(a)　二重盲検試験（31-08-250）

二重盲検試験（31-08-250）の二重盲検期（Phase D）での副次及びその他の有効性評価項目の結果の要約表を表 2.7.3.3.2-3 に示した。

i)　躁症状の抑制

二重盲検試験（31-08-250）の副次評価項目である二重盲検期（Phase D）での 52 週後（MMRM）の CGI-BP-S（躁病）スコアのベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）について，プラセボ群と IM デポ群で有意な差が認められた（$p = 0.0011$）。また IM デポ群での統計学的に有意な改善は，MMRM 解析による結果では 16 週後，LOCF 解析による結果では 4 週後から認められた（表 2.7.3.6-1）。

最終評価時（52 週後）における YMRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量及び CGI-BP change（躁病）スコアの結果は，CGI-BP-S（躁病）スコアの結果と同様に，いずれもプラセボ群と IM デポ群で有意な差が認められた（それぞれ $p = 0.0016$，$p = 0.0011$，MMRM）。

IM デポ剤安定期（Phase C）で安定化した躁症状は，二重盲検期（Phase D）の期間中もプラセボ群に対して，IM デポ群では有意に維持されていたことが示された。

ii)　うつ症状の抑制

IM デポ剤安定期（Phase C）で得られたうつ症状の安定について，52 週後（MMRM）の CGI-BP-S（うつ病）スコア及び MADRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量，CGI-BP change（うつ病）スコアのいずれのスコアでも群間で有意な差が認められなかったが，IM デポ群では，二重盲検期（Phase D）の期間中は，IM デポ剤安定期（Phase C）の最終時（28 週後，LOCF）に得られたスコアを概ね維持していた。

iii)　全般的な気分変動の抑制

最終評価時（52 週後）の CGI-BP-S（総合）スコアのベースラインからの変化量（$p = 0.0223$，MMRM）及び CGI-BPchange（総合）スコア（$p<0.0001$，LOCF）について，いずれもプラセボ群と IM デポ群で有意な差が認められた。

IM デポ剤安定期（Phase C）で得られた全般的な気分症状の安定は，二重盲検期（Phase D）の期間中もプラセボ群に対して，IM デポ群では有意に維持されていた。

表 2.7.3.3.2-3　有効性評価項目の要約表- 副次及びその他の有効性評価項目のベースラインからの平均変化量［二重盲検試験（31-08-250）：二重盲検期（Phase D）］

評価項目		IMデポ群 例数	IMデポ群 値	プラセボ群 例数	プラセボ群 値	プラセボ群に対する差 95% CI	プラセボ群に対する差 p値
CGI-BP-S（躁病）スコア	ベースライン	131	1.36	133	1.30	—	—
	平均値（SD）		(0.076)		(0.076)		
(MMRM)[a]	52週後	64	−0.16	39	0.27	−0.43 (−0.69,	0.0011
	最小二乗平均値の変化量(SE)		(0.058)		(0.126)	−0.17)	
(LOCF)[b]	52週後	131	0.19	133	0.79	−0.59 (−0.84,	<0.0001
	最小二乗平均値の変化量(SE)		(0.119)		(0.119)	−0.35)	
YMRS 合計スコア	ベースライン	131	2.02	133	1.76	—	—
	平均値（SD）		(0.376)		(0.374)		
(MMRM)[a]	52週後	64	−0.66	39	2.43	−3.09 (−5.01,	0.0016
	最小二乗平均値の変化量(SE)		(0.395)		(0.957)	−1.17)	
(LOCF)[b]	52週後	131	1.24	133	5.43	−4.19 (−5.96,	<0.0001
	最小二乗平均値の変化量(SE)		(0.860)		(0.860)	−2.42)	
CGI-BP-S（うつ病）スコア	ベースライン	131	1.44	133	1.35	—	—
	平均値（SD）		(0.078)		(0.078)		
(MMRM)[a]	52週後	64	−0.04	39	−0.09	0.06 (−0.12,	0.5368
	最小二乗平均値の変化量(SE)		(0.068)		(0.087)	0.23)	
(LOCF)[b]	52週後	131	0.28	133	0.27	0.01 (−0.27,	0.9635
	最小二乗平均値の変化量(SE)		(0.131)		(0.130)	0.28)	
MADRS 合計スコア	ベースライン	131	2.77	133	2.17	—	—
	平均値（SD）		(0.392)		(0.390)		
(MMRM)[a]	52週後	64	−0.86	39	−0.82	−0.04	0.9353
	最小二乗平均値の変化量(SE)		(0.350)		(0.447)	(−1.05,0.97)	
(LOCF)[b]	52週後	131	1.75	133	2.20	−0.46 (−2.50,	0.6611
	最小二乗平均値の変化量(SE)		(0.981)		(0.979)	1.59)	
CGI-BP-S（総合）スコア	ベースライン	131	1.60	133	1.50	—	—
	平均値（SD）		(0.084)		(0.084)		
(MMRM)[a]	52週後	64	−0.12	39	0.19	−0.31 (−0.57,	0.0223
	最小二乗平均値の変化量(SE)		(0.076)		(0.126)	−0.04)	
(LOCF)[b]	52週後	131	0.45	133	0.95	−0.49 (−0.79,	0.0011
	最小二乗平均値の変化量(SE)		(0.142)		(0.142)	−0.20)	
CGI-BP change 平均のスコア							
躁病(LOCF)[c]	52週後	131	3.78	133	4.40	—	<0.0001
	平均値（SD）		(1.07)		(1.27)		
うつ病(LOCF)[c]	52週後	131	4.10	133	4.28	—	0.2078
	平均値（SD）		(1.10)		(1.19)		
総合(LOCF)[c]	52週後	131	3.99	133	4.71	—	<0.0001
	平均値（SD）		(1.29)		(1.31)		

SE = 標準誤差（standard error），SD = 標準偏差（standard deviation）

注：ベースラインは二重盲検期の無作為割付け時

[a]：投与群，地域，時期，投与群と時期の交互作用を固定効果とし，ベースラインと時期の交互作用を共変量とした混合モデルにおけるアリピプラゾール IM デポ群とプラセボ群の差から算出した。被験者内は Heterogeneous Compound Symmetry 共分散構造を用いた。

[b]：ベースラインは，投与群と地域を要因とした分散分析モデルから算出し，ベースラインからの変化量は，投与群と地域を要因とし，ベースラインを共変量とした共分散分析モデルから算出した。

[c]：p 値は，地域による層別化 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.2.1.1.2, CT-5.2.1.2.3, CT-5.3.1.1.2, CT-5.3.1.2.3, 5.3.2.1.2, CT-5.3.2.2.3, CT-5.3.3.1.2, CT-5.3.3.2.3, CT-5.3.4.1.2, CT-5.3.4.2.3, CT-5.3.5.1, CT-5.3.6.1, CT-5.3.7.1.より作成＞

(b)　長期投与試験（31-08-252）

長期投与試験（31-08-252）の IM デポ剤維持治療期（Phase C）におけるその他の有効性評価項目の結果の要約表を表 2.7.3.3.2-4 に示した。以下に全例（464 例）での結果を中心に述べる。

i)　躁症状の抑制

52 週後（LOCF）の YMRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は−0.30 ± 3.97 であり，低下傾向がみられた。52 週後（LOCF）の CGI-BP-S（躁病）スコアのベースラインからの平均変化量は，−0.07 ± 0.81 であり，若干低下がみられた。いずれも IM デポ剤維持治療期（Phase C）の期間を通じて，ベースライン時のスコア（YMRS：2.31 ± 2.86，CGI-BP-S（躁病）：1.49 ± 0.76）を維持して推移していた。52 週後（LOCF）の CGI-BP change（躁病）スコアは 3.07 ± 1.28 であった。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）の期間中も，躁症状の安定が維持されていた。

ii)　うつ症状の抑制

MADRS 合計スコア（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は，ベースライン時のスコア 3.23 ± 3.20 に対して，52 週後（LOCF）までのベースラインからの平均変化量は 0.21〜1.46 の間で推移した（資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.3.1 参照）。52 週後（LOCF）の CGI-BP-S（うつ病）スコアのベースラインからの平均変化量は 0.17 ± 1.05 であり，IM デポ剤維持治療期（Phase C）の期間を通じて，ベースライン時のスコア（1.62 ± 0.82）を維持して推移していた。52 週後（LOCF）の CGI-BP change（うつ病）スコアは 3.27 ± 1.36 であった。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）の期間中も，スコアは安定して推移していた。

iii)　全般的な気分変動の抑制

52 週後（LOCF）の CGI-BP S（総合）スコアのベースラインからの平均変化量（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は 0.10 ± 1.12 であり，IM デポ剤維持治療期（Phase C）の期間を通じてベースライン時のスコア（1.75 ± 0.82）を維持して推移していた。52 週後（LOCF）の CGI-BP change（総合）スコアは 3.17 ± 1.39 であった。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）の期間中も，全般的な気分症状の安定が維持されていた。

以上，全例での結果を示したが，新規例，継続例ごとの結果も同様であり，長期間に渡る気分症状の安定がみられた。

表 2.7.3.3.2-4　有効性評価項目の要約表- その他の有効性評価項目のベースラインからの平均変化量［長期投与試験（31-08-252）：IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

		新規例		継続例		計	
評価項目		例数	値	例数	値	例数	値
CGI-BP-S（躁病）スコア	ベースライン	379	1.51	85	1.40	464	1.49
	平均値（SD）		(0.79)		(0.60)		(0.76)
(LOCF)	52週後	353	-0.07	84	-0.08	437	-0.07
	平均値(SD)の変化量		(0.83)		(0.71)		(0.81)
YMRS 合計スコア	ベースライン	379	2.28	85	2.45	464	2.31
	平均値（SD）		(2.75)		(3.34)		(2.86)
(LOCF)	52週後	377	-0.33	85	-0.16	462	-0.30
	平均値(SD)の変化量		(3.87)		(4.42)		(3.97)
CGI-BP-S（うつ病）スコア	ベースライン	379	1.69	85	1.32	464	1.62
	平均値（SD）		(0.85)		(0.56)		(0.82)
(LOCF)	52週後	353	0.18	84	0.12	437	0.17
	平均値(SD)の変化量		(1.14)		(0.52)		(1.05)
MADRS 合計スコア	ベースライン	379	3.56	85	1.74	464	3.23
	平均値（SD）		(3.19)		(2.79)		(3.20)
(LOCF)	52週後	377	1.36	85	0.67	462	1.24
	平均値(SD)の変化量		(6.93)		(3.16)		(6.41)
CGI-BP-S（総合）スコア	ベースライン	379	1.79	85	1.54	464	1.75
	平均値（SD）		(0.85)		(0.63)		(0.82)
(LOCF)	52週後	353	0.13	84	-0.01	437	0.10
	平均値(SD)の変化量		(1.20)		(0.69)		(1.12)
CGI-BP change 平均のスコア							
躁病(LOCF)	52週後	353	2.93	84	3.62	437	3.07
	平均値（SD）		(1.30)		(1.00)		(1.28)
うつ病(LOCF)	52週後	353	3.14	84	3.77	437	3.27
	平均値（SD）		(1.44)		(0.78)		(1.36)
総合(LOCF)	52週後	353	3.03	84	3.76	437	3.17
	平均値（SD）		(1.46)		(0.87)		(1.39)

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.2.1，CT-5.3.1，CT-5.4.1.1，CT-5.4.2.1，CT-5.4.3.1，CT-5.5.1.1，CT-5.5.2.1，CT-5.5.3.1 より作成＞

(3)　寛解率及び回復率

(a)　二重盲検試験（31-08-250）

二重盲検試験（31-08-250）の最終来院時の寛解率及び回復率の結果を表 2.7.3.3.2-5 に示した。

二重盲検期（Phase D）での最終来院時における寛解率は，IM デポ群 74.0%（97/131 例），プラセボ群 60.2%（80/133 例）であり，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p＝0.0169）。

二重盲検期（Phase D）での回復率は，IM デポ群 64.9%（85/131 例），プラセボ群 49.6%（66/133 例）であり，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p＝0.0122）。

表 2.7.3.3.2-5　寛解率及び回復率［二重盲検試験（31-08-250）：二重盲検期（Phase D）］

有効性評価項目	IMデポ群 N	IMデポ群 n (%)	プラセボ群 N	プラセボ群 n (%)	プラセボ群に対する差	95% CI	p値[a]	p値[b]
その他の評価項目:								
寛解例の割合	131	97 (74.0)	133	80 (60.2)	13.90	(1.9, 25.9)	0.0169	—
回復例の割合	131	85 (64.9)	133	66 (49.6)	15.26	(2.7, 27.8)	0.0122	—

寛解例は最終来院時の値

N＝ 二重盲検期（Phase D）の有効性対象例数，n＝ 該当の基準を満たしていた被験者数

[a]：p 値は，地域による層別化 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

[b]：p 値は，Fisher's exact 検定を用いて解析した。

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.3.11, CT-5.3.12 より作成＞

(b)　長期投与試験（31-08-252）

長期投与試験（31-08-252）の最終来院時の寛解率及び回復率の結果を表 2.7.3.3.2-6 に示した。

IM デポ維持治療期（Phase C）での最終来院時における寛解率は 89.4%（412/461 例）であり，回復率は 79.3%（368/464 例）であった。二重盲検試験（31-08-250）からの継続例 85 例では，寛解率 98.8%（84/85 例），回復率は 89.4%（76/85 例）であり，ほとんどの被験者で長期間に渡って寛解状態が維持されていた。

表 2.7.3.3.2-6　寛解率及び回復率［長期投与試験（31-08-252）：IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

有効性評価項目	新規例 N	新規例 n (%)	継続例 N	継続例 n (%)	計 N	計 n (%)
その他の評価項目:						
寛解例の割合	376	328 (87.2)	85	84 (98.8)	461	412 (89.4)
回復例の割合	379	292 (77.0)	85	76 (89.4)	464	368 (79.3)

寛解例は最終来院時の値

IM デポ剤維持治療期（Phase C）で，安定基準を満たさなかった場合に救済治療（リチウム又はバルプロ酸）を行った被験者を含めて算出した値である。

N＝ 該当時期に評価された被験者数，n＝ 該当の基準を満たしていた被験者数

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.7，CT-5.8 より作成＞

2.7.3.3.2.3　社会機能の改善・維持：二重盲検試験（31-08-250）及び長期投与試験（31-08-252）

二重盲検試験（31-08-250）及び長期投与試験（31-08-252）におけるその他の評価項目（FAST，Brief QoL. BD）の結果の要約表を表 2.7.3.3.2-7 及び表 2.7.3.3.2-8 に示した。

(1)　FAST

アリピプラゾール IM デポ注射剤による社会機能への影響について，FAST を用いて評価した結果，二重盲検試験（31-08-250）での FAST 合計スコアのベースラインからの平均変化量は 28 週後及び 52 週後のいずれの時点でも投与群間で統計学的に有意な差が認められ（ANCOVA，

p = 0.0117，p = 0.0279，表 2.7.3.3.2-7），52 週後（LOCF）の FAST 合計スコアの平均変化量（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は IM デポ群 1.57 ± 13.21，プラセボ群 5.65 ± 16.17 であった。また，下位項目の Interpersonal Relationships スコアの 52 週後のベースラインからの平均変化量も，投与群間で有意な差が認められた（ANCOVA，p = 0.0108）（資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.5.1.6.1 参照）。

IM デポ剤安定期（Phase C）終了時に得られた社会機能の改善は，二重盲検期（Phase D）の期間中もプラセボ群に対して，IM デポ群では有意に持続していたことが示された。

長期投与試験（31-08-252）での 52 週後（LOCF）の FAST 合計スコアの平均変化量（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は，0.16 ± 12.09 であり，IM デポ剤維持治療期（Phase C）の期間中も，ベースライン時のスコア（13.80 ± 12.06）を維持して推移していた。

(2) Brief QoL. BD

被験者の生活の質について，Brief QoL. BD を用いて評価した結果，二重盲検試験（31-08-250）での Brief QoL. BD 合計スコアの 52 週後（LOCF）の平均変化量について，群間で有意な差は認められなかったが，52 週後（LOCF）の Brief QoL. BD 合計スコア（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は IM デポ群 41.88 ± 10.10，プラセボ群 42.79 ± 9.74 であり，IM デポ群，プラセボ群共に，二重盲検期（Phase D）の期間中は IM デポ剤安定期（PhaseC）の最終時（28 週後，LOCF）に得られたスコア（44.65 ± 7.84）からわずかに低下したものの，概ね維持していた（資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.5.2.1）。

長期投与試験（31-08-252）での 52 週後（LOCF）の Brief QoL. BD 合計スコアのベースラインからの変化量は−0.33 ± 9.36 であった。52 週後（LOCF）の Brief QoL. BD 合計スコア（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は 44.40 ± 10.06 であり，ベースライン時のスコア（44.66 ± 8.17）を維持して推移していた（資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.10.1 参照）。なお，52 週後（LOCF）の Brief QoL. BD 合計スコアの平均値は，Xiao らの報告[11]によると，症状のない寛解期にある双極性障害患者 41 例のスコア平均（症状なし 42.14 ± 6.25，症状有り：28.47 ± 6.26）と同様の値であると考えられた。

表 2.7.3.3.2-7　その他の評価項目（FAST，Brief QoL. BD）の結果の要約表［二重盲検試験（31-08-250）：二重盲検期（Phase D）］

			LOCF	
その他の評価項目	時期		IMデポ群	プラセボ群
FAST	ベースライン	対象例数	131	132
		ベースラインの平均値(SD)	15.92 (13.19)	14.82 (12.12)
	28週後	対象例数	112	112
		平均値(SD)の変化量	0.68 (12.41)	4.96 (14.70)
		最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.73(1.58)	3.52(1.59)
		プラセボ群に対する差(95%信頼区間)[a]	-4.25 (-7.54,-0.95)	
		p値	0.0117	
	52週後	対象例数	115	112
		平均値(SD)の変化量	1.57 (13.21)	5.65 (16.17)
		最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.09(1.69)	3.88(1.72)
		プラセボ群に対する差(95%信頼区間)[a]	-3.98 (-7.52,-0.44)	
		p値	0.0279	
Brief QoL. BD	ベースライン	対象例数	131	133
		ベースラインの平均値(SD)	43.85 (7.60)	45.43 (8.02)
	28週後	対象例数	111	110
		平均値(SD)の変化量	-1.77 (9.78)	-2.65 (9.36)
		最小二乗平均値の変化量(SE)	-1.69(1.11)	-2.14(1.12)
		プラセボ群に対する差(95%信頼区間)[a]	0.45 (-1.89,2.79)	
		p値	0.7056	
	52週後	対象例数	115	111
		平均値(SD)の変化量	-2.06 (9.29)	-2.29 (9.54)
		最小二乗平均値の変化量(SE)	-2.38(1.10)	-2.12(1.13)
		プラセボ群に対する差(95%信頼区間)[a]	-0.26 (-2.61,2.08)	
		p値	0.8250	

[a]：ベースラインは，投与群と地域を要因とした分散分析モデルから算出し，ベースラインからの変化量は，投与群と地域を要因とし，ベースラインを共変量とした共分散分析モデルから算出した。

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.5.1.1.1，CT-5.5.2.1 より作成＞

表 2.7.3.3.2-8　その他の評価項目（FAST，Brief QoL. BD）の結果の要約表［長期投与試験（31-08-252）：IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

			LOCF		
その他の評価項目	時期		新規例	継続例	計
FAST	ベースライン	対象例数	366	85	451
		ベースラインの平均値(SD)	14.02 (12.02)	12.89 (12.22)	13.80 (12.06)
	52週後	対象例数	315	81	396
		平均値(SD)の変化量	-0.08 (11.90)	1.07 (12.85)	0.16 (12.09)
Brief QoL. BD	ベースライン	対象例数	378	85	463
		ベースラインの平均値(SD)	44.84 (8.01)	43.87 (8.83)	44.66 (8.17)
	52週後	対象例数	327	80	407
		平均値(SD)の変化量	-0.73 (9.79)	1.29 (7.19)	-0.33 (9.36)

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.9.1.1，CT-5.10.1 より作成＞

2.7.3.3.2.4　有効性の結果のまとめ

(1)　気分エピソードの再発・再燃の抑制効果

- 二重盲検試験（31-08-250）において，何らかの気分エピソードの再発までの時間は，IM デポ群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に長く，何らかの気分エピソードの再発のリス

クをプラセボ投与と比較すると 1 年に渡り 1/2 程度に有意に低下させ（ハザード比 0.45，95%信頼区間：0.30－0.68，p＜0.0001），気分エピソードによる入院によって定義される再発のリスクを 1 年に渡り 85%程度有意に低下させた。気分エピソードの種類別では，特に IM デポ群の躁病エピソード及び混合エピソードの再発までの時間が有意に長かった。また，何らかの気分エピソードの再発率も，IM デポ群の方が有意に低く，個々の再発基準別の再発率についても，いずれの再発基準についても，IM デポ群の再発率はプラセボ群に比べて低かった（表 2.7.3.3.2-1）。アリピプラゾール IM デポ注射剤の投与により気分エピソードの再発までの時間を延長できることが確認された。

(2) 長期間にわたる気分症状の安定・維持効果

- 長期投与試験（31-08-252）において，主要な有効性評価項目である IM デポ維持治療期（Phase C）終了時に安定状態を維持している被験者の割合は 88.9%（409/460 例）[注]であり，二重盲検試験（31-08-250）からの継続例 85 例では 97.62%（82/84 例）とさらに高い値を示しており，長期間に渡って安定状態が維持されていることが確認された。また YMRS 合計スコア，MADRS 合計スコア，CGI-BP-S（総合，躁病，うつ病）スコア，CGI-BP- Change（躁病）スコアの最終評価時（52 週後）の結果からも，新規例，継続例共に IM デポ維持治療期の期間を通じて安定していることが確認された。最終来院時の寛解率は約 90%，回復率は約 80%といずれも高い値であった。なお，継続例の中には二重盲検試験（31-08-250）と合わせて最長 104 週間投与された被験者も含まれており，長期に渡る気分症状の安定効果が認められた。
- 二重盲検試験（31-08-250）において，YMRS 合計スコア，CGI-BP-S（躁病）スコア，CGI-BP change（躁病）スコアの最終評価時（52 週後）の結果から，IM デポ群での躁症状がプラセボ群と比較して有意に長期間安定していたことが示された。うつ病エピソードの再発に関しては，プラセボ群と差がみられなかったものの，MADRS 合計スコア，CGI-BP-S（うつ病）スコア，CGI- BP change（うつ病）スコアの最終評価時（52 週後）の結果から，IM デポ群は悪化させることなく安定して推移していたことが確認された。
  また，全般的な双極症状の安定は，CGI-BP-S（総合）スコア及び CGI-BP change（総合）スコアにおいて，プラセボ群と比較し，IM デポ群で IM デポ維持治療期の期間を通じて有意に維持されており，最終来院時の寛解率及び回復率についても，IM デポ群の方がプラセボ群より有意に高かったことから，アリピプラゾール IM デポ注射剤の投与が気分症状を長期間にわたり安定維持させたことが確認された。

(3) 社会機能の改善・維持

- 52 週後（LOCF）の FAST 合計スコアのベースラインからの平均変化量は，二重盲検試験（31-08-250）では投与群間で有意な差が認められ，プラセボ群と比較して IM デポ群で IM デポ剤安定期終了時に得られた社会機能の改善が有意に維持されていた。長期投与試験

[注] IM デポ剤維持治療期（Phase C）で，安定基準を満たさなかった場合に救済治療（リチウム又はバルプロ酸）を行った被験者を含めて算出した。

（31-08-252）でも，IM デポ剤維持治療期のベースライン時のスコアが投与期間を通じて維持されていたことから，アリピプラゾール IM デポ注射剤は社会機能の改善を持続させることが示された。

- 52 週後（LOCF）の Brief QoL. BD 合計スコアのベースラインからの平均変化量は，二盲検試験（31-08-250）では群間で有意な差はみられなかったが，IM デポ群では二重盲検期（Phase D）の期間中は IM デポ剤安定期（Phase C）の最終時に得られたスコアを概ね維持していた。長期投与試験（31-08-252）でも，IM デポ剤維持治療期（Phase C）のベースライン時のスコアが投与期間を通じて維持されていた。また，いずれの試験も最終評価時のスコアの平均は，Xiao らが報告[11]している寛解期にある双極性障害患者で測定したスコア平均と同様であると考えられ，アリピプラゾール IM デポ注射剤は QoL を良好に保つことが示唆された。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　特定の患者集団における結果

二重盲検試験（31-08-250）の二重盲検期（Phase D）の主要評価項目，主な副次評価項目，その他の副次評価項目を指標として，部分集団間での有効性の一様性について検討した。

因子として，地域（北米，ヨーロッパ，日本，その他のアジア），性別（男性，女性），人種（白人，白人以外），民族（ヒスパニック系又はラテン系，ヒスパニック系又はラテン系以外），年齢（45 歳未満，45 歳以上），BMI（≤ 28 kg/m^2，＞ 28 kg/m^2）を検討した。

主要評価項目である何らかの気分エピソードの再発までの時間に対して，日本人集団（19 例）を除くすべてのサブグループ解析の結果は，全集団での結果と同様の傾向であった（図 2.7.3.3.3-1，資料番号 5.3.5.1-01：Section 11.4.2.8.1）。

主な副次評価項目である何らかの気分エピソードの再発率に対して，日本人集団（19 例）を除くすべてのサブグループ解析の結果は，全集団での結果と同様の傾向であった（表 2.7.3.3.3-1）。

その他の副次評価項目に関しては，CGI-BP-S（躁病）の最終評価時におけるベースラインからの変化量に対して，日本人集団（19 例）を除くすべてのサブグループ解析の結果は，全集団での結果と同様の傾向であった（資料番号 5.3.5.1-01 : STAT-2.2.1.1.2，STAT-2.2.1.2.3，STAT-3.2.1.1.2，STAT-3.2.1.2.3，STAT-4.2.1.1.2，STAT-4.2.1.2.3，STAT-5.2.1.1.2，STAT-5.2.1.2.3，STAT-6.2.1.1.2，STAT-6.2.1.2.3，STAT-7.2.1.1.2，STAT-7.2.1.2.3）。また，入院によって定義される再発までの時間に対しては，日本人集団（19 例）を含むすべてのサブグループ解析の結果は，全集団での結果と同様の傾向を示した（資料番号 5.3.5.1-01 : STAT-2.2.2，STAT-3.2.2，STAT-4.2.2，STAT-5.2.2，STAT-6.2.2，STAT-7.2.2）。

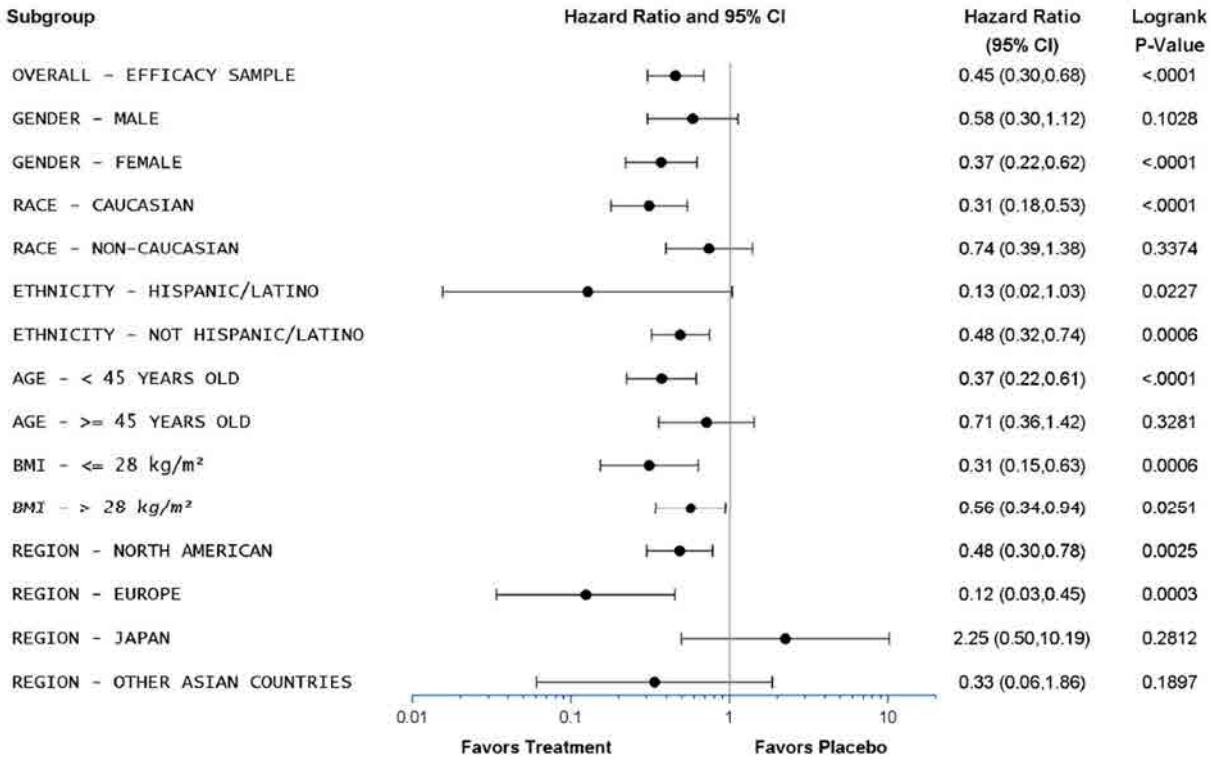


図 2.7.3.3.3-1　　層別解析：主要評価項目-何らかの気分エピソードの再発までの時間［二重盲検試験（31-08-250）：二重盲検期（Phase D）］

＜資料番号 5.3.5.1-01：CF-1.1.2.1 より作成＞

表 2.7.3.3.3-1　層別解析:主な副次評価項目-何らかの気分エピソードの再発率[二重盲検試験（31-08-250）：二重盲検期（Phase D）]

特性	投与群	投与例数	再発例数	再発率(%)	プラセボ群に対する差	95%信頼区間	p値[a]	p値[b]
全体								
有効性解析対象	IMデポ群	132	35	26.52	-24.61	(-36.72,-12.51)	<.0001	<.0001
	プラセボ群	133	68	51.13				
地域								
北米	IMデポ群	102	26	25.49	-21.57	(-35.41,-7.73)	0.0014	0.0021
	プラセボ群	102	48	47.06				
ヨーロッパ	IMデポ群	12	3	25.00	-75.00	(-100.0,-42.49)	<.0001	0.0001
	プラセボ群	13	13	100.0				
日本	IMデポ群	9	4	44.44	14.44	(-39.25,68.13)	0.5146	0.6499
	プラセボ群	10	3	30.00				
その他のアジア	IMデポ群	9	2	22.22	-27.78	(-83.61,28.05)	0.2316	0.3348
	プラセボ群	8	4	50.00				
性別								
男性	IMデポ群	50	13	26.00	-18.44	(-37.51,0.62)	0.0428	0.0504
	プラセボ群	63	28	44.44				
女性	IMデポ群	82	22	26.83	-30.31	(-46.68,-13.94)	0.0002	0.0002
	プラセボ群	70	40	57.14				
人種								
白人	IMデポ群	70	18	25.71	-35.10	(-51.60,-18.59)	<.0001	<.0001
	プラセボ群	74	45	60.81				
白人以外	IMデポ群	62	17	27.42	-11.56	(-29.90,6.77)	0.1765	0.2460
	プラセボ群	59	23	38.98				
民族								
ヒスパニック系/ラテン系	IMデポ群	8	1	12.50	-51.14	(-98.45,-3.83)	0.0258	0.0587
	プラセボ群	11	7	63.64				
ヒスパニック系/ラテン系以外	IMデポ群	124	34	27.42	-22.58	(-35.24,-9.92)	0.0003	0.0004
	プラセボ群	122	61	50.00				
年齢区分								
45歳未満	IMデポ群	88	22	25.00	-29.12	(-44.20,-14.03)	<.0001	<.0001
	プラセボ群	85	46	54.12				
45歳以上	IMデポ群	44	13	29.55	-16.29	(-37.97,5.39)	0.1080	0.1344
	プラセボ群	48	22	45.83				
BMI								
28 kg/m^2以下	IMデポ群	45	10	22.22	-31.23	(-50.87,-11.58)	0.0013	0.0021
	プラセボ群	58	31	53.45				
28 kg/m^2超	IMデポ群	87	25	28.74	-20.60	(-36.62,-4.58)	0.0072	0.0094
	プラセボ群	75	37	49.33				

[a]：p 値は，カイ二乗検定を用いて解析した。

[b]：p 値は，Fisher's exact 検定を用いて解析した。

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.1.3，STAT-2.1.2，STAT-3.1.2，STAT-4.1.2，STAT-5.1.2，STAT-6.1.2，STAT-7.1.2 より作成＞

2.7.3.3.3.2　日本人部分集団の結果と考察

(1)　二重盲検試験（31-08-250）の日本人集団での結果

(a)　被験者の内訳

日本人集団における二重盲検試験（31-08-250）の被験者の内訳を表 2.7.3.3.3-2 に，中止理由の内訳を表 2.7.3.3.3-3 に示した。

二重盲検試験（31-08-250）の錠剤切り替え期（Phase A）移行例 466 例のうち，23 例が日本人

集団であり，直接錠剤安定期（Phase B）に移行した被験者と合わせて 32 例が錠剤安定期（Phase B）に移行した。このうち 28 例が IM デポ剤安定期（Phase C）に移行し，19 例が二重盲検期（Phase D）に移行し，IM デポ群 9 例，プラセボ群 10 例に割付けられた。

二重盲検期（Phase D）を完了した被験者は，IM デポ群 44.4%（4/9 例），プラセボ群 70%（7/10 例）であった。IM デポ群の完了率は全集団［48.1%（64/133 例）］と同様であったが，プラセボ群の完了率は全集団［28.6%（38/133 例）］と比較して高い傾向であった（表 2.7.3.3.1-2）。

最も多かった中止理由は，IM デポ群で気分エピソードの再発（関連する有害事象あり）及び気分エピソードの再発（関連する有害事象なし）がそれぞれ 2 例であり，プラセボ群では気分エピソードの再発（関連する有害事象あり）3 例であった。

表 2.7.3.3.3-2　　被験者の内訳（登録例）［日本人集団，二重盲検試験（31-08-250）］

	錠剤切り替え期（Phase A）(466例)	錠剤安定期（Phase B）(632例)	IMデポ剤安定期（Phase C）(425例)	二重盲検期（Phase D）(266例)	計 (731例)
	例数	例数	例数	例数	
全集団	466	632	425	266	731
日本人集団	23	32	28	19	40

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-1.1.1，CT-3.1.1 より作成＞

表 2.7.3.3.3-3　　中止理由の内訳［日本人集団，二重盲検試験（31-08-250）］

	二重盲検期（Phase D）		
	日本人集団		
	IMデポ群 (9例)	プラセボ群 (10例)	計 (19例)
被験者の内訳	例数 (%)[a]	例数 (%)[a]	例数 (%)[a]
登録例	9 (100.0)	10 (100.0)	19 (100.0)
完了例	4 (44.4)	7 (70.0)	11 (57.9)
中止例	5 (55.6)	3 (30.0)	8 (42.1)
有害事象（関連する気分エピソードの再発なし）[b]	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (5.3)
気分エピソードの再発（関連する有害事象あり）[b]	2 (22.2)	3 (30.0)	5 (26.3)
気分エピソードの再発（関連する有害事象なし）[b]	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (10.5)

[a]：%は二重盲検期（Phase D）に無作為割付された被験者数に基づく

[b]：二重盲検期（Phase D）

＜資料番号 5.3.5.3-01：31-08-250 CT-2.2.J より作成＞

(b)　人口統計学的及び他の基準値の特性

日本人集団 19 例（無作為化例）での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.3-4 に，ベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.3.3-5 に示した。

日本人被験者 19 例の性別は，男性 9 例，女性 10 例であった。年齢（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は 39.2 ± 11.2 歳，BMI は 25.1 ± 4.2 kg/m^2 であった。各群の症例数が少なく，結果の解釈に限界があるものの，プラセボ群と IM デポ群で大きな違いのある背景因子はなかった。全

集団の背景因子と比較すると日本人集団においては登録前の罹患期間（年）が短く，気分エピソードのための入院回数が少ない傾向がみられたが，他の項目では全集団と大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3.3-4　　被験者背景（無作為化例）[日本人集団, 二重盲検試験（31-08-250）]

	二重盲検期（Phase D）		
特性	IMデポ群 (9例)	プラセボ群 (10例)	計 (19例)
性別［例数(%)］			
男性	4 (44.4)	5 (50.0)	9 (47.4)
女性	5 (55.6)	5 (50.0)	10 (52.6)
年齢（歳）			
例数	9	10	19
平均値 (SD)	38.1 (11.1)	40.2 (11.7)	39.2 (11.2)
範囲	26.0, 62.0	22.0, 58.0	22.0, 62.0
体重（kg）			
例数	9	10	19
平均値 (SD)	66.2 (20.4)	67.9 (10.9)	67.1 (15.6)
範囲	40.9, 93.9	49.0, 81.0	40.9, 93.9
身長（cm）			
例数	9	10	19
平均値 (SD)	162.0 (13.2)	163.5 (11.5)	162.8 (12.0)
範囲	145.0, 183.0	148.0, 180.0	145.0, 183.0
BMI (kg/m^2)			
例数	9	10	19
平均値 (SD)	24.7 (4.9)	25.4 (3.7)	25.1 (4.2)
範囲	17.5, 34.1	19.2, 32.5	17.5, 34.1
IMデポ剤安定期（Phase C）のIMデポ注射剤の最終投与量［例数(%)］			
300 mg	3 (33.3)	0 (0.0)	3 (15.8)
400 mg	6 (66.7)	10(100.0)	16 (84.2)

＜資料番号 5.3.5.3-01：31-08-250 CT-3.1.2.J より作成＞

表 2.7.3.3.3-5　　ベースライン時の疾患特性（無作為化例）［日本人集団，二重盲検試験（31-08-250）］

特性	二重盲検期（Phase D） IMデポ群 (9例)	プラセボ群 (10例)	計 (19例)
躁病エピソードの初回診断時の年齢			
例数	9	10	19
平均値 (SD)	30.7 (12.1)	32.8 (11.9)	31.8 (11.7)
範囲	16, 55	14, 49	14, 55
過去12ヵ月での気分エピソードの数			
例数	9	10	19
平均値 (SD)	1.8 (1.2)	2.1 (1.0)	1.9 (1.1)
範囲	0, 4	1, 4	0, 4
登録前の罹病期間（年）			
例数	9	10	19
平均値 (SD)	7.5 (10.2)	4.8 (5.7)	6.1 (8.0)
範囲	1, 33	0, 16	0, 33
気分エピソードのための入院回数			
例数	9	10	19
平均値 (SD)	2.0 (1.7)	3.0 (3.5)	2.5 (2.8)
範囲	0, 5	0, 10	0, 10
YMRS合計スコア[a]			
例数	9	10	19
平均値 (SD)	0.9 (2.0)	1.4 (2.3)	1.2 (2.1)
範囲	0, 6	0, 6	0, 6
MADRS合計スコア[a]			
例数	9	10	19
平均値 (SD)	1.8 (3.1)	2.2 (3.6)	2.0 (3.3)
範囲	0, 8	0, 11	0, 11
CGI-BP-S（躁病）スコア[a]			
例数	9	10	19
平均値 (SD)	1.1 (0.3)	1.3 (0.5)	1.2 (0.4)
範囲	1, 2	1, 2	1, 2

[a]：二重盲検期（Phase D）のベースライン値

＜資料番号 5.3.5.3-01：31-08-250 CT-3.2.2.J より作成＞

(c)　何らかの気分エピソードの再発までの時間（主要評価項目）

二重盲検期（Phase D）の全集団及び日本人集団での主要評価項目の結果を表 2.7.3.3.3-6 に示した。

日本人集団 19 例でのプラセボ群に対する IM デポ群のハザード比は 2.248（95%信頼区間：0.496－10.190）であった。

表 2.7.3.3.3-6　　主要評価項目：気分エピソードの再発までの時間の解析結果［日本人集団，二重盲検試験（31-08-250）：二重盲検期（Phase D）］

	投与群	投与例数	再発例数	再発率 (%)	再発までの時間 中央値(日数)	ハザード比[a]	95% 信頼区間	p値[b]
全集団	IMデポ群	132	35	26.5	NE	0.451[c]	(0.299, 0.678)	<.0001
	プラセボ群	133	68	51.1	308	2.220[d]	(1.475, 3.340)	
日本人集団	IMデポ群	9	4	44.4	NE	2.248[c]	(0.496, 10.190)	0.2812
	プラセボ群	10	3	30.0	NE	0.445[d]	(0.098, 2.017)	

NE =算出不可

[a]：ハザード比は，投与群を要因とする Cox 比例ハザードモデルから算出した。

[b]：p 値は，log-rank 検定から算出した。

[c]：ハザード比が 1 を下回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

[d]：ハザード比が 1 を上回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.1.1-1，STAT-2.1.1 より作成＞

(d)　何らかの気分エピソードの再発率（主な副次評価項目）

二重盲検期（Phase D）の全集団及び日本人集団での主な副次評価項目の結果を表 2.7.3.3.3-7 に示した。本試験では，個々の被験者において再発時に該当したすべての再発基準を選択して集計を行った。

主な副次評価項目である何らかの気分エピソードの再発率は，日本人集団で，IM デポ群 44.44%（4/9 例），プラセボ群 30.00%（3/10 例）であり，プラセボに対する差は 14.44（95%信頼区間：−39.25－68.13）であった。

再発基準のうち日本人集団での再発率が IM デポ群でプラセボ群より低かった項目は「気分エピソードによる入院」，「CGI-BP-S（総合）スコア>4」，「原疾患悪化の重篤な有害事象」及び「薬剤/療法の追加を必要とする原疾患悪化」であった。IM デポ群でプラセボ群より高かった項目は「効果不十分又は原疾患悪化の有害事象」であった。

「YMRS 合計スコア≥15」及び「MADRS 合計スコア≥15」の発現率は日本人集団の IM デポ群とプラセボ群で同様であった。

なお，再発基準のうち日本人集団での再発率が IM デポ群でプラセボ群より高かった「効果不十分又は原疾患悪化の有害事象」［IM デポ群：3 例（33.3%），プラセボ群：2 例（20.0%）］について，IM デポ群で本基準に合致した 3 例のうち 1 例（[redacted]）は，再発時 YMRS 合計スコア= 0，MADRS 合計スコア= 10，CGI-BP-S（総合）スコア= 2［Phase D 開始時ベースラインの YMRS 合計スコア= 0，MADRS 合計スコア= 0，CGI-BP-S（総合）スコア= 1］であり，担当医による効果不十分の判断以外にはいずれの再発基準も満たさなかった（PDATA-13，PDATA-14，PDATA-15，PDATA-16）。

切迫する希死念慮に合致した日本人被験者は IM デポ群，プラセボ群いずれにもいなかった。

表 2.7.3.3.3-7　主な副次評価項目：何らかの気分エピソードの再発基準に合致した被験者の割合［全集団・日本人集団，二重盲検試験（31-08-250）：二重盲検期（Phase D）］

	全集団								日本人集団							
	IMデポ群		プラセボ群						IMデポ群		プラセボ群					
再発基準	対象例数	例数 (%)	対象例数	例数 (%)	プラセボ群に対する差	95%信頼区間	p値[a]	p値[b]	対象例数	例数 (%)	対象例数	例数 (%)	プラセボ群に対する差	95%信頼区間	p値[a]	p値[b]
いずれかの基準に合致	132	35(26.52)	133	68(51.13)	-24.61	(-36.72,-12.51)	<.0001	<.0001	9	4 (44.44)	10	3 (30.00)	14.44	(-39.25,68.13)	0.5259	0.6499
入院	132	3 (2.27)	133	18(13.53)					9	0 (0.0)	10	2 (20.0)				
いずれかに合致	132	31(23.48)	133	59(44.36)					9	3 (33.33)	10	3 (30.00)				
YMRS合計スコア≥15	132	10 (7.58)	133	39(29.32)					9	2 (22.22)	10	2 (20.00)				
MADRS合計スコア≥15	132	23(17.42)	133	27(20.30)					9	1 (11.11)	10	1 (10.00)				
CGI-BP-Sスコア＞4	132	7 (5.30)	133	16(12.03)					9	0 (0.00)	10	1 (10.00)				
原疾患悪化の重篤な有害事象	132	4 (3.03)	133	18(13.53)					9	0 (0.00)	10	2 (20.00)				
効果不十分又は原疾患悪化の有害事象	132	22(16.67)	133	45(33.83)					9	3 (33.33)	10	2 (20.00)				
薬剤/療法追加を必要とする原疾患悪化[c]	132	18(13.64)	133	45(33.83)					9	1 (11.11)	10	2 (20.00)				
切迫する希死念慮[d]	132	1 (0.76)	133	2 (1.50)					9	0 (0.00)	10	0 (0.00)				

N =二重盲検期の有効性対象例数，n = 再発基準に合致した被験者数

[a]：p 値は，地域による層別化 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

[b]：p 値は，Fisher's exact 検定を用いて解析した。

[c]：原疾患悪化による気分安定薬，抗うつ薬，抗精神病薬，又はベンゾジアゼピンの許容量を超えて使用された。

[d]：MADRS 項目 10 のスコアが 4 以上又は C-SSRS の自殺念慮のセクションが 4 又は 5 に“yes”と評価された。

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.2.1-1，資料番号 5.3.5.3-01：31-08-250 CT-5.1.3.J より作成＞

(e)　その他の副次評価項目について

i)　気分エピソードによる入院によって定義される再発

全集団及び日本人集団での気分エピソードによる入院によって定義される再発に該当した被験者の結果を表 2.7.3.3.3-8 に示した。

日本人集団での気分エピソードによる入院によって定義される再発に該当した被験者は，IM デポ群では認められなかったが，プラセボ群では 2 例認められた。IM デポ群の再発例が無かったことから再発リスクに関するハザード比は算出できなかった。したがって，入院が必要となるほどの重症度の気分エピソードの再発までの時間については IM デポ剤で延長されたことが示唆され，この結果は日本人集団と全集団で同様の傾向であった

表 2.7.3.3.3-8　気分エピソードによる入院によって定義される再発に該当した被験者［全集団・日本人集団，二重盲検試験（31-08-250）：二重盲検期（Phase D）］

	IMデポ群					プラセボ群					
	n/N	再発率 (%)	時間中央値 (日数)	ハザード比[a,c,d]	95% CI	n/N	再発率 (%)	時間中央値 (日数)	ハザード比[a,c,d]	95% CI	p値[b]
全集団	3/132	2.3	NE	0.137	(0.040, 0.465)	18/133	13.5	NE	7.313	(2.151, 24.865)	0.0002
日本人集団	0/9	0.0	NE	-	-	2/10	20.0	NE	-	-	-

NE = 算出不可

[a]：ハザード比は，投与群を要因とする Cox 比例ハザードモデルから算出した。

[b]：p 値は，log-rank 検定から算出した。

[c]：ハザード比が 1 を下回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

[d]：ハザード比が 1 を上回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.3.2-1，STAT-2.2.2 より作成＞

ii)　CGI-BP-S（躁病）の最終評価時のベースラインからの平均変化量

全集団及び日本人集団での最終評価時（52 週後）の CGI-BP-S（躁病）スコアのベースラインからの平均変化量を表 2.7.3.3.3-9 に示した。

日本人集団では，52 週後（MMRM）の CGI-BP-S（躁病）スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は，IM デポ群−0.11 ± 0.060，プラセボ群−0.14 ± 0.055 であり，群間差［0.03（−0.02, 0.07）：MMRM 法］であった。

表 2.7.3.3.3-9　CGI-BP-S（躁病）スコアの 52 週後のベースラインからの平均変化量［全集団・日本人集団，二重盲検試験（31-08-250）：二重盲検期（Phase D）］

		MMRM[a]		LOCF[b]	
		IMデポ群	プラセボ群	IMデポ群	プラセボ群
全集団	対象例数	64	39	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.16 (0.058)	0.27 (0.126)	0.19 (0.119)	0.79 (0.119)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-0.43 (-0.69,-0.17)		-0.59 (-0.84,-0.35)	
	p値	0.0011		<.0001	
日本人集団	対象例数	4	7	9	10
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.11 (0.060)	-0.14 (0.055)	0.63 (0.283)	-0.17 (0.268)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	0.03 (-0.02,0.07)		0.80 (-0.04,1.64)	
	p値	0.2180		0.0603	

[a]：投与群，地域，時期，投与群と時期の交互作用を固定効果とし，ベースラインと時期の交互作用を共変量とした混合モデルにおけるアリピプラゾール IM デポ 300/400mg 群とプラセボ群の差から算出した。被験者内は Heterogeneous Compound Symmetry 共分散構造を用いた。

[b]：ベースラインは，投与群と地域を要因とした分散分析モデルから算出し，ベースラインからの変化量は，投与群と地域を要因とし，ベースラインを共変量とした共分散分析モデルから算出した。

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.3.1-1，STAT-2.2.1.1.2，STAT-2.2.1.2.3 より作成＞

(f)　IM デポ剤安定期（Phase C）での症状推移について

IM デポ剤安定期（Phase C）では，28 例の日本人被験者にアリピプラゾール IM デポ注射剤が投与され，隔週の来院にて安定基準の評価を受けたことから，IM デポ剤安定期（Phase C）にて安定基準に合致した被験者について検討した。

IM デポ剤安定期（Phase C）の最終評価時に安定基準に合致した被験者の割合は，全集団で 64.7%（275/425 例），日本人集団 67.9%（19/28 例）であった（表 2.7.3.6-2）。日本人集団と全体集団で同様の結果であり，アリピプラゾール IM デポ注射剤に対する反応性は，日本人集団と全集団で大きく異ならないことが示唆された。

2.7.3.3.3.2(1)(b)で記載したとおり，二重盲検期（Phase D）に組入れられた日本人集団においてプラセボ群と IM デポ群で背景因子に大きな違いはなく，全体集団とも患者背景に大きな違いがないと考えらたことからも，日本と海外で患者背景及び本剤への反応性の観点から大きく異ならない被験者集団が無作為化されたと考えられた。

(2)　二重盲検試験（31-08-250）の日本人集団で得られた有効性結果に関する検討と考察

主要評価項目である再発までの時間において，日本人 19 例でのプラセボ群に対する IM デポ群のハザード比は 2.248（95%信頼区間：0.496－10.190）であり，数値的に IM デポ群においてプラセボ群と比較して再発までの時間が短いという結果であった。この要因について検討した。

(a)　交絡因子

i)　地域別

何らかの気分エピソードの再発までの時間について，Cox Proportional Hazard Model を用いて投与群と地域（North America, Europe, Japan, Other Asian Countries）の交互作用を検討した結果，p=0.0776 であり投与群と地域の明確な交互作用はなかった。また，再発率について投与群

と地域（North America, Europe, Japan, Other Asian Countries）の Gail-Simon の質的交互作用を検討した結果，p=0.6109 であり，投与群と地域の質的交互作用はなかった（資料番号 5.3.5.3-01：31-08-250 GAIL-SIMON1 参照）。

ii) 原疾患の背景因子別

有効性の結果に影響を及ぼしたと考えられるとして検討した因子を表 2.7.3.3.3-10 に示した。主要評価項目である何らかの気分エピソード再発までの時間を部分集団解析し，二重盲検試験（31-08-250）の有効性の結果に影響を及ぼした因子がないか検討した。

表 2.7.3.3.3-10　有効性の結果に影響を及ぼしたと考えられるとして検討した因子［二重盲検試験（31-08-250］

項目	詳細	cutoff
YMRS	スクリーニング，Phase B，Phase C, Phase D開始時合計スコア	中央値
	Phase B, C を通しての最悪値	中央値
		合計スコア12より高い，以下
MADRS	Phase B，Phase C, Phase D開始時合計スコア	中央値
	Phase B, C を通しての最悪値	中央値
		合計スコア12より高い，以下
ベンゾジアゼピン併用	Phase D	あり，なし
Phase B期間	Phase B開始-Phase B終了日までの日数	中央値
Phase C期間	Phase CでのアリピプラゾールIMデポ剤投与回数	中央値
過去エピソード数	過去10年の気分エピソード回数	中央値
	過去1年間の気分エピソード回数	中央値
		4回以上，未満
	生涯 合計，躁病エピソード，うつ病エピソード，混合エピソード，エピソードによる入院	中央値
双極性障害に対する前治療薬	本試験開始時に発症していたエピソードの期間中に投与された薬剤	各数別
罹病期間	双極 I 型障害の初回診断からの期間	中央値
優位極性	躁病，うつ病，その他，欠損	－
Phase B平均投与量	アリピプラゾール錠剤の用量	中央値
Phase C平均投与量	アリピプラゾールIMデポ剤の用量	中央値

＜資料番号 5.3.5.3-01：表 2.7.3.3.3-10 より作成＞

主要評価項目のスクリーニング時の YMRS 合計スコア中央値別の部分集団解析を表 2.7.3.3.3-11 に示した。

スクリーニング時の YMRS 合計スコアの中央値（27 点未満，27 点以上）で層別解析した際に，2 つの部分集団間で最も顕著に差がみられ［スクリーニング時の YMRS 合計スコア：27 点未満の集団 0.707（95%信頼区間：0.403－1.242），27 点以上の集団 0.284（95%信頼区間：0.154－0.523）］，スクリーニング時の YMRS 合計スコアが低い集団において群間差が小さくなる傾向がみられたが，2 つの部分集団の 95%信頼区間は重なっており，明確に結果に影響を与えた因子と判定することはできなかった。

表 2.7.3.3.3-10 のそれぞれの因子で全集団を 2 つの部分集団に分けてアリピプラゾール IM デポ注射剤のプラセボに対する再発までの時間のハザード比を比較した（資料番号 5.3.5.3-01：31-08-250 T-SUBG 参照）。

表 2.7.3.3.3-11　主要評価項目のスクリーニング時の YMRS 合計スコア中央値別の部分集団解析［二重盲検試験（31-08-250），二重盲検期（Phase D）］

		投与群	投与例数	再発例数	再発率(%)	再発までの時間中央値(日数)	ハザード比	95%信頼区間	p値[a]	p値[b]
全集団	YMRS合計スコアスクリーニング時，中央値(27)未満	IMデポ群	65	21	32.3	NE	0.707[c]	(0.403, 1.242)	0.2253	0.3263
		プラセボ群	66	29	43.9	338	1.413[d]	(0.805, 2.481)		
	YMRS合計スコアスクリーニング時，中央値(27)以上	IMデポ群	67	14	20.9	NE	0.284[c]	(0.154, 0.523)	<.0001	<.0001
		プラセボ群	67	39	58.2	225	3.523[d]	(1.911, 6.496)		
日本人集団	YMRS合計スコアスクリーニング時，中央値(27)未満	IMデポ群	7	2	28.6	NE	1.144[c]	(0.190, 6.907)	0.8831	0.8831
		プラセボ群	9	3	33.3	NE	0.874[d]	(0.145, 5.275)		
	YMRS合計スコアスクリーニング時，中央値(27)以上	IMデポ群	2	2	100.0	70	4.73E8[c]	(0.000, NE)	0.2253	0.2253
		プラセボ群	1	0	0.0	NE	0.000[d]	(0.000 NE)		

NE = 算出不可.

ハザード比及び 95%信頼区間は，投与群を要因とする Cox 比例ハザードモデルから算出した。

[a] : p 値は，log-rank 検定から算出した。

[b] : p 値は，地域による層別化 log-rank 検定から算出した。

[c] : ハザード比が 1 を下回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

[d] : ハザード比が 1 を上回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

＜資料番号 5.3.5.3-01：表 2.7.3.3.3-11 より作成＞

(b)　プラセボ群の再発率について

日本人集団のプラセボ群の再発率は30.00%(3/10例)であり，全体集団の再発率51.13%(68/133例）と比較して低い傾向であった（表 2.7.3.3.3-1）。全体集団に比べて日本人集団のプラセボ群で再発率が低い傾向にあった要因について検討した。

i)　ベンゾジアゼピンの使用について

ベンゾジアゼピン使用状況を表 2.7.3.3.3-12 に示した。

日本人のプラセボ群では全集団と比較し，ベンゾジアゼピンを併用していた被験者割合，併用期間の中央値及び用量の平均値が高い傾向であった。しかしながら，日本人プラセボ群のベンゾジアゼピン使用例 4 例中 2 例，日本人実薬群のベンゾジアゼピン使用例 2 例中 1 例が再発例であったことから，関与は限定的と考えられた。［資料番号 5.3.5.3-01：31-08-250 T-SUBG（T-SUBG.12）参照］。

表 2.7.3.3.3-12　ベンゾジアゼピン使用状況［二重盲検試験（31-08-250），二重盲検期（Phase D）］

		対象		1日平均用量			期間(日)				
	投与群	例数	例数(%)	例数	平均値(SD)	中央値	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
ベンゾジアゼピン使用－全集団	IMデポ群	133	37 (27.8)	124	0.05 (0.137)	0	68.97	100.5	19	1	365
	プラセボ群	133	32 (24.1)	125	0.05 (0.172)	0	62.44	83.97	25.5	1	363
ベンゾジアゼピン使用－日本人集団	IMデポ群	9	2 (22.2)	8	0.00 (0.003)	0	24.5	26.16	24.5	6	43
	プラセボ群	10	4 (40.0)	9	0.07 (0.131)	0	109	77.9	106.5	37	186

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-4.4.1.1，CT-4.4.2.1，資料番号 5.3.5.3-01：31-08-250 CT-4.4.1.1.J，31-08-250 CT-4.4.2.1.J より作成＞

ii)　過去の気分エピソード経験数について

主要評価項目の生涯の総エピソード数の中央値別の部分集団解析を表 2.7.3.3.3-13 に示した。

生涯の総エピソード数が中央値（9.5 回）未満であった部分集団のプラセボ群では再発までの時間の中央値が 322 日であり，生涯の総エピソード数が中央値以上の部分集団のプラセボ群（187 日）と比較し，再発までの時間が長い傾向がみられた。日本人集団のプラセボ群の 10 例中 8 例が生涯の総エピソード数が中央値（9.5 回）未満であった。しかしながら，日本人集団の IM デポ群の 9 例中 9 例も生涯の総エピソード数が中央値（9.5 回）未満であり，明確な要因とは言えないと考えられる。

表 2.7.3.3.3-13　主要評価項目の生涯の総エピソード数の中央値別の部分集団解析［二重盲検試験（31-08-250），二重盲検期（Phase D）］

		投与群	投与例数	再発例数	再発率(%)	再発までの時間 中央値(日数)	ハザード比	95% 信頼区間	p値[a]	p値[b]
全集団	生涯の総エピソード数の中央値(9.5)未満	IMデポ群	62	14	22.6	NE	0.388[c]	(0.208, 0.727)	0.0021	0.0009
		プラセボ群	69	33	47.8	322	2.574[d]	(1.376, 4.815)		
	生涯の総エピソード数の中央値(9.5)以上	IMデポ群	68	21	30.9	NE	0.508[c]	(0.295, 0.877)	0.0132	0.0141
		プラセボ群	63	34	54.0	187	1.967[d]	(1.140, 3.392)		
日本人集団	生涯の総エピソード数の中央値(9.5)未満	IMデポ群	9	4	44.4	NE	1.774[c]	(0.392, 8.034)	0.4512	0.4512
		プラセボ群	8	3	37.5	NE	0.564[d]	(0.124, 2.553)		
	生涯の総エピソード数の中央値(9.5)以上	IMデポ群 プラセボ群	2	0	0.0	NE				

NE = 算出不可

ハザード比及び 95%信頼区間は，投与群を要因とする Cox 比例ハザードモデルから算出した。

[a] : p 値は，log-rank 検定から算出した。

[b] : p 値は，地域による層別化 log-rank 検定から算出した。

[c] : ハザード比が 1 を下回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

[d] : ハザード比が 1 を上回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

＜資料番号 5.3.5.3-01：表 2.7.3.3.3-13 より作成＞

(c)　二重盲検試験（31-08-250）の日本人集団の有効性結果と考察のまとめ

日本人集団の主要評価項目である気分エピソードの再発までの時間において，プラセボ群に対する IM デポ群のハザード比が数値的に高かった。この要因について検討したものの，投与群と地域の交互作用はないと考えられ，また，原疾患背景や併用薬の有無別に検討したが明確な要因は見いだせなかった。また，日本人集団のプラセボ群の再発率が全体集団の再発率と比較して低い傾向であったが，全体集団に比べて日本人集団のプラセボ群で再発率が低かった要因は明確にはならなかった。

一方，副次評価項目である気分エピソードによる入院によって定義される再発までの時間は日本人のプラセボ群では 2 例認められたが，IM デポ群では認められなかった。IM デポ群で再発が認められなかったためハザード比は算出できなかったものの，気分エピソードによる入院によって定義される再発までの時間については日本人でも IM デポ剤投与により延長されたことが示唆され，この結果は日本人集団と全集団で同様の傾向であった。副次評価項目に関し，再発基準別に再発率を評価すると，日本人の IM デポ群でプラセボ群より低かった項目は「気分エピソードによる入院」以外の項目では，「CGI-BP-S（総合）スコア>4」，「原疾患悪化の重篤な有害事象」及び「薬剤/療法の追加を必要とする原疾患悪化」で，全体集団と同様の傾向がみられた（表 2.7.3.3.3-7）。

加えて，IM デポ剤安定期（Phase C）の期間中で安定基準に合致した被験者の割合は日本人集団と全体集団で同様の結果であり，アリピプラゾール IM デポ注射剤に対する反応性は日本人集団と全集団で大きく異ならないことが示唆された。

(3)　長期投与試験（31-08-252）の日本人集団での結果

(a)　被験者の内訳

日本人集団における長期投与試験（31-08-252）の被験者の内訳を表 2.7.3.3.3-14 に，中止理由の内訳を表 2.7.3.3.3-15 に示した。

長期投与試験（31-08-252）の新規例 464 例のうち，65 例が日本人であった。これに二重盲検試験（31-08-250）から当該試験に直接参加した継続例の日本人 10 例を合わせると，合計 75 例が IM デポ注射剤維持治療期（Phase C）にてアリピプラゾール IM デポ注射剤を投与された。

IM デポ注射剤維持治療期（Phase C）を完了した被験者の割合は，77.3%（58/75 例）であった。最も多かった中止理由は，同意撤回 8 例（10.7%）で，次いで有害事象の発現 6 例（8.0%）であり，全集団の結果（同意撤回 11.4%，有害事象の発現 10.3%）と同様であった。中止理由及び中止率は日本人集団と全集団で大きく異ならなかった。

表 2.7.3.3.3-14　被験者の内訳（登録例）[日本人集団，長期投与試験（31-08-252）]

		日本人集団			
		錠剤切り替え期（Phase A）	錠剤安定期（Phase B）	IM デポ剤維持治療期（Phase C）	計
	被験者の内訳	例数　(%)	例数　(%)	例数　(%)	例数　(%)
新規例	登録例	39 (100.0)	72 (100.0)	65 (100.0)	82 (100.0)
	治験薬投与例	39 (100.0)	72 (100.0)	65 (100.0)	82 (100.0)
	完了例[a]	N/A	N/A	48 (73.8)	48 (58.5)
	中止例	10 (25.6)	7 (9.7)	17 (26.2)	34 (41.5)
	次の投与期へ移行	29 (74.4)	65 (90.3)	N/A	N/A
	有効性解析対象[b]	N/A	72 (100.0)	65 (100.0)	N/A
継続例	登録例			10 (100.0)	10 (100.0)
	治験薬投与例			10 (100.0)	10 (100.0)
	完了例[a]			10 (100.0)	10 (100.0)
	中止例				
	次の投与期へ移行			N/A	N/A
	有効性解析対象[b]			10 (100.0)	N/A

%は当該投与期の対象例数に基づく，N/A = 該当なし

[a]：52 週の IM デポ剤維持治療期（Phase C）を完了した被験者数（継続例 28 週の完了例を含む）

[b]：当該投与期に 1 回以上有効性評価項目のデータが得られた被験者を対象とした。

＜資料番号 5.3.5.3-01：31-08-252 CT-1.1.1.J より作成＞

表 2.7.3.3.3-15　中止理由の内訳（登録例）[日本人集団，長期投与試験（31-08-252），IM デポ剤維持治療期（Phase C）]

	IM デポ剤維持治療期（Phase C）	
	全集団	日本人集団
	計 (464例)	計 (75例)
被験者の内訳	例数 (%)[a]	例数 (%)[a]
登録例	464 (100.0)	75 (100.0)
完了例	291 (62.7)	58 (77.3)
中止例	173 (37.3)	17 (22.7)
追跡不可能	29 (6.3)	0 (0.0)
有害事象	48 (10.3)	6 (8.0)
治験依頼者による中止	0 (0.0)	0 (0.0)
中止基準に抵触	33 (7.1)	3 (4.0)
治験責任医師等による中止	2 (0.4)	0 (0.0)
被験者による同意撤回	53 (11.4)	8 (10.7)
治験実施計画書からの逸脱	5 (1.1)	0 (0.0)
効果不十分	3 (0.6)	0 (0.0)

[a]：%は IM デポ剤維持治療期（Phase C）に移行した被験者数に基づく

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-2.2，資料番号 5.3.5.3-01：31-08-252 CT-2.2.J より作成＞

(b)　人口統計学的及び他の基準値の特性

日本人集団 75 例（登録例）での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.3-16 に，ベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.3.3-17 に示した。

日本人集団 75 例における女性の割合は 53.3%（49/92 例）であり，年齢（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は 45.1 ± 10.6 歳，BMI は 25.1 ± 4.2 kg/m^2 であった。

なお，IM デポ剤維持治療期（Phase C）で安定基準を満たさなかった場合に投与された救済治療の内訳は，リチウム 2.7%（2/75 例），バルプロ酸 10.7%（8/75 例）であった。

人口統計学的及び他の基準値の特性において，日本人集団と全体集団で大きく異なる項目はなかった。

表 2.7.3.3.3-16　被験者背景（登録例）［日本人集団，長期投与試験（31-08-252）］

	日本人集団			
特性	錠剤切り替え期（Phase A）(39例)	錠剤安定期（Phase B）(72例)	IM デポ剤維持治療期（Phase C）(75例)	計 (92例)
性別［例数(%)］				
男性	13 (33.3)	35 (48.6)	36 (48.0)	43 (46.7)
女性	26 (66.7)	37 (51.4)	39 (52.0)	49 (53.3)
年齢（歳）				
例数	39	72	75	92
平均値 (SD)	47.9 (10.6)	44.5 (10.7)	43.9 (10.2)	45.1 (10.6)
範囲	29.0, 66.0	21.0, 65.0	21.0, 65.0	21.0, 66.0
体重（kg）				
例数	39	72	75	92
平均値 (SD)	65.7 (12.1)	67.4 (12.9)	67.7 (13.7)	67.5 (13.6)
範囲	42.6, 92.0	43.8, 102.8	43.4, 101.4	42.6, 102.8
身長（cm）				
例数	39	72	75	92
平均値 (SD)	162.1 (7.7)	164.0 (8.9)	164.0 (9.3)	163.8 (9.2)
範囲	146.0, 178.0	146.0, 185.0	146.0, 185.0	146.0, 185.0
BMI (kg/m^2)				
例数	39	72	75	92
平均値 (SD)	25.0 (4.3)	25.0 (4.0)	25.0 (4.1)	25.1 (4.2)
範囲	17.5, 35.6	17.2, 36.7	16.9, 35.6	17.5, 36.2

＜資料番号 5.3.5.3-01：CT-3.1.1.1 より作成＞

表 2.7.3.3.3-17　ベースライン時の疾患特性（登録例）［日本人集団，長期投与試験（31-08-252）：IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

	日本人集団
	IM デポ剤維持治療期(Phase C)
特性	計(75例)
躁病エピソードの初回診断時の年齢	
例数	75
平均値 (SD)	33.8 (10.8)
範囲	8, 64
過去12ヵ月での気分エピソードの数	
例数	75
平均値 (SD)	1.6 (1.3)
範囲	0, 6
登録前の罹病期間(年)	
例数	75
平均値 (SD)	10.0 (10.9)
範囲	0, 45
気分エピソードのための入院回数	
例数	75
平均値 (SD)	2.5 (3.6)
範囲	0, 16
YMRS合計スコア[a]	
例数	75
平均値 (SD)	0.8 (1.6)
範囲	0, 10
MADRS合計スコア[a]	
例数	75
平均値 (SD)	3.6 (3.9)
範囲	0, 12
CGI-BP-S(躁病)スコア[a]	
例数	75
平均値 (SD)	1.2 (0.5)
範囲	1, 4
救済療法の使用:リチウム	
例数	75
例数(%)[b]	2 (2.7)
平均値 (SD)	108.50 (72.83)
範囲	57.00, 160.00
救済療法の使用:バルプロ酸	
例数	75
例数(%)[b]	8 (10.7)
平均値 (SD)	105.00 (110.71)
範囲	2.00, 337.00

表 2.7.3.3.3-17　ベースライン時の疾患特性（登録例）［日本人集団，長期投与試験（31-08-252）：IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

	日本人集団
	IM デポ剤維持治療期（Phase C）
特性	計(75例)
救済療法の使用:リチウム又はバルプロ酸	
例数	75
例数(%)[b]	10 (13.3)
平均値 (SD)	105.70 (100.62)
範囲	2.00, 337.00

[a]：IM デポ剤維持治療期（Phase C）のベースライン値

[b]：IM デポ剤維持治療期（Phase C）に該当の救済療法を使用した被験者数；%の分母は IM デポ剤維持治療期（Phase C）で治験薬を投与された被験者数に基づく

＜資料番号 5.3.5.3-01：31-08-252 CT-3.2.2.J，31-08-252 CT-4.5.J より作成＞

(c)　主要な有効性評価項目

IM デポ剤維持治療期（Phase C）にて安定状態を維持していた被験者の割合を表 2.7.3.3.3-18 に示した。主要な有効性評価項目である，ベースライン時に安定状態にあり，最終来院時に安定状態を維持していた被験者の割合は全集団で 88.91%（409/460 例），日本人集団で 90.67%（68/75 例）であった。全集団と比較して日本人集団で大きな違いはないと考えられた。

表 2.7.3.3.3-18　IM デポ剤維持治療期（Phase C）にて安定状態を維持していた被験者の割合［日本人集団，長期投与試験（31-08-252）］

	IM デポ剤維持治療期（Phase C）			
	全集団		日本人集団	
	計(464例)		計(75例)	
時期	対象例数	例数 (%)	対象例数	例数 (%)
ベースライン	463	463 (100.00)	75	75 (100.00)
2週後	430	417 (96.98)	73	72 (98.63)
4週後	432	420 (97.22)	73	71 (97.26)
8週後	413	395 (95.64)	70	66 (94.29)
12週後	406	391 (96.31)	67	65 (97.01)
16週後	396	382 (96.46)	66	66 (100.00)
20週後	381	364 (95.54)	66	65 (98.48)
24週後	361	348 (96.40)	64	63 (98.44)
28週後	346	329 (95.09)	63	59 (93.65)
32週後	287	281 (97.91)	52	51 (98.08)
36週後	271	260 (95.94)	52	52 (100.00)
40週後	255	250 (98.04)	50	50 (100.00)
44週後	249	243 (97.59)	49	49 (100.00)
48週後	243	237 (97.53)	48	47 (97.92)
52週後	237	227 (95.78)	48	48 (100.00)
最終来院時	460	409 (88.91)	75	68 (90.67)

対象例数 ＝ 該当時期に評価された被験者数，例数 ＝ 安定状態を維持していた被験者数

IM デポ剤維持治療期（Phase C）で，安定基準を満たさなかった場合に救済治療（リチウム又はバルプロ酸）を

行った被験者を含めて算出した値である。
＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.1.1，資料番号 5.3.5.3-01：31-08-252 CT-5.1.1.1.J より作成＞

(d)　日本人集団の長期投与試験（31-08-252）の有効性の結果のまとめ

長期投与試験（31-08-252）の被験者の内訳及び人口統計学的及び他の基準値の特性は，日本人集団と全体集団で大きな違いはなかった。主要な有効性評価項目である，ベースライン時に安定状態にあり，最終来院時に安定状態を維持していた被験者の割合は，日本人集団（90.67%）で全体集団（88.91%）と同様に高く，ほとんどの被験者で気分症状が安定していた。以上より本剤に対する反応性は日本人集団と全体集団で大きく異ならないことが示唆された。

(4)　長期投与試験（31-08-252）の新規例の結果を用いた探索的解析と日本人集団での有効性の考察

IM デポ剤維持治療期（Phase C）での新規例の再発までの時間を図 2.7.3.3.3-2 に，再発の基準に合致した被験者の割合を表 2.7.3.3.3-19 に示した。

長期投与試験（31-08-252）の新規例の全集団及び日本人集団を対象集団とし，二重盲検試験（31-08-250）の再発基準（表 2.7.3.1.2-1）を参考に，以下のいずれかに合致した場合に「再発」と定義し，再発までの時間をカプランマイヤー法を用いて検討し，さらに，個々の基準に合致した被験者割合を算出した。

<長期試験にて探索的に設定した「再発」の定義>

- YMRS 合計スコア≧15，MADRS 合計スコア≧15 又は CGI-BP-S（総合）スコア>4
- 重篤な有害事象のうち事象名が「双極 1 型障害」，「うつ病」，「躁病」「双極性障害」又は「大うつ病」
- 中止に至った有害事象のうち事象名が「双極 1 型障害」，「うつ病」，「躁病」「双極性障害」又は「大うつ病」
- 切迫した自殺念慮がある（MADRS の項目 10 ≧ 4，又は C-SSRS の質問 4 又は質問 5 に対する回答が「はい」である）
- 救済治療を行った

その結果，再発までの時間のカプランマイヤー曲線は日本人集団と全体集団で類似しており（図 2.7.3.3.3-2），上記のいずれかの再発の基準に合致した被験者割合も日本人集団で 27.7%，全体集団で 30.9%と類似していた（表 2.7.3.3.3-19）。また，二重盲検試験（31-08-250）の再発の基準とは完全に一致しないこと，及び選択除外基準が完全には一致しないことから結果の解釈に限界はあるものの，二重盲検試験の全体集団の実薬群での再発率 26.5%とも類似していた。

個々の再発基準に合致した被験者の割合についても，日本人集団と全体集団で大きく異なる項目はなかった。

以上より，アリピプラゾール IM デポ注射剤に対する反応性が日本人集団と全体集団で大きく異ならないことが推察された。

なお，長期投与試験（31-08-252）において，日本人集団及び全体集団の「CGI-BP-S（総合）

スコア>4」，「重篤な有害事象のうち事象名が「双極１型障害」，「うつ病」，「躁病」「双極性障害」又は「大うつ病」，「救済治療を行った」に合致した被験者割合についても，二重盲検試験（31-08-250）の全体集団の IM デポ群における「CGI-BP-S（総合）スコア）>4」，「原疾患悪化の重篤な有害事象」及び「薬剤/療法の追加を必要とする原疾患悪化」に合致した被験者割合（表 2.7.3.3.3-7）とも同様の結果であった。

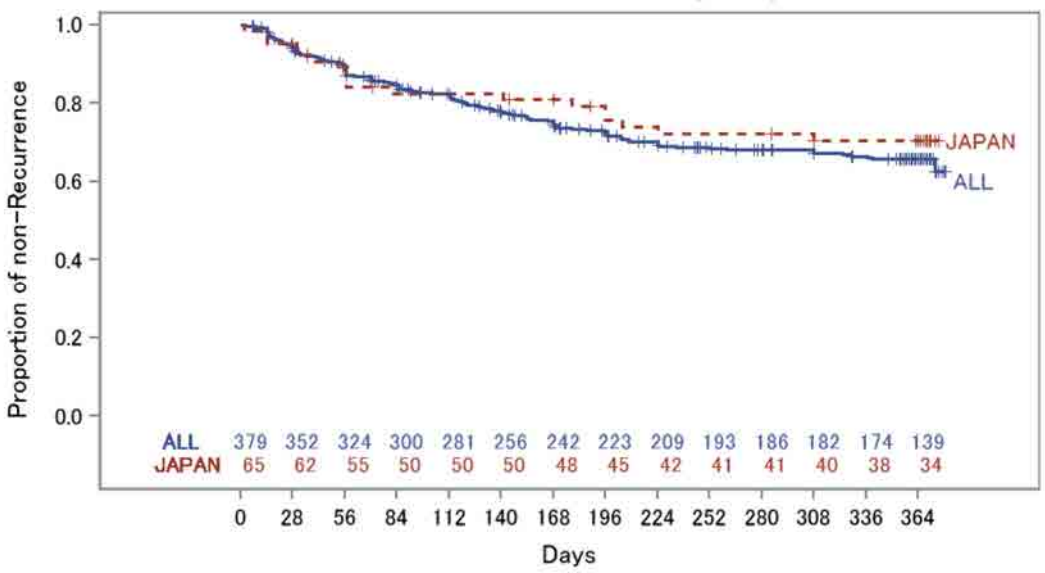


図 2.7.3.3.3-2　IM デポ剤維持治療期（Phase C）での再発までの時間［新規例，長期投与試験（31-08-252）］

＜資料番号 5.3.5.3-01：図 2.7.3.3.3-2＞

表 2.7.3.3.3-19　IM デポ剤維持治療期（Phase C）での再発の基準に合致した被験者の割合［新規例，長期投与試験（31-08-252）］

	IMデポ剤維持治療期(Phase C)	
	新規例	
	全集団(379例)	日本人集団(65例)
	例数 (%)	例数 (%)
いずれかの基準に合致	117 (30.9)	18 (27.7)
YMRS合計スコア≥15，MADRS合計スコア≥15又はCGI-BP-Sスコア>4に合致した被験者割	105 (27.7)	14 (21.5)
YMRS合計スコア≥15	21 (5.5)	3 (4.6)
MADRS合計スコア≥15	95 (25.1)	11 (16.9)
CGI-BP-Sスコア>4	13 (3.4)	5 (7.7)
重篤な有害事象のうち事象名が「双極1型障害」「うつ病」「躁病」「双極性障害」又は「大うつ病」	9 (2.4)	2 (3.1)
中止に至った有害事象のうち事象名が「双極1型障害」「うつ病」「躁病」「双極性障害」又は「大うつ病」	12 (3.2)	3 (4.6)
切迫した自殺念慮がある（MADRSの項目10≥4又はC-SSRSの質問4又は質問5に対する回答が「はい」である）	10 (2.6)	3 (4.6)
救済治療を行った被験者割合	56 (14.8)	10 (15.4)

＜資料番号 5.3.5.3-01：31-08-252 J6KM より作成＞

(5)　日本人集団での有効性に関するまとめと考察

二重盲検試験（31-08-250）の日本人集団の主要評価項目である気分エピソードの再発までの時間において，プラセボ群と比較した IM デポ群のハザード比が数値的に高い結果であった。この要因について検討したところ，投与群と地域の交互作用はないと考えられ，原疾患背景や併用薬の有無別の検討も行ったが明確な要因は見いだせなかった。また，日本人集団のプラセボ群の再発率が全体集団の再発率と比較して低い傾向であったが，日本人集団のプラセボ群で再発率が全体集団に比べて低かった要因は明確ではなかった。

一方，副次評価項目の一つである気分エピソードによる入院によって定義される再発までの時間に関し，気分エピソードによる入院によって定義される再発は日本人のプラセボ群では 2 例認められたが，IM デポ群では認められなかった。IM デポ群で再発が認められなかったためハザード比は算出できなかったものの，気分エピソードによる入院によって定義される再発までの時間については日本人でも全体集団と同様 IM デポ剤投与により延長されたことが示唆された。気分障害治療ガイドライン第 2 版[12]では暴力行為，セルフケアの極度の悪化の危険性が高い場合及び重篤な精神病症状を伴う場合（特に行動に重大な影響を及ぼすような妄想や幻覚を伴う場合）に入院治療が強く推奨されている。Schuepbach[13]らは急性躁病による入院時の YMRS 合計スコア（平均値 ± 標準偏差）が 31.3 ± 10.8 であったと報告していて，入院が必要となる気分エピソードでは，重症度が高く自他に危害があるような場合が想定される。また，Juan らの報告[14]によると，双極性障害における自殺リスク増大に関連するリスクファクターの一つに入院の経験が挙げられている。気分エピソードによる入院によって定義される再発が日本人集団の IM デポ群で認められなかったことは，全体集団と同様日本人集団においてもアリピプラゾール IM デポ剤投与により気分エピソードの重症化が抑制され入院に至らなかったと考えられる。

また，再発基準のうち，「気分エピソードによる入院」に加えて，「CGI-BP-S（総合）スコア >4」，「原疾患悪化の重篤な有害事象」及び「薬剤/療法の追加を必要とする原疾患悪化」に合致した被験者割合は日本人集団でも全体集団と同様 IM デポ群でプラセボ群より低かった。「CGI-BP-S（総合）スコア>4」を含む上記 3 つの基準に合致した再発が IM デポ群でプラセボ群より低かったことは，日本人に対して重症度の高い気分エピソードの再発を抑制したと考えられる。また，双極性障害治療においては多剤併用による病像の複雑化と不安定化に留意する必要があること[15]，併用療法により副作用の頻度の上昇や重症化と関連すること[16]がガイドライン上も指摘されており，「薬剤/療法の追加を必要とする原疾患悪化」を予防できたことの臨床的意義は大きいと考える。

長期投与試験（31-08-252）では，75 例（全体集団 464 例中）の日本人被験者が IM デポ注射剤維持治療期（Phase C）にてアリピプラゾール IM デポ注射剤を投与された。主要な有効性評価項目である最終来院時に安定状態を維持していた被験者の割合は，日本人集団で 90.67%（68/75 例），全体集団で 88.91%（409/460 例）と共に高く，日本人でも全体集団と同様にほとんどの被験者で気分症状が安定していた。なお，二重盲検試験（31-08-250）の IM デポ剤安定期（Phase C）の期間中で安定基準に合致した被験者の割合においても日本人集団（28 例）と全体集団（425 例）で同様の結果であった。

また，事後的な解析ではあるものの，長期投与試験（31-08-252）において二重盲検試験（31-

08-250）と同様の再発基準に合致した被験者の割合は日本人集団と全体集団で類似しており，二重盲検試験の全体集団の実薬群での再発率とも類似していた。個々の再発基準に合致した被験者の割合についても日本人集団と全体集団で大きく異なる項目はなかった。

以上より，二重盲検試験（31-08-250）の主要評価項目である何らかの気分エピソードの再発までの時間についてプラセボ群に対する IM デポ群のハザード比が数値的に高い結果であったが，アリピプラゾール IM デポ剤を投与することにより，全体集団と同様，日本人集団に対しても，より重症度が高く臨床的・社会的な影響が大きい気分エピソードの再発抑制が期待できること，また本剤投与期間中ほとんどの被験者で気分症状が安定していたことから，日本人集団でも全体集団と同様の有効性が期待できると考えられる。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

二重盲検試験（31-08-250）及び長期投与試験（31-08-252）の結果から，日本における双極 I 型障害患者の維持療法に対する推奨用法・用量について検討した。

2.7.3.4.1　アリピプラゾール IM デポ注射剤の双極 I 型障害維持療法に対する推奨用法用量

2.7.3.4.1.1　アリピプラゾール IM デポ注射剤の用法・用量

二重盲検試験（31-08-250）及び長期投与試験（31-08-252）では，「アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg を 4 週間に 1 回，臀部筋肉内に投与する。忍容性に応じて本剤 300 mg に減量する。」という用法・用量で臨床試験を実施した。4 週間ごとのアリピプラゾール IM デポ剤 400 mg（開始用量が 400 mg の場合, 300 mg に減量し, また 400 mg に戻すことが可能, 開始用量が 300 mg の場合，400 mg に増量し，また 300 mg に戻すことが可能）投与により，主要評価項目（何らかの気分エピソードの再発までの時間）において，アリピプラゾール IM デポ群のプラセボ群に対する優越性が検証されたことから，アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg/4 週（忍容性に応じて 300 mg/4 週）の投与により，気分エピソードの再発までの時間を延長できること，すなわち気分エピソードの再発抑制が確認された。CGI-BP-S（総合）スコア, CGI-BP-S（躁病）スコア及び YMRS 合計スコアの最終評価時のベースラインからの変化量でも，群間で有意な差が認められ，IM デポ群で気分症状の安定が有意に維持されていた。CGI-BP-S（うつ病）スコア及び MADRS 合計スコアの最終評価時のベースラインからの変化量は，統計的な有意差はみられなかったものの IM デポ群でうつ症状が悪化することなく安定して推移していたことが確認された。

また，長期投与試験（31-08-252）では，全体で 88.91%（409/460 例）[注]の被験者が最終来院時に安定状態を維持しており，この中には二重盲検試験（31-08-250）から継続して最長 104 週間投与された被験者も含まれていた。最終評価時の YMRS 合計スコア及び MADRS の合計スコア（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は，2.00 ± 3.70 及び 4.47 ± 6.55 であり，IM デポ剤を長期間に渡って投与しても効果が減弱することなく気分症状の安定状態を維持することが確認された（資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.2.1，CT-5.3.1 参照）。

安全性に関して，二重盲検試験（31-08-250）及び長期投与試験（31-08-252）の安全性の結果は，

[注] IM デポ剤維持治療期（Phase C）で，安定基準を満たさなかった場合に救済治療（リチウム又はバルプロ酸）を行った被験者を含めて算出した。

既承認エビリファイ錠 3 mg 他（双極性障害躁症状効能追加申請時）及び既承認エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg 他（新投与経路申請時）の申請時資料に示した有害事象発現状況と同様であり，特記すべき事項はなかった。発現割合の高かった有害事象として，二重盲検試験（31-08-250）の IM デポ群で 5%以上発現した有害事象のうち，プラセボ群よりも割合が高かった有害事象は，体重増加（IM デポ群 23.5%，プラセボ群 18.0%），アカシジア（IM デポ群 21.2%，プラセボ群 12.8%），不安（IM デポ群 6.8%，プラセボ群 4.5%）及び不眠症（IM デポ群 7.6%，プラセボ群 7.5%）で，このうち IM デポ群で発現した高度な有害事象は，アカシジア 1 例，不眠症 1 例であった。（表 2.7.6.1.1-24，表 2.7.6.1.1-44）。

また，二重盲検試験（31-08-250）では，IM デポ剤安定期（Phase C）では 425 例のうち 366 例の被験者が用量を変更せず（資料番号 5.3.5.1-01 CT-20.2.3 参照），残りの 59 例が 300 mg に減量したがこのうち 8 例が再度 400 mg に増量した。二重盲検期（Phase D）の IM デポ群では，開始用量が 400 mg であった被験者 113 例のうち 103 例，300 mg であった 19 例のうち 18 例の被験者が二重盲検期間中に用量変更を実施しなかった。長期投与試験（31-08-252）において，アリピプラゾール IM デポ剤の初回投与量 400 mg から 300 mg に減量後増量しなかった被験者は 25.2%（117/464 例），300 mg に減量後再度 400 mg に増量した被験者は 2.4%（11/464 例）であり，大半の被験者は初回投与量の 400 mg を変更しなかった（表 2.7.3.6-7）。

以上より，アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg を 4 週間に 1 回投与し，必要に応じて 300 mg に減量することで，双極 I 型障害維持に対する有効性が示され，現在の添付文書以上の安全性上の懸念はなく，長期間に渡り投与継続可能であると考えられた。

2.7.3.4.1.2　アリピプラゾール IM デポ剤投与開始時のアリピプラゾール錠剤の併用

アリピプラゾール IM デポ投与開始時のアリピプラゾール錠剤の併用投与量の治験での規定を，二重盲検試験（31-08-250）及び長期投与試験（31-08-252）の日本人以外について表 2.7.3.4.1-1 に，長期投与試験（31-08-252）の日本人について表 2.7.3.4.1-2 に示した。

アリピプラゾール IM デポ注射剤は，初回投与後，徐々に血漿中薬物濃度が上昇することから，投与開始初期に気分症状が悪化・再発する懸念がある。そのため，アリピプラゾール IM デポ注射剤投与初期に効果を維持するための治療の工夫が必要であると考え，二重盲検試験（31-08-250）及び長期投与試験（31-08-252）において，IM デポ注射剤初回投与後 2 週間はアリピプラゾール錠剤を併用することとした。

錠剤安定期（Phase B）のアリピプラゾール錠剤最終用量に基づき，二重盲検試験（31-08-250）（日本人含む全集団）及び長期投与試験（31-08-252）（日本人以外）で下記の用量でアリピプラゾール錠剤の併用投与を行い，二重盲検試験（31-08-250）ではプラセボに対する本剤の気分エピソード再発までの時間の有意な延長が検証され，両試験で良好な忍容性が確認された。

表 2.7.3.4.1-1　アリピプラゾール IM デポ投与開始時のアリピプラゾール錠剤の併用投与量［二重盲検試験（31-08-250）（日本人含む全集団），長期投与試験（31-08-252）（日本人以外）］

錠剤安定期（Phase B）の最終用量	アリピプラゾール IM デポ投与開始時のアリピプラゾール錠剤投与量
15mg/日以上 20mg/日以下	10mg /日*
25 mg/日以上～30mg/日以下	15mg /日*

*10～20mg/日の範囲で用量調整可能

＜資料番号 5.3.5.1-01：16.1.1 Section 3.2.3，資料番号 5.3.5.2-01：16.1.1 Section 3.2.3 より作成＞

本邦の実臨床で使用可能なアリピプラゾール錠剤の用量が 12～30mg（双極性障害における躁症状の改善に対する本邦での承認用量）の範囲内と想定されること，また 10 mg 錠の規格が本邦にないことを鑑み，上市後の実臨床に近い用法用量で安全性・有効性を評価することを目指し，長期投与試験（31-08-252）の新規例日本人被験者は表 2.7.3.4.1-2 に示す用量でアリピプラゾール錠剤の併用投与を行うこととした。

表 2.7.3.4.1-2　アリピプラゾール IM デポ投与開始時のアリピプラゾール錠剤の併用投与量［長期投与試験（31-08-252）（日本人）］

錠剤安定期（Phase B）の最終用量	アリピプラゾール IM デポ投与開始時のアリピプラゾール錠剤投与量
12mg/日	6 mg /日*
18 mg/日以上～30 mg/日以下 （18, 24, 30 mg/日）	12 mg /日*

*6～18mg/日の範囲で用量調整可能

＜資料番号 5.3.5.2-01：16.1.1 Section 3.2.3 より作成＞

長期投与試験（31-08-252）の新規例日本人集団（65 例）でのアリピプラゾール IM デポ注射剤投与開始 2 週間の併用アリピプラゾール錠剤の開始用量の分布は，6 mg/日 36 例（55.4%），12 mg/日 29 例（44.6%）であった（表 2.7.3.4.1-3）。

その結果，2.7.3.3.3.2(3)(c)に記載したとおり，主要な有効性評価項目において日本人集団で全体集団と同様の結果が得られた。

また，日本人集団でのアリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg 投与開始後 2 週間の YMRS 及び MADRS の各合計スコアのベースラインからの平均変化量（平均値 ± 標準偏差）は，それぞれ −1.47 ± 1.97 及び 0.06 ± 3.25 で悪化はみられず，この期間に安定基準を逸脱した日本人被験者は認められなかった（表 2.7.3.6-11）。

表 2.7.3.4.1-3　　長期投与試験（31-08-252）での併用錠剤の用量分布［日本人集団，IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

IM デポ剤投与開始 2 週間の併用錠剤用量	例数(%)
6 mg/day	36 (55.4)
12 mg/day	29 (44.6)

＜資料番号 5.3.5.3-01：31-08-252 Table 5.3.5.3-6 より作成＞

一方，新規例日本人 IM デポ剤維持治療期（Phase C）移行例 65 例における錠剤安定期（Phase B）のアリピプラゾール錠剤の最終用量の内訳は，12 mg/日が 36 例，18 mg/日が 13 例，24 mg/日が 11 例，30 mg/日が 5 例（表 2.7.3.6-13）と，アリピプラゾール錠剤 30 mg/日から IM デポ剤へ移行した日本人被験者数は限られていたことから，アリピプラゾール錠剤 30 mg/日投与時の IM デポ剤への切り替えにおいては，二重盲検試験及び長期試験（日本以外）での用法用量を鑑み 15 mg/日を併用することが妥当と考えた。

上記より，本邦では，IM デポ注射剤初回投与後 2 週間，下記の用量を目安にアリピプラゾール錠剤を併用することで，血漿中アリピプラゾール濃度を補い，気分症状を悪化させずにアリピプラゾール IM デポ注射剤の治療に移行できると考える（表 2.7.3.4.1-4）。

表 2.7.3.4.1-4　　IM デポ注射剤初回投与後 2 週間のアリピプラゾール錠剤の併用用量の目安

切替え前の経口アリピプラゾール製剤の投与量	切替え後の経口アリピプラゾール製剤の投与量（2 週間）
12mg/日以上～15 mg/日	6 mg /日
18 mg/日以上～24 mg/日	12 mg /日
30 mg/日	15 mg /日

＜資料番号 5.3.5.1-01：16.1.1 Section 3.2.3，資料番号 5.3.5.2-01：16.1.1 Section 3.2.3 より作成＞

2.7.3.4.2　　推奨用法・用量

アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg で得られた臨床試験結果などから，推奨用法・用量は，「アリピプラゾールとして 1 回 400 mg を 4 週に 1 回臀部筋肉内又は三角筋内に投与する。なお，症状，忍容性に応じて 1 回量 300 mg に減量すること。」が妥当であると考えた。また，アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg の初回投与後 2 週間は，有効血中濃度維持のためアリピプラゾール錠剤を併用投与する必要があると考える。

2.7.3.5　　効果の持続，耐薬性

本申請の適応症は，双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制であり，国際共同治験として実施した二重盲検試験（31-08-250）において，IM デポ注射剤 52 週間投与までの有効性データが得られ，これらの結果は 2.7.3.3 項に示した。IM デポ群では 52 週間の二重盲検期を通じてプラセボ群よりも有意に安定期が維持され，アリピプラゾール IM デポ注射剤の有効性が認

められた。また，長期投与試験（31-08-252）でも，二重盲検試験（31-08-250）と同様に，52 週間の維持治療期を通じて効果は減弱することなく持続した。

以上のことから，アリピプラゾール錠剤で気分症状の安定が確認された被験者に対して，アリピプラゾール IM デポ注射剤を 4 週間に 1 回投与することで，長期間にわたり効果は減弱することなく持続することが示された。また，耐薬性を確認する試験は実施していないが，耐薬性を示唆する結果は得られていない。

2.7.3.6　付録

表 2.7.3.6-1　CGI-BP-S（躁病）スコアのベースラインからの変化量の要約［二重盲検試験（31-08-250）：二重盲検期（Phase D）］

		MMRM[a]		LOCF[b]	
時期		IMデポ群	プラセボ群	IMデポ群	プラセボ群
ベースライン	対象例数	131	133	131	133
	ベースラインの平均値(SD)	1.36 (0.076)	1.30 (0.076)	1.36 (0.076)	1.30 (0.076)
4週後	対象例数	124	121	131	132
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.01 (0.041)	0.10 (0.064)	-0.04 (0.076)	0.12 (0.076)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-0.11 (-0.25,0.04)		-0.16 (-0.32,-0.00)	
	p値	0.1427		0.0446	
12週後	対象例数	95	87	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	0.03 (0.072)	0.13 (0.083)	0.15 (0.103)	0.40 (0.103)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-0.11 (-0.31,0.10)		-0.25 (-0.46,-0.03)	
	p値	0.3192		0.0249	
16週後	対象例数	90	82	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.10 (0.044)	0.09 (0.067)	0.16 (0.107)	0.49 (0.107)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-0.19 (-0.34,-0.04)		-0.33 (-0.55,-0.11)	
	p値	0.0125		0.0035	
24週後	対象例数	79	67	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.09 (0.049)	0.14 (0.079)	0.18 (0.111)	0.62 (0.111)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-0.23 (-0.41,-0.06)		-0.44 (-0.67,-0.21)	
	p値	0.0093		0.0002	
36週後	対象例数	72	52	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.07 (0.060)	0.25 (0.103)	0.27 (0.114)	0.73 (0.114)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-0.32 (-0.54,-0.10)		-0.46 (-0.70,-0.23)	
	p値	0.0044		0.0001	
52週後	対象例数	64	39	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.16 (0.058)	0.27 (0.126)	0.19 (0.119)	0.79 (0.119)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-0.43 (-0.69,-0.17)		-0.59 (-0.84,-0.35)	
	p値	0.0011		<.0001	

[a]：投与群，地域，時期，投与群と時期の交互作用を固定効果とし，ベースラインと時期の交互作用を共変量とした混合モデルにおけるアリピプラゾール IM デポ 300/400mg 群とプラセボ群の差から算出した。被験者内は Heterogeneous Compound Symmetry 共分散構造を用いた。

[b]：ベースラインは，投与群と地域を要因とした分散分析モデルから算出し，ベースラインからの変化量は，投与群と地域を要因とし，ベースラインを共変量とした共分散分析モデルから算出した。

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.3.1-1 より作成＞

表 2.7.3.6-2　　安定基準を満たした被験者の割合［全集団・日本人集団，二重盲検試験（31-08-250）：IM デポ剤安定期（Phase C）］

	IMデポ剤安定期(Phase C)	
	全集団 (425例)	日本人集団(28例)
時期	例数 (%)	例数 (%)
12週後	217 (51.1)	19 (67.9)
14週後	225 (52.9)	19 (67.9)
16週後	237 (55.8)	19 (67.9)
18週後	246 (57.9)	19 (67.9)
20週後	259 (60.9)	19 (67.9)
22週後	267 (62.8)	19 (67.9)
24週後	271 (63.8)	19 (67.9)
26週後	272 (64.0)	19 (67.9)
28週後	275 (64.7)	19 (67.9)

最終評価時：28 週後

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-1.4.1，資料番号 5.3.5.3-01：31-08-250 CT-1.4.1.J より作成＞

表 2.7.3.6-3　　CGI-BP-S（躁病）スコアのベースラインからの変化量の要約［長期投与試験（31-08-252）：IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

					ベースラインからの変化量		
	時期	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD
新規例	ベースライン	379	1.51	0.79			
	24週後	342	1.51	0.86	342	0.01	0.80
	28週後	348	1.52	0.86	348	0.01	0.81
	52週後	353	1.44	0.81	353	-0.07	0.83
継続例	ベースライン	85	1.40	0.60			
	24週後	84	1.35	0.69	84	-0.06	0.68
	28週後	84	1.35	0.67	84	-0.06	0.70
	52週後	84	1.32	0.66	84	-0.08	0.71
計	ベースライン	464	1.49	0.76			
	24週後	426	1.48	0.83	426	0.00	0.78
	28週後	432	1.48	0.83	432	-0.00	0.79
	52週後	437	1.42	0.79	437	-0.07	0.81

ベースライン又は 1 回以上投与開始前に評価のある被験者を含む

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.4.2.1 より作成＞

表 2.7.3.6-4　CGI-BP-S（躁病）スコアのベースラインからの変化量の要約［日本人集団，二重盲検試験（31-08-250）：二重盲検期（Phase D）］

		MMRM[a]		LOCF[b]	
時期		IMデポ群	プラセボ群	IMデポ群	プラセボ群
ベースライン	対象例数			9	10
	ベースラインの平均値(SD)			1.11 (0.140)	1.30 (0.133)
4週後	対象例数	9	10	9	10
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.02 (0.046)	-0.08 (0.127)	-0.02 (0.140)	-0.08 (0.133)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	0.06 (-0.14,0.25)		0.06 (-0.36,0.47)	
	p値	0.5717		0.7789	
12週後	対象例数	7	10	9	10
	最小二乗平均値の変化量(SE)	0.13 (0.267)	-0.21 (0.015)	0.29 (0.197)	-0.26 (0.186)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	0.35 (-0.18,0.88)		0.54 (-0.04,1.13)	
	p値	0.1966		0.0657	
16週後	対象例数	6	9	9	10
	最小二乗平均値の変化量(SE)	0.26 (0.270)	-0.00 (0.143)	0.44 (0.282)	-0.10 (0.267)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	0.27 (-0.18,0.72)		0.54 (-0.30,1.37)	
	p値	0.2446		0.1927	
24週後	対象例数	4	10	9	10
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.17 (0.025)	-0.20 (0.001)	0.39 (0.261)	-0.25 (0.247)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	0.03 (-0.02,0.08)		0.65 (-0.13,1.42)	
	p値	0.2446		0.0949	
36週後	対象例数	4	10	9	10
	最小二乗平均値の変化量(SE)	0.07 (0.215)	-0.02 (0.119)	0.62 (0.296)	-0.06 (0.281)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	0.09 (-0.39,0.57)		0.68 (-0.20,1.56)	
	p値	0.7121		0.1196	
52週後	対象例数	4	7	9	10
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.11 (0.060)	-0.14 (0.055)	0.63 (0.283)	-0.17 (0.268)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	0.03 (-0.02,0.07)		0.80 (-0.04,1.64)	
	p値	0.2180		0.0603	

[a]：投与群，地域，時期，投与群と時期の交互作用を固定効果とし，ベースラインと時期の交互作用を共変量とした混合モデルにおけるアリピプラゾール IM デポ 300/400mg 群とプラセボ群の差から算出した。被験者内の観測値に不均質の複合対称性の共分散構造を用いた。

[b]：ベースラインは，投与群と地域を要因とした分散分析モデルから算出し，ベースラインからの変化量は，投与群と地域を要因とし，ベースラインを共変量とした共分散分析モデルから算出した。

＜資料番号 5.3.5.1-01：STAT-2.2.1.1.2，STAT-2.2.1.2.3 より作成＞

表 2.7.3.6-5　CGI-BP-S（躁病）スコアのベースラインからの変化量の要約［日本人集団，長期投与試験（31-08-252）：IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

		日本人集団					
					ベースラインからの変化量		
	時期	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD
計	ベースライン	75	1.20	0.55			
	24週後	75	1.25	0.74	75	0.05	0.80
	28週後	75	1.28	0.76	75	0.08	0.80
	52週後	75	1.23	0.73	75	0.03	0.77

ベースライン又は 1 回以上投与開始前に評価のある被験者を含む

＜資料番号 5.3.5.3-01：31-08-252 CT-5.4.2.1.1.J より作成＞

表 2.7.3.6-6　入院によって定義される再発までの時間の解析結果［日本人集団，二重盲検試験（31-08-250）：二重盲検期（Phase D）］

	IMデポ群					プラセボ群					
	n/N	再発率 (%)	時間中央値 (日数)	ハザード比[a,c,d]	95% CI	n/N	再発率 (%)	時間中央値 (日数)	ハザード比[a,c,d]	95% CI	p値[b]
全集団	3/132	2.3	NE	0.137	(0.040, 0.465)	18/133	13.5	NE	7.313	(2.151, 24.865)	0.0002
日本人集団	0/9	0.0	NE	-	-	2/10	20.0	NE	-	-	-

NE = 算出不可

[a]：ハザード比は，投与群を要因とする Cox 比例ハザードモデルから算出した。

[b]：p 値は，log-rank 検定から算出した。

[c]：ハザード比が 1 を下回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

[d]：ハザード比が 1 を上回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.3.2-1，STAT-2.2.2 より作成＞

表 2.7.3.6-7　アリピプラゾール IM デポ注射剤の初回投与量 400 mg から 300 mg へ減量した被験者［長期投与試験（31-08-252）］

	IM デポ剤維持治療期（Phase C）		
	新規例(379例)	継続例(85例)	計(464例)
初回投与量からの変更	例数 (%)[a]	例数 (%)[a]	例数 (%)[a]
400 mg			
変更なし	262 (69.1)	72 (84.7)	334 (72.0)
減量（300 mg）	105 (27.7)	12 (14.1)	117 (25.2)
減量－増量	11 (2.9)	0 (0.0)	11 (2.4)
300 mg			
変更なし	1 (0.3)	1 (1.2)	2 (0.4)

[a]：%は IM デポ剤維持治療期（Phase C）に移行した被験者数に基づく

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-7.2.3 より作成＞

表 2.7.3.6-8　最も新しい気分エピソード別アリピプラゾール IM デポ注射剤の初回投与量 400 mg から 300 mg へ減量した被験者［日本人集団，長期投与試験（31-08-252）］

	IM デポ剤維持治療期（Phase C）		
	日本人集団		
	最も新しい気分エピソード		
	躁病 (50例)	うつ病 (25例)	計 (75例)
初回投与量からの変更	例数 (%)[a]	例数 (%)[a]	例数 (%)[a]
400 mg			
変更なし	33 (66.0)	17 (68.0)	50 (66.7)
減量（300 mg）	16 (32.0)	7 (28.0)	23 (30.7)
減量－増量	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.3)
300 mg			
変更なし	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

[a]：%は IM デポ剤維持治療期（Phase C）に移行した被験者数に基づく

＜資料番号 5.3.5.3-01：31-08-252 CT-7.2.3.3.J より作成＞

表 2.7.3.6-9　最も新しい気分エピソード別の IM デポ剤維持治療期（Phase C）に安定状態を維持していた被験者の割合［日本人集団，長期投与試験（31-08-252）］

	IM デポ剤維持治療期(Phase C)					
	日本人集団					
	最も新しい気分エピソード					
	躁病 (50例)		うつ病 (25例)		計(75例)	
時期	対象例数	例数 (%)	対象例数	例数 (%)	対象例数	例数 (%)
ベースライン	50	50 (100.00)	25	25 (100.00)	75	75 (100.00)
2週後	50	49 (98.00)	23	23 (100.00)	73	72 (98.63)
4週後	49	48 (97.96)	24	23 (95.83)	73	71 (97.26)
8週後	46	44 (95.65)	24	22 (91.67)	70	66 (94.29)
12週後	45	43 (95.56)	22	22 (100.00)	67	65 (97.01)
16週後	44	44 (100.00)	22	22 (100.00)	66	66 (100.00)
20週後	44	43 (97.73)	22	22 (100.00)	66	65 (98.48)
24週後	42	41 (97.62)	22	22 (100.00)	64	63 (98.44)
28週後	41	40 (97.56)	22	19 (86.36)	63	59 (93.65)
32週後	32	32 (100.00)	20	19 (95.00)	52	51 (98.08)
36週後	31	31 (100.00)	21	21 (100.00)	52	52 (100.00)
40週後	31	31 (100.00)	19	19 (100.00)	50	50 (100.00)
44週後	30	30 (100.00)	19	19 (100.00)	49	49 (100.00)
48週後	29	29 (100.00)	19	18 (94.74)	48	47 (97.92)
52週後	29	29 (100.00)	19	19 (100.00)	48	48 (100.00)
最終来院時	50	47 (94.00)	25	21 (84.00)	75	68 (90.67)

対象例数 = 該当時期に評価された被験者数，例数 = 安定状態を維持していた被験者数

IM デポ剤維持治療期（Phase C）で，安定基準を満たさなかった場合に救済治療（リチウム又はバルプロ酸）を行った被験者を含めて算出した値である。

＜資料番号 5.3.5.3-01：31-08-252 CT-5.1.1.3.J より作成＞

表 2.7.3.6-10　最も新しい気分エピソード別の YMRS 合計スコア及び MADRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量 [日本人集団，長期投与試験（31-08-252）]

		IM デポ剤維持治療期（Phase C）					
		日本人集団					
		最も新しい気分エピソード					
		躁病		うつ病		計	
評価項目		例数	値	例数	値	例数	値
YMRS 合計スコア (LOCF)	ベースライン	50	0.82	25	0.68	75	0.77
	平均値（SD）		(1.66)		1.55		(1.62)
	52週後	50	0.86	25	-0.36	75	0.45
	平均値(SD)の変化量		(3.70)		(1.25)		(3.15)
MADRS 合計スコア (LOCF)	ベースライン	50	3.14	25	4.40	75	3.56
	平均値（SD）		(3.89)		(3.95)		(3.93)
	52週後	50	0.46	25	2.16	75	1.03
	平均値(SD)の変化量		(5.59)		(7.19)		(6.17)

＜資料番号 5.3.5.3-01：31-08-252 CT-5.2.1.3.J，31-08-252 CT-5.3.1.3.J より作成＞

表 2.7.3.6-11　アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg 投与開始後 2 週間の YMRS 合計スコア及び MADRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量［日本人集団，二重盲検試験（31-08-250）］

		IMデポ剤安定期(Phase C)				
					ベースラインからの変化量	
評価項目		例数	平均値	SD	平均値	SD
YMRS 合計スコア	ベースライン	19	4.47	3.56		
	2週後	17	3.35	3.64	-1.47	1.97
	4週後	19	3.05	5.33	-1.42	5.65
	6週後	19	2.47	2.78	-2.00	2.36
	8週後	19	1.47	2.46	-3.00	3.02
	10週後	19	1.37	2.50	-3.11	3.38
	12週後	19	1.42	2.50	-3.05	3.42
	14週後	19	1.21	2.15	-3.26	3.41
	16週後	19	1.16	2.12	-3.32	3.45
	18週後	19	1.16	2.12	-3.32	3.45
	20週後	19	1.16	2.12	-3.32	3.45
	22週後	19	1.16	2.12	-3.32	3.45
	24週後	19	1.16	2.12	-3.32	3.45
	26週後	19	1.16	2.12	-3.32	3.45
	28週後	19	1.16	2.12	-3.32	3.45
MADRS 合計スコア	ベースライン	19	2.63	3.20		
	2週後	17	3.00	3.67	0.06	3.25
	4週後	19	2.37	4.70	-0.26	4.49
	6週後	19	2.05	2.78	-0.58	2.29
	8週後	19	1.63	2.52	-1.00	3.33
	10週後	19	2.05	3.03	-0.58	3.88
	12週後	19	1.84	2.89	-0.79	3.34
	14週後	19	2.00	3.30	-0.63	3.59
	16週後	19	2.00	3.30	-0.63	3.59
	18週後	19	2.00	3.30	-0.63	3.59
	20週後	19	2.00	3.30	-0.63	3.59
	22週後	19	2.00	3.30	-0.63	3.59
	24週後	19	2.00	3.30	-0.63	3.59
	26週後	19	2.00	3.30	-0.63	3.59
	28週後	19	2.00	3.30	-0.63	3.59

＜資料番号 5.3.5.3-01：31-08-250 CT-5.3.1.1.1.J，31-08-250 CT-5.3.2.1.1.J より作成＞

表 2.7.3.6-12　　錠剤安定期（PhaseB）の用量別，投与期間別の錠剤安定期（PhaseB）の頻度分布［日本人集団，長期投与試験（31-08-252）］

		錠剤安定期（PhaseB）の錠剤各投与量別，錠剤安定期（PhaseB）		
		日本人集団		
		最も新しい気分エピソード		
		躁病 (46例)	うつ病 (26例)	計(72例)
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
最終投与量 (mg/日)	<12	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.4)
	12	24 (52.2)	15 (57.7)	39 (54.2)
	18	5 (10.9)	8 (30.8)	13 (18.1)
	24	12 (26.1)	1 (3.8)	13 (18.1)
	30	5 (10.9)	1 (3.8)	6 (8.3)
	>30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
初回投与量 (mg/日)	<12	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	12	25 (54.3)	19 (73.1)	44 (61.1)
	18	7 (15.2)	6 (23.1)	13 (18.1)
	24	10 (21.7)	1 (3.8)	11 (15.3)
	30	4 (8.7)	0 (0.0)	4 (5.6)
	>30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
最大投与量 (mg/日)	<12	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	12	24 (52.2)	16 (61.5)	40 (55.6)
	18	5 (10.9)	7 (26.9)	12 (16.7)
	24	12 (26.1)	1 (3.8)	13 (18.1)
	30	5 (10.9)	2 (7.7)	7 (9.7)
	>30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
最頻投与量 (mg/日)	<12	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	12	24 (52.2)	17 (65.4)	41 (56.9)
	18	6 (13.0)	8 (30.8)	14 (19.4)
	24	11 (23.9)	1 (3.8)	12 (16.7)
	30	5 (10.9)	0 (0.0)	5 (6.9)
	>30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1日平均投与量 (mg/日)	<12	4 (8.7)	3 (11.5)	7 (9.7)
	12 - <18	22 (47.8)	17 (65.4)	39 (54.2)
	18 - <24	7 (15.2)	5 (19.2)	12 (16.7)
	24 - <30	9 (19.6)	1 (3.8)	10 (13.9)
	>=30	4 (8.7)	0 (0.0)	4 (5.6)
錠剤安定期 (PhaseB) の期間（日）	<=28	32 (69.6)	22 (84.6)	54 (75.0)
	29 - 42	11 (23.9)	3 (11.5)	14 (19.4)
	43 - 56	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (2.8)
	57 - 70	1 (2.2)	1 (3.8)	2 (2.8)
	71 - 84	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>=85	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

＜資料番号 5.3.5.3-01：31-08-252 Table 5.3.5.3-11 より作成＞

表 2.7.3.6-13　錠剤安定期（Phase B）の用量別，投与期間別の IM デポ剤維持治療期（Phase C）の頻度分布［日本人集団，長期投与試験（31-08-252）］

		錠剤安定期(PhaseB)の錠剤各投与量別, IM デポ剤維持治療期(Phase C)		
		日本人集団		
		最も新しい気分エピソード		
		躁病 (40例)	うつ病 (25例)	計(65例)
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
最終投与量 (mg/日)	<12	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	12	21 (52.5)	15 (60.0)	36 (55.4)
	18	5 (12.5)	8 (32.0)	13 (20.0)
	24	10 (25.0)	1 (4.0)	11 (16.9)
	30	4 (10.0)	1 (4.0)	5 (7.7)
	>30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
初回投与量 (mg/日)	<12	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	12	21 (52.5)	18 (72.0)	39 (60.0)
	18	6 (15.0)	6 (24.0)	12 (18.5)
	24	10 (25.0)	1 (4.0)	11 (16.9)
	30	3 (7.5)	0 (0.0)	3 (4.6)
	>30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
最大投与量 (mg/日)	<12	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	12	21 (52.5)	15 (60.0)	36 (55.4)
	18	5 (12.5)	7 (28.0)	12 (18.5)
	24	10 (25.0)	1 (4.0)	11 (16.9)
	30	4 (10.0)	2 (8.0)	6 (9.2)
	>30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
最頻投与量 (mg/日)	<12	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	12	21 (52.5)	16 (64.0)	37 (56.9)
	18	5 (12.5)	8 (32.0)	13 (20.0)
	24	10 (25.0)	1 (4.0)	11 (16.9)
	30	4 (10.0)	0 (0.0)	4 (6.2)
	>30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1日平均投与量 (mg/日)	<12	3 (7.5)	2 (8.0)	5 (7.7)
	12 - <18	20 (50.0)	17 (68.0)	37 (56.9)
	18 - <24	5 (12.5)	5 (20.0)	10 (15.4)
	24 - <30	9 (22.5)	1 (4.0)	10 (15.4)
	>=30	3 (7.5)	0 (0.0)	3 (4.6)
錠剤安定期 (PhaseB)の期間 (日)	<=28	28 (70.0)	21 (84.0)	49 (75.4)
	29 - 42	10 (25.0)	3 (12.0)	13 (20.0)
	43 - 56	2 (5.0)	0 (0.0)	2 (3.1)
	57 - 70	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.5)
	71 - 84	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>=85	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

＜資料番号 5.3.5.3-01：31-08-252 Table 5.3.5.3-4 より作成＞

表 2.7.3.6-14　錠剤安定期（PhaseB）の用量別，投与期間別の IM デポ剤維持治療期（Phase C）の最終来院時に安定状態を維持していた被験者の割合（主要有効性評価項目）［日本人集団，長期投与試験（31-08-252）］

		錠剤安定期(PhaseB)の錠剤各投与量別, IM デポ剤維持治療期(Phase C)					
		日本人集団					
		最も新しい気分エピソード					
		躁病 (40例)		うつ病 (25例)		計(65例)	
		対象例数	例数 (%)	対象例数	例数 (%)	対象例数	例数 (%)
最終投与量(mg/日)	<12	0	0 (---)	0	0 (---)	0	0 (---)
	12	21	18 (85.7)	15	12 (80.0)	36	30 (83.3)
	18	5	5(100.0)	8	7 (87.5)	13	12 (92.3)
	24	10	10(100.0)	1	1(100.0)	11	11(100.0)
	30	4	4(100.0)	1	1(100.0)	5	5(100.0)
	>30	0	0 (---)	0	0 (---)	0	0 (---)
初回投与量(mg/日)	<12	0	0 (---)	0	0 (---)	0	0 (---)
	12	21	18 (85.7)	18	15 (83.3)	39	33 (84.6)
	18	6	6(100.0)	6	5 (83.3)	12	11 (91.7)
	24	10	10(100.0)	1	1(100.0)	11	11(100.0)
	30	3	3(100.0)	0	0 (---)	3	3(100.0)
	>30	0	0 (---)	0	0 (---)	0	0 (---)
最大投与量(mg/日)	<12	0	0 (---)	0	0 (---)	0	0 (---)
	12	21	18 (85.7)	15	12 (80.0)	36	30 (83.3)
	18	5	5(100.0)	7	6 (85.7)	12	11 (91.7)
	24	10	10(100.0)	1	1(100.0)	11	11(100.0)
	30	4	4(100.0)	2	2(100.0)	6	6(100.0)
	>30	0	0 (---)	0	0 (---)	0	0 (---)
最頻投与量(mg/日)	<12	0	0 (---)	0	0 (---)	0	0 (---)
	12	21	18 (85.7)	16	13 (81.3)	37	31 (83.8)
	18	5	5(100.0)	8	7 (87.5)	13	12 (92.3)
	24	10	10(100.0)	1	1(100.0)	11	11(100.0)
	30	4	4(100.0)	0	0 (---)	4	4(100.0)
	>30	0	0 (---)	0	0 (---)	0	0 (---)
1日平均投与量(mg/日)	<12	3	2 (66.7)	2	2(100.0)	5	4 (80.0)
	12 - <18	20	18 (90.0)	17	14 (82.4)	37	32 (86.5)
	18 - <24	5	5(100.0)	5	4 (80.0)	10	9 (90.0)
	24 - <30	9	9(100.0)	1	1(100.0)	10	10(100.0)
	>=30	3	3(100.0)	0	0 (---)	3	3(100.0)
錠剤安定期(PhaseB)の期間（日）	<=28	28	26 (92.9)	21	18 (85.7)	49	44 (89.8)
	29 - 42	10	9 (90.0)	3	2 (66.7)	13	11 (84.6)
	43 - 56	2	2(100.0)	0	0 (---)	2	2(100.0)
	57 - 70	0	0 (---)	1	1(100.0)	1	1(100.0)
	71 - 84	0	0 (---)	0	0 (---)	0	0 (---)
	>=85	0	0 (---)	0	0 (---)	0	0 (---)

＜資料番号 5.3.5.3-01：31-08-252 Table 5.3.5.3-8 より作成＞

表 2.7.3.6-15　錠剤安定期（PhaseB）の用量別，投与期間別の IM デポ剤維持治療期（Phase C）での中止例の割合［日本人集団，長期投与試験（31-08-252）］

		錠剤安定期（PhaseB）の錠剤各投与量別，IM デポ剤維持治療期（Phase C）					
		日本人集団					
		最も新しい気分エピソード					
		躁病 (40例)		うつ病 (25例)		計(65例)	
		対象例数	例数 (%)	対象例数	例数 (%)	対象例数	例数 (%)
最終投与量 (mg/日)	<12	0	0 (---)	0	0 (---)	0	0 (---)
	12	21	7 (33.3)	15	4 (26.7)	36	11 (30.6)
	18	5	1 (20.0)	8	2 (25.0)	13	3 (23.1)
	24	10	3 (30.0)	1	0 (0.0)	11	3 (27.3)
	30	4	0 (0.0)	1	0 (0.0)	5	0 (0.0)
	>30	0	0 (---)	0	0 (---)	0	0 (---)
初回投与量 (mg/日)	<12	0	0 (---)	0	0 (---)	0	0 (---)
	12	21	7 (33.3)	18	4 (22.2)	39	11 (28.2)
	18	6	1 (16.7)	6	2 (33.3)	12	3 (25.0)
	24	10	3 (30.0)	1	0 (0.0)	11	3 (27.3)
	30	3	0 (0.0)	0	0 (---)	3	0 (0.0)
	>30	0	0 (---)	0	0 (---)	0	0 (---)
最大投与量 (mg/日)	<12	0	0 (---)	0	0 (---)	0	0 (---)
	12	21	7 (33.3)	15	4 (26.7)	36	11 (30.6)
	18	5	1 (20.0)	7	2 (28.6)	12	3 (25.0)
	24	10	3 (30.0)	1	0 (0.0)	11	3 (27.3)
	30	4	0 (0.0)	2	0 (0.0)	6	0 (0.0)
	>30	0	0 (---)	0	0 (---)	0	0 (---)
最頻投与量 (mg/日)	<12	0	0 (---)	0	0 (---)	0	0 (---)
	12	21	7 (33.3)	16	4 (25.0)	37	11 (29.7)
	18	5	1 (20.0)	8	2 (25.0)	13	3 (23.1)
	24	10	3 (30.0)	1	0 (0.0)	11	3 (27.3)
	30	4	0 (0.0)	0	0 (---)	4	0 (0.0)
	>30	0	0 (---)	0	0 (---)	0	0 (---)
1日平均投与量 (mg/日)	<12	3	1 (33.3)	2	1 (50.0)	5	2 (40.0)
	12 - <18	20	7 (35.0)	17	4 (23.5)	37	11 (29.7)
	18 - <24	5	1 (20.0)	5	1 (20.0)	10	2 (20.0)
	24 - <30	9	2 (22.2)	1	0 (0.0)	10	2 (20.0)
	>=30	3	0 (0.0)	0	0 (---)	3	0 (0.0)
錠剤安定期 (PhaseB) の期間（日）	<=28	28	6 (21.4)	21	5 (23.8)	49	11 (22.4)
	29 - 42	10	5 (50.0)	3	1 (33.3)	13	6 (46.2)
	43 - 56	2	0 (0.0)	0	0 (---)	2	0 (0.0)
	57 - 70	0	0 (---)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
	71 - 84	0	0 (---)	0	0 (---)	0	0 (---)
	>=85	0	0 (---)	0	0 (---)	0	0 (---)

＜資料番号 5.3.5.3-01：31-08-252 Table 5.3.5.3-9 より作成＞

表 2.7.3.6-16　錠剤安定期(PhaseB)の最終用量別に IM デポ剤維持治療期(Phase C)の重篤な有害事象［日本人集団，長期投与試験（31-08-252）］

	錠剤安定期(PhaseB)の錠剤最終投与量別 IM デポ剤維持治療期(Phase C)				
	日本人集団				
器官別大分類 基本語	12 mg (36例) 例数 (%)	18 mg (13例) 例数 (%)	24 mg (11例) 例数 (%)	30 mg (5例) 例数 (%)	計 (65例) 例数 (%)
重篤な有害事象	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)
精神障害					
双極1型障害	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)

MedDRA Version 19.0

＜資料番号 5.3.5.3-01：31-08-252 Table 5.3.5.3-1 より作成＞

表 2.7.3.6-17　錠剤安定期(PhaseB)の最終用量別に IM デポ剤維持治療期(Phase C)で投与中止に至った有害事象［日本人集団，長期投与試験（31-08-252）］

	錠剤安定期(PhaseB)の錠剤最終投与量別 IM デポ剤維持治療期(Phase C)				
	日本人集団				
器官別大分類 基本語	12 mg (36例) 例数 (%)	18 mg (13例) 例数 (%)	24 mg (11例) 例数 (%)	30 mg (5例) 例数 (%)	計 (65例) 例数 (%)
投与中止に至った有害事象	4 (11.1)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	6 (9.2)
代謝および栄養障害					
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.5)
精神障害					
双極1型障害	3 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.6)
筋骨格系および結合組織障害					
筋萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.5)
臨床検査					
体重増加	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)

MedDRA Version 19.0

＜資料番号 5.3.5.3-01：31-08-252 Table 5.3.5.3-2 より作成＞

表 2.7.3.6-18　錠剤安定期（Phase B）の用量別，投与期間別の IM デポ剤維持治療期（Phase C）の重症度別有害事象［日本人集団，長期投与試験（31-08-252）］

		錠剤安定期(PhaseB)の錠剤各投与量別, IM デポ剤維持治療期(Phase C)														
		日本人集団														
		最も新しい気分エピソード														
		躁病 (40例)					うつ病 (25例)					計(65例)				
			軽度	中等度	高度	計		軽度	中等度	高度	計		軽度	中等度	高度	計
		対象例数	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	対象例数	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	対象例数	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
最終投与量 (mg/日)	<12	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)
	12	21	9 (42.9)	10 (47.6)	1 (4.8)	20 (95.2)	15	10 (66.7)	5 (33.3)	0 (0.0)	15(100.0)	36	19 (52.8)	15 (41.7)	1 (2.8)	35 (97.2)
	18	5	3 (60.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	5(100.0)	8	7 (87.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	8(100.0)	13	10 (76.9)	3 (23.1)	0 (0.0)	13(100.0)
	24	10	6 (60.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	10(100.0)	1	1(100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1(100.0)	11	7 (63.6)	3 (27.3)	1 (9.1)	11(100.0)
	30	4	3 (75.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	4(100.0)	1	0 (0.0)	1(100.0)	0 (0.0)	1(100.0)	5	3 (60.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	5(100.0)
	>30	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)
初回投与量 (mg/日)	<12	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)
	12	21	9 (42.9)	10 (47.6)	1 (4.8)	20 (95.2)	18	11 (61.1)	7 (38.9)	0 (0.0)	18(100.0)	39	20 (51.3)	17 (43.6)	1 (2.6)	38 (97.4)
	18	6	3 (50.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	6(100.0)	6	6(100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6(100.0)	12	9 (75.0)	3 (25.0)	0 (0.0)	12(100.0)
	24	10	6 (60.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	10(100.0)	1	1(100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1(100.0)	11	7 (63.6)	3 (27.3)	1 (9.1)	11(100.0)
	30	3	3(100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3(100.0)	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)	3	3(100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3(100.0)
	>30	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)
最大投与量 (mg/日)	<12	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)
	12	21	9 (42.9)	10 (47.6)	1 (4.8)	20 (95.2)	15	10 (66.7)	5 (33.3)	0 (0.0)	15(100.0)	36	19 (52.8)	15 (41.7)	1 (2.8)	35 (97.2)
	18	5	3 (60.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	5(100.0)	7	6 (85.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	7(100.0)	12	9 (75.0)	3 (25.0)	0 (0.0)	12(100.0)
	24	10	6 (60.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	10(100.0)	1	1(100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1(100.0)	11	7 (63.6)	3 (27.3)	1 (9.1)	11(100.0)
	30	4	3 (75.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	4(100.0)	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2(100.0)	6	4 (66.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	6(100.0)
	>30	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)
最頻投与量 (mg/日)	<12	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)
	12	21	9 (42.9)	10 (47.6)	1 (4.8)	20 (95.2)	16	10 (62.5)	6 (37.5)	0 (0.0)	16(100.0)	37	19 (51.4)	16 (43.2)	1 (2.7)	36 (97.3)
	18	5	3 (60.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	5(100.0)	8	7 (87.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	8(100.0)	13	10 (76.9)	3 (23.1)	0 (0.0)	13(100.0)
	24	10	6 (60.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	10(100.0)	1	1(100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1(100.0)	11	7 (63.6)	3 (27.3)	1 (9.1)	11(100.0)
	30	4	3 (75.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	4(100.0)	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)	4	3 (75.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	4(100.0)
	>30	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)

表 2.7.3.6-18　錠剤安定期（Phase B）の用量別，投与期間別の IM デポ剤維持治療期（Phase C）の重症度別有害事象［日本人集団，長期投与試験（31-08-252）］（続き）

		錠剤安定期(PhaseB)の錠剤各投与量別，IM デポ剤維持治療期(Phase C)														
		日本人集団														
		最も新しい気分エピソード														
		躁病 (40例)					うつ病 (25例)					計(65例)				
			軽度	中等度	高度	計		軽度	中等度	高度	計		軽度	中等度	高度	計
		対象例数	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	対象例数	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	対象例数	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
1日平均投与量 (mg/日)	<12	3	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	3(100.0)	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2(100.0)	5	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	5(100.0)
	12 - <18	20	8 (40.0)	11 (55.0)	0 (0.0)	19 (95.0)	17	11 (64.7)	6 (35.3)	0 (0.0)	17(100.0)	37	19 (51.4)	17 (45.9)	0 (0.0)	36 (97.3)
	18 - <24	5	3 (60.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	5(100.0)	5	5(100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5(100.0)	10	8 (80.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	10(100.0)
	24 - <30	9	6 (66.7)	3 (33.3)	0 (0.0)	9(100.0)	1	1(100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1(100.0)	10	7 (70.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	10(100.0)
	>=30	3	3(100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3(100.0)	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)	3	3(100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3(100.0)
錠剤安定期 (PhaseB)の期間（日）	<=28	28	15 (53.6)	11 (39.3)	1 (3.6)	27 (96.4)	21	16 (76.2)	5 (23.8)	0 (0.0)	21(100.0)	49	31 (63.3)	16 (32.7)	1 (2.0)	48 (98.0)
	29 - 42	10	5 (50.0)	4 (40.0)	1 (10.0)	10(100.0)	3	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	3(100.0)	13	7 (53.8)	5 (38.5)	1 (7.7)	13(100.0)
	43 - 56	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2(100.0)	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2(100.0)
	57 - 70	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)	1	0 (0.0)	1(100.0)	0 (0.0)	1(100.0)	1	0 (0.0)	1(100.0)	0 (0.0)	1(100.0)
	71 - 84	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)
	>=85	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0	0 (---)	0 (---)	0 (---)	0 (---)

＜資料番号 5.3.5.3-01：31-08-252 Table 5.3.5.3-10 より作成＞

2.7.3.7　参考文献

1 Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S, Kusumakar V. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. Biol Psychiatry. 2010;68:156-62.

2 Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. Am J Psychiatry. 2006;163:247-56.

3 Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, Hellqvist A, Paulsson B; Trial 144 Study Investigators. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). J Clin Psychiatry. 2011;72:1452-64.

4 Collette DA. Modelling survival data in medical research. 2nd edition. Boca Raton (FL): Chapman and Hall/CRC; 2003.

5 Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry. 1978;133:429-35.

6 Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry. 1979;134:382-9.

7 Spearing MK, Post RM, Leverich GS, Brandt D, Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. Psychiatry Res. 1997;73:159-71.

8 Rosa AR, Reinares M, Michalak EE, Bonnin CM, Sole B, Franco C, et al. Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder. Value Health. 2010;13(8):984-8.（資料番号 5.4-30）

9 Michalak EE, Murray G, CREST.BD. Development of the QoL.BD: a disorder-specific scale to assess quality of life in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2010;12:727-40.

10 Kalali A. Patient satisfaction with, and acceptablity of, atypical antipsychotics. Curr Med Res Opin. 1999;15(2):135-7.

11 Xiao L, Gao Y, Zhang L, Chen P, Sun X, Tang S. Validity and reliability of the Brief version of Quality of Life in Bipolar Disorder" (Bref QoL.BD) among Chinese bipolar patients. Journal of Affective Disorders. 2016;193:66-72.（資料番号 5.4-27）

12 坂元 薫．II．急性期治療．In：精神医学講座担当者会議 監修，上島 国利，樋口 輝彦，野村 総一郎，編．気分障害治療ガイドライン．第 2 版．東京：医学書院；2010．p.268-74.（資料番号 5.4-28）

13: Schuepbach D, Goetz I, Boeker H, Hell D. Voluntary vs. involuntary hospital admission in acute mania of bipolar disorder: Results from the Swiss sample of the EMBLEM study. Journal of Affective Disorders. 2006;90:57-61.

14 Undurraga J, Baldessarini RJ, Valenti M, Pacchiarotti I, Vieta E. Suicidal risk factors in bipolar I and II disorder patients. J Clin Psychiatry. 2012;73(6):778-82.（資料番号 5.4-29）

15 坂元 薫．V．再発予防治療（維持療法）．In：精神医学講座担当者会議 監修，上島 国利，樋口 輝彦，野村 総一郎，編．気分障害治療ガイドライン．第 2 版．東京：医学書院；2010．p.278-85．（資料番号 5.4-13）

16 Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: Update 2009 on the treatment of acute mania. The World Journal of Biological Psychiatry. 2009;10(2):85-116.