ロナセン錠 2mg、同錠 4mg、同錠 8mg、
同散 2%
製造販売承認事項一部変更承認申請
（小児用法・用量追加）
CTD 第 2 部

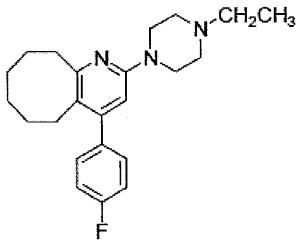
2.7　臨床概要
2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

大日本住友製薬株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要
2.7.1.1　背景及び概観 5
2.7.1.1.1　分析法の概観 5
2.7.1.1.2　生物学的同等性試験 5
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 5
2.7.1.2.1　ヒト血漿中ブロナンセリン及び代謝物測定法 5
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 6

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替え等
ブロナンセリン	一般名： ブロナンセリン 化学名： 2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[*b*]pyridine 化学式（分子量）： $C_{23}H_{30}FN_3$（367.50） 構造式： 
ロナセン経口剤	ブロナンセリンを含有する経口剤：ロナセン®錠 2mg、ロナセン®錠 4mg、ロナセン®錠 8mg、ロナセン®散 2%
DSP-5423	臨床試験での治験成分記号 販売名：ロナセン®錠

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析

【臨床試験一覧】

試験略称	試験名（試験番号）
検証試験	DSP-5423 の小児統合失調症患者を対象とした検証的試験（D4907001）
長期試験	DSP-5423 の小児統合失調症患者を対象とした長期投与試験（D4907002）

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 分析法の概観

ロナセン経口剤の小児統合失調症に対する臨床試験は、検証試験（D4907001：添付資料番号 5.3.5.1.01）及び長期試験（D4907002：添付資料番号 5.3.5.2.01）の 2 試験である。これらの臨床試験で、未変化体であるブロナンセリン及び代謝物である M-1（N-脱エチル体）の血漿中濃度は、液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析（LC-MS/MS）法で測定した。

2.7.1.1.2 生物学的同等性試験

該当試験なし

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 ヒト血漿中ブロナンセリン及び代謝物濃度測定法

血漿中ブロナンセリン及び代謝物濃度測定法は[redacted]社（[redacted]社、以後[redacted]社）で開発・確立された。血漿中ブロナンセリン及び代謝物濃度測定法は既承認 CTD に添付した測定法（1.13.1.7CTD2.7.1 項）を使用していたが、測定期間中に[redacted]社の測定施設が移転したため、測定施設変更に伴うパーシャルバリデーション試験（[redacted]150108）及びこれまで使用した測定法とのクロスバリデーション試験（[redacted]160230）を実施した。ヒト血漿中ブロナンセリン及び M-1 の濃度測定法バリデーションの結果概要を表 2.7.1.2-1 に示す。いずれの測定法も感度、特異性及び再現性に問題ないことが確認されている。なお、検証試験ではブロナンセリンのみ、長期試験ではブロナンセリン及び M-1 を測定した。

表 2.7.1.2-1 ヒト血漿中ブロナンセリン及び M-1 の濃度測定法バリデーション結果概要

試験番号 資料番号	定量法	測定対象	定量範囲 (ng/mL)	同時再現性 濃度（ng/mL）： 真度、精度（%）	日間再現性 濃度（ng/mL）： 真度、精度（%）	内容
[redacted]116311[1)]	LC-MS/MS	ブロナンセリン	0.01-1	0.01: 102.0, 2.0 0.02: 97.0, 3.6 0.1: 94.3, 1.5 0.8: 93.6, 1.2	0.02: 98.0, 1.0 0.1: 98.4, 3.7 0.8: 101.2, 6.6	ブロナンセリン及び M-1 測定法バリデーション（ヒト血漿中長期保存安定性確認含む）
		M-1	0.01-1	0.01: 101.0, 2.0 0.02: 99.0, 5.1 0.1: 94.4, 2.3 0.8: 96.4, 2.7	0.02: 98.5, 1.5 0.1: 98.1, 3.4 0.8: 99.7, 3.7	
[redacted]13113557[1)]	LC-MS/MS	ブロナンセリン	0.01-1	0.01: 98.0, 5.1 0.02: 99.5, 2.0 0.1: 99.3, 1.7 0.8: 101.6, 6.3		ブロナンセリン及び M-1 測定法の機器追加に伴うパーシャルバリデーション
		M-1	0.01-1	0.01: 96.0, 4.2 0.02: 99.5, 3.5 0.1: 100.4, 3.7		

試験番号 資料番号	定量法	測定対象	定量範囲 (ng/mL)	同時再現性 濃度 (ng/mL) : 真度、精度 (%)	日間再現性 濃度 (ng/mL) : 真度、精度 (%)	内容
				0.8: 99.2, 7.1		
[redacted]150108[2)] 5.3.1.4.01	LC-MS/MS	ブロナンセリン M-1	0.01-1 0.01-1	0.01: 108.0, 5.6 0.02: 95.0, 4.2 0.1: 102,2, 1.2 0.8: 103.9, 1.4 0.01: 112.0, 0.0 0.02: 99.5, 3.0 0.1: 102.5, 3.2 0.8: 102.9, 1.5		ブロナンセリン及び M-1 測定法の測定施設変更に伴うパーシャルバリデーション
[redacted]160230[3)] 5.3.1.4.02	LC-MS/MS	ブロナンセリン M-1	QC 試料 0.02 0.1 0.8	[redacted] 93.8～103.7 [redacted] 84.2～101.1		ブロナンセリン及び M-1 測定法の測定施設間 ([redacted]116311 と [redacted]150108) のクロスバリデーション

1) 1.13.1.7CTD2.7.1 項から引用
2) Partial Validation for the Determination of AD-5423 and Its Metabolite (AD-6048) Concentration in Human Plasma by High-performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry ([redacted]150108)
3) Cross Validation for the Determination of AD-5423 and Its Metabolite (AD-6048) Concentration in Human Plasma by High-performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry ([redacted]160230)

血漿中ブロナンセリン及び M-1 の安定性については、室温及び 5 回の凍結融解安定性 ([redacted]036471、[redacted]150109)、ブロナンセリン及び M-1 を 1 週間凍結 (許容範囲:−30°C～−15°C) 保存した後、温度範囲を変えて凍結保存 (許容範囲 : −70°C 以下) したときの合計 366 日間の安定性 ([redacted]116311) が確認されている (表 2.7.1.2-1、表 2.7.1.2-2)。

表 2.7.1.2-2 安定性に関する情報を引用したバリデーション試験

試験番号	定量法	測定対象	内容
[redacted]036471[1)]	LC-MS/MS	ブロナンセリン及び 8 代謝物 (M-1 含む)	ブロナンセリン及び M-1 の血漿中安定性に関する情報を引用 (測定施設変更前)
[redacted]150109[1)]	LC-MS/MS	ブロナンセリン及び 6 代謝物 (M-1 含む)	ブロナンセリン及び M-1 の血漿中安定性に関する情報を引用 (測定施設変更後)

1) 1.13.1.7CTD2.7.1 項から引用

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

特に記載事項はない。

ロナセン錠 2mg、同錠 4mg、同錠 8mg、同散 2%
製造販売承認事項一部変更承認申請
（小児用法・用量追加）
CTD 第 2 部

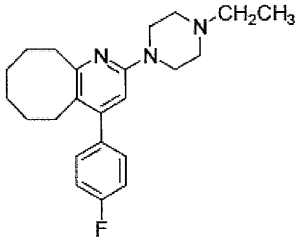
2.7　臨床概要
2.7.2　臨床薬理の概要

大日本住友製薬株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理の概要
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.1.1 ヒト薬物動態の検討 7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.2.2.1 検証試験（D4907001：資料番号 5.3.5.1.01） 8
2.7.2.2.2 長期試験（D4907002：資料番号 5.3.5.2.01） 10
2.7.2.3 全試験を通しての結果と解析 12
2.7.2.4 特別な試験 16

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替え等
ブロナンセリン	一般名： ブロナンセリン 化学名： 2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[*b*]pyridine 化学式（分子量）： $C_{23}H_{30}FN_3$（367.50） 構造式： 
ロナセン経口剤	ブロナンセリンを含有する経口剤：ロナセン®錠 2mg、ロナセン®錠 4mg、ロナセン®錠 8mg、ロナセン®散 2%
DSP-5423	臨床試験での治験成分記号 販売名：ロナセン®錠

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-12}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to time 12	0 から投与後 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{24,SS}$	Area under the plasma concentration-time curve during the 24-hour at steady state	定常状態での 24 時間あたりの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration	0から最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	--
BSEP	Bile Salt Export Pump	--
CL/F	Apparent plasma clearance	見かけの血漿クリアランス
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
Ki	Inhibitory rate constant	阻害定数
K_a	Absorption rate constant	吸収速度定数
MATE	Multidrug and toxin extrusion	--
OAT	Organic Anion Transporter	--
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	--
OCT	Organic Cation Transporter	--
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	陽性陰性症状評価尺度
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
Q/F	Apparent inter-compartment clearance	コンパートメント間の見かけのクリアランス
SD	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	最終相の消失半減期
t_{max}	Time of occurrence of C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
V_c/F	Apparent volume of distribution in central compartment	中心コンパートメントの見かけの分布容積

略号	省略しない表現	日本語
VPC	Visual predictive check	視覚的予測性能確認
V_p/F	Apparent volume of distribution in peripheral compartment	末梢コンパートメントの見かけの分布容積

【臨床試験一覧】

試験略称	試験名（試験番号）
検証試験	DSP-5423 の小児統合失調症患者を対象とした検証的試験（D4907001）
長期試験	DSP-5423 の小児統合失調症患者を対象とした長期投与試験（D4907002）

2.7.2.1 背景及び概観

ロナセン経口剤を投与したとき、ブロナンセリンは消化管から吸収され、初回通過代謝を受けた後、全身を循環する。ロナセン経口剤投与時のブロナンセリンの薬物動態学的特性はロナセン経口剤初回申請資料（1.13.1.1CTD2.7.2 項参照）で説明しており、ヒト生体試料を用いた検討結果（1.13.1.7CTD2.7.2 項参照）と併せて、その要約を表 2.7.2.1-1 に示す。また、ロナセン経口剤を小児統合失調症患者に投与したときの薬物動態（検証試験と長期試験）及びそれら 2 つの臨床試験を用いて母集団解析を検討した結果を以下に記載する。

表 2.7.2.1-1　ブロナンセリンの薬物動態の要約（1.13.1.7CTD2.7.2 項参照）

<table>
<tr><td>吸収</td><td>薬物動態パラメータ</td><td>ロナセン錠空腹時単回経口投与（日本人健康成人 1 群 8 名）
<table>
<tr><th>投与量</th><th>t_{max} (h)[a)]</th><th>C_{max} (ng/mL)[b)]</th><th>$t_{1/2}$ (h)[b)]</th><th>AUC_{last} (ng·h/mL)[b)]</th></tr>
<tr><td>4 mg</td><td>1.5 (1-3)</td><td>0.14±0.04</td><td>10.7±9.4</td><td>0.91±0.34</td></tr>
<tr><td>8 mg</td><td>1.5 (0.5-2)</td><td>0.45±0.22</td><td>12.0±4.4</td><td>2.82±1.38</td></tr>
<tr><td>12 mg</td><td>1.5 (1-3)</td><td>0.76±0.44</td><td>16.2±4.9</td><td>6.34±6.34</td></tr>
</table>
a) 中央値（最小値－最大値）
b) 平均値±SD</td></tr>
<tr><td></td><td>食事の影響</td><td>食後投与における C_{max} 及び AUC_{0-12} は、空腹時投与と比較して、それぞれ 2.68 倍及び 2.69 倍上昇した。また、食後投与時の t_{max} 及び平均滞留時間は、空腹時投与に比べて有意に延長したが、消失速度定数に差は認められなかった。（日本人健康成人、2 mg 単回経口投与時）。</td></tr>
<tr><td></td><td>P-gp、BCRP への親和性</td><td>ブロナンセリンは、P-gp 及び BCRP の基質ではない。</td></tr>
<tr><td></td><td>OATP1B1、OATP1B3 への親和性</td><td>ブロナンセリンは、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではない。</td></tr>
<tr><td></td><td>各種トランスポーターに対する阻害作用</td><td>ブロナンセリンは各種ヒト薬物トランスポーター（P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び BSEP）の活性をほとんど阻害しない。
<table>
<tr><th rowspan="2">トランスポーター</th><th colspan="2">IC_{50}</th><th rowspan="2">血漿中ブロナンセリン濃度</th></tr>
<tr><th>(nmol/L)</th><th>(ng/mL)</th></tr>
<tr><td>P-gp</td><td>4011</td><td>1474</td><td rowspan="7">0.0079 ng/mL [a)]
0.0215 nmol/L
（非結合型）[b)]</td></tr>
<tr><td>BCRP</td><td>＞49300</td><td>＞18118</td></tr>
<tr><td>OAT1</td><td>＞3.22</td><td>＞1.2</td></tr>
<tr><td>OAT3</td><td>＞3.22</td><td>＞1.2</td></tr>
<tr><td>OCT2</td><td>＞3.83</td><td>＞1.4</td></tr>
<tr><td>OATP1B1</td><td>＞629</td><td>＞231</td></tr>
<tr><td>OATP1B3</td><td>＞629</td><td>＞231</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>MATE1</td><td>＞2.92</td><td>＞1.1</td><td rowspan="3"></td></tr>
<tr><td>MATE2-K</td><td>＞2.92</td><td>＞1.1</td></tr>
<tr><td>BSEP</td><td>＞303</td><td>＞111</td></tr>
</table>
a) 長期試験 Week 28 での 8 mg/回投与の 2-4 時間付近濃度の平均値（0.79 ng/mL）に基づき、タンパク結合率を 99%として算出した。
b) 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（H30 年 7 月 23 日版）[文献 1)] より</td></tr>
<tr><td>分布</td><td>タンパク結合率</td><td>血清中タンパク結合率：99.68%以上</td></tr>
<tr><td rowspan="6">代謝</td><td>主な代謝産物及び代謝経路</td><td>ピペラジン環の N-脱エチル化及び N-オキシド化、シクロオクタン環の酸化、これに続く抱合反応あるいはピペラジン環の開環など広範に代謝される。</td></tr>
<tr><td>代謝酵素</td><td>主として CYP3A</td></tr>
<tr><td>CYP 阻害作用
（in vitro）</td><td>CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1 及び CYP3A4 を阻害しない。
CYP2A6 及び CYP2D6 に対するブロナンセリンの阻害定数（Ki）は、それぞれ 102 及び 15.0 μmol/L である。</td></tr>
<tr><td>CYP3A4 阻害剤との薬物相互作用</td><td>健康成人にロナセン錠を単独投与したときに対する CYP3A4 阻害剤併用時のブロナンセリンの AUC 及び C_{max} 比（併用/非併用比）。
<table>
<tr><th>併用薬等</th><th>AUC</th><th>C_{max}</th><th>被験者及びロナセン錠の用法・用量</th></tr>
<tr><td>ケトコナゾール [a)]</td><td>17 倍</td><td>13 倍</td><td>健康成人（外国人）
2.5 mg 単回食後投与</td></tr>
<tr><td>エリスロマイシン [b)]</td><td>2.65 倍</td><td>2.37 倍</td><td>健康成人
2 mg 単回食後投与</td></tr>
<tr><td>グレープフルーツジュース [c)]</td><td>1.82 倍</td><td>1.77 倍</td><td>健康成人
2 mg 単回食後投与</td></tr>
</table>
a) ロナセン錠投与 7 日前より投与当日まで経口 400 mg/日
b) ロナセン錠投与 7 日前より投与前日まで経口 1,200 mg/日（分 4）、ロナセン錠投与時に 300 mg
c) ロナセン錠投与 60 分前及び投与時に 200 mL を摂取</td></tr>
<tr><td>CYP3A4 誘導剤との薬物相互作用</td><td>統合失調症患者長期投与試験でのポピュレーション PK 解析の結果、CYP3A4 誘導作用のある薬物（フェノバルビタール、アモバルビタール又はカルバマゼピン）の併用によって生物学的利用率が AUC として約 0.4 倍（1/2.28 倍）に低下すると推察された。</td></tr>
<tr><td>主要排泄経路</td><td>肝代謝</td></tr>
<tr><td>排泄</td><td>尿中排泄率</td><td>投与放射能量の約 59%が尿中に排泄されたが、尿中に未変化体は認められなかった。</td></tr>
</table>

2.7.2.1.1 ヒト薬物動態の検討

ロナセン経口剤の小児統合失調症患者での有効性、安全性及び薬物動態を検討するための「DSP-5423 の小児統合失調症患者を対象とした検証的試験（D4907001）」（以下、検証試験）と、検証的試験完了被験者を対象とし、DSP-5423 の長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態を検討するための「DSP-5423 の小児統合失調症患者を対象とした長期投与試験（D4907002）」（以下、長期試験）を実施した。これら臨床試験の概略を表 2.7.2.1-2 に示す。

表 2.7.2.1-2 ロナセン小児の臨床試験の一覧

試験番号 (試験略名)	項目	概要
D4907001 (検証試験)	試験の目的	小児の統合失調症患者を対象とし、DSP-5423 8 又は 16 mg/日を 6 週間投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討する。
	試験 デザイン	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較
	投与期間 投与方法 投与量	治療期：6 週間、移行期：最長 2 週間 1 日 2 回食後経口投与 ＜8 mg/日群＞ 投与開始から 7 日間：4 mg/日、8 日目以降：8 mg/日、移行期：8 mg/日 ＜16 mg/日群＞ 投与開始から 7 日間：4 mg/日、8 日目から 7 日間：8 mg/日、 15 日目以降：16 mg/日、移行期：16 mg/日 ＜プラセボ群＞ プラセボ
	対象	小児の統合失調症患者
	資料番号	5.3.5.1.01
D4907002 (長期試験)	試験の目的	検証試験を完了した小児の統合失調症患者を対象とし、DSP-5423 4～24 mg/日を 52 週間投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討する。
	試験 デザイン	多施設共同、無対照、非盲検、漸増漸減法
	投与期間 投与方法 投与量	52 週間 1 日 2 回食後経口投与 4～24 mg/日で適宜増減 初回投与量：4 mg/日、1 回の増減量：4 mg 以下、 1 回投与量：12 mg 以下 増減量後最低 1 週間は用量を変更しない
	対象	小児の統合失調症患者
	資料番号	5.3.5.2.01

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 検証試験（D4907001：資料番号 5.3.5.1.01）

小児の統合失調症患者を対象とし、主要評価項目を治療期 6 週時のベースラインからの

陽性陰性症状評価尺度（PANSS）合計スコア変化量として、DSP-5423 8 mg/日又は 16 mg/日を 6 週間投与したときのプラセボに対する優越性を検証するため、多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験を実施した。

治験薬は 1 日 2 回、朝・夕食後に盲検下で経口投与した。8 mg/日群及び 16 mg/日群は 4 mg/ 日から投与を開始し、1 週間後に 8 mg/日に増量した。16 mg/日群は更に 1 週間後に 16 mg/日に増量した。6 週間の治療期終了後、長期試験へ移行する場合は最長 2 週間の移行期に移り治療期に割り当てられた用量を投与し、長期試験へ移行しない場合は事後観察期に移った。薬物動態検討のための採血は 2 週時及び 6 週時に実施した。

血漿中 DSP-5423 濃度の要約統計量を表 2.7.2.2-1 に、濃度集計の箱ひげ図を図 2.7.2.2-1 に示す。採血直前の治験薬投与からの経過時間が 10 時間超であったトラフ付近の血漿中 DSP-5423 濃度測定値を対象として箱ひげ図を作成した。16 mg/日群では投与 2 週間後にも増量しており、2 週時の来院日の許容範囲が 12～19 日であったため、16 mg/日群の 2 週時採血時点の投与量は 31 名が 8 mg/日、11 名が 16 mg/日であった。

16 mg/日群の多くの被験者で 2 週時の投与量が 8 mg/日であったため、2 週時の血漿中 DSP-5423 濃度は 8 mg/日群と 16 mg/日群で同程度であった。6 週時の血漿中 DSP-5423 濃度は、16 mg/日群が 8 mg/日群の約 2 倍を示した。

表 2.7.2.2-1 血漿中 DSP-5423 濃度の要約統計量

Pharmacokinetic Analysis Set
Parameter: DSP-5423 (ng/mL)

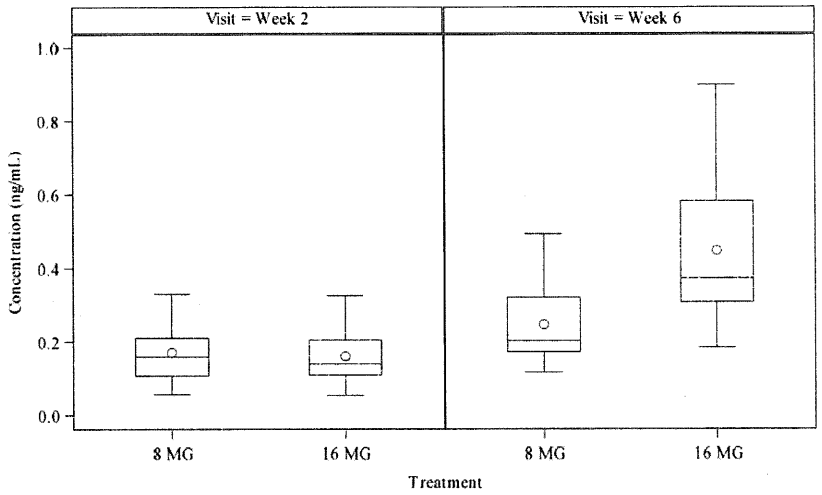
Visit	8 MG N = 48	16 MG N = 53
Week 2		
n	41	42
Mean (SD)	0.17118 (0.077770)	0.16141 (0.079303)
Median	0.16000	0.14035
Min, Max	0.0578, 0.3845	0.0541, 0.4375
Week 6		
n	38	36
Mean (SD)	0.24756 (0.115688)	0.44803 (0.192746)
Median	0.20345	0.37210
Min, Max	0.1167, 0.6853	0.1840, 0.8980

- Most of patients in treatment group 16 MG received DSP-5423 8 mg/day before the sampling time in Week 2.
- Treatment group: 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg.

評価資料 5.3.5.1.01 表 36 より引用

図 2.7.2.2-1 血漿中 DSP-5423 濃度の箱ひげ図

Pharmacokinetic Analysis Set



Most of patients in treatment group 16 MG received DSP-5423 8 mg/day before the sampling time in Week 2.
Treatment group: 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg.

評価資料 5.3.5.1.01 図 4 より引用

2.7.2.2.2 長期試験（D4907002：資料番号 5.3.5.2.01）

検証試験を完了した被験者を対象に、DSP-5423 4～24 mg/日を 52 週間投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、多施設共同、無対照、非盲検、漸増漸減法で実施した。

治験薬は、初回投与量を 4 mg/日とし、被験者の有効性及び安全性を考慮して 4～24 mg/ 日の範囲で適宜増減し、1 日 2 回、朝・夕食後に 52 週間経口投与した。

薬物動態検討のための採血は投与 28 週時及び 52 週時に実施した。

投与 28 週時及び 52 週時の血漿中 DSP-5423 及び M-1 濃度に関して、4 及び 8 mg/回投与時の要約統計量を表 2.7.2.2-2 に示した。また、投与 28 週時の採血の直前投与からの経過時間が 2～4 時間であった濃度（図 2.7.2.2-2 (1)）、及び投与 28 週時又は 52 週時の採血の直前投与からの経過時間が 10 時間超であった濃度（トラフ付近の血漿中 DSP-5423 濃度とする、図 2.7.2.2-2(2)及び(3)）について箱ひげ図を作成した。

28 週時の治験薬投与後 2～4 時間、28 週時のトラフ付近、52 週時のトラフ付近の血漿中 DSP-5423 及び M-1 濃度は、いずれも 8 mg/回投与時に 4 mg/回投与時より高値であった（表 2.7.2.2-2）。また、1 回用量が 2～12 mg/回投与時、2～4 時間及びトラフ付近の血漿中 DSP-5423 濃度は、投与量の増加に伴う増加傾向が認められた（図 2.7.2.2-2）。

表 2.7.2.2-2 血漿中 DSP-5423 濃度及び代謝物 M-1 濃度の要約統計量

Pharmacokinetic Analysis Set

	測定時点	4 mg/回 a)		8 mg/回 a)	
		28 週時	52 週時	28 週時	52 週時
DSP-5423 b) (ng/mL)	2～4 時間付近	0.46±0.26 (14)	-	0.79±0.30 (7)	-
	トラフ付近	0.29±0.13 (6)	0.19±0.13 (21)	0.41±0.48 (5)	0.51±0.27 (12)
M-1 b) (ng/mL)	2～4 時間付近	0.36±0.17 (14)	-	0.72±0.15 (7)	-
	トラフ付近	0.39±0.17 (6)	0.29±0.18 (21)	0.57±0.53 (5)	0.67±0.27 (12)

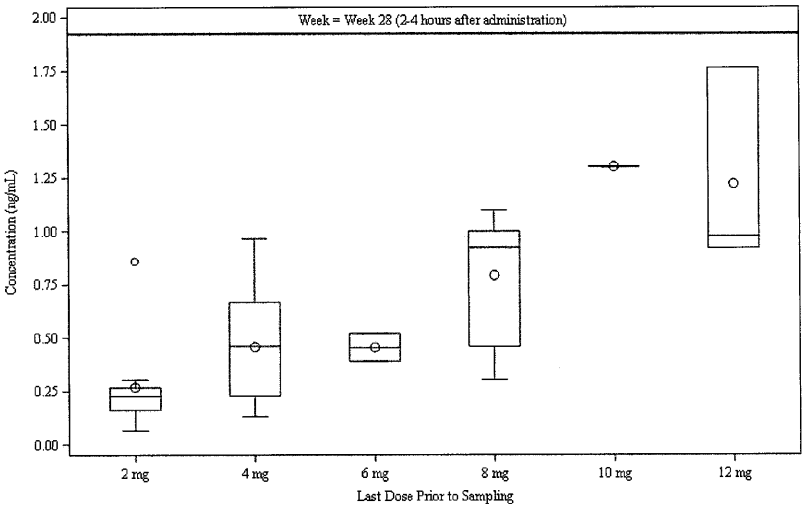
a) 採血直前の投与量
b) Mean±SD（被験者数）
-：データなし

評価資料 5.3.5.2.01 表 30 より引用

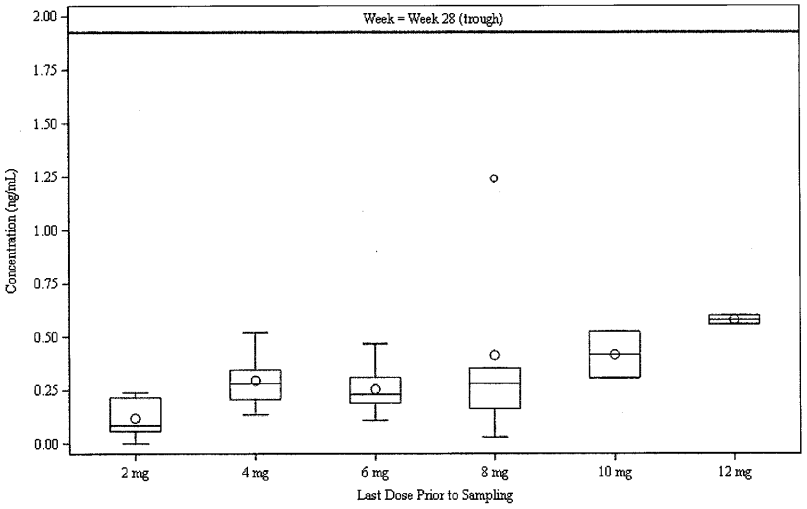
図 2.7.2.2-2 投与 28 週時及び 52 週時の血漿中 DSP-5423 濃度の箱ひげ図

Pharmacokinetic Analysis Set

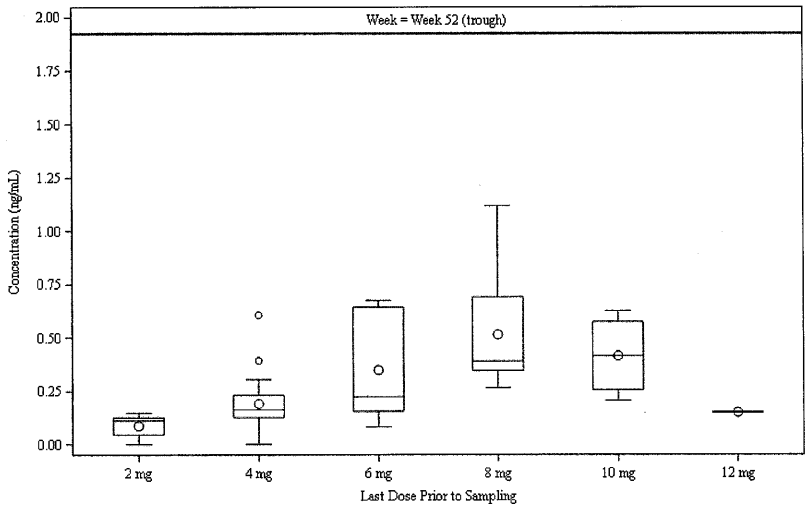
(1) Week 28 投与後 2～4 時間



(2) Week 28 トラフ付近



(3) Week 52 トラフ付近



評価資料 5.3.5.2.01 図 3 より引用

2.7.2.3　全試験を通しての結果と解析

DSP-5423 の小児統合失調症患者を対象とした検証試験及び長期試験では、トラフ値及び治験薬投与後 2～4 時間付近の DSP-5423 及び代謝物 M-1 濃度は用量に応じ高くなる傾向が認められた。

これら両試験の DSP-5423 濃度測定結果を用いて、小児統合失調症患者での DSP-5423 の薬物動態パラメータを推定するとともに、薬物動態に影響する要因を明らかにするため、母集団薬物動態解析を実施した（資料番号 5.3.3.5.01）。

薬物動態解析対象被験者は 12～18 歳の 137 名（表 2.7.2.3-1）、そのうち 5 名が除外され

（3 名：被験者が有する濃度データが定量下限未満であったため、2 名：被験者が有する濃度データの採取時点で併用薬としてロナセンが投与されていたため）、母集団解析対象被験者は 132 名、データ数は 347 点であった（図 2.7.2.3-1）。

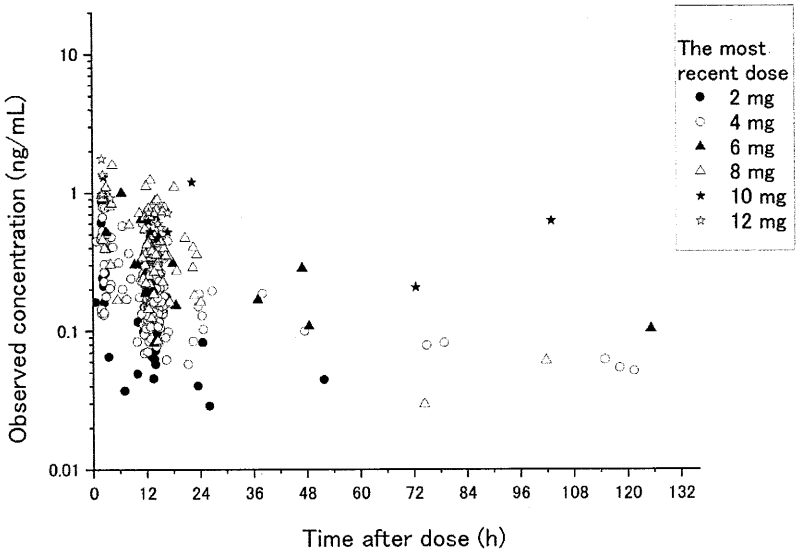
表 2.7.2.3-1 被験者背景

治験実施計画書番号 試験略名	性別 （人数）	年齢 （歳）	身長 （cm）	体重 （kg）	BMI （kg/m²）
D4907001/ D4907002 検証試験/ 長期試験	男性 58 女性 79 合計 137	15.5 (12-18) 15.5 (13-18) 15.5 (12-18)	166.0 (151.6-181.8) 158.5 (144.9-174.8) 161.7 (144.9-181.8)	57.1 (37.6-91.0) 54.8 (39.4-90.1) 55.8 (37.6-91.0)	20.6 (15.0-32.6) 21.8 (15.7-36.7) 21.3 (15.0-36.7)

被験者背景はスクリーニング時の値を使用した。
値は平均値（最小値-最大値）を示す。

評価資料 5.3.3.5.01 Table 1 より改変

図 2.7.2.3-1 DSP-5423 血漿中濃度と直前投与後経過時間の関係（個別データ）



評価資料 5.3.3.5.01 Figure 1 より引用

母集団薬物動態は 1 次吸収過程のある 2-コンパートメントモデルで表せた。薬物動態パラメータの母集団平均は見かけの血漿クリアランス（CL/F）= 0.970 kL/h、中心コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F）= 17.9 kL、見かけのコンパートメント間クリアランス（Q/F）= 0.554 kL/h、末梢コンパートメントの見かけの分布容積（Vp/F）= 111 kL、吸収速度定数（ka）=0.805 /h であった。薬物動態パラメータに影響を与える要因として被験者背景（性別、体重、年齢、BMI）及び併用薬（エチゾラム、ブロチゾラム、ロラゼパム、ビペリテン塩酸塩、トリアゾラム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ピコスルファートナトリウム水和物、パラセタモール、センノシド A・B カルシウム、フェキソフェナジン塩酸塩）

について検討した結果、性別は中心コンパートメントの見かけの分布容積に影響する要因として特定され、BMI はバイオアベイラビリティに影響する要因として特定された。薬物動態への性別の影響について考察するため、最終モデルを用いて男女それぞれ 1000 例の C_{max} を推定し、その中央値と 90%予測区間を算出したところ、男性で 0.760 (0.384 - 1.51)、女性で 0.917 (0.472 - 1.84)と大きな差は見られず、性差は臨床的に意味のある影響でないと考えられた。また、本解析の被験者で BMI が 5%点（15.8 kg/m^2）と 95%点（29.0 kg/m^2）での BMI が 21.3 kg/m^2 の場合に対する相対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 0.83、1.21 であり、薬物動態は BMI の相違により大きな差は見られず、臨床的に意味のある影響ではないと考えられた。ブートストラップバリデーション及び Visual Predictive Check（VPC）によって、推定パラメータの妥当性とモデルの予測性能が確認できた。

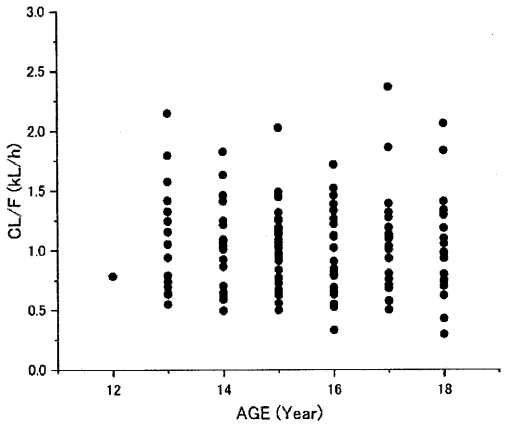
表 2.7.2.3-2 基本（最終）モデルの母集団薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	
見かけの血漿クリアランス	$CL/F\ (kL/h) = \theta_{CL/F}$
中心コンパートメントの見かけの分布容積	$V_c/F\ (kL) = \theta_{Vc/F} \times (1 + \theta_{SEXonVc} \times SEX) \times \exp(\eta_{Vc})$ SEX:性別：男性=0、女性=1
見かけのコンパートメント間クリアランス	$Q/F\ (kL/h) = \theta_{Q/F}$
末梢コンパートメントの見かけの分布容積	$V_p/F\ (kL) = \theta_{Vp/F}$
吸収速度定数	$k_a\ (/h) = \theta_{ka}$
バイオアベイラビリティ	$F = 1 \times (BMI/21.3)^{\wedge} \theta_{BMIonF} \times \exp(\eta_F)$

パラメータ		推定値	95%CI	ブートストラップ推定値	ブートストラップ 95%CI	CV (%)	Shrinkage (%)
固定効果	$\theta_{CL/F}$	0.970	0.869 – 1.07	0.974	0.874 – 1.08		
	$\theta_{Vc/F}$	17.9	11.7 – 24.1	17.6	10.0 – 24.6		
	$\theta_{Q/F}$	0.554	0.352 – 0.756	0.581	0.373 – 0.898		
	$\theta_{Vp/F}$	111	72.8 – 149	113	77.9 – 162		
	θ_{ka}	0.805	0.288 –1.32	0.854	0.208 – 1.87		
	$\theta_{SEXonVc}$	-0.479	-0.632 – -0.326	-0.487	-0.747 – -0.321		
	θ_{BMIonF}	0.615	0.0976 – 1.13	0.609	0.149 – 1.11		
個体間変動	ω^2_F	0.170	0.115 – 0.225	0.167	0.114 – 0.226	41.2	8.63
残差変動	σ^2	0.0938	0.0753 – 0.112	0.0921	0.0743 – 0.112	30.6	14.3

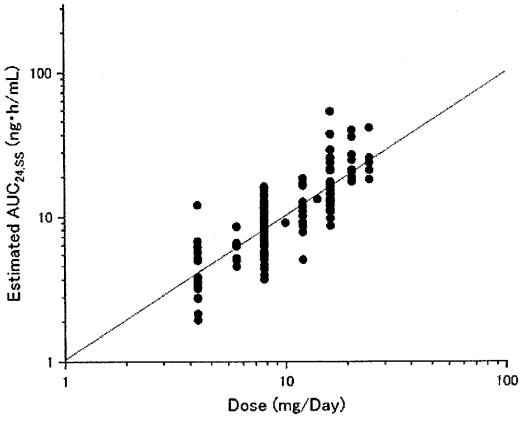
また、得られたモデルを基にベイズ推定により算出した各被験者の CL/F と年齢の分布を図 2.7.2.3-2 に示す。12～18 歳の CL/F はいずれの年齢でも同程度であり、年齢による CL/F の違いはみられなかった。1 日投与量に被験者の最終濃度測定時点の投与量を用い、その投与量での定常状態の $AUC_{24,SS}$ を、ベイズ推定により算出した CL/F に基づき推定し、1 日投与量との関係を図 2.7.2.3-3 に、1 日投与量ごとの要約統計量を表 2.7.2.3-3 に示す。1 日投与量の増加に比例して $AUC_{24,SS}$ が増加した。

図 2.7.2.3-2 日本人小児統合失調症患者の CL/F に対する年齢の影響



評価資料 5.3.3.5.01 Figure 12 より引用

図 2.7.2.3-3 日本人小児統合失調症患者での推定 $AUC_{24,SS}$ の用量比例性



評価資料 5.3.3.5.01 Figure 13 より引用

表 2.7.2.3-3 日本人小児統合失調症患者に本剤を反復投与した時の推定 AUC

最終濃度測定時点での 1 日投与量 (mg)	例数 (人)	$AUC_{24,SS}$ (ng·h/mL) 平均値±標準偏差
4	22	4.53±2.15
6	7	6.40±1.65
8	42	9.04±3.48
10	1	9.15
12	15	11.2±3.68
14	1	13.3
16	30	17.7±9.46
20	8	25.8±8.18
24	6	25.7±8.20

以上のように、小児統合失調症患者での DSP-5423 の母集団薬物動態は 1 次吸収過程のある 2-コンパートメントモデルで表せた。得られたモデルを基に推定した各被験者の CL/F と年齢の関係を作図し確認したところ、12～18 歳のいずれの年齢でも同程度の CL/F を示した。また、推定された CL/F と該当する被験者の最終濃度測定時点での 1 日投与量を用いて算出した $AUC_{24,SS}$ は用量に比例した。従って、小児統合失調症患者での DSP-5423 の薬物動態は線形で、12～18 歳の間で年齢の影響を受けないことが示唆された。

2.7.2.4 特別な試験

特になし。

ロナセン錠 2mg、同錠 4mg、同錠 8mg、同散 2%
製造販売承認事項一部変更承認申請
（小児用法・用量追加）
CTD 第 2 部

2.7　臨床概要
2.7.3　臨床的有効性の概要

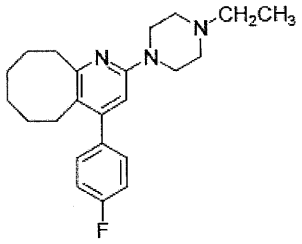
大日本住友製薬株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 被験者の選択 8
2.7.3.1.2 投与期間、投与方法 9
2.7.3.1.3 併用薬、併用療法 10
2.7.3.1.4 有効性評価項目 13
2.7.3.1.5 統計手法 14
2.7.3.1.5.1 解析対象集団 14
2.7.3.1.5.2 解析方法 15
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 17
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 19
2.7.3.3.1 試験対象集団 19
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 19
2.7.3.3.1.2 解析対象集団 31
2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性及び疾患データ 31
2.7.3.3.1.4 前治療薬及び併用薬の使用状況 41
2.7.3.3.1.5 治療遵守及び曝露状況 45
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 50
2.7.3.3.2.1 PANSS 合計スコア 50
2.7.3.3.2.2 CGI-S スコア変化量 75
2.7.3.3.2.3 CGI-I 改善率 81
2.7.3.3.2.4 PANSS サブスケール別合計スコア変化量 83
2.7.3.3.2.5 PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量 90
2.7.3.3.2.6 PANSS スコアの寛解率 98
2.7.3.3.2.7 治療継続期間 107
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 110
2.7.3.3.3.1 人口統計学的特性 110
2.7.3.3.3.2 疾患データ 111
2.7.3.3.3.3 前治療薬 112
2.7.3.3.3.4 併用薬 112
2.7.3.3.3.5 投与量（長期試験） 112
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 124
2.7.3.4.1 維持用量 124
2.7.3.4.2 開始用量 128
2.7.3.4.3 投与方法（1 日 2 回、食後投与） 128

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 128
2.7.3.6　付録 130

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替え等
ブロナンセリン	一般名： ブロナンセリン 化学名： 2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[*b*]pyridine 化学式（分子量）： $C_{23}H_{30}FN_3$（367.50） 構造式： 
ロナセン経口剤	ブロナンセリンを含有する経口剤:ロナセン®錠 2mg、ロナセン®錠 4mg、ロナセン®錠 8mg、ロナセン®散 2%
DSP-5423	臨床試験での治験成分記号 販売名：ロナセン®錠

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
BMI	Body Mass Index	体格指数
CGI-I	Clinical Global Impressions scale-Global Improvement	－
CGI-S	Clinical Global Impressions scale-Severity of Illness	－
CGI-SS	Clinical Global Impression of Suicide Severity	－
CI	Confidence Interval	信頼区間
CYP	Cytochrome P-450 enzyme	チトクローム P-450 酵素
DIEPSS	Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale	薬原性錐体外路症状評価尺度
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision	精神疾患の診断と統計マニュアル第 4 版テキスト改訂版
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
LOCF	last observation carried forward	－
LS Mean	Least square mean	最小二乗平均
MAO	Monoamine oxidase	モノアミンオキシダーゼ
M.I.N.I.KID	MINI international neuropsychiatric interview for children and adolescents	精神疾患簡易構造化面接法
MMRM	mixed model for repeated measures	－
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	陽性陰性症状評価尺度
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
SD	Standard Deviation	標準偏差

【その他の略号】

略号	説明
Overall	safety analysis set 全体
DB-PLCB	長期試験に移行した被験者のうち、検証試験でプラセボ群であった被験者
DB-8MG	長期試験に移行した被験者のうち、検証試験で 8 mg/日群であった被験者
DB-16MG	長期試験に移行した被験者のうち、検証試験で 16 mg/日群であった被験者
DB-Active	長期試験に移行した被験者のうち、検証試験で 8 mg/日群又は 16 mg/日群であった被験者
DB ベースライン	検証試験ベースライン：検証試験の治療期開始時（Day 1）のランダム化前のデータ
OP ベースライン	長期試験ベースライン：長期試験の Day 1 のデータ

2.7.3.1　背景及び概観

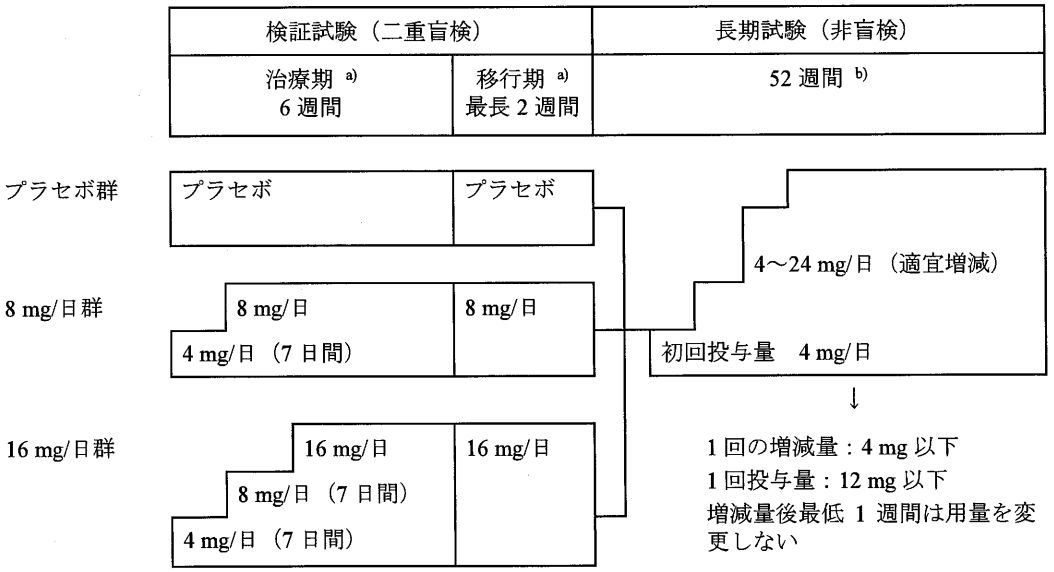
ロナセン経口剤の小児の統合失調症に対する有効性は、国内第3相検証試験（D4907001、添付資料番号 5.3.5.1.01：以下、検証試験）及び国内長期投与試験（D4907002、添付資料番号 5.3.5.2.01：以下、長期試験）の2試験で評価した。

臨床試験の概要を表 2.7.3.1-1 に、概略図を図 2.7.3.1-1 に示す。検証試験は小児の統合失調症患者を対象に、ロナセン経口剤のプラセボに対する優越性を検証することを主要目的とし、多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較とした。DSP-5423（臨床試験での治験成分記号）は8又は16 mg/日を1日2回朝・夕食後に6週間経口投与した。6週間の治療期終了後、長期試験への移行を希望する被験者は移行期（最長2週間）を経て、長期試験に移行した。長期試験は、小児の統合失調症患者に対するロナセン経口剤の長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態の検討を目的に、非盲検、漸増漸減法とした。DSP-5423は4～24 mg/日を1日2回朝・夕食後に52週間経口投与した。申請時は長期試験の中間集計結果（データカットオフ時の解析）を使用し、最終成績（最終解析）は申請後に提出することとした。データカットオフ時の解析には、最終被験者の24週時の有効性及び安全性評価終了日をデータカットオフ日とし、データカットオフ日までに得られたすべてのデータを用いた。長期試験に移行した106名のうち投与を完了（又は中止）した99名のすべてのデータ、及び投与中の7名のデータカットオフ日までのデータが含まれた。最終解析では、投与を完了（又は中止）した106名のすべてのデータが含まれた。

表 2.7.3.1-1　有効性を評価した臨床試験の概要

試験番号 試験略称 実施国	試験名 試験デザイン	投与期間 投与方法	投与量	有効性評価対象	添付資料番号
D4907001 検証試験 日本	DSP-5423 の小児統合失調症患者を対象とした検証的試験 多施設共同 プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較	治療期： 6 週間 移行期： 最長 2 週間 1 日 2 回 食後 経口投与	＜8 mg/日群＞ 投与開始から 7 日間：4 mg/日 8 日目以降：8 mg/日 移行期：8 mg/日 ＜16 mg/日群＞ 投与開始から 7 日間：4 mg/日 8 日目から 7 日間：8 mg/日 15 日目以降：16 mg/日 移行期：16 mg/日 ＜プラセボ群＞ プラセボ	8 mg/日群： 51 名 16 mg/日群： 52 名 プラセボ群： 47 名 計 150 名	5.3.5.1.01
D4907002 長期試験 日本	DSP-5423 の小児統合失調症患者を対象とした長期投与試験 多施設共同 無対照 非盲検 漸増漸減	52 週間 1 日 2 回 食後 経口投与	4～24 mg/日で適宜増減 初回投与量：4 mg/日 1 回の増減量：4 mg 以下 1 回投与量：12 mg 以下 増減量後最低 1 週間は用量を変更しない	計 106 名	5.3.5.2.01

図 2.7.3.1-1　臨床試験の概略（検証試験及び長期試験）



a) 投与を中止した被験者は投与終了 1～2 週後、長期試験への移行を希望しなかった被験者は治療期の投与終了 1～2 週後に、事後観察を実施した。
b) 投与終了 1～4 週後に事後観察を実施した。

2.7.3.1.1 被験者の選択

検証試験及び長期試験の主な選択基準・除外基準を表 2.7.3.1-2 に示す。

検証試験で対象とする小児の統合失調症患者の年齢として、統合失調症の発症時期は概ね 10 歳以上と推察されていること[文献 1)]、中学及び高校在学中の年齢は 13 歳から 18 歳と考えたこと、小児集団のうち最も高年齢の区分である青年期が 18 歳までとされていることから、治験開始時には、検証試験の選択基準を 13 歳以上 18 歳以下の患者とした（治験実施計画書第 1.00 版、2011 年 9 月）。その後、12 歳の中学在学生もいることを踏まえて選択基準の年齢下限を 12 歳に変更し、12 歳以上 18 歳以下の患者を対象とした（治験実施計画書第 3.00 版、20[redacted]年[redacted]月）。統合失調症の診断には MINI international neuropsychiatric interview for children and adolescents（以下、M.I.N.I.KID）を補助的に使用し、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision（以下、DSM-IV-TR）に基づき統合失調症と診断された患者を対象とした。投与開始直前の精神症状の程度を一定範囲にすることにより薬剤に対する反応性のバラツキを少なくできると考え、Positive and Negative Syndrome Scale（以下、PANSS）合計スコアが 60～120、Clinical Global Impressions scale-Severity of Illness（以下、CGI-S）スコアが 3 以上を対象とした。有効性評価への影響を考慮し、クロザピンの服用歴がある患者、スクリーニング時の前 1 年以内に 2 種類以上の抗精神病薬を十分量服用しても精神症状が改善しなかった患者、スクリーニング時の前 3 ヵ月以内に抗精神病薬のデポ剤（持続性製剤）の投与を受けた患者、スクリーニング時の前 6 ヵ月以内に電気痙攣療法を受けた患者、ブロナンセリンの投与を受けたことのある患者を除外した。選択除外基準ではないが、治験開始時には、被験者の安全性の確保を目的にスクリーニング時から治験薬投与開始後 2 週までは入院と規定し、入院設備のある医療機関のみで治験を実施した。治験の途中（約 30 名からの同意取得後）に入院の規定を緩和し、Clinical Global Impression of Suicide Severity（以下、CGI-SS）スコアが 1 である等の条件を満たした場合はスクリーニング時より外来観察も可とすることに変更し、その後入院設備のない医療機関も追加して治験を実施した。

長期試験では、検証試験から継続する際に再度確認が必要な選択基準及び除外基準のみを設定した。

表 2.7.3.1-2 主な選択基準・除外基準（検証試験及び長期試験）

	検証試験	長期試験
選択基準	DSM-IV-TR の診断基準に基づき統合失調症と診断された患者。なお、M.I.N.I.KID を補助的に使用する。	検証試験を完了し、本治験への参加を希望する患者
	スクリーニング時及び治療期開始前の PANSS 合計スコアが 60～120 で、CGI-S スコアが 3（Mildly）以上の患者	－
	年齢が 12 歳以上 18 歳以下の患者	－
	本人及び代諾者から自由意思による同意を文書で得られた患者（本人からはアセント文書にて同意を得る）。	本人及び代諾者から自由意思による同意を文書で得られた患者（本人からはアセント文書にて同意を得る）。

	検証試験	長期試験
除外基準	ロナセン®錠の禁忌に該当する患者 - 昏睡状態の患者 - バルビツール酸誘導体などの中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者 - アドレナリン、アゾール系抗真菌剤、HIV プロテアーゼ阻害剤を投与中の患者 - DSP-5423 の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	ロナセン®錠の禁忌に該当する患者 - 昏睡状態の患者 - バルビツール酸誘導体などの中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者 - アドレナリン、アゾール系抗真菌剤、HIV プロテアーゼ阻害剤を投与中の患者
	悪性症候群、遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、横紋筋融解症、無顆粒球症、肺塞栓症、深部静脈血栓症の合併又は既往歴がある患者	悪性症候群、遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、横紋筋融解症、無顆粒球症、肺塞栓症、深部静脈血栓症の合併のある患者
	強い自殺念慮を有する患者、自殺手段としての自傷行為、自殺企図の既往のある患者	強い自殺念慮を有する患者
	クロザピンの服用歴がある患者、又は、スクリーニング時の前 1 年（365 日）以内に 2 種類以上の抗精神病薬を十分量服用しても精神症状が改善しなかったと治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者	－
	スクリーニング時の前 3 ヵ月（90 日）以内に抗精神病薬のデポ剤（持続性製剤）の投与を受けた患者	－
	スクリーニング時の前 6 ヵ月（180 日）以内に電気痙攣療法を受けた患者	－
	ブロナンセリンの投与を受けたことのある患者	－

2.7.3.1.2　投与期間、投与方法

DSP-5423 はいずれの試験でも 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与した（表 2.7.3.1-1、図 2.7.3.1-1 参照）。

(1) 検証試験

治療期は 6 週間とした。8 mg/日群は 4 mg/日から投与を開始し、1 週間後 8 mg/日に増量した。16 mg/日群は 4 mg/日から投与を開始し、1 週間後に 8 mg/日に、更に 1 週間後に 16 mg/日に増量した。プラセボ群はプラセボを 6 週間投与した。移行期は最長 2 週間とし、長期試験への移行を希望する被験者は、プラセボ群にはプラセボ、8 mg/日群には 8 mg/日、16 mg/日群には 16 mg/日を盲検下で投与した。

設定根拠

ロナセン経口剤の成人に対する既承認用法を参考に、1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与することとした。小児での有効性及び安全性を評価する投与量として、成人の既承認の維持用量の下限及び上限であることから 8 mg/日及び 16 mg/日を設定した。開始用量は小児被験者に対する安全性を考慮し、成人の維持用量下限の半量である 4 mg/日とし、成人と同様に漸増することとした。16 mg/日群で 16 mg/日に増量するのは投与開始 2 週後になること及び抗精神病薬の臨床試験での一般的な評価期間から、治療期を 6 週間とした。長期試験に移行する前に治療期 6 週後までの評価データを固定するため、最長 2 週間の移行期

を設定した。

(2) 長期試験

投与期間は52週間とした。初回投与量は4 mg/日とし、治験責任医師又は治験分担医師が被験者の有効性及び安全性を考慮して、4～24 mg/日の範囲で適宜増減した。増減は原則として各評価時期に行い、1回の増減量は最大4 mg（1日8 mg）、1回投与量は最大12 mgとした。増量又は減量した場合は、その後最低1週間は用量を変更しないこととした。1回投与量が12 mg未満で、各評価時期でのClinical Global Impressions scale-Global Improvement（以下、CGI-I）スコアが検証試験の治療期開始時と比較して改善しておらず［CGI-Iスコアが3（Minimally improved）～7（Very much worse）］、かつ忍容性に問題がない場合、1回2～4 mg（1日4～8 mg）の範囲で増量することとした。

設定根拠

開始用量は検証試験と同様に4 mg/日とし、ロナセン経口剤の成人に対する既承認の最高用量が24 mg/日であることから、長期試験では4～24 mg/日の範囲で適宜増減することとした。高用量での有効性及び安全性を確認するため、効果が不十分で忍容性に問題がない被験者では増量することとした。統合失調症患者を対象としており長期間の投与が想定されるため、投与期間は52週間（1年間）とした。

2.7.3.1.3 併用薬、併用療法

併用薬及び併用療法に関する制限を表 2.7.3.1-3 に示し、試験ごとの抗精神病薬、抗パーキンソン薬、向精神薬及び睡眠剤等の制限内容の詳細を以下に示す。

表 2.7.3.1-3　併用薬、併用療法の制限（検証試験及び長期試験）

	検証試験				長期試験	
	スクリーニング時～治療期開始時	治療期	移行期	事後観察期	治験薬投与開始時～Visit 13 又は中止時の評価終了時	事後観察期
抗精神病薬	B	C	C	A	B	A
抗パーキンソン薬	B	B	B	A	B	A
向精神薬	B	B	B	A	B	A
睡眠剤	B	B	B	A	B	A
抗躁薬及び抗てんかん薬	C	C	C	A	C	A
MAO 阻害剤	C	C	C	A	C	A
CYP3A4 阻害剤（皮膚外用剤を除く）	C	C	C	A	C	A
アドレナリン	C	C	C	A	C	A
他の治験薬及び製造販売後臨床試験薬	C	C	C	C	C	C
電気痙攣療法	C	C	C	A	C	A
精神療法	B	B	B	A	A	A
合併症に対する治療薬	B	B	B	A	B	A

A：制限なし、B：制限あり、C：併用禁止

(1) 検証試験

1) 抗精神病薬

同意取得時に抗精神病薬を使用している場合は、治療期開始時に抗精神病薬を中止できるようスクリーニング時までに減量し、スクリーニング時から治療期開始時までは用法・用量を変更せず、治療期開始時に抗精神病薬を中止した。治療期及び移行期は、DSP-5423 以外の抗精神病薬（レボメプロマジン、スルピリドを含む）の併用を禁止した。事後観察期に抗精神病薬を投与する場合は、6 週時又は中止時に規定されているすべての評価の終了後に投与することとした。

2) 抗パーキンソン薬

同意取得時に抗パーキンソン薬を使用している場合は、治療期開始時に抗パーキンソン薬を中止できるようスクリーニング時までに減量し、スクリーニング時から治療期開始時までは用法・用量を変更せず、治療期開始時に抗パーキンソン薬を中止した。抗パーキンソン薬の併用は、治療期及び移行期に錐体外路症状が新たに発現又は増悪した場合、ビペリデン 6 mg/日以下、プロメタジン 200 mg/日以下又はトリヘキシフェニジル 10 mg/日以下の 1 剤のみを可とし、効果が認められない場合は 1 回のみ他の薬剤への変更を可とした。新たに抗パーキンソン薬を投与する場合は、投与開始前に Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale（以下、DIEPSS）を評価

した。事後観察期に新たに抗パーキンソン薬を投与する場合は、6 週時又は中止時に規定されているすべての評価の終了後に投与することとした。

3) 向精神薬

向精神薬（抗不安薬、抗うつ薬など）は、スクリーニング時から治療期及び移行期を通して、不穏、興奮及び焦燥などが発現した場合、エチゾラム 3 mg/日以下、クロチアゼパム 30 mg/日以下、フルタゾラム 12 mg/日以下又はロラゼパム 3 mg/日以下の 1 剤のみ頓用を可とした。ただし、PANSS、CGI-S 及び CGI-I 評価前の 12 時間以内の投与は禁止した。効果が認められない場合は 1 回のみ他の薬剤への変更を可とした。事後観察期に新たに向精神薬を投与する場合は、6 週時又は中止時に規定されているすべての評価の終了後に投与することとした。

4) 睡眠剤

睡眠剤（不眠に使用されるすべてのベンゾジアゼピン系薬剤を含む）は、スクリーニング時から治療期及び移行期を通して、不眠が発現又は増悪した場合（合併症を含む）、ブロチゾラム 0.25 mg/日以下、ゾピクロン 10 mg/日以下、トリアゾラム 0.25 mg/日以下、リルマザホン 2 mg/日以下、ロルメタゼパム 2 mg/日以下又はエスゾピクロン 3 mg/日以下（これらの薬剤が使用できない場合のみ、ニトラゼパム 10 mg/日以下）の 1 剤のみ投与を可とした。ただし、PANSS、CGI-S 及び CGI-I 評価前の 12 時間以内は投与を禁止した。効果が認められない場合は、スクリーニング時から治療期及び移行期を通して 1 回のみ他の薬剤に変更してもよいこととした。事後観察期に新たに睡眠剤を投与する場合は、6 週時又は中止時に規定されているすべての評価の終了後に投与することとした。

5) 併用療法

精神療法は、同意取得時から治療期終了時又は中止時（移行期を含む）までは内容及び頻度を変更しないこととし、新たな実施を禁止した。ただし、入院及び外来が変更になる場合は変更を許容した。電気痙攣療法は、スクリーニング時から治療期終了時又は中止時（移行期を含む）まで禁止した。

(2) 長期試験

1) 抗精神病薬

抗精神病薬（レボメプロマジン、スルピリドを含む）の併用を禁止した。ただし、急激な精神運動興奮などで緊急の処置を要する場合には、PANSS、CGI-S 及び CGI-I 評価の 48 時間以内を除き、錠剤以外の剤型の抗精神病薬 1 剤（デポ剤を除く）を頓用で、治験期間中 10 日以内を限度に投与を可とした。事後観察期に抗精神病薬を投与する場合は、52 週時又は中止時に規定されているすべての評価の終了後に投与することとした。

2) 抗パーキンソン薬

抗パーキンソン薬を使用している被験者は、用法・用量を変更しないこととした。

錐体外路症状が新たに発現又は増悪した場合は、抗パーキンソン薬の新たな投与又は増量を可とし、新たな投与又は増量の前に DIEPSS を評価した。また、錐体外路症状が改善した場合は、抗パーキンソン薬を減量又は中止してもよいこととした。

3) 向精神薬

向精神薬（抗不安薬、抗うつ薬など）を使用している被験者は用法・用量を変更しないこととした。不穏、興奮及び焦燥などが発現した場合は、向精神薬の新たな投与又は増量を可とした。ただし、PANSS、CGI-S 及び CGI-I 評価前の 12 時間以内は向精神薬の投与を禁止した。また、精神症状が改善した場合は、向精神薬を減量又は中止してもよいこととした。

4) 睡眠剤

睡眠剤を使用している被験者は用法・用量を変更しないこととした。不眠が新たに発現又は増悪した場合は、睡眠剤の新たな投与又は増量を可とした。ただし、PANSS、CGI-S 及び CGI-I 評価前の 12 時間以内は投与を禁止した。また、不眠が改善した場合は、睡眠剤を減量又は中止してもよいこととした。

5) 併用療法

治験薬投与期間中の電気痙攣療法を禁止した。

2.7.3.1.4 有効性評価項目

検証試験及び長期試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1-4 に示す。

PANSS は、精神疾患を有する成人の精神病理学的な重症度を、質問形式で 30 項目を 7 段階（1～7）で評価する尺度である。PANSS は統合失調症で最も繁用されており、統合失調症の重症度を総合的に評価することができること[文献 2)]から、検証試験では治療期 6 週時、長期試験では最終評価時の PANSS 合計スコア変化量を主要評価項目とした。PANSS の評価者は、最初の評価までに教育トレーニングを受講した。なお、対象患者の年齢が 12～18 歳であるため成人と同様に PANSS での評価が可能と考えた。PANSS サブスケール[文献 2)]別合計スコア変化量、5 因子モデル[文献 3)]別合計スコア変化量、症状別スコア変化量は DSP-5423 の効果の特徴を明確にするため、PANSS スコアの寛解率[文献 4)]及び PANSS responder の割合[文献 5)]は臨床的改善を評価するため、副次的評価項目とした。PANSS スコアの寛解は、PANSS サブスケールの妄想（P1）、概念の統合障害（P2）、幻覚による行動（P3）、情動の平板化（N1）、受動性/意欲低下による社会的引きこもり（N4）、会話の自発性と流暢さの欠如（N6）、衒奇症と不自然な姿勢（G5）、不自然な思考内容（G9）の各項目のスコアがすべて 3 以下と定義した。

CGI-S スコアは被験者の全般的な状態の重症度を 7 段階［1（正常）～7（最重度）］で評価する尺度であり、統合失調症の重症度を全般的に評価するため設定した。CGI-I スコアは被験者の病気の改善状態を 7 段階［1（Very much improved）～7（Very much worse）］で評価する尺度である[文献 6)]。CGI-I の改善率は CGI-I が 1（Very much improved）又は 2（Much improved）になった被験者の割合と定義し、抗精神病薬の評価指標の一つとして重要であ

るため設定した。

治験薬投与開始日から最終服薬日までの日数は、DSP-5423 の治療継続性を評価するために設定した。

表 2.7.3.1-4　有効性評価項目（検証試験及び長期試験）

主要評価項目	治療期 6 週時（長期試験では最終評価時）の PANSS 合計スコア変化量
副次的評価項目	最終評価時及び各評価時期の PANSS サブスケール別合計スコア変化量
	最終評価時及び各評価時期の PANSS 5 因子モデル [a]別合計スコア変化量
	最終評価時及び各評価時期の PANSS 症状別スコア変化量
	最終評価時及び各評価時期の PANSS スコアの寛解率 [b]
	最終評価時及び各評価時期の PANSS responder の割合 [c]
	各評価時期の PANSS 合計スコア変化量
	最終評価時及び各評価時期の CGI-S スコア変化量
	最終評価時及び各評価時期の CGI-I の改善率 [d]
	治験薬投与開始日から最終服薬日までの日数

a) 「陰性症状」: 情動の平板化、情動的引きこもり、疎通性の障害、受動性/意欲低下による社会的引きこもり、会話の自発性と流暢さの欠如、自主的な社会回避
「興奮」: 興奮、敵意、緊張、衝動性の調節障害
「認知障害」: 概念の統合障害、抽象的思考の困難、衒奇症と不自然な姿勢、失見当識、注意の障害
「陽性症状」: 妄想、誇大性、猜疑心、不自然な思考内容
「不安/抑うつ」: 心気症、不安、罪責感、抑うつ、没入性

b) PANSS サブスケールの妄想（P1）、概念の統合障害（P2）、幻覚による行動（P3）、情動の平板化（N1）、受動性/意欲低下による社会的引きこもり（N4）、会話の自発性と流暢さの欠如（N6）、衒奇症と不自然な姿勢（G5）、不自然な思考内容（G9）の各項目のスコアがすべて 3 以下になった被験者の割合

c) PANSS 合計スコアがベースラインから 20、30、40 及び 50%以上改善した被験者の割合

d) 検証試験の治療期開始時からの比較で CGI-I が 1（Very much improved）又は 2（Much improved）になった被験者の割合

2.7.3.1.5　統計手法

2.7.3.1.5.1　解析対象集団

(1) 検証試験

有効性の主要な解析対象集団は「最大の解析対象集団（以下、FAS）」とし、有効性の主要な解析は「治験実施計画書に適合した解析対象集団（以下、PPS）」についても実施した。

FAS

ランダム化された被験者のうち、以下のすべてを満たす被験者の集団。

1) 治験薬を 1 回以上投与された被験者
2) 選択基準「DSM-IV-TR の診断基準に基づき統合失調症と診断された患者」を満たす被験者

3) ベースライン及び投与開始後に測定された少なくとも1つの評価可能なPANSS合計スコアを有する被験者

PPS

FAS のうち、以下のすべてを満たす被験者の集団。

1) 選択基準に合致する被験者
2) 除外基準に抵触しない被験者
3) 治験薬の服薬率が 50%以上の被験者
4) その他有効性の評価に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書の規定に違反していない被験者

(2) 長期試験

長期試験移行後に治験薬を 1 回以上投与された被験者の集団を安全性解析対象集団とし、有効性及び安全性の解析はすべて安全性解析対象集団を対象に行った。

2.7.3.1.5.2 解析方法

(1) 検証試験

主要評価項目

治験開始時の治験実施計画書では、主要な解析を last observation carried forward（以下、LOCF）によって補完した最終評価時スコアを用いた共分散分析としていたが、治験途中で治験実施計画書を改訂し、結果変数を主要評価項目、固定効果を投与群、評価時期（治療期 1、2、4 及び 6 週時）、PANSS 合計スコアのベースライン値、及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とする mixed model for repeated measures（以下、MMRM）による解析に変更した。被験者内の相関には Unstructured 共分散行列を用い、自由度は Kenward-Rogers の近似により算出した。このモデルの反復計算が収束しない場合、共変量の固定効果の標準偏差（以下、SD）の推定にサンドウィッチ分散を用い、共分散行列として、heterogeneous Toeplitz、heterogeneous first-order autoregressive、Toeplitz を順に用い、最初に収束したモデルを採用することとした。治療期 6 週時の各 DSP-5423 群とプラセボ群の比較での検定の多重性は以下に示す閉検定手順を用いて調整した。

プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群の治療期 6 週時の母平均をそれぞれ μ_P、μ_8、μ_{16} とし、以下の帰無仮説を定義した。

- $H_{\{P, 8, 16\}}$：$\mu_P = \mu_8 = \mu_{16}$、$H_{\{P, 8\}}$：$\mu_P = \mu_8$、$H_{\{P, 16\}}$：$\mu_P = \mu_{16}$

主要な解析での帰無仮説の閉じたファミリーを F= $\{H_{\{P, 8, 16\}}$、$H_{\{P, 8\}}$、$H_{\{P, 16\}}\}$ とした。閉検定手順を用い、以下に示すステップでファミリーF に含まれる各帰無仮説を検定した。ステップ 1 で有意差が認められた場合は、ステップ 2 に進み、8 mg/日群及び 16 mg/日群のプラセボ群に対する優越性を検定することとした。ステップ 1 で有意差が認められなかった場合、ステップ 2 に進まずに主要な解析は終了し、8 mg/日群及び 16 mg/日群のプラセボ

群に対する優越性を検証できなかったと判断することとした。ただし、その場合もステップ2の比較結果を参考として出力することとした。

- ステップ1：$H_{\{P, 8, 16\}}$：$\mu_P = \mu_8 = \mu_{16}$に対応する検定。
  対比係数［プラセボ群、8 mg/日群、16 mg/日群］＝［−2、1、1］を用い、H_0：$\mu_P = (\mu_8 + \mu_{16})/2$、$H_1$：$\mu_P \neq (\mu_8 + \mu_{16})/2$を、両側5%で検定した。
- ステップ2：ステップ1で有意差が認められた場合のみ、A、Bを同時に実行した。
  A：H_0：$\mu_P = \mu_8$、H_1：$\mu_P \neq \mu_8$を両側5%で検定した。
  B：H_0：$\mu_P = \mu_{16}$、H_1：$\mu_P \neq \mu_{16}$を両側5%で検定した。

感度分析として、以下の解析を実施し、MMRMの結果の安定性を検討した。MMRMでの解析は欠測メカニズムにMissing At Randomを仮定していることから、欠測メカニズムにMissing Not At Randomを仮定した解析を実施した。

1. Random Effects Pattern Mixture Model [文献7)]
2. Pattern Mixture Model with Placebo-based Multiple Imputation [文献8)]

副次的な解析として、共分散分析により主要評価項目を解析した。共分散分析のモデルは、治療期6週時（LOCF）のPANSS合計スコアのベースラインからの変化量を結果変数、投与群を固定効果、PANSS合計スコアのベースライン値を共変量とし、比較ごとに、群間差の最小二乗平均（以下、LS Mean）値とその95%信頼区間（以下、CI）を算出した。

副次的評価項目

PANSS合計スコア変化量及びCGI-Sスコア変化量は、固定効果を投与群、評価時期（治療期1、2、4及び6週時）、ベースライン値、及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とするMMRMによる解析を実施した。PANSSサブスケール別合計スコア変化量、PANSS 5因子モデル別合計スコア変化量、PANSS症状別スコア変化量は、最終評価時及び各評価時期で投与群ごとにベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。PANSSスコアの寛解に該当する被験者数及び割合を、最終評価時及び各評価時期で投与群ごとに算出した。PANSS responderの割合では、最終評価時及び各評価時期で投与群ごとにベースラインよりPANSS合計スコアが20%以上、30%以上、40%以上、50%以上改善した被験者数及び割合を算出した。CGI-Iの改善率に該当する被験者数及び割合を、最終評価時及び各評価時期で投与群ごとに算出した。治験薬投与開始日から治療期の最終服薬日までの日数は、投与中止をイベントとして横軸を治験薬投与開始からの経過日数とするKaplan-Meierプロットを作成し、25%、50%、75%パーセンタイル治療継続期間推定値及び治療継続率を算出した。

(2) 長期試験

PANSS合計スコア変化量、PANSSサブスケール別合計スコア変化量、PANSS 5因子モデル別合計スコア変化量、PANSS症状別スコア変化量、CGI-Sスコア変化量は、いずれも

要約統計量を算出した。PANSS スコアの寛解率、PANSS responder の割合、CGI-I の改善率は検証試験と同様に算出した。治療継続期間として長期試験の治験薬投与開始日を投与開始日として、長期試験の最終服薬日までの日数を算出した。検証試験と同様に Kaplan-Meier プロットを作成し、25%、50%、75%パーセンタイル治療継続期間推定値及び治療継続率を算出した。また、PANSS スコアの寛解率に加え、長期試験中に PANSS スコアの寛解を 6 ヵ月以上維持した被験者の割合を算出した。

長期試験の safety analysis set（以下、Overall）、検証試験での投与群ごと及び検証試験での実薬合計（以下、DB-PLCB、DB-8MG、DB-16MG、DB-Active）に対する結果を示した。いずれの変化量も、ベースラインとして検証試験ベースライン（以下、DB ベースライン）及び長期試験ベースライン（以下、OP ベースライン）を用いて解析し、長期試験での有効性の説明には主に OP ベースラインからの変化量を用い、必要に応じて DB ベースラインからの変化量も示した。

長期試験で投与量は適宜増減としたため、各被験者の治験期間中に投与された 1 日投与量のうち、頻度が最も高かった投与量を最頻投与量、最大となった投与量を最大投与量、平均した投与量を平均投与量、最終投与日の投与量を最終投与量と定義した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

(1)　検証試験

小児の統合失調症患者を対象とし、主要評価項目を治療期 6 週時のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量として、DSP-5423 8 mg/日又は 16 mg/日を 6 週間投与したときのプラセボに対する優越性を検証するため、多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験を実施した。

治験薬は 1 日 2 回、朝・夕食後に盲検下で経口投与した。8 mg/日群及び 16 mg/日群は 4 mg/日から投与を開始し、1 週間後に 8 mg/日に増量した。16 mg/日群は更に 1 週間後に 16 mg/日に増量した。6 週間の治療期終了後、長期試験へ移行する場合は最長 2 週間の移行期に移り治療期に割り当てられた用量を投与し、長期試験へ移行しない場合は事後観察期に移った。

目標被験者数はランダム化された被験者として各群 50 名、計 150 名とした。同意を取得した 160 名のうち 151 名がランダム化され、プラセボ群、8 mg/日群、16 mg/日群（以下同順）に 47 名、51 名、53 名が割り当てられて治験薬の投与を開始し、治療期に中止したのは 7 名（14.9%）、12 名（23.5%）、15 名（28.3%）であった。FAS は 47 名、51 名、52 名、安全性解析対象集団は 47 名、51 名、53 名であった。

8 mg/日群及び 16 mg/日群のプラセボ群に対する検定の多重性は、ステップ 1、ステップ 2 の順に検定を実施する閉検定手順を用いて調整した。ステップ 1 で 8 mg/日群及び 16 mg/日群を併合した実薬群のプラセボ群に対する有意差が認められたため（p=0.032）、ステップ 2 に進み 8 mg/日群及び 16 mg/日群のプラセボ群に対する優越性をそれぞれ両側 5%の有意水準で検定した。6 週時の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差 [LS Mean (95%

CI)］は、16 mg/日群では−9.9（−17.61、−2.25）で、16 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証された（p=0.012、MMRM）。8 mg/日群では−4.7（−12.49、3.03）で、8 mg/日群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかった（p=0.230、MMRM）。Effect size は 16 mg/日群で 0.538、8 mg/日群で 0.256 であった。感度分析（Random Effects Pattern Mixture Model、Pattern Mixture Model with Placebo-based Multiple Imputation）で主要な解析の結果の安定性が支持された。共分散分析でも MMRM と同様の結果が得られた。

MMRM での解析による PANSS 合計スコアは 8 mg/日群及び 16 mg/日群で経時的に低下し、16 mg/日群の 6 週時での変化量はプラセボ群より大きかった。その他の副次的評価項目でも、6 週時にプラセボ群と比べて 16 mg/日群では改善が認められ、8 mg/日群では改善する傾向が認められた。

治療期の有害事象の発現割合（発現被験者数）は、プラセボ群、8 mg/日群、16 mg/日群で 68.1%（32/47 名）、80.4%（41/51 名）、92.5%（49/53 名）で、副作用は 25.5%（12/47 名）、54.9%（28/51 名）、75.5%（40/53 名）であった。実薬合計で 5%以上に発現した有害事象のうち、アカシジア、傾眠、高プロラクチン血症、血中プロラクチン増加及びジストニアは、プラセボ群、8 mg/日群、16 mg/日群の順に発現割合が高くなった。有害事象の多くは軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は 8 mg/日群の 1 名で過換気、プラセボ群の 1 名で統合失調症が発現した。実薬合計で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は統合失調症及び傾眠であった。

(2) 長期試験

検証試験を完了した小児の統合失調症患者を対象に、DSP-5423 を 52 週間投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討した。DSP-5423 は初回投与量を 4 mg/日とし、被験者の有効性及び安全性を考慮して 4〜24 mg/日の範囲で適宜増減し、1 日 2 回、朝・夕食後に 52 週間経口投与した。

検証試験で移行期に移った 106 名（DB-PLCB：36 名、DB-8MG：37 名、DB-16MG：33 名）すべての被験者が長期試験で治験薬の投与を開始した。長期試験を完了した被験者は 63 名、治験薬の投与を中止した被験者は 43 名であった。

Overall で PANSS 合計スコア［Mean（SD)］は、OP ベースライン［68.7（16.01)］からの最終評価時（LOCF）の変化量が−6.0（15.77）であり、最終評価時及びいずれの評価時期でも OP ベースラインの PANSS 合計スコアを維持した。他の有効性評価項目でも長期試験の投与開始時の値が維持された。また、治療継続率は 24 週で約 75%、52 週で約 60%であった。4〜24 mg/日の範囲で適宜増減とした長期試験で、最頻投与量が 4〜8 mg/日であった被験者は 68 名、10〜16 mg/日は 30 名、18〜24 mg/日は 8 名であった。それぞれの最頻投与量別の部分集団で、PANSS 合計スコア［Mean（SD)］の OP ベースラインは 65.9（15.41)、69.6（14.33）及び 88.6（13.79)、最終評価時（LOCF）の変化量［Mean（SD)］は−6.1（13.65)、−6.4（19.89）及び−3.4（17.07）であった。いずれの最頻投与量別の部分集団でも最終評価時に OP ベースラインの PANSS 合計スコアが維持された。

安全性評価対象集団 106 名で、有害事象は 90.6%（96 名）、副作用は 65.1%（69 名）に発現した。発現割合が最も高かった有害事象は上咽頭炎（35.8%）で、続いて統合失調症（19.8%）、アカシジア（17.9%）、頭痛（17.0%）、振戦（17.0%）、嘔吐（14.2%）、体重増加（14.2%）、ざ瘡（14.2%）、ジストニア（11.3%）、皮膚擦過傷（10.4%）、便秘（10.4%）の発現割合が高かった。発現割合が高かった副作用はアカシジア、振戦、ジストニア、高プロラクチン血症、体重増加、血中プロラクチン増加、傾眠、便秘であった。有害事象の多くは軽度又は中等度であり、重度の有害事象は 9 名（8.5%）に発現し、統合失調症、自殺既遂、攻撃性、自殺企図であった。投与後半年以降に初めて発現する被験者が多かった有害事象はなかった。

有害事象により治験中に 2 名が自殺既遂により死亡した。いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験中の死亡を含む重篤な有害事象は 17 名（16.0%）に発現し、そのうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は統合失調症（1 名）であった。投与中止に至った有害事象は 9 名（8.5%）に発現し、統合失調症（5 名）、自殺既遂（2 名）、各種物質毒性（1 名）、攻撃性（1 名）、自殺企図（1 名）であった。錐体外路系有害事象の発現割合は 38.7%で、発現した事象はアカシジア（17.9%）、振戦（17.0%）及びジストニア（11.3%）等であった。プロラクチン増加関連有害事象の発現割合は 22.6%、発育障害関連有害事象の発現割合は 14.2%であった。錐体外路系有害事象、プロラクチン増加関連及び発育障害関連の有害事象に重篤な事象、投与中止及び重度と判断された事象はなかった。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　被験者の内訳

(1) 検証試験

被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に、中止時期別の中止理由の内訳を表 2.7.3.3-2 に示す。

160 名から同意を取得し 151 名がランダム化され、プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）に 47 名、51 名及び 53 名が割り当てられた。治験薬の投与を開始したのは 47 名、51 名及び 53 名、治療期を完了したのは 40 名、39 名及び 38 名であった。完了した被験者のうち、長期試験に移行するための移行期を開始したのは 36 名、37 名及び 33 名、長期試験に移行しなかったのは 4 名、2 名及び 5 名であった。

治療期に治験薬の投与を中止した被験者は、各群でそれぞれ 7 名（14.9%）、12 名（23.5%）及び 15 名（28.3%）であった。主な中止理由は、プラセボ群では原疾患の悪化（3 名）、被験者からの申し出（2 名）、8 mg/日群では原疾患の悪化（5 名）、被験者からの申し出（4 名）、有害事象（3 名）、16 mg/日群では被験者からの申し出（6 名）、有害事象（5 名）、原疾患の悪化（3 名）であった。中止時期はいずれの群でも Day 15～21（2 名、4 名及び 7 名）が多かった。また、4 mg/日投与期間中の Day 1～7 に原疾患の悪化で中止した被験者は 16 mg/日で 1 名のみで、8 mg/日投与期間中の Day 8～14 ではプラセボ群で 1 名、8 mg/日群で 2 名であった。

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳（検証試験）

All Subjects

	PLCB	8 MG	16 MG	Active	Overall
Informed consent and informed assent					160
Not randomized					9
Randomized	47 (100.0%)	51 (100.0%)	53 (100.0%)	104 (100.0%)	151 (100.0%)
Treated	47 (100.0%)	51 (100.0%)	53 (100.0%)	104 (100.0%)	151 (100.0%)
Discontinued in treatment phase	7 (14.9%)	12 (23.5%)	15 (28.3%)	27 (26.0%)	34 (22.5%)
Adverse event	1 (2.1%)	3 (5.9%)	5 (9.4%)	8 (7.7%)	9 (6.0%)
Progressive disease	3 (6.4%)	5 (9.8%)	3 (5.7%)	8 (7.7%)	11 (7.3%)
Protocol deviation	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
Withdrawal by subject	2 (4.3%)	4 (7.8%)	6 (11.3%)	10 (9.6%)	12 (7.9%)
Pregnancy	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Investigator decides	1 (2.1%)	0	0	0	1 (0.7%)
Other	0	0	0	0	0
Completed treatment phase	40 (85.1%)	39 (76.5%)	38 (71.7%)	77 (74.0%)	117 (77.5%)
Not treated in transition phase	4 (8.5%)	2 (3.9%)	5 (9.4%)	7 (6.7%)	11 (7.3%)
Treated in transition phase	36 (76.6%)	37 (72.5%)	33 (62.3%)	70 (67.3%)	106 (70.2%)
Discontinued in transition phase	0	0	0	0	0
Adverse event	0	0	0	0	0
Progressive disease	0	0	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Investigator decides	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Completed transition phase	36 (76.6%)	37 (72.5%)	33 (62.3%)	70 (67.3%)	106 (70.2%)

- Percentages are based on the number of subjects randomized.
- Completed treatment phase: Subjects who completed the study or who moved to transition phase.
- Discontinued in transition phase: Discontinuation after start of study drug in transition phase.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg; Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.3-2　中止時期別中止理由の内訳（検証試験）

All Randomized Subjects

	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 53	Active N = 104	Overall N = 151
Discontinuation in Day 1 - 7	1 (2.1%)	2 (3.9%)	3 (5.7%)	5 (4.8%)	6 (4.0%)
Adverse event	0	0	0	0	0
Progressive disease	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
Protocol deviation	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)

	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 53	Active N = 104	Overall N = 151
Withdrawal by subject	1 (2.1%)	2 (3.9%)	1 (1.9%)	3 (2.9%)	4 (2.6%)
Pregnancy	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Investigator decides	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Discontinuation in Day 8 - 14	1 (2.1%)	3 (5.9%)	1 (1.9%)	4 (3.8%)	5 (3.3%)
Adverse event	0	0	0	0	0
Progressive disease	1 (2.1%)	2 (3.9%)	0	2 (1.9%)	3 (2.0%)
Protocol deviation	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	2 (1.3%)
Pregnancy	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Investigator decides	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Discontinuation in Day 15 - 21	2 (4.3%)	4 (7.8%)	7 (13.2%)	11 (10.6%)	13 (8.6%)
Adverse event	0	1 (2.0%)	4 (7.5%)	5 (4.8%)	5 (3.3%)
Progressive disease	1 (2.1%)	2 (3.9%)	1 (1.9%)	3 (2.9%)	4 (2.6%)
Protocol deviation	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	1 (2.1%)	1 (2.0%)	2 (3.8%)	3 (2.9%)	4 (2.6%)
Pregnancy	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Investigator decides	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Discontinuation in Day 22 - 28	2 (4.3%)	2 (3.9%)	3 (5.7%)	5 (4.8%)	7 (4.6%)
Adverse event	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
Progressive disease	1 (2.1%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	3 (2.0%)
Protocol deviation	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	2 (3.8%)	2 (1.9%)	2 (1.3%)
Pregnancy	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Investigator decides	1 (2.1%)	0	0	0	1 (0.7%)
Other	0	0	0	0	0
Discontinuation in Day 29 - 35	1 (2.1%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	3 (2.0%)
Adverse event	1 (2.1%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	3 (2.0%)
Progressive disease	0	0	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0

	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 53	Active N = 104	Overall N = 151
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Investigator decides	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Discontinuation in Day 36 - 42	0	0	0	0	0
Adverse event	0	0	0	0	0
Progressive disease	0	0	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Investigator decides	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Discontinuation in Day 43 or after	0	0	0	0	0
Adverse event	0	0	0	0	0
Progressive disease	0	0	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Investigator decides	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0

- Discontinuation before treatment start date of transition phase is summarized.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg; Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

(2) 長期試験

被験者の内訳を表 2.7.3.3-3 に、中止時期別の中止理由の内訳を表 2.7.3.3-4 に示す。

同意を取得した 109 名のうち、検証試験で移行期に移ったのは計 106 名（DB-PLCB：36 名、DB-8MG：37 名、DB-16MG：33 名）で、それらすべての被験者が長期試験で治験薬の投与を開始した。長期試験を完了した被験者は 63 名、治験薬の投与を中止した被験者は 43 名であった。主な中止理由は、被験者からの申し出（26 名）、原疾患の悪化（8 名）、有害事象（4 名）であった。Overall で中止時期及び中止時期別の中止理由に特徴は見られなかった。長期試験移行後の初回投与量を 4 mg/日としたため DB-8MG 及び DB-16MG の被験者は治験薬を減量したが、原疾患の悪化のために投与開始 1～2 週目に投与を中止した被験者は、1 週目に 1 名（DB-8MG）で、2 週目にはいなかった。

表 2.7.3.3-3　被験者の内訳（長期試験）

All Subjects

	DB-PLCB	DB-8MG	DB-16MG	DB-Active	Overall
Informed consent	37 (100.0%)	39 (100.0%)	33 (100.0%)	72 (100.0%)	109 (100.0%)
Not Treated	1 (2.7%)	2 (5.1%)	0	2 (2.8%)	3 (2.8%)
Treated	36 (97.3%)	37 (94.9%)	33 (100.0%)	70 (97.2%)	106 (97.2%)
Completed	22 (59.5%)	23 (59.0%)	18 (54.5%)	41 (56.9%)	63 (57.8%)
Discontinued	14 (37.8%)	14 (35.9%)	15 (45.5%)	29 (40.3%)	43 (39.4%)
Adverse event	1 (2.7%)	1 (2.6%)	2 (6.1%)	3 (4.2%)	4 (3.7%)
Progressive disease	4 (10.8%)	3 (7.7%)	1 (3.0%)	4 (5.6%)	8 (7.3%)
Protocol deviation	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	8 (21.6%)	10 (25.6%)	8 (24.2%)	18 (25.0%)	26 (23.9%)
Pregnancy	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Lost to follow-up	0	0	2 (6.1%)	2 (2.8%)	2 (1.8%)
Investigator decides	1 (2.7%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	2 (1.8%)
Other	0	0	0	0	0

- Percentages are based on the number of subjects with informed consent at extension study.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.3-4　中止時期別中止理由の内訳（長期試験）

All Subjects

Visit	Disposition	DB-PLCB	DB-8MG	DB-16MG	DB-Active	Overall
	Informed consent	37 (100.0%)	39 (100.0%)	33 (100.0%)	72 (100.0%)	109 (100.0%)
	Not Treated	1 (2.7%)	2 (5.1%)	0	2 (2.8%)	3 (2.8%)
	Treated	36 (97.3%)	37 (94.9%)	33 (100.0%)	70 (97.2%)	106 (97.2%)
Day 1 - 7	Discontinued	0	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
	Adverse event	0	0	0	0	0
	Progressive disease	0	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
	Protocol deviation	0	0	0	0	0
	Withdrawal by subject	0	0	0	0	0
	Pregnancy	0	0	0	0	0
	Lost to follow-up	0	0	0	0	0
	Investigator decides	0	0	0	0	0
	Other	0	0	0	0	0
Day 8 - 14	Discontinued	0	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
	Adverse event	0	0	0	0	0
	Progressive disease	0	0	0	0	0
	Protocol deviation	0	0	0	0	0
	Withdrawal by subject	0	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
	Pregnancy	0	0	0	0	0
	Lost to follow-up	0	0	0	0	0
	Investigator decides	0	0	0	0	0
	Other	0	0	0	0	0
Day 15 - 21	Discontinued	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)

Visit	Disposition	DB-PLCB	DB-8MG	DB-16MG	DB-Active	Overall
	Adverse event	0	0	0	0	0
	Progressive disease	0	0	0	0	0
	Protocol deviation	0	0	0	0	0
	Withdrawal by subject	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
	Pregnancy	0	0	0	0	0
	Lost to follow-up	0	0	0	0	0
	Investigator decides	0	0	0	0	0
	Other	0	0	0	0	0
Day 22 - 28	Discontinued	2 (5.4%)	0	0	0	2 (1.8%)
	Adverse event	0	0	0	0	0
	Progressive disease	1 (2.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
	Protocol deviation	0	0	0	0	0
	Withdrawal by subject	1 (2.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
	Pregnancy	0	0	0	0	0
	Lost to follow-up	0	0	0	0	0
	Investigator decides	0	0	0	0	0
	Other	0	0	0	0	0
Day 29 - 35	Discontinued	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
	Adverse event	0	0	0	0	0
	Progressive disease	0	0	0	0	0
	Protocol deviation	0	0	0	0	0
	Withdrawal by subject	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
	Pregnancy	0	0	0	0	0
	Lost to follow-up	0	0	0	0	0
	Investigator decides	0	0	0	0	0

Visit	Disposition	DB-PLCB	DB-8MG	DB-16MG	DB-Active	Overall
	Other	0	0	0	0	0
Day 36 - 42	Discontinued	0	0	0	0	0
Day 43 - 49	Discontinued	0	0	0	0	0
Day 50 - 56	Discontinued	0	1 (2.6%)	1 (3.0%)	2 (2.8%)	2 (1.8%)
	Adverse event	0	0	0	0	0
	Progressive disease	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
	Protocol deviation	0	0	0	0	0
	Withdrawal by subject	0	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
	Pregnancy	0	0	0	0	0
	Lost to follow-up	0	0	0	0	0
	Investigator decides	0	0	0	0	0
	Other	0	0	0	0	0
Day 57 - 84	Discontinued	2 (5.4%)	3 (7.7%)	2 (6.1%)	5 (6.9%)	7 (6.4%)
	Adverse event	0	0	0	0	0
	Progressive disease	1 (2.7%)	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)	2 (1.8%)
	Protocol deviation	0	0	0	0	0
	Withdrawal by subject	1 (2.7%)	2 (5.1%)	2 (6.1%)	4 (5.6%)	5 (4.6%)
	Pregnancy	0	0	0	0	0
	Lost to follow-up	0	0	0	0	0
	Investigator decides	0	0	0	0	0
	Other	0	0	0	0	0
Day 85 - 112	Discontinued	1 (2.7%)	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)	2 (1.8%)

Visit	Disposition	DB-PLCB	DB-8MG	DB-16MG	DB-Active	Overall
	Adverse event	0	0	0	0	0
	Progressive disease	1 (2.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
	Protocol deviation	0	0	0	0	0
	Withdrawal by subject	0	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
	Pregnancy	0	0	0	0	0
	Lost to follow-up	0	0	0	0	0
	Investigator decides	0	0	0	0	0
	Other	0	0	0	0	0
Day 113 - 140	Discontinued	1 (2.7%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	2 (1.8%)
	Adverse event	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
	Progressive disease	0	0	0	0	0
	Protocol deviation	0	0	0	0	0
	Withdrawal by subject	0	0	0	0	0
	Pregnancy	0	0	0	0	0
	Lost to follow-up	0	0	0	0	0
	Investigator decides	1 (2.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
	Other	0	0	0	0	0
Day 141 - 168	Discontinued	3 (8.1%)	2 (5.1%)	2 (6.1%)	4 (5.6%)	7 (6.4%)
	Adverse event	0	1 (2.6%)	1 (3.0%)	2 (2.8%)	2 (1.8%)
	Progressive disease	1 (2.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
	Protocol deviation	0	0	0	0	0
	Withdrawal by subject	2 (5.4%)	1 (2.6%)	1 (3.0%)	2 (2.8%)	4 (3.7%)
	Pregnancy	0	0	0	0	0
	Lost to follow-up	0	0	0	0	0
	Investigator decides	0	0	0	0	0

Visit	Disposition	DB-PLCB	DB-8MG	DB-16MG	DB-Active	Overall
	Other	0	0	0	0	0
Day 169 - 196	Discontinued	1 (2.7%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	2 (1.8%)
	Adverse event	1 (2.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
	Progressive disease	0	0	0	0	0
	Protocol deviation	0	0	0	0	0
	Withdrawal by subject	0	0	0	0	0
	Pregnancy	0	0	0	0	0
	Lost to follow-up	0	0	0	0	0
	Investigator decides	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
	Other	0	0	0	0	0
Day 197 - 224	Discontinued	1 (2.7%)	2 (5.1%)	2 (6.1%)	4 (5.6%)	5 (4.6%)
	Adverse event	0	0	0	0	0
	Progressive disease	0	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
	Protocol deviation	0	0	0	0	0
	Withdrawal by subject	1 (2.7%)	1 (2.6%)	2 (6.1%)	3 (4.2%)	4 (3.7%)
	Pregnancy	0	0	0	0	0
	Lost to follow-up	0	0	0	0	0
	Investigator decides	0	0	0	0	0
	Other	0	0	0	0	0
Day 225 - 252	Discontinued	2 (5.4%)	1 (2.6%)	1 (3.0%)	2 (2.8%)	4 (3.7%)
	Adverse event	0	0	0	0	0
	Progressive disease	0	0	0	0	0
	Protocol deviation	0	0	0	0	0
	Withdrawal by subject	2 (5.4%)	1 (2.6%)	1 (3.0%)	2 (2.8%)	4 (3.7%)

Visit	Disposition	DB-PLCB	DB-8MG	DB-16MG	DB-Active	Overall
	Pregnancy	0	0	0	0	0
	Lost to follow-up	0	0	0	0	0
	Investigator decides	0	0	0	0	0
	Other	0	0	0	0	0
Day 253 - 280	Discontinued	1 (2.7%)	1 (2.6%)	1 (3.0%)	2 (2.8%)	3 (2.8%)
	Adverse event	0	0	0	0	0
	Progressive disease	0	0	0	0	0
	Protocol deviation	0	0	0	0	0
	Withdrawal by subject	1 (2.7%)	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)	2 (1.8%)
	Pregnancy	0	0	0	0	0
	Lost to follow-up	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
	Investigator decides	0	0	0	0	0
	Other	0	0	0	0	0
Day 281 - 308	Discontinued	0	0	0	0	0
Day 309 - 336	Discontinued	0	0	2 (6.1%)	2 (2.8%)	2 (1.8%)
	Adverse event	0	0	0	0	0
	Progressive disease	0	0	0	0	0
	Protocol deviation	0	0	0	0	0
	Withdrawal by subject	0	0	0	0	0
	Pregnancy	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
	Lost to follow-up	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
	Investigator decides	0	0	0	0	0
	Other	0	0	0	0	0

Visit	Disposition	DB-PLCB	DB-8MG	DB-16MG	DB-Active	Overall
Day 337 - 364	Discontinued	0	0	0	0	0
Day 365 -	Discontinued	0	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
	Adverse event	0	0	0	0	0
	Progressive disease	0	0	0	0	0
	Protocol deviation	0	0	0	0	0
	Withdrawal by subject	0	1 (2.6%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
	Pregnancy	0	0	0	0	0
	Lost to follow-up	0	0	0	0	0
	Investigator decides	0	0	0	0	0
	Other	0	0	0	0	0

- Percentages are based on the number of subjects with informed consent at extension study.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

2.7.3.3.1.2　解析対象集団

(1) 検証試験

解析対象集団を表 2.7.3.3-5 に示す。ランダム化されたプラセボ群 47 名、8 mg/日群 51 名及び 16 mg/日群 53 名（以下同順）のうち、PANSS 合計スコアのベースラインをもたない 16 mg/日群の 1 名を除外し、FAS は 47 名、51 名及び 52 名となった。FAS のうち、治験薬の服薬率が 6 週間投与した場合の 50%未満となった 4 名、10 名及び 11 名を除外し、PPS は 43 名、41 名及び 41 名となった。

表 2.7.3.3-5　解析対象集団（検証試験）

All Randomized Subjects

	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 53	Active N = 104	Overall N = 151
Full Analysis Set	47 (100.0%)	51 (100.0%)	52 (98.1%)	103 (99.0%)	150 (99.3%)
Per-Protocol Analysis Set	43 (91.5%)	41 (80.4%)	41 (77.4%)	82 (78.8%)	125 (82.8%)
Safety Analysis Set	47 (100.0%)	51 (100.0%)	53 (100.0%)	104 (100.0%)	151 (100.0%)
Pharmacokinetic Analysis Set	0	48 (94.1%)	53 (100.0%)	101 (97.1%)	101 (66.9%)

- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg; Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

(2) 長期試験

解析対象集団を表 2.7.3.3-6 に示す。長期試験の同意を取得した 109 名のうち治験薬の投与を開始した 106 名（DB-PLCB：36 名、DB-8MG：37 名、DB-16MG：33 名）を安全性解析対象集団、そのうち解析可能な薬物動態測定値が 1 時点以上得られた 103 名（DB-PLCB：36 名、DB-8MG：37 名、DB-16MG：30 名）を薬物動態解析対象集団とした。

表 2.7.3.3-6　解析対象集団（長期試験）

All Subjects

	DB-PLCB N = 37	DB-8MG N = 39	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 72	Overall N = 109
Safety Analysis Set	36 (97.3%)	37 (94.9%)	33 (100.0%)	70 (97.2%)	106 (97.2%)
Pharmacokinetic Analysis Set	36 (97.3%)	37 (94.9%)	30 (90.9%)	67 (93.1%)	103 (94.5%)

- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

2.7.3.3.1.3　人口統計学的特性及び疾患データ

(1) 検証試験

FAS の人口統計学的特性及びその他ベースラインの特性を表 2.7.3.3-7 に、疾患データを表 2.7.3.3-8 に示す。

プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群の各群で、男性の割合は 41.2%～44.2%、平均年齢は 15.3 歳又は 15.6 歳、最低年齢は 12 歳又は 13 歳、最高年齢はいずれの群も 18 歳、15 歳以上の割合は 68.6%～70.2%、平均体重は 52.36～57.06 kg であり、群間で大きな違いは

なかった。

DSM-IV の病型別の割合は、プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）で解体型が 27.7%、5.9%及び 17.3%、妄想型は 36.2%、51.0%及び 38.5%で、8 mg/日群は他の群と比べて解体型の割合が低く妄想型の割合が高かった。緊張型は 6.4%～13.5%、残遺型は 0%～2.0%、鑑別不能型は 28.8%～31.4%であり、群間で大きな違いはなかった。初発年齢は、平均値が 13.4 歳、13.3 歳及び 13.1 歳、最低年齢は 9 歳、7 歳及び 7 歳、最高年齢は 18 歳、16 歳及び 18 歳であった。発症回数 1 回は 80.9%、82.4%及び 69.2%で、平均罹病期間は 2.13 年、1.98 年及び 2.53 年であった。同意取得時の入院・外来の状況は、入院の割合が 46.8%、56.9%及び 51.9%であった。

PANSS 合計スコア［Mean（SD、範囲）］は 89.8（10.41、65～111）、86.5（13.53、62～117）及び 88.7（13.81、61～116）、CGI-S スコア［Mean（SD）］は 3.98（0.642）、3.94（0.785）及び 3.98（0.542）、CGI-SS スコア［Mean（SD）］は 1.13（0.337）、1.06（0.238）及び 1.08（0.269）、DIEPSS 合計スコア［Mean（SD）］は 0.47（1.300）、0.71（2.773）及び 0.56（1.662）であり、群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.3.3-7　人口統計学的特性（検証試験）

Full Analysis Set

	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103	Overall N = 150
Sex					
Female	27 (57.4%)	30 (58.8%)	29 (55.8%)	59 (57.3%)	86 (57.3%)
Male	20 (42.6%)	21 (41.2%)	23 (44.2%)	44 (42.7%)	64 (42.7%)
Age (years)					
n	47	51	52	103	150
Mean (SD)	15.6 (1.69)	15.3 (1.49)	15.6 (1.68)	15.5 (1.59)	15.5 (1.62)
Median	15.0	15.0	15.5	15.0	15.0
Min, Max	13, 18	13, 18	12, 18	12, 18	12, 18
Age (years)					
< 15	14 (29.8%)	16 (31.4%)	16 (30.8%)	32 (31.1%)	46 (30.7%)
>= 15	33 (70.2%)	35 (68.6%)	36 (69.2%)	71 (68.9%)	104 (69.3%)
Height (cm)					
n	47	51	52	103	150
Mean (SD)	161.09 (7.293)	160.89 (6.928)	162.64 (8.247)	161.77 (7.635)	161.56 (7.512)
Median	160.90	161.80	161.70	161.70	161.45
Min, Max	144.9, 175.7	148.0, 179.6	147.3, 181.8	147.3, 181.8	144.9, 181.8
Weight (kg)					
n	47	51	52	103	150

	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103	Overall N = 150
Mean (SD)	52.36 (7.943)	56.47 (11.951)	57.06 (11.671)	56.77 (11.756)	55.39 (10.877)
Median	51.40	53.40	54.85	54.60	53.05
Min, Max	38.0, 72.9	39.6, 89.7	39.5, 89.5	39.5, 89.7	38.0, 89.7
Weight (kg)					
< 50 kg	17 (36.2%)	17 (33.3%)	16 (30.8%)	33 (32.0%)	50 (33.3%)
>= 50 kg	30 (63.8%)	34 (66.7%)	36 (69.2%)	70 (68.0%)	100 (66.7%)
BMI (kg/m2)					
n	47	51	52	103	150
Mean (SD)	20.14 (2.391)	21.74 (3.987)	21.54 (3.937)	21.64 (3.943)	21.17 (3.592)
Median	20.19	20.76	21.46	20.96	20.59
Min, Max	15.2, 25.8	15.8, 32.1	15.4, 36.5	15.4, 36.5	15.2, 36.5
DSM-IV subtype					
Disorganized	13 (27.7%)	3 (5.9%)	9 (17.3%)	12 (11.7%)	25 (16.7%)
Catatonic	3 (6.4%)	5 (9.8%)	7 (13.5%)	12 (11.7%)	15 (10.0%)
Paranoid	17 (36.2%)	26 (51.0%)	20 (38.5%)	46 (44.7%)	63 (42.0%)
Residual	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	2 (1.3%)
Undifferentiated	14 (29.8%)	16 (31.4%)	15 (28.8%)	31 (30.1%)	45 (30.0%)
M.I.N.I. KID indication					
Psychotic Disorders	47 (100.0%)	51 (100.0%)	52 (100.0%)	103 (100.0%)	150 (100.0%)
Number of episodes					
1	38 (80.9%)	42 (82.4%)	36 (69.2%)	78 (75.7%)	116 (77.3%)
2	6 (12.8%)	4 (7.8%)	10 (19.2%)	14 (13.6%)	20 (13.3%)
3	0	3 (5.9%)	4 (7.7%)	7 (6.8%)	7 (4.7%)
4	0	0	2 (3.8%)	2 (1.9%)	2 (1.3%)
>= 5	1 (2.1%)	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	2 (1.3%)
Unknown	2 (4.3%)	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	3 (2.0%)
Number of episodes					
1	38 (80.9%)	42 (82.4%)	36 (69.2%)	78 (75.7%)	116 (77.3%)
>= 2	7 (14.9%)	8 (15.7%)	16 (30.8%)	24 (23.3%)	31 (20.7%)
Unknown	2 (4.3%)	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	3 (2.0%)
Hospitalization					
Inpatient	22 (46.8%)	29 (56.9%)	27 (51.9%)	56 (54.4%)	78 (52.0%)
Outpatient	25 (53.2%)	22 (43.1%)	25 (48.1%)	47 (45.6%)	72 (48.0%)
Change of hospitalization status					

	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103	Overall N = 150
No	35 (74.5%)	31 (60.8%)	37 (71.2%)	68 (66.0%)	103 (68.7%)
Yes	12 (25.5%)	20 (39.2%)	15 (28.8%)	35 (34.0%)	47 (31.3%)

- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg; Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.
- Change of hospitalization status: presence/absence of switching between inpatient/outpatient by one-month before informed consent.

表 2.7.3.3-8　疾患データ（検証試験）

Full Analysis Set

	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103	Overall N = 150
Age at initial diagnosis (years)					
n	47	51	52	103	150
Mean (SD)	13.4 (2.21)	13.3 (2.00)	13.1 (2.20)	13.2 (2.10)	13.3 (2.13)
Median	13.0	13.0	13.0	13.0	13.0
Min, Max	9, 18	7, 16	7, 18	7, 18	7, 18
Duration of illness (years)					
n	47	51	52	103	150
Mean (SD)	2.13 (1.656)	1.98 (1.427)	2.53 (2.170)	2.26 (1.851)	2.22 (1.788)
Median	1.80	1.60	1.80	1.70	1.80
Min, Max	0.1, 7.3	0.5, 6.2	0.5, 11.9	0.5, 11.9	0.1, 11.9
Duration of current episodes (days)					
n	47	51	52	103	150
Mean (SD)	635.2 (646.32)	540.8 (493.97)	602.0 (609.13)	571.7 (553.24)	591.6 (582.55)
Median	363.0	386.0	358.0	365.0	364.0
Min, Max	6, 2667	17, 2274	16, 2519	16, 2519	6, 2667
Baseline PANSS total score					
n	47	51	52	103	150
Mean (SD)	89.8 (10.41)	86.5 (13.53)	88.7 (13.81)	87.6 (13.65)	88.3 (12.73)
Median	91.0	86.0	89.5	87.0	89.0
Min, Max	65, 111	62, 117	61, 116	61, 117	61, 117
Baseline PANSS total score					
< 80	13 (27.7%)	15 (29.4%)	13 (25.0%)	28 (27.2%)	41 (27.3%)
>= 80 to < 100	26 (55.3%)	26 (51.0%)	28 (53.8%)	54 (52.4%)	80 (53.3%)
>= 100 to <= 120	8 (17.0%)	10 (19.6%)	11 (21.2%)	21 (20.4%)	29 (19.3%)
PANSS composite subscale at baseline					

	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103	Overall N = 150
Positive subscale score > Negative subscale score	15 (31.9%)	21 (41.2%)	16 (30.8%)	37 (35.9%)	52 (34.7%)
Positive subscale score = Negative subscale score	3 (6.4%)	2 (3.9%)	2 (3.8%)	4 (3.9%)	7 (4.7%)
Positive subscale score < Negative subscale score	29 (61.7%)	28 (54.9%)	34 (65.4%)	62 (60.2%)	91 (60.7%)
Baseline CGI-S score					
n	47	51	52	103	150
Mean (SD)	3.98 (0.642)	3.94 (0.785)	3.98 (0.542)	3.96 (0.670)	3.97 (0.660)
Median	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
Min, Max	3, 5	3, 6	3, 5	3, 6	3, 6
Baseline CGI-S score					
1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
3 - Mildly ill	10 (21.3%)	15 (29.4%)	8 (15.4%)	23 (22.3%)	33 (22.0%)
4 - Moderately ill	28 (59.6%)	26 (51.0%)	37 (71.2%)	63 (61.2%)	91 (60.7%)
5 - Markedly ill	9 (19.1%)	8 (15.7%)	7 (13.5%)	15 (14.6%)	24 (16.0%)
6 - Severely ill	0	2 (3.9%)	0	2 (1.9%)	2 (1.3%)
7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
Baseline CGI-SS score					
n	47	51	52	103	150
Mean (SD)	1.13 (0.337)	1.06 (0.238)	1.08 (0.269)	1.07 (0.253)	1.09 (0.282)
Median	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Min, Max	1, 2	1, 2	1, 2	1, 2	1, 2
Baseline CGI-SS score					
1 - Not at all suicidal	41 (87.2%)	48 (94.1%)	48 (92.3%)	96 (93.2%)	137 (91.3%)
2 - Mildly suicidal	6 (12.8%)	3 (5.9%)	4 (7.7%)	7 (6.8%)	13 (8.7%)
3 - Moderately suicidal	0	0	0	0	0
4 - Severely suicidal	0	0	0	0	0
5 - Attempted suicide	0	0	0	0	0
Baseline DIEPSS total score					
n	47	51	52	103	150
Mean (SD)	0.47 (1.300)	0.71 (2.773)	0.56 (1.662)	0.63 (2.271)	0.58 (2.014)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	0, 6	0, 18	0, 9	0, 18	0, 18

	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103	Overall N = 150

- PANSS positive subscale: P1 = Delusions; P2 = Conceptual disorganization; P3 = Hallucinatory behavior; P4 = Excitement; P5 = Grandiosity; P6 = Suspiciousness/persecution; P7 = Hostility.
- PANSS negative subscale: N1 = Blunted affect; N2 = Emotional withdrawal; N3 = Poor rapport; N4 = Passive/apathetic social withdrawal; N5 = Difficulty in abstract thinking; N6 = Lack of spontaneity and flow of conversation; N7 = Stereotyped thinking.
- CGI-SS score: Item score of severity of suicidality.
- DIEPSS total score: Sum of 8 item scores not including overall severity.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg; Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

(2) 長期試験

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他ベースラインの特性を表 2.7.3.3-9 に、疾患データを表 2.7.3.3-10 に示す。

Overall で男性の割合は 42.5%、年齢［Mean（Min、Max)］は 15.6（12、19）歳、15 歳以上の割合は 71.7%、体重（Mean）は 56.13 kg であった。DSM-IV の病型別の割合は解体型が 12.3%、緊張型が 12.3%、妄想型が 40.6%、残遺型が 1.9%、鑑別不能型が 33.0%で、発症回数 2 回以上の割合は 18.9%、罹病期間（Mean）は 2.28 年であった。

Overall で OP ベースラインの PANSS 合計スコアは 68.7（16.01）、CGI-S スコアは 3.09（0.822）で、DB ベースラインの PANSS 合計スコア［Mean（SD)］は 87.7（12.35）、CGI-S スコア［Mean (SD)］は 3.99（0.669）、CGI-SS 重症度スコア［Mean (SD)］は 1.08（0.280）、DIEPSS 合計スコア［Mean（SD)］は 0.24（0.962）であった。

表 2.7.3.3-9　人口統計学的特性（長期試験）

Safety Analysis Set

	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Sex					
Female	22 (61.1%)	21 (56.8%)	18 (54.5%)	39 (55.7%)	61 (57.5%)
Male	14 (38.9%)	16 (43.2%)	15 (45.5%)	31 (44.3%)	45 (42.5%)
Age (years)					
n	36	37	33	70	106
Mean (SD)	15.7 (1.75)	15.5 (1.54)	15.5 (1.64)	15.5 (1.58)	15.6 (1.63)
Median	16.0	16.0	15.0	15.0	15.5
Min, Max	13, 19	13, 18	12, 18	12, 18	12, 19
Age (years)					
< 15	9 (25.0%)	11 (29.7%)	10 (30.3%)	21 (30.0%)	30 (28.3%)
>= 15	27 (75.0%)	26 (70.3%)	23 (69.7%)	49 (70.0%)	76 (71.7%)
Height (cm)					
n	36	37	33	70	106

	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Mean (SD)	160.96 (6.803)	161.72 (6.810)	162.16 (7.491)	161.93 (7.090)	161.60 (6.976)
Median	161.80	162.00	161.60	161.65	161.70
Min, Max	145.0, 176.2	148.0, 179.0	147.5, 181.3	147.5, 181.3	145.0, 181.3
Weight (kg)					
n	36	37	33	70	106
Mean (SD)	51.88 (8.025)	58.62 (11.983)	57.98 (10.682)	58.32 (11.311)	56.13 (10.720)
Median	50.70	57.00	56.20	56.55	54.05
Min, Max	40.6, 75.6	41.1, 91.8	43.4, 85.5	41.1, 91.8	40.6, 91.8
Weight (kg)					
< 50	15 (41.7%)	9 (24.3%)	9 (27.3%)	18 (25.7%)	33 (31.1%)
>= 50	21 (58.3%)	28 (75.7%)	24 (72.7%)	52 (74.3%)	73 (68.9%)
BMI (kg/m2)					
n	36	37	33	70	106
Mean (SD)	19.99 (2.462)	22.33 (3.879)	22.03 (3.711)	22.19 (3.776)	21.44 (3.534)
Median	19.83	20.99	21.30	21.03	20.58
Min, Max	16.1, 25.9	16.4, 30.7	16.2, 34.8	16.2, 34.8	16.1, 34.8
DSM-IV subtype					
Disorganized	7 (19.4%)	2 (5.4%)	4 (12.1%)	6 (8.6%)	13 (12.3%)
Catatonic	2 (5.6%)	5 (13.5%)	6 (18.2%)	11 (15.7%)	13 (12.3%)
Paranoid	14 (38.9%)	17 (45.9%)	12 (36.4%)	29 (41.4%)	43 (40.6%)
Residual	0	1 (2.7%)	1 (3.0%)	2 (2.9%)	2 (1.9%)
Undifferentiated	13 (36.1%)	12 (32.4%)	10 (30.3%)	22 (31.4%)	35 (33.0%)
M.I.N.I. KID indication					
Psychotic Disorders	36 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	70 (100.0%)	106 (100.0%)
Number of episodes					
1	29 (80.6%)	32 (86.5%)	22 (66.7%)	54 (77.1%)	83 (78.3%)
2	5 (13.9%)	3 (8.1%)	7 (21.2%)	10 (14.3%)	15 (14.2%)
3	0	1 (2.7%)	2 (6.1%)	3 (4.3%)	3 (2.8%)
4	0	0	2 (6.1%)	2 (2.9%)	2 (1.9%)
>= 5	0	0	0	0	0
Unknown	2 (5.6%)	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	3 (2.8%)
Number of episodes					
1	29 (80.6%)	32 (86.5%)	22 (66.7%)	54 (77.1%)	83 (78.3%)
>= 2	5 (13.9%)	4 (10.8%)	11 (33.3%)	15 (21.4%)	20 (18.9%)
Unknown	2 (5.6%)	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	3 (2.8%)

	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Hospitalization					
Inpatient	20 (55.6%)	22 (59.5%)	19 (57.6%)	41 (58.6%)	61 (57.5%)
Outpatient	16 (44.4%)	15 (40.5%)	14 (42.4%)	29 (41.4%)	45 (42.5%)
Change of hospitalization status					
No	25 (69.4%)	21 (56.8%)	23 (69.7%)	44 (62.9%)	69 (65.1%)
Yes	11 (30.6%)	16 (43.2%)	10 (30.3%)	26 (37.1%)	37 (34.9%)

- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.
- Age (years): age at informed consent for extension study.
- DSM-IV subtype, M.I.N.I. KID indication, Number of episodes, Hospitalization: information at confirmatory study.
- Change of hospitalization status: presence/absence of switching between inpatient/outpatient by one-month before informed consent at confirmatory study.

表 2.7.3.3-10　疾患データ（長期試験）

Safety Analysis Set

	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Age at initial diagnosis (years)					
n	36	37	33	70	106
Mean (SD)	13.3 (2.27)	13.3 (2.00)	12.6 (2.01)	13.0 (2.02)	13.1 (2.10)
Median	13.0	13.0	12.0	13.0	13.0
Min, Max	9, 18	7, 16	7, 17	7, 17	7, 18
Duration of illness (years)					
n	36	37	33	70	106
Mean (SD)	2.24 (1.615)	1.96 (1.406)	2.69 (1.869)	2.31 (1.669)	2.28 (1.644)
Median	1.90	1.60	2.50	1.85	1.90
Min, Max	0.1, 7.3	0.5, 6.2	0.5, 7.0	0.5, 7.0	0.1, 7.3
Duration of current episodes (days)					
n	36	37	33	70	106
Mean (SD)	666.9 (647.95)	603.8 (520.64)	657.8 (659.12)	629.3 (586.21)	642.1 (605.05)
Median	546.0	456.0	395.0	423.0	451.0
Min, Max	6, 2667	17, 2274	16, 2519	16, 2519	6, 2667
DB baseline PANSS total score					
n	36	37	33	70	106
Mean (SD)	88.9 (9.24)	85.6 (13.63)	88.7 (13.79)	87.0 (13.70)	87.7 (12.35)
Median	91.0	85.0	87.0	86.0	87.0
Min, Max	71, 105	62, 117	61, 116	61, 117	61, 117

	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
OP baseline PANSS total score					
n	36	37	33	70	106
Mean (SD)	73.1 (15.48)	68.2 (17.46)	64.3 (13.96)	66.4 (15.92)	68.7 (16.01)
Median	75.5	66.0	65.0	66.0	68.0
Min, Max	30, 99	37, 114	34, 90	34, 114	30, 114
DB baseline PANSS total score					
< 80	11 (30.6%)	11 (29.7%)	9 (27.3%)	20 (28.6%)	31 (29.2%)
>= 80 to < 100	20 (55.6%)	19 (51.4%)	17 (51.5%)	36 (51.4%)	56 (52.8%)
>= 100 to <= 120	5 (13.9%)	7 (18.9%)	7 (21.2%)	14 (20.0%)	19 (17.9%)
OP baseline PANSS total score					
< 80	21 (58.3%)	27 (73.0%)	28 (84.8%)	55 (78.6%)	76 (71.7%)
>= 80 to < 100	15 (41.7%)	9 (24.3%)	5 (15.2%)	14 (20.0%)	29 (27.4%)
>= 100 to < 120	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
>= 120	0	0	0	0	0
PANSS composite subscale at DB baseline					
Positive subscale score > Negative subscale score	13 (36.1%)	16 (43.2%)	14 (42.4%)	30 (42.9%)	43 (40.6%)
Positive subscale score = Negative subscale score	3 (8.3%)	1 (2.7%)	2 (6.1%)	3 (4.3%)	6 (5.7%)
Positive subscale score < Negative subscale score	20 (55.6%)	20 (54.1%)	17 (51.5%)	37 (52.9%)	57 (53.8%)
PANSS composite subscale at OP baseline					
Positive subscale score > Negative subscale score	9 (25.0%)	12 (32.4%)	11 (33.3%)	23 (32.9%)	32 (30.2%)
Positive subscale score = Negative subscale score	4 (11.1%)	4 (10.8%)	5 (15.2%)	9 (12.9%)	13 (12.3%)
Positive subscale score < Negative subscale score	23 (63.9%)	21 (56.8%)	17 (51.5%)	38 (54.3%)	61 (57.5%)
DB baseline CGI-S score					
n	36	37	33	70	106
Mean (SD)	3.97 (0.696)	4.00 (0.816)	4.00 (0.433)	4.00 (0.659)	3.99 (0.669)
Median	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
Min, Max	3, 5	3, 6	3, 5	3, 6	3, 6
OP baseline CGI-S score					
n	36	37	32	69	105
Mean (SD)	3.28 (0.944)	3.00 (0.816)	2.97 (0.647)	2.99 (0.737)	3.09 (0.822)

	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Median	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
Min, Max	1, 5	2, 5	2, 4	2, 5	1, 5
DB baseline CGI-S score					
1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
3 - Mildly ill	9 (25.0%)	10 (27.0%)	3 (9.1%)	13 (18.6%)	22 (20.8%)
4 - Moderately ill	19 (52.8%)	19 (51.4%)	27 (81.8%)	46 (65.7%)	65 (61.3%)
5 - Markedly ill	8 (22.2%)	6 (16.2%)	3 (9.1%)	9 (12.9%)	17 (16.0%)
6 - Severely ill	0	2 (5.4%)	0	2 (2.9%)	2 (1.9%)
7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
OP baseline CGI-S score					
1 - Normal, not at all ill	2 (5.6%)	0	0	0	2 (1.9%)
2 - Borderline mentally ill	4 (11.1%)	10 (27.0%)	7 (21.2%)	17 (24.3%)	21 (19.8%)
3 - Mildly ill	14 (38.9%)	19 (51.4%)	19 (57.6%)	38 (54.3%)	52 (49.1%)
4 - Moderately ill	14 (38.9%)	6 (16.2%)	6 (18.2%)	12 (17.1%)	26 (24.5%)
5 - Markedly ill	2 (5.6%)	2 (5.4%)	0	2 (2.9%)	4 (3.8%)
6 - Severely ill	0	0	0	0	0
7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
Missing	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
DB baseline CGI-SS score					
n	36	37	33	70	106
Mean (SD)	1.11 (0.319)	1.05 (0.229)	1.09 (0.292)	1.07 (0.259)	1.08 (0.280)
Median	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Min, Max	1, 2	1, 2	1, 2	1, 2	1, 2
DB baseline CGI-SS score					
1 - Not at all suicidal	32 (88.9%)	35 (94.6%)	30 (90.9%)	65 (92.9%)	97 (91.5%)
2 - Mildly suicidal	4 (11.1%)	2 (5.4%)	3 (9.1%)	5 (7.1%)	9 (8.5%)
3 - Moderately suicidal	0	0	0	0	0
4 - Severely suicidal	0	0	0	0	0
5 - Attempted suicide	0	0	0	0	0
DB baseline DIEPSS total score					
n	36	37	33	70	106
Mean (SD)	0.19 (0.822)	0.30 (1.309)	0.21 (0.600)	0.26 (1.031)	0.24 (0.962)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	0, 4	0, 7	0, 2	0, 7	0, 7

	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106

- Age at initial diagnosis (years), Duration of illness (years), Duration of current episodes (days): Baseline information of confirmatory study.
- PANSS positive subscale: P1 = Delusions; P2 = Conceptual disorganization; P3 = Hallucinatory behavior; P4 = Excitement; P5 = Grandiosity; P6 = Suspiciousness/persecution; P7 = Hostility.
- PANSS negative subscale: N1 = Blunted affect; N2 = Emotional withdrawal; N3 = Poor rapport; N4 = Passive/apathetic social withdrawal; N5 = Difficulty in abstract thinking; N6 = Lack of spontaneity and flow of conversation; N7 = Stereotyped thinking.
- CGI-SS score: Item score of severity of suicidality.
- DIEPSS total score: Sum of 8 item scores not including overall severity.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.
- DB baseline: Baseline of confirmatory study, OP baseline: Day 1 of extension study.

2.7.3.3.1.4　前治療薬及び併用薬の使用状況

(1) 検証試験

治療期開始 4 週間前から治験薬投与開始までに前治療として使用した抗精神病薬を表 2.7.3.3-11 に、治験薬投与開始後に併用した抗精神病薬、抗パーキンソン薬、向精神薬、睡眠剤を主な併用薬として表 2.7.3.3-12 に示す。

抗精神病薬を前治療薬として使用した被験者の割合はプラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）で 61.7%、58.8%及び 65.4%であった。主な薬剤は、いずれの群でもリスペリドン、アリピプラゾール、オランザピン、ハロペリドール、クエチアピンなどであった。群間に大きな違いはなかった。

治療期に何らかの併用薬を使用した被験者の割合は 78.7%、88.2%及び 90.4%であった。抗精神病薬は治療期及び移行期には併用禁止としたが、8 mg/日群の 1 名が治験薬の最終服薬日の前日に抗精神病薬を併用し、翌日に原疾患の悪化により治験薬の投与を中止した。抗パーキンソン薬を併用した被験者の割合は 4.3%、21.6%及び 32.7%、向精神薬では 44.7%、62.7%及び 55.8%、睡眠剤では 48.9%、68.6%及び 61.5%であった。抗パーキンソン薬は治験薬投与開始時に中止するが有害事象の発現等による併用を可能、向精神薬及び睡眠剤はスクリーニング時から投与を禁止とするが有害事象の発現等による併用を可能とし、いずれの併用割合もプラセボ群と比べて 8 mg/日群及び 16 mg/日群で高かった。

精神療法の前治療は 23.4%、33.3%及び 26.9%、治療期での併用治療は 48.9%、62.7%及び 53.8%で実施された。

表 2.7.3.3-11　前治療薬として使用した抗精神病薬（検証試験）

Full Analysis Set

Preferred name	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103	Overall N = 150
ANTIPSYCHOTICS					
Subjects with any prior medication	29 (61.7%)	30 (58.8%)	34 (65.4%)	64 (62.1%)	93 (62.0%)
RISPERIDONE	10 (21.3%)	14 (27.5%)	12 (23.1%)	26 (25.2%)	36 (24.0%)
ARIPIPRAZOLE	9 (19.1%)	11 (21.6%)	12 (23.1%)	23 (22.3%)	32 (21.3%)

Preferred name	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103	Overall N = 150
OLANZAPINE	7 (14.9%)	8 (15.7%)	8 (15.4%)	16 (15.5%)	23 (15.3%)
HALOPERIDOL	4 (8.5%)	5 (9.8%)	5 (9.6%)	10 (9.7%)	14 (9.3%)
PALIPERIDONE	1 (2.1%)	4 (7.8%)	4 (7.7%)	8 (7.8%)	9 (6.0%)
QUETIAPINE FUMARATE	6 (12.8%)	4 (7.8%)	4 (7.7%)	8 (7.8%)	14 (9.3%)
SULTOPRIDE HYDROCHLORIDE	0	1 (2.0%)	3 (5.8%)	4 (3.9%)	4 (2.7%)
PEROSPIRONE HYDROCHLORIDE	2 (4.3%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	4 (2.7%)
SULPIRIDE	2 (4.3%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	4 (2.7%)
ASENAPINE MALEATE	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
LEVOMEPROMAZINE MALEATE	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
ZOTEPINE	1 (2.1%)	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	2 (1.3%)

- WHO Drug Dictionary Enhanced (Version September 1, 2017) was used for coding.
- Subjects with multiple occurrences of a medication in preferred name will only be counted once within each preferred name.
- Prior medications are medications that were taken any time before study drug. These are medications with a start date prior to first dose of study drug, regardless of end date.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg; Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.3-12 主な併用薬（検証試験）

Full Analysis Set

Preferred name	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103	Overall N = 150
ANTIPARKINSON					
Subjects with any concomitant medication	2 (4.3%)	11 (21.6%)	17 (32.7%)	28 (27.2%)	30 (20.0%)
BIPERIDEN HYDROCHLORIDE	2 (4.3%)	10 (19.6%)	16 (30.8%)	26 (25.2%)	28 (18.7%)
TRIHEXYPHENIDYL HYDROCHLORIDE	0	2 (3.9%)	2 (3.8%)	4 (3.9%)	4 (2.7%)
BIPERIDEN LACTATE	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
PSYCHOTROPIC DRUG					
Subjects with any concomitant medication	21 (44.7%)	32 (62.7%)	29 (55.8%)	61 (59.2%)	82 (54.7%)
LORAZEPAM	10 (21.3%)	13 (25.5%)	20 (38.5%)	33 (32.0%)	43 (28.7%)
ETIZOLAM	10 (21.3%)	18 (35.3%)	8 (15.4%)	26 (25.2%)	36 (24.0%)
CLOTIAZEPAM	1 (2.1%)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	2 (1.3%)
HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
SLEEPING PILL					
Subjects with any concomitant medication	23 (48.9%)	35 (68.6%)	32 (61.5%)	67 (65.0%)	90 (60.0%)
BROTIZOLAM	14 (29.8%)	18 (35.3%)	18 (34.6%)	36 (35.0%)	50 (33.3%)

Preferred name	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103	Overall N = 150
TRIAZOLAM	5 (10.6%)	11 (21.6%)	8 (15.4%)	19 (18.4%)	24 (16.0%)
LORMETAZEPAM	0	3 (5.9%)	3 (5.8%)	6 (5.8%)	6 (4.0%)
ESZOPICLONE	2 (4.3%)	1 (2.0%)	3 (5.8%)	4 (3.9%)	6 (4.0%)
ZOPICLONE	5 (10.6%)	2 (3.9%)	1 (1.9%)	3 (2.9%)	8 (5.3%)
RILMAZAFONE HYDROCHLORIDE	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	2 (1.3%)
FLUNITRAZEPAM	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)
TRICLOFOS SODIUM	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)

- WHO Drug Dictionary Enhanced (Version September 1, 2017) was used for coding.
- Subjects with multiple occurrences of a medication in preferred name will only be counted once within each preferred name.
- Concomitant medications are defined as medications with start dates on or after the date of start of study drug but before the date of last study drug of the treatment phase, or medications with start dates prior to the date of start of study drug without a stop date or with a stop date on or after the date of start of study drug.
- Concomitant medications on Transition Phase, which start on or after the date of last study drug of the treatment phase are excluded.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg; Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

(2) 長期試験

前治療薬として使用した抗精神病薬を表 2.7.3.3-13 に、長期試験移行後に併用した抗精神病薬、抗パーキンソン薬、向精神薬、睡眠剤を主な併用薬として表 2.7.3.3-14 に示す。

Overall で、検証試験の前治療として抗精神病薬を使用した割合は 64.2%で、使用した主な薬剤はアリピプラゾール、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、ハロペリドールなどであった。長期試験で抗精神病薬を 8.5%、抗パーキンソン薬を 45.3%、向精神薬を 67.9%、睡眠剤を 75.5%の被験者が併用した。

精神療法を検証試験の前治療として実施したのは 31.1%で、長期試験中に実施したのは 71.7%であった。

表 2.7.3.3-13　前治療薬として使用した抗精神病薬（長期試験）

Safety Analysis Set

ATC classification Preferred name	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
ANTIPSYCHOTICS					
Subjects with any prior medication	22 (61.1%)	24 (64.9%)	22 (66.7%)	46 (65.7%)	68 (64.2%)
ARIPIPRAZOLE	5 (13.9%)	10 (27.0%)	9 (27.3%)	19 (27.1%)	24 (22.6%)
RISPERIDONE	9 (25.0%)	11 (29.7%)	7 (21.2%)	18 (25.7%)	27 (25.5%)
OLANZAPINE	4 (11.1%)	7 (18.9%)	7 (21.2%)	14 (20.0%)	18 (17.0%)
HALOPERIDOL	3 (8.3%)	4 (10.8%)	3 (9.1%)	7 (10.0%)	10 (9.4%)
PALIPERIDONE	1 (2.8%)	2 (5.4%)	4 (12.1%)	6 (8.6%)	7 (6.6%)
QUETIAPINE FUMARATE	6 (16.7%)	3 (8.1%)	3 (9.1%)	6 (8.6%)	12 (11.3%)

ATC classification Preferred name	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
SULTOPRIDE HYDROCHLORIDE	0	0	3 (9.1%)	3 (4.3%)	3 (2.8%)
SULPIRIDE	1 (2.8%)	1 (2.7%)	1 (3.0%)	2 (2.9%)	3 (2.8%)
LEVOMEPROMAZINE MALEATE	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
PEROSPIRONE HYDROCHLORIDE	2 (5.6%)	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	3 (2.8%)
ZOTEPINE	1 (2.8%)	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	2 (1.9%)

- WHO Drug Dictionary Enhanced (Version B3 September 1, 2017) was used for coding.
- Subjects with multiple occurrences of a medication in ATC or preferred name will only be counted once within each ATC and preferred name.
- Prior medications are antipsychotics with start date and stop date prior to the date of start of study drug of confirmatory study.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.3-14　主な併用薬（長期試験）

Safety Analysis Set

Preferred name	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
ANTIPARKINSON					
Subjects with any concomitant medication	14 (38.9%)	16 (43.2%)	18 (54.5%)	34 (48.6%)	48 (45.3%)
BIPERIDEN HYDROCHLORIDE	12 (33.3%)	16 (43.2%)	16 (48.5%)	32 (45.7%)	44 (41.5%)
BIPERIDEN LACTATE	2 (5.6%)	0	3 (9.1%)	3 (4.3%)	5 (4.7%)
TRIHEXYPHENIDYL HYDROCHLORIDE	1 (2.8%)	2 (5.4%)	1 (3.0%)	3 (4.3%)	4 (3.8%)
CABERGOLINE	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
AMANTADINE HYDROCHLORIDE	2 (5.6%)	0	0	0	2 (1.9%)
PROMETHAZINE HYDROCHLORIDE	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
ANTIPSYCHOTICS					
Subjects with any concomitant medication	4 (11.1%)	0	5 (15.2%)	5 (7.1%)	9 (8.5%)
HALOPERIDOL	2 (5.6%)	0	3 (9.1%)	3 (4.3%)	5 (4.7%)
ARIPIPRAZOLE	0	0	2 (6.1%)	2 (2.9%)	2 (1.9%)
LEVOMEPROMAZINE HYDROCHLORIDE	1 (2.8%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	2 (1.9%)
OLANZAPINE	1 (2.8%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	2 (1.9%)
RISPERIDONE	2 (5.6%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	3 (2.8%)
PSYCHOTROPIC DRUG					
Subjects with any concomitant medication	26 (72.2%)	24 (64.9%)	22 (66.7%)	46 (65.7%)	72 (67.9%)

Preferred name	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
ETIZOLAM	13 (36.1%)	16 (43.2%)	8 (24.2%)	24 (34.3%)	37 (34.9%)
LORAZEPAM	11 (30.6%)	9 (24.3%)	15 (45.5%)	24 (34.3%)	35 (33.0%)
DIAZEPAM	1 (2.8%)	1 (2.7%)	1 (3.0%)	2 (2.9%)	3 (2.8%)
ALPRAZOLAM	1 (2.8%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	2 (1.9%)
ATOMOXETINE HYDROCHLORIDE	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
CLOTIAZEPAM	1 (2.8%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	2 (1.9%)
ESCITALOPRAM OXALATE	1 (2.8%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	2 (1.9%)
HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
SLEEPING PILL					
Subjects with any concomitant medication	28 (77.8%)	28 (75.7%)	24 (72.7%)	52 (74.3%)	80 (75.5%)
BROTIZOLAM	14 (38.9%)	15 (40.5%)	13 (39.4%)	28 (40.0%)	42 (39.6%)
TRIAZOLAM	9 (25.0%)	8 (21.6%)	7 (21.2%)	15 (21.4%)	24 (22.6%)
LORMETAZEPAM	0	3 (8.1%)	2 (6.1%)	5 (7.1%)	5 (4.7%)
ESZOPICLONE	3 (8.3%)	1 (2.7%)	2 (6.1%)	3 (4.3%)	6 (5.7%)
RAMELTEON	2 (5.6%)	2 (5.4%)	1 (3.0%)	3 (4.3%)	5 (4.7%)
ZOLPIDEM TARTRATE	2 (5.6%)	1 (2.7%)	2 (6.1%)	3 (4.3%)	5 (4.7%)
ALPRAZOLAM	0	1 (2.7%)	1 (3.0%)	2 (2.9%)	2 (1.9%)
NITRAZEPAM	3 (8.3%)	0	2 (6.1%)	2 (2.9%)	5 (4.7%)
ZOPICLONE	4 (11.1%)	1 (2.7%)	1 (3.0%)	2 (2.9%)	6 (5.7%)
FLUNITRAZEPAM	1 (2.8%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	2 (1.9%)
SUVOREXANT	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)

- WHO Drug Dictionary Enhanced (Version September 1, 2017) was used for coding.
- Subjects with multiple occurrences of a medication in preferred name will only be counted once within each preferred name.
- Concomitant medications are defined as medications with start dates on or after the date of start of study drug of extension study but before the date of last study drug of extension study, or medications with start dates prior to the date of start of study drug of extension study without a stop date or with a stop date on or after the date of start of study drug of extension study. Medications with start dates on the date of last study drug of extension study are excluded from this summary.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

2.7.3.3.1.5　治療遵守及び曝露状況

(1) 検証試験

FAS の服薬遵守状況（治療期）を表 2.7.3.3-15 に、投与期間を表 2.7.3.3-16 に示す。平均服薬遵守率はいずれの群でも 96%超で、被験者ごとの服薬遵守率は 16 mg/日群の 1 名が 80%未満であった以外は、いずれの被験者も 80%以上であった。治療期の投与期間［Mean（SD）］は、プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）で 38.4（8.64）日、35.6（11.82）日及び 35.1（11.65）日、治療期に 42 日以上投与した被験者の割合は 59.6%、62.7%及び 53.8%であり、群間で大きな違いはなかった。なお、移行期の投与期間（Mean）は 11.8

日、11.0 日及び 11.2 日であり群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.3.3-15　服薬遵守状況（検証試験、治療期）

Full Analysis Set

	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103	Overall N = 150
Compliance (%)					
>= 0 to < 50	0	0	0	0	0
>= 50 to < 80	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
>= 80 to <= 100	47 (100.0%)	51 (100.0%)	51 (98.1%)	102 (99.0%)	149 (99.3%)
> 100	0	0	0	0	0
Compliance (%)					
n	47	51	52	103	150
Mean (SD)	97.9 (2.28)	96.7 (4.02)	96.4 (5.12)	96.5 (4.59)	96.9 (4.05)
Median	98.8	98.8	98.8	98.8	98.8
Min, Max	90, 100	83, 100	75, 100	75, 100	75, 100

- Compliance is calculated as total dose actually taken / total dose that should have been taken between the initial date and the final date during treatment phase.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg; Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.3-16　投与期間（検証試験）

Full Analysis Set

	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103	Overall N = 150
Exposure in Treatment Phase (days)					
n	47	51	52	103	150
>= 7	46 (97.9%)	50 (98.0%)	50 (96.2%)	100 (97.1%)	146 (97.3%)
>= 14	46 (97.9%)	46 (90.2%)	48 (92.3%)	94 (91.3%)	140 (93.3%)
>= 21	43 (91.5%)	43 (84.3%)	43 (82.7%)	86 (83.5%)	129 (86.0%)
>= 28	42 (89.4%)	39 (76.5%)	39 (75.0%)	78 (75.7%)	120 (80.0%)
>= 35	40 (85.1%)	39 (76.5%)	38 (73.1%)	77 (74.8%)	117 (78.0%)
>= 42	28 (59.6%)	32 (62.7%)	28 (53.8%)	60 (58.3%)	88 (58.7%)
Exposure in Treatment Phase (days)					
n	47	51	52	103	150
Mean (SD)	38.4 (8.64)	35.6 (11.82)	35.1 (11.65)	35.4 (11.68)	36.3 (10.88)
Median	42.0	42.0	42.0	42.0	42.0
Min, Max	6, 43	3, 43	2, 43	2, 43	2, 43
Exposure in Transition Phase (days)					
n	36	37	33	70	106
>= 7	35 (97.2%)	36 (97.3%)	33 (100.0%)	69 (98.6%)	104 (98.1%)

	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103	Overall N = 150
Exposure in Transition Phase (days)					
n	36	37	33	70	106
Mean (SD)	11.8 (3.15)	11.0 (2.75)	11.2 (2.96)	11.1 (2.84)	11.3 (2.95)
Median	13.0	11.0	11.0	11.0	11.5
Min, Max	5, 15	6, 15	7, 15	6, 15	5, 15

- Duration of exposure in treatment phase is calculated as last dose date of treatment phase - first dose date of treatment phase + 1.
- Duration of exposure in transition phase is calculated as last dose date of transition phase - first dose date of transition phase + 1.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg; Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

(2) 長期試験

服薬遵守状況を表 2.7.3.3-17 に、投与期間を表 2.7.3.3-18 に示す。Overall での平均服薬遵守率は 95%超で、服薬遵守率 80%以上の被験者は 100 名（94.3%）であった。平均投与期間（SD）は 277.2（124.94）日で、168 日（24 週）以上投与した被験者は 80 名（75.5%）、364 日（52 週）以上投与した被験者は 64 名（60.4%）であった。

最頻投与量及び最大投与量を表 2.7.3.3-19 及び表 2.7.3.3-20 に、平均投与量及び最終投与量を 2.7.3.6 項付録表 2.7.3.6-1 及び表 2.7.3.6-2 に示す。最頻投与量は 4～8 mg/日が 68 名（64.2%）、10～16 mg/日が 30 名（28.3%）、18～24 mg/日が 8 名（7.5%）であった。最大投与量は 4～6 mg/日が 23 名（21.7%）、8～14 mg/日が 52 名（49.1%）、16～22 mg/日が 26 名（24.5%）、24 mg/日が 5 名（4.7%）であった。6 割超の被験者で最頻投与量が 8 mg/日以下であり、約 7 割の被験者で最大投与量が 16 mg/日未満であった。

表 2.7.3.3-17　服薬遵守状況（長期試験）

Safety Analysis Set

	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Compliance (%)					
>= 0 to < 50	0	0	0	0	0
>= 50 to < 80	2 (5.6%)	2 (5.4%)	2 (6.1%)	4 (5.7%)	6 (5.7%)
>= 80 to <= 100	34 (94.4%)	35 (94.6%)	31 (93.9%)	66 (94.3%)	100 (94.3%)
> 100	0	0	0	0	0
Compliance (%)					
n	36	37	33	70	106
Mean (SD)	96.29 (6.249)	94.91 (6.969)	94.56 (6.201)	94.75 (6.573)	95.27 (6.476)
Median	98.71	98.28	98.22	98.22	98.34
Min, Max	75.0, 99.9	71.4, 100.0	79.0, 100.0	71.4, 100.0	71.4, 100.0

- Compliance is calculated as total dose actually taken / total dose that should have been taken.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.3-18　投与期間（長期試験）

Safety Analysis Set

	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Exposure (days)					
>= 7	36 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	70 (100.0%)	106 (100.0%)
>= 14	36 (100.0%)	35 (94.6%)	32 (97.0%)	67 (95.7%)	103 (97.2%)
>= 21	36 (100.0%)	35 (94.6%)	32 (97.0%)	67 (95.7%)	103 (97.2%)
>= 28	34 (94.4%)	35 (94.6%)	32 (97.0%)	67 (95.7%)	101 (95.3%)
>= 35	34 (94.4%)	35 (94.6%)	31 (93.9%)	66 (94.3%)	100 (94.3%)
>= 42	34 (94.4%)	35 (94.6%)	31 (93.9%)	66 (94.3%)	100 (94.3%)
>= 49	34 (94.4%)	35 (94.6%)	31 (93.9%)	66 (94.3%)	100 (94.3%)
>= 56	34 (94.4%)	35 (94.6%)	30 (90.9%)	65 (92.9%)	99 (93.4%)
>= 84	32 (88.9%)	31 (83.8%)	28 (84.8%)	59 (84.3%)	91 (85.8%)
>= 112	31 (86.1%)	30 (81.1%)	27 (81.8%)	57 (81.4%)	88 (83.0%)
>= 140	30 (83.3%)	29 (78.4%)	27 (81.8%)	56 (80.0%)	86 (81.1%)
>= 168	27 (75.0%)	28 (75.7%)	25 (75.8%)	53 (75.7%)	80 (75.5%)
>= 196	26 (72.2%)	28 (75.7%)	24 (72.7%)	52 (74.3%)	78 (73.6%)
>= 224	25 (69.4%)	26 (70.3%)	22 (66.7%)	48 (68.6%)	73 (68.9%)
>= 252	23 (63.9%)	25 (67.6%)	20 (60.6%)	45 (64.3%)	68 (64.2%)
>= 280	22 (61.1%)	24 (64.9%)	20 (60.6%)	44 (62.9%)	66 (62.3%)
>= 308	22 (61.1%)	24 (64.9%)	20 (60.6%)	44 (62.9%)	66 (62.3%)
>= 336	22 (61.1%)	24 (64.9%)	18 (54.5%)	42 (60.0%)	64 (60.4%)
>= 364	22 (61.1%)	24 (64.9%)	18 (54.5%)	42 (60.0%)	64 (60.4%)
Exposure (days)					
n	36	37	33	70	106
Mean (SD)	280.7 (120.20)	280.3 (131.99)	269.9 (125.46)	275.4 (128.13)	277.2 (124.94)
Median	364.0	365.0	364.0	364.0	364.0
Min, Max	22, 379	7, 379	11, 379	7, 379	7, 379

- Duration of exposure is calculated as last dose date - first dose date at extension study + 1.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.3-19　最頻投与量（長期試験）

Safety Analysis Set

	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Modal daily dose (mg/day)					
4	8 (22.2%)	10 (27.0%)	5 (15.2%)	15 (21.4%)	23 (21.7%)
6	4 (11.1%)	3 (8.1%)	3 (9.1%)	6 (8.6%)	10 (9.4%)
8	12 (33.3%)	11 (29.7%)	12 (36.4%)	23 (32.9%)	35 (33.0%)
10	0	2 (5.4%)	0	2 (2.9%)	2 (1.9%)
12	4 (11.1%)	3 (8.1%)	6 (18.2%)	9 (12.9%)	13 (12.3%)
14	0	0	0	0	0
16	5 (13.9%)	5 (13.5%)	5 (15.2%)	10 (14.3%)	15 (14.2%)
18	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
20	2 (5.6%)	2 (5.4%)	0	2 (2.9%)	4 (3.8%)
22	0	0	0	0	0
24	1 (2.8%)	0	2 (6.1%)	2 (2.9%)	3 (2.8%)
Modal daily dose (mg/day)					
>= 4 to <= 8	24 (66.7%)	24 (64.9%)	20 (60.6%)	44 (62.9%)	68 (64.2%)
>= 10 to <= 16	9 (25.0%)	10 (27.0%)	11 (33.3%)	21 (30.0%)	30 (28.3%)
>= 18 to <= 24	3 (8.3%)	3 (8.1%)	2 (6.1%)	5 (7.1%)	8 (7.5%)
Modal daily dose (mg/day)					
n	36	37	33	70	106
Mean (SD)	9.6 (5.30)	9.2 (4.95)	10.1 (5.22)	9.6 (5.07)	9.6 (5.12)
Median	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
Min, Max	4, 24	4, 20	4, 24	4, 24	4, 24

- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.3-20　最大投与量（長期試験）

Safety Analysis Set

	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Maximum daily dose (mg/day)					
4	6 (16.7%)	9 (24.3%)	2 (6.1%)	11 (15.7%)	17 (16.0%)
6	1 (2.8%)	3 (8.1%)	2 (6.1%)	5 (7.1%)	6 (5.7%)
8	8 (22.2%)	8 (21.6%)	12 (36.4%)	20 (28.6%)	28 (26.4%)
10	1 (2.8%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	2 (1.9%)
12	7 (19.4%)	8 (21.6%)	6 (18.2%)	14 (20.0%)	21 (19.8%)
14	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
16	6 (16.7%)	4 (10.8%)	6 (18.2%)	10 (14.3%)	16 (15.1%)
18	0	0	0	0	0
20	4 (11.1%)	5 (13.5%)	1 (3.0%)	6 (8.6%)	10 (9.4%)
22	0	0	0	0	0
24	2 (5.6%)	0	3 (9.1%)	3 (4.3%)	5 (4.7%)
Maximum daily dose (mg/day)					
>= 4 to <= 6	7 (19.4%)	12 (32.4%)	4 (12.1%)	16 (22.9%)	23 (21.7%)
>= 8 to <= 14	17 (47.2%)	16 (43.2%)	19 (57.6%)	35 (50.0%)	52 (49.1%)
>= 16 to <= 22	10 (27.8%)	9 (24.3%)	7 (21.2%)	16 (22.9%)	26 (24.5%)
24	2 (5.6%)	0	3 (9.1%)	3 (4.3%)	5 (4.7%)
Maximum daily dose (mg/day)					
n	36	37	33	70	106
Mean (SD)	11.8 (5.84)	10.2 (5.47)	11.7 (5.55)	10.9 (5.52)	11.2 (5.62)
Median	12.0	8.0	10.0	8.0	11.0
Min, Max	4, 24	4, 20	4, 24	4, 24	4, 24

- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　PANSS 合計スコア

2.7.3.3.2.1.1　PANSS 合計スコア変化量の群間比較

主要な解析

検証試験の MMRM による治療期 6 週時の PANSS 合計スコア変化量を表 2.7.3.3-21 に示す。検証試験では、治療期 6 週時のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量について、8 mg/日群及び 16 mg/日群のプラセボ群に対する優越性を検証した。検定の多重性は、ステップ 1、ステップ 2 の順に検定を実施する閉検定手順を用いて調整した。ステップ 1 で 8 mg/日群及び 16 mg/日群を併合した実薬群のプラセボ群に対する有意差が認められた（p=0.032）ため、ステップ 2 に進み 8 mg/日群及び 16 mg/日群のプラセボ群に対する優越性をそれぞれ両側 5%の有意水準で検定した。

6 週時の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差［LS Mean（95% CI）］は、16 mg/日群では−9.9（−17.61、−2.25）で、16 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証された（p=0.012、MMRM）。8 mg/日群では−4.7（−12.49、3.03）で、8 mg/日群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかった（p=0.230、MMRM）。Effect size は 16 mg/日群で 0.538、8 mg/日群で 0.256 であった。

感度分析

感度分析として実施した Random Effects Pattern Mixture Model 及び Pattern Mixture Model with Placebo-based Multiple Imputation での解析による治療期 6 週時の PANSS 合計スコア変化量を表 2.7.3.3-22 及び表 2.7.3.3-23 に示す。

欠測メカニズムに Missing Not At Random を仮定した Random Effects Pattern Mixture Model による解析、被験者が実薬群かプラセボ群かに関わらずすべての評価時期の欠測値をプラセボ群のデータに基づく多重代入法によって補完（Placebo-based Multiple Imputation）したデータを用いた MMRM の解析でも、8 mg/日群及び 16 mg/日群はプラセボ群と比べて改善傾向を示しており、Missing At Random を仮定した MMRM による主要な解析の結果の安定性を支持する結果であった。

副次的な解析

共分散分析による PANSS 合計スコア変化量を表 2.7.3.3-24 に示す。

最終評価時での PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差［LS Mean（95% CI）］は、8 mg/日群では−4.9（−12.45、2.57）、16 mg/日群では−8.3（−15.71、−0.83）であった（8 mg/日群 p=0.195、16 mg/日群 p=0.030、共分散分析）。共分散分析でも MMRM と同様の結果が得られ、主要な解析を支持する結果であった。

表 2.7.3.3-21　PANSS 合計スコア変化量（検証試験、MMRM）

Full Analysis Set

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52
	Number of subjects analyzed	47	51	52
Baseline	Mean (SD)	89.8 (10.41)	86.5 (13.53)	88.7 (13.81)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-10.6 (2.78)	-15.3 (2.76)	-20.5 (2.71)
	95% CI	(-16.10, -5.10)	(-20.80, -9.86)	(-25.89, -15.16)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	-7.3 (3.38)		
	95% CI	(-14.03, -0.62)		

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52
	p-value	0.032		
	Effect size	0.397		
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.7 (3.91)	-9.9 (3.88)
	95% CI		(-12.49, 3.03)	(-17.61, -2.25)
	p-value		0.230	0.012
	Effect size		0.256	0.538

- Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI), and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.
- Coefficient of contrast to test global hypothesis is (PLCB, 8 MG, 16 MG) = (-2, 1, 1).
- Closed Testing Procedure was applied to adjust multiplicity. Only when global hypothesis was rejected, DSP-5423 8 or 16 MG group was compared to Placebo group with 0.05 as significance level respectively.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg.

表 2.7.3.3-22　PANSS 合計スコア変化量（検証試験、Random Effect Pattern Mixture Model）

Full Analysis Set

Model	Statistics	Intercept	Time	8 MG	16 MG	Time*8 MG	Time*16 MG
REM	n = 150						
	Model Estimate (SE)	87.0 (1.98)	-0.3 (0.07)	-3.3 (2.74)	1.2 (2.73)	-0.1 (0.10)	-0.3 (0.10)
	95% CI	(83.14, 90.96)	(-0.40, -0.12)	(-8.73, 2.12)	(-4.22, 6.59)	(-0.31, 0.08)	(-0.47, -0.08)
	p-value	< 0.001**	< 0.001**	0.230	0.666	0.249	0.007**
PMM Overall	n = 150						
	Model Estimate (SE)	86.7 (2.00)	-0.2 (0.08)	-3.6 (2.80)	0.7 (2.86)	-0.2 (0.12)	-0.4 (0.12)
	95% CI	(82.79, 90.63)	(-0.36, -0.04)	(-9.12, 1.87)	(-4.88, 6.31)	(-0.43, 0.03)	(-0.63, -0.17)
	p-value	< 0.001**	0.014*	0.196	0.802	0.082	< 0.001**
PMM Completers	n = 117						
	Model Estimate (SE)	85.9 (2.14)	-0.3 (0.07)	-3.3 (3.04)	2.3 (3.06)	-0.1 (0.10)	-0.2 (0.10)
	95% CI	(81.69, 90.07)	(-0.46, -0.17)	(-9.24, 2.68)	(-3.72, 8.29)	(-0.28, 0.13)	(-0.44, -0.03)
	p-value	< 0.001**	< 0.001**	0.281	0.455	0.452	0.023*
PMM Dropouts	n = 33						
	Model Estimate (SE)	91.4 (5.25)	0.4 (0.25)	-4.7 (6.63)	-3.5 (6.45)	-0.6 (0.33)	-0.8 (0.31)
	95% CI	(81.16, 101.74)	(-0.04, 0.93)	(-17.74, 8.25)	(-16.18, 9.09)	(-1.25, 0.05)	(-1.44, -0.23)
	p-value	< 0.001**	0.074	0.474	0.582	0.071	0.007**

* p<=0.05; ** p<=0.01.
- REM = Random effects model without dropout pattern; PMM Overall = Overall random effects pattern mixture model using a weighted average of the parameter estimates for each dropout pattern (completers and dropouts); PMM Completers = Random effects pattern mixture model for completers only; PMM Dropouts = Random effects pattern mixture model for dropouts only.
- Time = Actual day of assessment; 95% CI = 95% confidence interval.
- Treatment group: 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg.

表 2.7.3.3-23　PANSS 合計スコア変化量（検証試験、Pattern Mixture Model with Placebo-based Multiple Imputation）

Full Analysis Set

Model	Statistics	PLCB	8 MG	16 MG
PMM with Placebo-based Multiple Imputation Result at Week 6	Estimate (SE)	-10.7 (3.03)	-15.0 (3.02)	-18.3 (2.96)
	95% CI	(-16.64, -4.78)	(-20.92, -9.10)	(-24.14, -12.54)
	Difference from PLCB			
	Difference (SE)		-4.3 (4.22)	-7.6 (4.18)
	Difference 95% CI		(-12.57, 3.97)	(-15.83, 0.57)
	p-value		0.308	0.068
MMRM Result at Week 6	Estimate (SE)	-10.6 (2.78)	-15.3 (2.76)	-20.5 (2.71)
	95% CI	(-16.10, -5.10)	(-20.80, -9.86)	(-25.89, -15.16)
	Difference from PLCB			
	Difference (SE)		-4.7 (3.91)	-9.9 (3.88)
	Difference 95% CI		(-12.49, 3.03)	(-17.61, -2.25)
	p-value		0.230	0.012*

* p<=0.05; ** p<=0.01.
- PMM with placebo-based multiple imputation = Pattern mixture model with placebo-based multiple imputation with 1000 imputations using a monotone regression imputation method.
- MMRM = Mixed model for repeated measures, where estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI), difference from placebo estimates, and p-values are based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) model of the change from baseline score, with fixed effects for visit as a categorical variable, baseline score, treatment, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg.

表 2.7.3.3-24　PANSS 合計スコア変化量（検証試験、共分散分析）

Full Analysis Set

Visit	Statistics	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52
	Number of subjects analyzed	47	51	52
Baseline	Mean (SD)	89.8 (10.41)	86.5 (13.53)	88.7 (13.81)
Week 6 (LOCF)	Change from Baseline			
	n	47	51	52
	Mean (SD)	-10.4 (22.49)	-13.8 (17.74)	-18.1 (18.43)
	Estimate (SE)	-9.7 (2.73)	-14.6 (2.63)	-18.0 (2.59)
	95% CI	(-15.09, -4.29)	(-19.82, -9.45)	(-23.08, -12.84)
	Treatment Difference			

Visit	Statistics	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52
	Estimate (SE)		-4.9 (3.80)	-8.3 (3.76)
	95% CI		(-12.45, 2.57)	(-15.71, -0.83)
	p-value		0.195	0.030
	Combined 8MG and 16MG vs. PLCB			
	Estimate (SE)			-6.6 (3.30)
	95% CI			(-13.13, -0.08)
	p-value			0.047

- Week 6 (LOCF) endpoint is the last post-baseline observation in the treatment phase up to 7 days after final date of the study drug, except for transition phase.
- Summary statistics and analyses are based on subjects with both a baseline and the corresponding visit observation. Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI), and p-values are based on an analysis of covariance model of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, baseline score.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg.

2.7.3.3.2.1.2　PANSS 合計スコア変化量の推移

(1) 検証試験

MMRM による PANSS 合計スコア変化量の推移を表 2.7.3.3-25 及び図 2.7.3.3-1 に示す。PANSS 合計スコア［Mean（SD)］のベースラインは、プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）で 89.8（10.41)、86.5（13.53）及び 88.7（13.81）であった。PANSS 合計スコアはいずれの群でも 1 週時より低下し、PANSS 合計スコア変化量［LS Mean (95% CI)］は 2 週時まで群間に違いはなく、4 週時に−10.3（−15.55、−5.00)、−13.2（−18.37、−7.99）及び−15.1（−20.20、−10.06)、6 週時に−10.6（−16.10、−5.10)、−15.3（−20.80、−9.86）及び−20.5（−25.89、−15.16）であった。プラセボ群では 2 週時以降大きな変化はなかったが、8 mg/日群及び 16 mg/日群は 6 週時まで経時的に PANSS 合計スコアが低下した。

表 2.7.3.3-25　PANSS 合計スコア変化量の推移（検証試験、MMRM）

Full Analysis Set

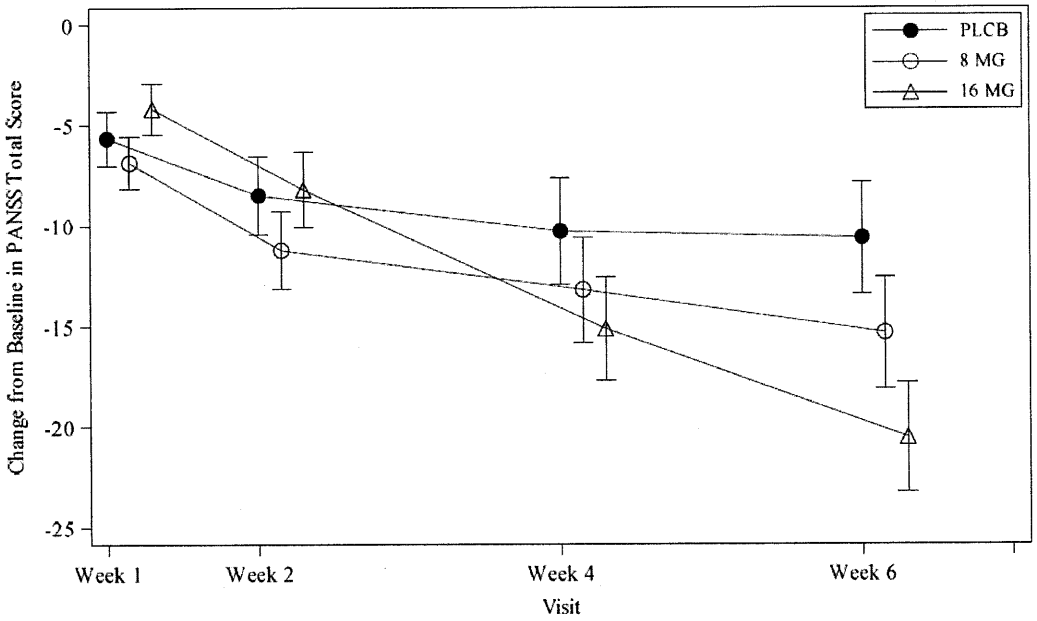
Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52
	Number of subjects analyzed	47	51	52
Baseline	Mean (SD)	89.8 (10.41)	86.5 (13.53)	88.7 (13.81)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-5.6 (1.36)	-6.8 (1.30)	-4.2 (1.29)
	95% CI	(-8.32, -2.97)	(-9.42, -4.28)	(-6.72, -1.64)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.2 (1.88)	1.5 (1.87)
	95% CI		(-4.93, 2.52)	(-2.22, 5.16)
	p-value		0.524	0.433

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-8.5 (1.96)	-11.2 (1.91)	-8.2 (1.87)
	95% CI	(-12.35, -4.60)	(-15.00, -7.43)	(-11.89, -4.50)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.7 (2.74)	0.3 (2.71)
	95% CI		(-8.16, 2.68)	(-5.07, 5.64)
	p-value		0.320	0.917
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-10.3 (2.67)	-13.2 (2.62)	-15.1 (2.56)
	95% CI	(-15.55, -5.00)	(-18.37, -7.99)	(-20.20, -10.06)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.9 (3.74)	-4.9 (3.70)
	95% CI		(-10.31, 4.50)	(-12.17, 2.46)
	p-value		0.439	0.192
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-10.6 (2.78)	-15.3 (2.76)	-20.5 (2.71)
	95% CI	(-16.10, -5.10)	(-20.80, -9.86)	(-25.89, -15.16)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.7 (3.91)	-9.9 (3.88)
	95% CI		(-12.49, 3.03)	(-17.61, -2.25)
	p-value		0.230	0.012

- Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI), and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg.

図 2.7.3.3-1　PANSS 合計スコア変化量の推移図（検証試験、MMRM）

Full Analysis Set



- Error bar: Standard error of estimate.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg.

(2) 長期試験

各評価時期の OP ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量を表 2.7.3.3-26 に、その推移図を図 2.7.3.3-2 に示す。

Overall で PANSS 合計スコア [Mean (SD)、以下同様] の OP ベースラインは 68.7 (16.01) で、最終評価時 (LOCF) の PANSS 合計スコア変化量は−6.0 (15.77) であった。DB-PLCB、DB-8MG 及び DB-16MG では、PANSS 合計スコアの OP ベースラインは 73.1 (15.48)、68.2 (17.46) 及び 64.3 (13.96)、最終評価時 (LOCF) の PANSS 合計スコア変化量は−9.8 (16.39)、−5.0 (13.24) 及び−2.9 (17.33) であった。

Overall で 52 週時までいずれの評価時期でも OP ベースラインの PANSS 合計スコアが維持された。

表 2.7.3.3-26　OP ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量（長期試験）

Safety Analysis Set

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 36		DB-8MG N = 37		DB-16MG N = 33		DB-Active N = 70		Overall N = 106	
		Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	36		37		33		70		106	
	Mean (SD)	73.1 (15.48)		68.2 (17.46)		64.3 (13.96)		66.4 (15.92)		68.7 (16.01)	
	Median	75.5		66.0		65.0		66.0		68.0	
	Min, Max	30, 99		37, 114		34, 90		34, 114		30, 114	
	Week 1										
	n	36	36	37	37	32	32	69	69	105	105
	Mean (SD)	69.2 (15.06)	-3.9 (6.99)	68.3 (18.24)	0.0 (5.77)	67.0 (15.96)	2.3 (9.38)	67.7 (17.11)	1.1 (7.68)	68.2 (16.38)	-0.6 (7.78)
	Median	66.0	-1.5	68.0	0.0	68.0	-0.5	68.0	0.0	68.0	-1.0
	Min, Max	30, 100	-25, 7	38, 113	-14, 19	34, 101	-10, 28	34, 113	-14, 28	30, 113	-25, 28
	Week 2										
	n	36	36	35	35	32	32	67	67	103	103
	Mean (SD)	66.1 (15.78)	-6.9 (9.82)	63.6 (16.51)	-3.4 (6.86)	64.3 (14.21)	-0.5 (8.66)	63.9 (15.35)	-2.0 (7.85)	64.7 (15.46)	-3.7 (8.86)
	Median	63.0	-4.5	65.0	-2.0	63.5	-2.0	65.0	-2.0	64.0	-3.0
	Min, Max	30, 99	-37, 6	38, 114	-21, 9	35, 112	-15, 24	35, 114	-21, 24	30, 114	-37, 24
	Week 4										
	n	36	36	35	35	31	31	66	66	102	102
	Mean (SD)	65.1 (15.00)	-8.0 (8.28)	62.3 (15.63)	-4.7 (8.12)	63.3 (15.27)	-1.5 (8.84)	62.7 (15.35)	-3.2 (8.55)	63.6 (15.20)	-4.9 (8.72)
	Median	64.0	-6.5	65.0	-3.0	60.0	-3.0	63.0	-3.0	63.0	-4.0

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 36 Observed	DB-PLCB N = 36 Change	DB-8MG N = 37 Observed	DB-8MG N = 37 Change	DB-16MG N = 33 Observed	DB-16MG N = 33 Change	DB-Active N = 70 Observed	DB-Active N = 70 Change	Overall N = 106 Observed	Overall N = 106 Change
	Min, Max	30, 97	-30, 5	34, 114	-26, 16	33, 102	-16, 23	33, 114	-26, 23	30, 114	-30, 23
	Week 8										
	n	34	34	35	35	31	31	66	66	100	100
	Mean (SD)	64.1 (15.12)	-8.4 (11.78)	62.5 (16.69)	-4.5 (9.70)	63.4 (15.26)	-1.5 (10.00)	62.9 (15.92)	-3.1 (9.89)	63.3 (15.59)	-4.9 (10.82)
	Median	61.0	-6.5	63.0	-4.0	63.0	-2.0	63.0	-3.0	63.0	-3.5
	Min, Max	30, 96	-36, 14	36, 113	-28, 12	33, 109	-19, 22	33, 113	-28, 22	30, 113	-36, 22
	Week 12										
	n	33	33	32	32	30	30	62	62	95	95
	Mean (SD)	63.8 (14.54)	-8.6 (12.08)	61.3 (18.47)	-4.8 (10.87)	60.8 (12.29)	-3.2 (10.60)	61.0 (15.66)	-4.1 (10.68)	62.0 (15.26)	-5.6 (11.34)
	Median	62.0	-5.0	60.5	-4.5	61.5	-3.0	61.0	-3.0	61.0	-4.0
	Min, Max	30, 95	-33, 20	36, 112	-31, 25	31, 84	-24, 28	31, 112	-31, 28	30, 112	-33, 28
	Week 16										
	n	32	32	30	30	27	27	57	57	89	89
	Mean (SD)	65.0 (18.18)	-7.3 (13.17)	59.5 (17.03)	-5.3 (11.14)	63.0 (14.70)	-0.9 (14.05)	61.2 (15.93)	-3.2 (12.68)	62.5 (16.77)	-4.7 (12.93)
	Median	60.0	-5.0	58.5	-3.5	61.0	-4.0	61.0	-4.0	61.0	-4.0
	Min, Max	30, 116	-41, 21	35, 105	-41, 21	31, 103	-31, 36	31, 105	-41, 36	30, 116	-41, 36
	Week 20										
	n	31	31	29	29	27	27	56	56	87	87
	Mean (SD)	60.9 (16.61)	-10.6 (13.00)	60.4 (16.67)	-5.1 (11.82)	64.1 (15.23)	0.1 (12.26)	62.2 (15.96)	-2.6 (12.21)	61.7 (16.11)	-5.4 (13.02)
	Median	58.0	-9.0	59.0	-4.0	62.0	-1.0	60.5	-3.0	60.0	-4.0
	Min, Max	30, 105	-38, 18	34, 107	-36, 20	31, 97	-32, 29	31, 107	-36, 29	30, 107	-38, 29

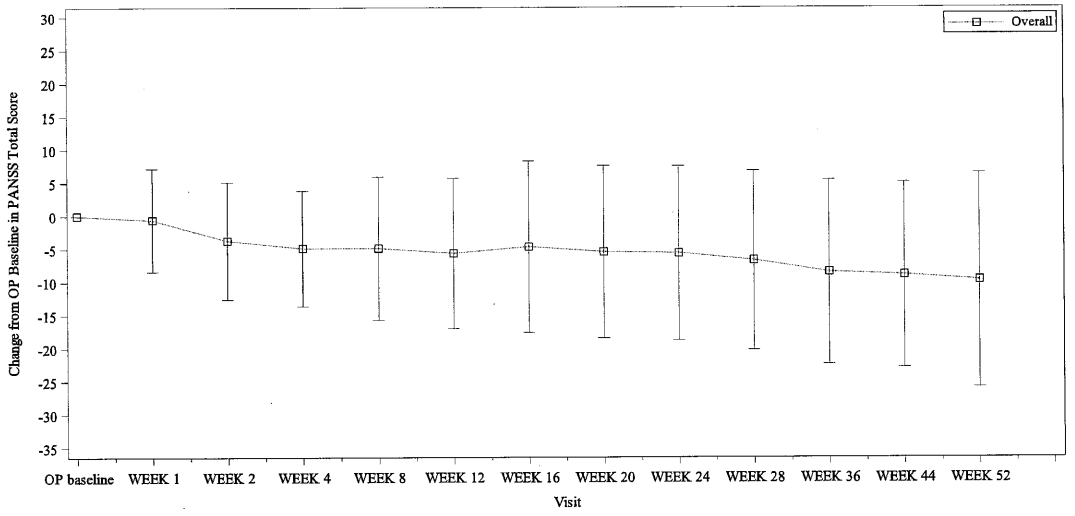
Parameter	Visit	DB-PLCB N = 36 Observed	DB-PLCB N = 36 Change	DB-8MG N = 37 Observed	DB-8MG N = 37 Change	DB-16MG N = 33 Observed	DB-16MG N = 33 Change	DB-Active N = 70 Observed	DB-Active N = 70 Change	Overall N = 106 Observed	Overall N = 106 Change
	Week 24										
	n	30	30	29	29	25	25	54	54	84	84
	Mean (SD)	61.1 (17.71)	-9.8 (15.40)	61.7 (16.57)	-3.8 (11.37)	62.5 (15.58)	-2.8 (11.28)	62.1 (15.98)	-3.3 (11.24)	61.7 (16.52)	-5.6 (13.16)
	Median	56.0	-6.5	59.0	-4.0	62.0	-3.0	60.0	-3.5	59.5	-5.0
	Min, Max	30, 104	-38, 21	35, 109	-35, 25	31, 84	-24, 24	31, 109	-35, 25	30, 109	-38, 25
	Week 28										
	n	28	28	28	28	25	25	53	53	81	81
	Mean (SD)	58.7 (17.97)	-11.0 (16.72)	60.3 (15.83)	-5.5 (11.01)	62.0 (14.66)	-3.3 (11.06)	61.1 (15.17)	-4.5 (10.98)	60.3 (16.12)	-6.7 (13.51)
	Median	57.0	-9.0	60.5	-4.5	63.0	-4.0	61.0	-4.0	60.0	-6.0
	Min, Max	30, 103	-39, 35	35, 108	-33, 20	32, 87	-26, 24	32, 108	-33, 24	30, 108	-39, 35
	Week 36										
	n	26	26	26	26	21	21	47	47	73	73
	Mean (SD)	55.6 (16.01)	-13.8 (15.76)	59.7 (18.35)	-6.1 (11.40)	61.9 (15.14)	-5.0 (12.90)	60.6 (16.85)	-5.6 (11.97)	58.8 (16.62)	-8.5 (13.91)
	Median	56.0	-11.0	58.0	-6.5	62.0	-6.0	62.0	-6.0	59.0	-8.0
	Min, Max	30, 93	-49, 13	34, 109	-29, 23	30, 90	-23, 22	30, 109	-29, 23	30, 109	-49, 23
	Week 44										
	n	22	22	25	25	19	19	44	44	66	66
	Mean (SD)	57.5 (15.65)	-11.2 (15.37)	56.6 (16.44)	-9.0 (11.01)	60.2 (13.57)	-6.2 (15.95)	58.1 (15.20)	-7.8 (13.27)	57.9 (15.23)	-8.9 (13.98)
	Median	57.5	-13.0	57.0	-8.0	61.0	-7.0	59.5	-7.0	58.5	-7.5
	Min, Max	30, 92	-41, 24	33, 108	-33, 17	30, 81	-27, 43	30, 108	-33, 43	30, 108	-41, 43

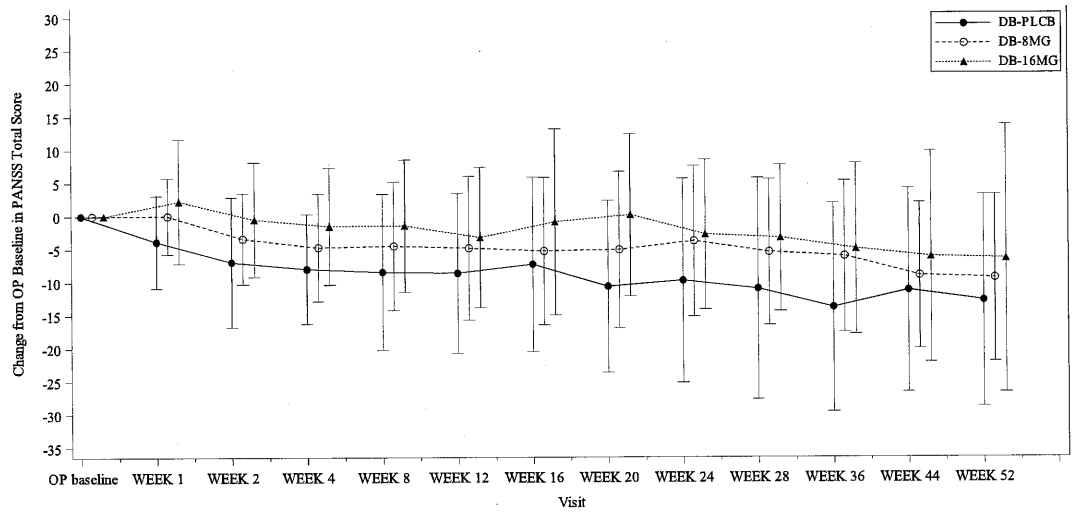
Parameter	Visit	DB-PLCB N = 36 Observed	DB-PLCB N = 36 Change	DB-8MG N = 37 Observed	DB-8MG N = 37 Change	DB-16MG N = 33 Observed	DB-16MG N = 33 Change	DB-Active N = 70 Observed	DB-Active N = 70 Change	Overall N = 106 Observed	Overall N = 106 Change
	Week 52										
	n	22	22	23	23	18	18	41	41	63	63
	Mean (SD)	56.0 (14.01)	-12.8 (16.00)	54.3 (16.51)	-9.4 (12.62)	58.6 (15.73)	-6.4 (20.22)	56.2 (16.11)	-8.1 (16.23)	56.1 (15.29)	-9.7 (16.18)
	Median	60.0	-10.5	55.0	-9.0	58.0	-10.0	56.0	-9.0	58.0	-10.0
	Min, Max	30, 87	-47, 15	33, 108	-40, 17	30, 101	-25, 67	30, 108	-40, 67	30, 108	-47, 67
	LOCF endpoint										
	n	36	36	37	37	32	32	69	69	105	105
	Mean (SD)	63.3 (20.12)	-9.8 (16.39)	63.3 (20.07)	-5.0 (13.24)	61.8 (16.18)	-2.9 (17.33)	62.6 (18.25)	-4.0 (15.19)	62.9 (18.82)	-6.0 (15.77)
	Median	61.0	-9.0	60.0	-5.0	61.0	-4.0	60.0	-5.0	61.0	-6.0
	Min, Max	30, 116	-47, 35	33, 110	-40, 23	30, 109	-27, 67	30, 110	-40, 67	30, 116	-47, 67

- OP baseline: Day 1 of extension study.
- At each visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

図 2.7.3.3-2　OP ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量の推移図（長期試験）

Safety Analysis Set





- Error bar: Standard Deviation
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

各評価時期の DB ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量を表 2.7.3.3-27 に、その推移図を図 2.7.3.3-3 に示す。

Overall で PANSS 合計スコア［Mean (SD)、以下同様］の DB ベースラインは 87.7 (12.35) で、最終評価時 (LOCF) の PANSS 合計スコア変化量は−24.9 (20.76) であった。DB-PLCB、DB-8MG 及び DB-16MG では、PANSS 合計スコアの DB ベースラインは 88.9 (9.24)、85.6 (13.63) 及び 88.7 (13.79)、最終評価時 (LOCF) の PANSS 合計スコア変化量は−25.6 (21.71)、−22.3 (21.54) 及び−27.2 (19.04) であった。

Overall で 52 週時までいずれの評価時期でも DB ベースラインの PANSS 合計スコアから

の低下を維持した。

表 2.7.3.3-27　DB ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量（長期試験）

Safety Analysis Set

		DB-PLCB N = 36		DB-8MG N = 37		DB-16MG N = 33		DB-Active N = 70		Overall N = 106	
Parameter	Visit	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	DB baseline										
	n	36		37		33		70		106	
	Mean (SD)	88.9 (9.24)		85.6 (13.63)		88.7 (13.79)		87.0 (13.70)		87.7 (12.35)	
	Median	91.0		85.0		87.0		86.0		87.0	
	Min, Max	71, 105		62, 117		61, 116		61, 117		61, 117	
	Day 1										
	n	36	36	37	37	33	33	70	70	106	106
	Mean (SD)	73.1 (15.48)	-15.9 (17.43)	68.2 (17.46)	-17.3 (19.07)	64.3 (13.96)	-24.4 (17.39)	66.4 (15.92)	-20.6 (18.51)	68.7 (16.01)	-19.0 (18.21)
	Median	75.5	-14.5	66.0	-13.0	65.0	-23.0	66.0	-18.0	68.0	-17.0
	Min, Max	30, 99	-75, 16	37, 114	-61, 17	34, 90	-73, 12	34, 114	-73, 17	30, 114	-75, 17
	Week 1										
	n	36	36	37	37	32	32	69	69	105	105
	Mean (SD)	69.2 (15.06)	-19.7 (15.69)	68.3 (18.24)	-17.3 (19.21)	67.0 (15.96)	-21.8 (18.31)	67.7 (17.11)	-19.4 (18.80)	68.2 (16.38)	-19.5 (17.72)
	Median	66.0	-17.0	68.0	-14.0	68.0	-19.5	68.0	-18.0	68.0	-18.0
	Min, Max	30, 100	-75, 6	38, 113	-65, 10	34, 101	-68, 7	34, 113	-68, 10	30, 113	-75, 10
	Week 2										
	n	36	36	35	35	32	32	67	67	103	103
	Mean (SD)	66.1 (15.78)	-22.8 (16.89)	63.6 (16.51)	-21.5 (19.53)	64.3 (14.21)	-24.5 (17.06)	63.9 (15.35)	-22.9 (18.32)	64.7 (15.46)	-22.9 (17.75)
	Median	63.0	-19.5	65.0	-19.0	63.5	-21.5	65.0	-21.0	64.0	-20.0

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 36 Observed	DB-PLCB N = 36 Change	DB-8MG N = 37 Observed	DB-8MG N = 37 Change	DB-16MG N = 33 Observed	DB-16MG N = 33 Change	DB-Active N = 70 Observed	DB-Active N = 70 Change	Overall N = 106 Observed	Overall N = 106 Change
	Min, Max	30, 99	-75, 10	38, 114	-65, 10	35, 112	-63, 11	35, 114	-65, 11	30, 114	-75, 11
	Week 4										
	n	36	36	35	35	31	31	66	66	102	102
	Mean (SD)	65.1 (15.00)	-23.8 (16.18)	62.3 (15.63)	-22.8 (18.28)	63.3 (15.27)	-25.5 (20.10)	62.7 (15.35)	-24.1 (19.06)	63.6 (15.20)	-24.0 (18.01)
	Median	64.0	-20.5	65.0	-20.0	60.0	-22.0	63.0	-22.0	63.0	-22.0
	Min, Max	30, 97	-75, 9	34, 114	-68, 11	33, 102	-63, 15	33, 114	-68, 15	30, 114	-75, 15
	Week 8										
	n	34	34	35	35	31	31	66	66	100	100
	Mean (SD)	64.1 (15.12)	-24.4 (15.43)	62.5 (16.69)	-22.6 (19.72)	63.4 (15.26)	-25.5 (21.32)	62.9 (15.92)	-24.0 (20.38)	63.3 (15.59)	-24.1 (18.76)
	Median	61.0	-23.0	63.0	-20.0	63.0	-23.0	63.0	-22.0	63.0	-22.5
	Min, Max	30, 96	-75, -3	36, 113	-68, 22	33, 109	-60, 15	33, 113	-68, 22	30, 113	-75, 22
	Week 12										
	n	33	33	32	32	30	30	62	62	95	95
	Mean (SD)	63.8 (14.54)	-24.6 (16.64)	61.3 (18.47)	-23.9 (21.22)	60.8 (12.29)	-27.6 (18.72)	61.0 (15.66)	-25.7 (19.98)	62.0 (15.26)	-25.3 (18.80)
	Median	62.0	-22.0	60.5	-19.0	61.5	-26.0	61.0	-23.0	61.0	-22.0
	Min, Max	30, 95	-75, -1	36, 112	-66, 18	31, 84	-61, 12	31, 112	-66, 18	30, 112	-75, 18
	Week 16										
	n	32	32	30	30	27	27	57	57	89	89
	Mean (SD)	65.0 (18.18)	-23.4 (20.23)	59.5 (17.03)	-26.0 (19.92)	63.0 (14.70)	-26.2 (17.90)	61.2 (15.93)	-26.1 (18.82)	62.5 (16.77)	-25.1 (19.27)
	Median	60.0	-24.0	58.5	-21.5	61.0	-27.0	61.0	-22.0	61.0	-24.0
	Min, Max	30, 116	-75, 37	35, 105	-66, 8	31, 103	-54, 13	31, 105	-66, 13	30, 116	-75, 37

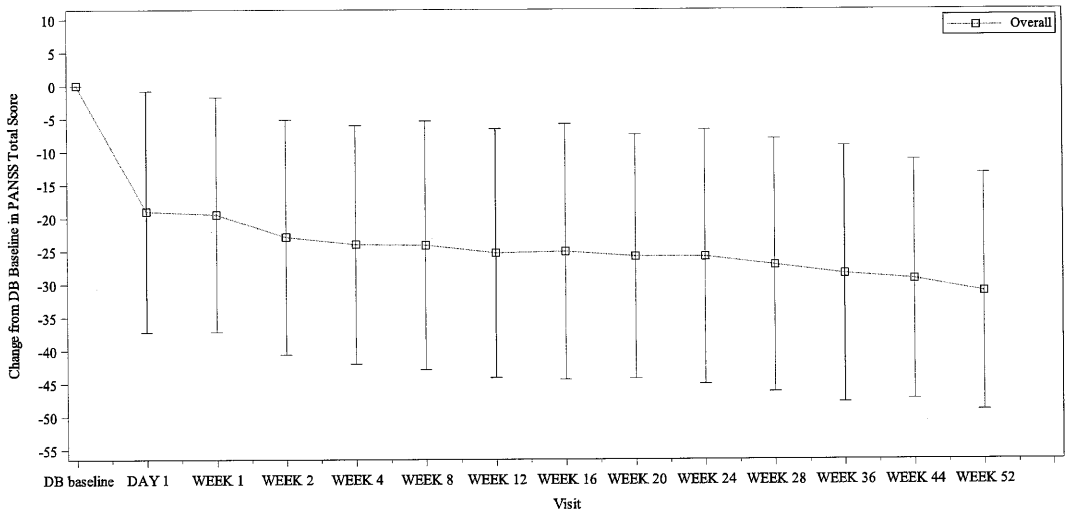
Parameter	Visit	DB-PLCB N = 36 Observed	DB-PLCB N = 36 Change	DB-8MG N = 37 Observed	DB-8MG N = 37 Change	DB-16MG N = 33 Observed	DB-16MG N = 33 Change	DB-Active N = 70 Observed	DB-Active N = 70 Change	Overall N = 106 Observed	Overall N = 106 Change
	Week 20										
	n	31	31	29	29	27	27	56	56	87	87
	Mean (SD)	60.9 (16.61)	-27.8 (19.82)	60.4 (16.67)	-24.4 (17.62)	64.1 (15.23)	-25.1 (18.08)	62.2 (15.96)	-24.8 (17.68)	61.7 (16.11)	-25.9 (18.41)
	Median	58.0	-31.0	59.0	-20.0	62.0	-23.0	60.5	-21.5	60.0	-24.0
	Min, Max	30, 105	-75, 28	34, 107	-64, 6	31, 97	-57, 13	31, 107	-64, 13	30, 107	-75, 28
	Week 24										
	n	30	30	29	29	25	25	54	54	84	84
	Mean (SD)	61.1 (17.71)	-27.5 (19.91)	61.7 (16.57)	-23.1 (17.37)	62.5 (15.58)	-27.2 (20.70)	62.1 (15.98)	-25.0 (18.91)	61.7 (16.52)	-25.9 (19.19)
	Median	56.0	-27.5	59.0	-21.0	62.0	-25.0	60.0	-24.5	59.5	-25.5
	Min, Max	30, 104	-75, 16	35, 109	-62, 9	31, 84	-60, 19	31, 109	-62, 19	30, 109	-75, 19
	Week 28										
	n	28	28	28	28	25	25	53	53	81	81
	Mean (SD)	58.7 (17.97)	-30.0 (19.75)	60.3 (15.83)	-23.8 (16.03)	62.0 (14.66)	-27.7 (21.57)	61.1 (15.17)	-25.7 (18.76)	60.3 (16.12)	-27.2 (19.10)
	Median	57.0	-33.0	60.5	-20.5	63.0	-25.0	61.0	-24.0	60.0	-27.0
	Min, Max	30, 103	-75, 22	35, 108	-67, 6	32, 87	-64, 23	32, 108	-67, 23	30, 108	-75, 23
	Week 36										
	n	26	26	26	26	21	21	47	47	73	73
	Mean (SD)	55.6 (16.01)	-32.0 (19.46)	59.7 (18.35)	-24.7 (17.39)	61.9 (15.14)	-28.8 (21.47)	60.6 (16.85)	-26.6 (19.21)	58.8 (16.62)	-28.5 (19.35)
	Median	56.0	-37.0	58.0	-22.5	62.0	-26.0	62.0	-23.0	59.0	-27.0
	Min, Max	30, 93	-75, 3	34, 109	-68, 9	30, 90	-60, 19	30, 109	-68, 19	30, 109	-75, 19

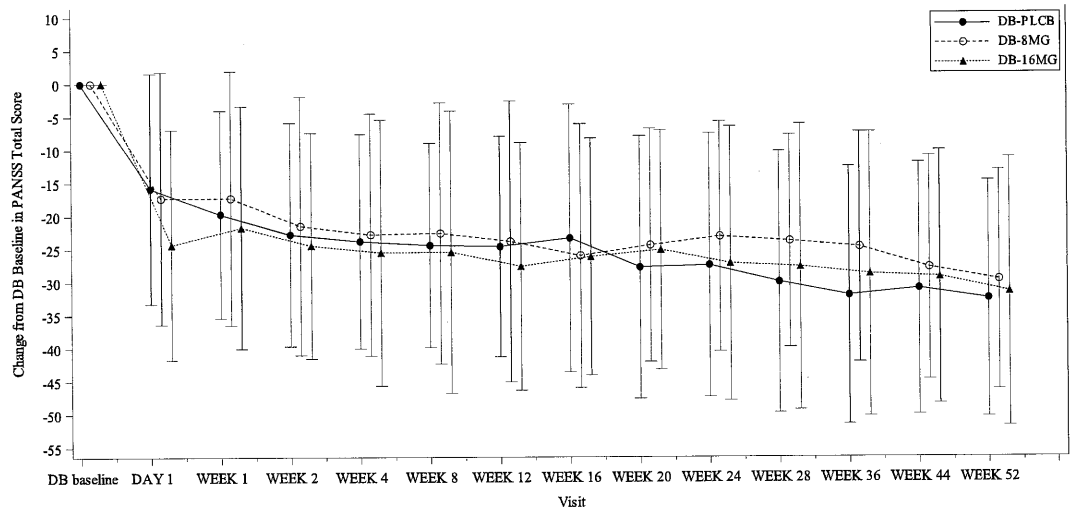
Parameter	Visit	DB-PLCB N = 36 Observed	DB-PLCB N = 36 Change	DB-8MG N = 37 Observed	DB-8MG N = 37 Change	DB-16MG N = 33 Observed	DB-16MG N = 33 Change	DB-Active N = 70 Observed	DB-Active N = 70 Change	Overall N = 106 Observed	Overall N = 106 Change
	Week 44										
	n	22	22	25	25	19	19	44	44	66	66
	Mean (SD)	57.5 (15.65)	-31.0 (19.03)	56.6 (16.44)	-27.8 (16.90)	60.2 (13.57)	-29.3 (19.14)	58.1 (15.20)	-28.5 (17.70)	57.9 (15.23)	-29.3 (18.05)
	Median	57.5	-28.5	57.0	-27.0	61.0	-30.0	59.5	-27.5	58.5	-27.5
	Min, Max	30, 92	-75, 0	33, 108	-69, 9	30, 81	-55, 17	30, 108	-69, 17	30, 108	-75, 17
	Week 52										
	n	22	22	23	23	18	18	41	41	63	63
	Mean (SD)	56.0 (14.01)	-32.5 (17.82)	54.3 (16.51)	-29.7 (16.55)	58.6 (15.73)	-31.5 (20.29)	56.2 (16.11)	-30.5 (18.07)	56.1 (15.29)	-31.2 (17.87)
	Median	60.0	-28.5	55.0	-30.0	58.0	-33.0	56.0	-30.0	58.0	-30.0
	Min, Max	30, 87	-75, -6	33, 108	-65, 9	30, 101	-57, 15	30, 108	-65, 15	30, 108	-75, 15
	LOCF endpoint										
	n	36	36	37	37	33	33	70	70	106	106
	Mean (SD)	63.3 (20.12)	-25.6 (21.71)	63.3 (20.07)	-22.3 (21.54)	61.5 (16.06)	-27.2 (19.04)	62.4 (18.18)	-24.6 (20.40)	62.7 (18.77)	-24.9 (20.76)
	Median	61.0	-22.5	60.0	-23.0	61.0	-25.0	60.0	-24.5	60.5	-24.0
	Min, Max	30, 116	-75, 37	33, 110	-66, 18	30, 109	-57, 15	30, 110	-66, 18	30, 116	-75, 37

- DB baseline: Baseline of confirmatory study.
- At each visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

図 2.7.3.3-3　DB ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量の推移図（長期試験）

Safety Analysis Set





- Error bar: Standard Deviation
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

2.7.3.3.2.1.3　PANSS 合計スコアの Responder（20%、30%、40%、50%以上改善）の割合

(1) 検証試験

PANSS responder の割合を表 2.7.3.3-28 に示す。6 週時（LOCF）の PANSS 合計スコアが 20%以上改善した被験者の割合は、プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）で 53.2%、54.9%及び 65.4%であり、群間に大きな差はなかった。30%以上改善では 31.9%、41.2%及び 59.6%、40%以上改善では 19.1%、25.5%及び 48.1%、50%以上改善では 12.8%、21.6%及び 30.8%であった。16 mg/日群のプラセボ群に対するオッズ比（95%CI）は、30%

以上改善で 3.17 (1.39、7.26)、40%以上改善で 4.08 (1.63、10.22)、50%以上改善で 3.09 (1.09、8.78) で、プラセボ群より PANSS responder の割合が高かった。8 mg/日群のプラセボ群に対するオッズ比 (95%CI) は、30%以上改善で 1.52 (0.66、3.51)、40%以上改善で 1.55 (0.59、4.10)、50%以上改善で 1.97 (0.66、5.87) で、8 mg/日群でも PANSS responder の割合が高くなる傾向がみられた。

表 2.7.3.3-28　PANSS responder の割合（検証試験）

Full Analysis Set

Visit	Statistics	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52
Week 6 (LOCF)		n = 47	n = 51	n = 52
	>= 20% Improvement from Baseline, n (%)	25 (53.2%)	28 (54.9%)	34 (65.4%)
	Odds Ratio vs Placebo		1.10	1.68
	95% CI		(0.49, 2.45)	(0.75, 3.78)
	p-value		0.817	0.210
	>= 30% Improvement from Baseline, n (%)	15 (31.9%)	21 (41.2%)	31 (59.6%)
	Odds Ratio vs Placebo		1.52	3.17
	95% CI		(0.66, 3.51)	(1.39, 7.26)
	p-value		0.323	0.006
	>= 40% Improvement from Baseline, n (%)	9 (19.1%)	13 (25.5%)	25 (48.1%)
	Odds Ratio vs Placebo		1.55	4.08
	95% CI		(0.59, 4.10)	(1.63, 10.22)
	p-value		0.376	0.003
	>= 50% Improvement from Baseline, n (%)	6 (12.8%)	11 (21.6%)	16 (30.8%)
	Odds Ratio vs Placebo		1.97	3.09
	95% CI		(0.66, 5.87)	(1.09, 8.78)
	p-value		0.223	0.034

- Responders are defined as subjects with an improvement in PANSS total score from baseline value, where lower observed PANSS total scores indicate lower severity of schizophrenia. Responders are assessed at levels of improvement from baseline >= 20%, 30%, 40%, and 50%.
- Week 6 (LOCF) endpoint is the last post-baseline observation in the treatment phase up to 7 days after final date of the study drug, except for transition phase.
- Odds ratios and confidence intervals (CI) are based on a logistic regression model by visit, with effects of treatment group and baseline score.
- p-value is based on chi-square test of odds ratio.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg.

(2) 長期試験

DB ベースラインに対して改善を示した PANSS responder の割合を表 2.7.3.3-29 に示す。Overall で DB ベースラインに対して PANSS 合計スコアが 20%以上改善した被験者の割合は OP ベースライン及び最終評価時（LOCF）に 69.8%及び 75.5%、30%以上改善は 50.9%

及び70.8%、40%以上改善は36.8%及び57.5%、50%以上改善は27.4%及び44.3%であった。長期投与した場合でもDBベースラインからPANSS合計スコアが20%以上改善した被験者の割合は維持され、30%以上、40%以上及び 50%以上改善した被験者の割合は長期投与で増加した。

表 2.7.3.3-29　DB ベースラインに対して改善を示した PANSS responder の割合（長期試験）

Safety Analysis Set

Visit	Statistic	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Day 1	m	36	37	33	70	106
	>= 20% Improvement from DB baseline, n (%)	23 (63.9%)	23 (62.2%)	28 (84.8%)	51 (72.9%)	74 (69.8%)
	>= 30% Improvement from DB baseline, n (%)	14 (38.9%)	17 (45.9%)	23 (69.7%)	40 (57.1%)	54 (50.9%)
	>= 40% Improvement from DB baseline, n (%)	10 (27.8%)	13 (35.1%)	16 (48.5%)	29 (41.4%)	39 (36.8%)
	>= 50% Improvement from DB baseline, n (%)	8 (22.2%)	11 (29.7%)	10 (30.3%)	21 (30.0%)	29 (27.4%)
Week 1	m	36	37	32	69	105
	>= 20% Improvement from DB baseline, n (%)	28 (77.8%)	22 (59.5%)	22 (68.8%)	44 (63.8%)	72 (68.6%)
	>= 30% Improvement from DB baseline, n (%)	19 (52.8%)	19 (51.4%)	19 (59.4%)	38 (55.1%)	57 (54.3%)
	>= 40% Improvement from DB baseline, n (%)	11 (30.6%)	14 (37.8%)	12 (37.5%)	26 (37.7%)	37 (35.2%)
	>= 50% Improvement from DB baseline, n (%)	9 (25.0%)	9 (24.3%)	8 (25.0%)	17 (24.6%)	26 (24.8%)
Week 2	m	36	35	32	67	103
	>= 20% Improvement from DB baseline, n (%)	28 (77.8%)	24 (68.6%)	27 (84.4%)	51 (76.1%)	79 (76.7%)
	>= 30% Improvement from DB baseline, n (%)	24 (66.7%)	21 (60.0%)	21 (65.6%)	42 (62.7%)	66 (64.1%)
	>= 40% Improvement from DB baseline, n (%)	14 (38.9%)	16 (45.7%)	16 (50.0%)	32 (47.8%)	46 (44.7%)
	>= 50% Improvement from DB baseline, n (%)	12 (33.3%)	13 (37.1%)	11 (34.4%)	24 (35.8%)	36 (35.0%)
Week 4	m	36	35	31	66	102
	>= 20% Improvement from DB baseline, n (%)	30 (83.3%)	26 (74.3%)	25 (80.6%)	51 (77.3%)	81 (79.4%)
	>= 30% Improvement from DB baseline, n (%)	26 (72.2%)	23 (65.7%)	23 (74.2%)	46 (69.7%)	72 (70.6%)
	>= 40% Improvement from DB baseline, n (%)	16 (44.4%)	17 (48.6%)	17 (54.8%)	34 (51.5%)	50 (49.0%)
	>= 50% Improvement from DB baseline, n (%)	10 (27.8%)	14 (40.0%)	12 (38.7%)	26 (39.4%)	36 (35.3%)

Visit	Statistic	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Week 8	m	34	35	31	66	100
	>= 20% Improvement from DB baseline, n (%)	27 (79.4%)	26 (74.3%)	23 (74.2%)	49 (74.2%)	76 (76.0%)
	>= 30% Improvement from DB baseline, n (%)	25 (73.5%)	20 (57.1%)	22 (71.0%)	42 (63.6%)	67 (67.0%)
	>= 40% Improvement from DB baseline, n (%)	19 (55.9%)	17 (48.6%)	18 (58.1%)	35 (53.0%)	54 (54.0%)
	>= 50% Improvement from DB baseline, n (%)	12 (35.3%)	15 (42.9%)	11 (35.5%)	26 (39.4%)	38 (38.0%)
Week 12	m	33	32	30	62	95
	>= 20% Improvement from DB baseline, n (%)	26 (78.8%)	25 (78.1%)	26 (86.7%)	51 (82.3%)	77 (81.1%)
	>= 30% Improvement from DB baseline, n (%)	22 (66.7%)	19 (59.4%)	21 (70.0%)	40 (64.5%)	62 (65.3%)
	>= 40% Improvement from DB baseline, n (%)	17 (51.5%)	16 (50.0%)	16 (53.3%)	32 (51.6%)	49 (51.6%)
	>= 50% Improvement from DB baseline, n (%)	11 (33.3%)	13 (40.6%)	12 (40.0%)	25 (40.3%)	36 (37.9%)
Week 16	m	32	30	27	57	89
	>= 20% Improvement from DB baseline, n (%)	23 (71.9%)	23 (76.7%)	22 (81.5%)	45 (78.9%)	68 (76.4%)
	>= 30% Improvement from DB baseline, n (%)	23 (71.9%)	19 (63.3%)	20 (74.1%)	39 (68.4%)	62 (69.7%)
	>= 40% Improvement from DB baseline, n (%)	18 (56.3%)	16 (53.3%)	14 (51.9%)	30 (52.6%)	48 (53.9%)
	>= 50% Improvement from DB baseline, n (%)	14 (43.8%)	14 (46.7%)	11 (40.7%)	25 (43.9%)	39 (43.8%)
Week 20	m	31	29	27	56	87
	>= 20% Improvement from DB baseline, n (%)	26 (83.9%)	23 (79.3%)	21 (77.8%)	44 (78.6%)	70 (80.5%)
	>= 30% Improvement from DB baseline, n (%)	25 (80.6%)	19 (65.5%)	16 (59.3%)	35 (62.5%)	60 (69.0%)
	>= 40% Improvement from DB baseline, n (%)	18 (58.1%)	14 (48.3%)	13 (48.1%)	27 (48.2%)	45 (51.7%)
	>= 50% Improvement from DB baseline, n (%)	17 (54.8%)	12 (41.4%)	11 (40.7%)	23 (41.1%)	40 (46.0%)
Week 24	m	30	29	25	54	84
	>= 20% Improvement from DB baseline, n (%)	25 (83.3%)	21 (72.4%)	21 (84.0%)	42 (77.8%)	67 (79.8%)

Visit	Statistic	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
	>= 30% Improvement from DB baseline, n (%)	22 (73.3%)	18 (62.1%)	18 (72.0%)	36 (66.7%)	58 (69.0%)
	>= 40% Improvement from DB baseline, n (%)	18 (60.0%)	15 (51.7%)	12 (48.0%)	27 (50.0%)	45 (53.6%)
	>= 50% Improvement from DB baseline, n (%)	16 (53.3%)	11 (37.9%)	9 (36.0%)	20 (37.0%)	36 (42.9%)
Week 28	m	28	28	25	53	81
	>= 20% Improvement from DB baseline, n (%)	23 (82.1%)	23 (82.1%)	21 (84.0%)	44 (83.0%)	67 (82.7%)
	>= 30% Improvement from DB baseline, n (%)	22 (78.6%)	18 (64.3%)	19 (76.0%)	37 (69.8%)	59 (72.8%)
	>= 40% Improvement from DB baseline, n (%)	21 (75.0%)	15 (53.6%)	14 (56.0%)	29 (54.7%)	50 (61.7%)
	>= 50% Improvement from DB baseline, n (%)	16 (57.1%)	10 (35.7%)	10 (40.0%)	20 (37.7%)	36 (44.4%)
Week 36	m	26	26	21	47	73
	>= 20% Improvement from DB baseline, n (%)	21 (80.8%)	20 (76.9%)	18 (85.7%)	38 (80.9%)	59 (80.8%)
	>= 30% Improvement from DB baseline, n (%)	21 (80.8%)	17 (65.4%)	15 (71.4%)	32 (68.1%)	53 (72.6%)
	>= 40% Improvement from DB baseline, n (%)	18 (69.2%)	15 (57.7%)	12 (57.1%)	27 (57.4%)	45 (61.6%)
	>= 50% Improvement from DB baseline, n (%)	15 (57.7%)	11 (42.3%)	10 (47.6%)	21 (44.7%)	36 (49.3%)
Week 44	m	22	25	19	44	66
	>= 20% Improvement from DB baseline, n (%)	18 (81.8%)	21 (84.0%)	17 (89.5%)	38 (86.4%)	56 (84.8%)
	>= 30% Improvement from DB baseline, n (%)	17 (77.3%)	20 (80.0%)	15 (78.9%)	35 (79.5%)	52 (78.8%)
	>= 40% Improvement from DB baseline, n (%)	15 (68.2%)	17 (68.0%)	12 (63.2%)	29 (65.9%)	44 (66.7%)
	>= 50% Improvement from DB baseline, n (%)	13 (59.1%)	12 (48.0%)	8 (42.1%)	20 (45.5%)	33 (50.0%)
Week 52	m	22	23	18	41	63
	>= 20% Improvement from DB baseline, n (%)	20 (90.9%)	20 (87.0%)	15 (83.3%)	35 (85.4%)	55 (87.3%)
	>= 30% Improvement from DB baseline, n (%)	20 (90.9%)	20 (87.0%)	15 (83.3%)	35 (85.4%)	55 (87.3%)
	>= 40% Improvement from DB baseline, n (%)	15 (68.2%)	18 (78.3%)	13 (72.2%)	31 (75.6%)	46 (73.0%)

Visit	Statistic	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
	>= 50% Improvement from DB baseline, n (%)	11 (50.0%)	15 (65.2%)	10 (55.6%)	25 (61.0%)	36 (57.1%)
LOCF endpoint	m	36	37	33	70	106
	>= 20% Improvement from DB baseline, n (%)	28 (77.8%)	25 (67.6%)	27 (81.8%)	52 (74.3%)	80 (75.5%)
	>= 30% Improvement from DB baseline, n (%)	26 (72.2%)	23 (62.2%)	26 (78.8%)	49 (70.0%)	75 (70.8%)
	>= 40% Improvement from DB baseline, n (%)	20 (55.6%)	21 (56.8%)	20 (60.6%)	41 (58.6%)	61 (57.5%)
	>= 50% Improvement from DB baseline, n (%)	14 (38.9%)	18 (48.6%)	15 (45.5%)	33 (47.1%)	47 (44.3%)

- m is the total number of subjects who did not discontinued before the corresponding visit, and is used as the denominator to calculate percentages.
- DB baseline: Baseline of confirmatory study.
- Responders are defined as subjects with an improvement in PANSS total score from baseline value, where lower observed PANSS total scores indicate lower severity of schizophrenia. Responders are assessed at levels of improvement from baseline >= 20%, 30%, 40%, and 50%.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

2.7.3.3.2.2　CGI-S スコア変化量

(1) 検証試験

MMRM での解析による CGI-S スコア変化量を表 2.7.3.3-30 に、CGI-S スコアのクロス集計を 2.7.3.6 付録表 2.7.3.6-3 に示す。

CGI-S スコアのベースライン［Mean（SD）］は、プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）で 3.98（0.642）、3.94（0.785）及び 3.98（0.542）、最終評価時の変化量［LS Mean（95% CI）］は−0.45（−0.775、−0.128）、−0.83（−1.149、−0.502）及び−0.84（−1.158、−0.522）で、プラセボ群との差［LS Mean（95% CI）］は 8 mg/日群で−0.37（−0.832、0.083）、16 mg/日群で−0.39（−0.843、0.065）であった（8 mg/日群 p=0.108、16 mg/日群 p=0.092、MMRM）。

表 2.7.3.3-30　CGI-S スコア変化量（検証試験、MMRM）

Full Analysis Set

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52
	Number of subjects analyzed	47	51	52
Baseline	Mean (SD)	3.98 (0.642)	3.94 (0.785)	3.98 (0.542)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.23 (0.081)	-0.32 (0.078)	-0.07 (0.077)
	95% CI	(-0.393, -0.072)	(-0.476, -0.168)	(-0.227, 0.078)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.09 (0.112)	0.16 (0.112)
	95% CI		(-0.312, 0.133)	(-0.063, 0.379)
	p-value		0.427	0.161
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.46 (0.117)	-0.50 (0.115)	-0.29 (0.112)
	95% CI	(-0.689, -0.227)	(-0.730, -0.275)	(-0.515, -0.072)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.04 (0.164)	0.16 (0.162)
	95% CI		(-0.369, 0.280)	(-0.156, 0.484)
	p-value		0.787	0.312
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.52 (0.144)	-0.66 (0.142)	-0.61 (0.139)
	95% CI	(-0.801, -0.231)	(-0.942, -0.379)	(-0.885, -0.336)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.14 (0.202)	-0.09 (0.200)

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52
	95% CI		(-0.545, 0.256)	(-0.490, 0.301)
	p-value		0.477	0.638
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.45 (0.163)	-0.83 (0.163)	-0.84 (0.160)
	95% CI	(-0.775, -0.128)	(-1.149, -0.502)	(-1.158, -0.522)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-0.37 (0.231)	-0.39 (0.229)
	95% CI		(-0.832, 0.083)	(-0.843, 0.065)
	p-value		0.108	0.092

- Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI), and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg.

(2) 長期試験

OP ベースラインからの CGI-S スコア変化量を表 2.7.3.3-31 に、CGI-S スコアのクロス集計を 2.7.3.6 付録表 2.7.3.6-4 に示す。

Overall で OP ベースラインの CGI-S スコア［Mean（SD)］は 3.09（0.822）で、最終評価時（LOCF）の変化量は−0.24（1.010）であり、OP ベースラインの CGI-S スコアが維持された。

表 2.7.3.3-31　OP ベースラインからの CGI-S スコア変化量（長期試験）

Safety Analysis Set

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 36		DB-8MG N = 37		DB-16MG N = 33		DB-Active N = 70		Overall N = 106	
		Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
CGI-Severity of Illness	OP baseline										
	n	36		37		32		69		105	
	Mean (SD)	3.28 (0.944)		3.00 (0.816)		2.97 (0.647)		2.99 (0.737)		3.09 (0.822)	
	Median	3.00		3.00		3.00		3.00		3.00	
	Min, Max	1, 5		2, 5		2, 4		2, 5		1, 5	
	Week 1										
	n	36	36	37	37	31	31	68	68	104	104
	Mean (SD)	3.03 (0.971)	-0.25 (0.554)	3.14 (0.976)	0.14 (0.419)	3.03 (0.836)	0.06 (0.574)	3.09 (0.910)	0.10 (0.493)	3.07 (0.927)	-0.02 (0.539)
	Median	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00
	Min, Max	1, 5	-2, 1	2, 6	-1, 1	2, 5	-1, 2	2, 6	-1, 2	1, 6	-2, 2
	Week 2										
	n	36	36	35	35	31	31	66	66	102	102
	Mean (SD)	2.97 (0.971)	-0.31 (0.577)	2.91 (0.781)	-0.03 (0.453)	2.90 (0.790)	-0.06 (0.512)	2.91 (0.779)	-0.05 (0.478)	2.93 (0.847)	-0.14 (0.527)
	Median	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00
	Min, Max	1, 5	-2, 0	2, 5	-1, 1	2, 5	-1, 1	2, 5	-1, 1	1, 5	-2, 1
	Week 4										
	n	36	36	35	35	31	31	66	66	102	102
	Mean (SD)	2.81 (0.920)	-0.47 (0.654)	2.74 (0.657)	-0.20 (0.473)	2.87 (0.670)	-0.10 (0.473)	2.80 (0.661)	-0.15 (0.472)	2.80 (0.758)	-0.26 (0.562)
	Median	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 36 Observed	DB-PLCB N = 36 Change	DB-8MG N = 37 Observed	DB-8MG N = 37 Change	DB-16MG N = 33 Observed	DB-16MG N = 33 Change	DB-Active N = 70 Observed	DB-Active N = 70 Change	Overall N = 106 Observed	Overall N = 106 Change
	Min, Max	1, 5	-2, 0	2, 4	-1, 1	2, 4	-1, 1	2, 4	-1, 1	1, 5	-2, 1
	Week 8										
	n	34	34	35	35	31	31	66	66	100	100
	Mean (SD)	2.91 (0.866)	-0.35 (0.812)	2.80 (0.632)	-0.14 (0.601)	2.90 (0.746)	-0.06 (0.574)	2.85 (0.685)	-0.11 (0.585)	2.87 (0.747)	-0.19 (0.677)
	Median	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00
	Min, Max	1, 5	-2, 1	2, 4	-2, 1	2, 5	-1, 1	2, 5	-2, 1	1, 5	-2, 1
	Week 12										
	n	33	33	32	32	30	30	62	62	95	95
	Mean (SD)	2.88 (0.960)	-0.36 (0.783)	2.75 (0.718)	-0.16 (0.808)	2.73 (0.640)	-0.20 (0.664)	2.74 (0.676)	-0.18 (0.736)	2.79 (0.784)	-0.24 (0.754)
	Median	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00
	Min, Max	1, 5	-2, 1	2, 4	-2, 2	1, 4	-1, 1	1, 4	-2, 2	1, 5	-2, 2
	Week 16										
	n	32	32	30	30	27	27	57	57	89	89
	Mean (SD)	2.78 (1.128)	-0.44 (0.982)	2.63 (0.615)	-0.27 (0.868)	2.85 (0.818)	-0.19 (0.557)	2.74 (0.720)	-0.23 (0.732)	2.75 (0.883)	-0.30 (0.831)
	Median	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00
	Min, Max	1, 6	-2, 2	2, 4	-3, 1	1, 5	-1, 1	1, 5	-3, 1	1, 6	-3, 2
	Week 20										
	n	31	31	29	29	27	27	56	56	87	87
	Mean (SD)	2.71 (0.864)	-0.48 (0.851)	2.66 (0.670)	-0.28 (0.922)	2.85 (0.864)	-0.19 (0.681)	2.75 (0.769)	-0.23 (0.809)	2.74 (0.799)	-0.32 (0.828)
	Median	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00
	Min, Max	1, 5	-2, 2	2, 4	-3, 1	1, 5	-1, 2	1, 5	-3, 2	1, 5	-3, 2

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 36		DB-8MG N = 37		DB-16MG N = 33		DB-Active N = 70		Overall N = 106	
		Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
	Week 24										
	n	30	30	29	29	25	25	54	54	84	84
	Mean (SD)	2.77 (1.006)	-0.37 (0.964)	2.66 (0.614)	-0.28 (0.960)	2.76 (0.879)	-0.32 (0.557)	2.70 (0.743)	-0.30 (0.792)	2.73 (0.841)	-0.32 (0.853)
	Median	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00
	Min, Max	1, 6	-2, 2	2, 4	-3, 1	1, 5	-1, 1	1, 5	-3, 1	1, 6	-3, 2
	Week 28										
	n	28	28	28	28	25	25	53	53	81	81
	Mean (SD)	2.71 (0.937)	-0.36 (0.989)	2.64 (0.780)	-0.32 (1.124)	2.88 (0.781)	-0.20 (0.500)	2.75 (0.782)	-0.26 (0.880)	2.74 (0.833)	-0.30 (0.914)
	Median	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00
	Min, Max	1, 5	-2, 2	1, 4	-3, 2	1, 5	-1, 1	1, 5	-3, 2	1, 5	-3, 2
	Week 36										
	n	26	26	26	26	21	21	47	47	73	73
	Mean (SD)	2.54 (0.859)	-0.54 (0.859)	2.65 (0.689)	-0.31 (0.788)	2.86 (0.910)	-0.24 (0.625)	2.74 (0.793)	-0.28 (0.713)	2.67 (0.817)	-0.37 (0.773)
	Median	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00
	Min, Max	1, 4	-2, 1	2, 4	-2, 1	1, 5	-1, 1	1, 5	-2, 1	1, 5	-2, 1
	Week 44										
	n	22	22	25	25	19	19	44	44	66	66
	Mean (SD)	2.64 (0.790)	-0.45 (0.963)	2.56 (0.712)	-0.40 (0.764)	2.89 (0.875)	-0.21 (0.631)	2.70 (0.795)	-0.32 (0.708)	2.68 (0.788)	-0.36 (0.797)
	Median	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00
	Min, Max	1, 4	-2, 2	1, 4	-2, 1	1, 4	-1, 1	1, 4	-2, 1	1, 4	-2, 2

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 36 Observed	DB-PLCB N = 36 Change	DB-8MG N = 37 Observed	DB-8MG N = 37 Change	DB-16MG N = 33 Observed	DB-16MG N = 33 Change	DB-Active N = 70 Observed	DB-Active N = 70 Change	Overall N = 106 Observed	Overall N = 106 Change
	Week 52										
	n	22	22	23	23	18	18	41	41	63	63
	Mean (SD)	2.45 (0.739)	-0.64 (1.049)	2.39 (0.583)	-0.52 (0.730)	2.89 (0.963)	-0.22 (0.808)	2.61 (0.802)	-0.39 (0.771)	2.56 (0.778)	-0.48 (0.877)
	Median	2.50	-0.50	2.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00
	Min, Max	1, 4	-3, 2	1, 3	-2, 0	1, 5	-1, 2	1, 5	-2, 2	1, 5	-3, 2
	LOCF endpoint										
	n	36	36	37	37	31	31	68	68	104	104
	Mean (SD)	2.89 (1.304)	-0.39 (1.178)	2.73 (0.990)	-0.27 (0.962)	2.94 (0.929)	-0.03 (0.836)	2.82 (0.961)	-0.16 (0.908)	2.85 (1.086)	-0.24 (1.010)
	Median	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00
	Min, Max	1, 6	-3, 2	1, 6	-3, 2	1, 5	-1, 2	1, 6	-3, 2	1, 6	-3, 2

- OP baseline: Day 1 of extension study.
- At each visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

2.7.3.3.2.3　CGI-I 改善率

検証試験及び長期試験のいずれでも CGI-I スコアを検証試験の治療期開始時と比べて評価し、1（Very much improved）又は 2（Much improved）になった被験者の割合を CGI-I 改善率とした。

(1) 検証試験

CGI-I 改善率を表 2.7.3.3-32 に示す。6 週時（LOCF）の CGI-I 改善率は、プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群で 17.4%、35.3%及び 42.3%であり、16 mg/日群ではプラセボ群より高く、8 mg/日群でも高い傾向がみられた。

表 2.7.3.3-32　CGI-I 改善率（検証試験）

Full Analysis Set

Visit	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103
CGI-I improvement				
Week 1	n = 46	n = 51	n = 52	n = 103
Yes	4 (8.7%)	5 (9.8%)	3 (5.8%)	8 (7.8%)
No	42 (91.3%)	46 (90.2%)	49 (94.2%)	95 (92.2%)
p-value		> 0.999	0.703	> 0.999
Week 2	n = 45	n = 47	n = 50	n = 97
Yes	8 (17.8%)	9 (19.1%)	6 (12.0%)	15 (15.5%)
No	37 (82.2%)	38 (80.9%)	44 (88.0%)	82 (84.5%)
p-value		> 0.999	0.564	0.808
Week 4	n = 43	n = 45	n = 47	n = 92
Yes	8 (18.6%)	16 (35.6%)	16 (34.0%)	32 (34.8%)
No	35 (81.4%)	29 (64.4%)	31 (66.0%)	60 (65.2%)
p-value		0.095	0.152	0.069
Week 6	n = 40	n = 39	n = 39	n = 78
Yes	8 (20.0%)	16 (41.0%)	19 (48.7%)	35 (44.9%)
No	32 (80.0%)	23 (59.0%)	20 (51.3%)	43 (55.1%)
p-value		0.053	0.009	0.009
Week 6 (LOCF)	n = 46	n = 51	n = 52	n = 103
Yes	8 (17.4%)	18 (35.3%)	22 (42.3%)	40 (38.8%)
No	38 (82.6%)	33 (64.7%)	30 (57.7%)	63 (61.2%)
p-value		0.066	0.009	0.013

Visit	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103

- Week 6 (LOCF) endpoint is the last post-baseline observation in the treatment phase up to 7 days after final date of the study drug, except for transition phase.
- CGI-I improvement is defined as score of "very much improved" or "much improved" (CGI-I score of 1 or 2).
- Yes: score is 2 (much improved) or less; No: score is 3 (minimally improved) or more.
- p-value: CGI-I improvement of DSP-5423 group is compared with Placebo group by Fisher exact test.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg; Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg.

(2) 長期試験

CGI-I 改善率を表 2.7.3.3-33 に示す。Overall で CGI-I の改善率は、長期試験の Day 1 に 30.5%、最終評価時（LOCF）に 43.3%であり、長期投与でも改善率が維持された。

表 2.7.3.3-33　CGI-I 改善率（長期試験）

Safety Analysis Set

Visit	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
CGI-I improvement					
Day 1	n = 36	n = 37	n = 32	n = 69	n = 105
Yes	7 (19.4%)	13 (35.1%)	12 (37.5%)	25 (36.2%)	32 (30.5%)
No	29 (80.6%)	24 (64.9%)	20 (62.5%)	44 (63.8%)	73 (69.5%)
Week 1	n = 36	n = 37	n = 31	n = 68	n = 104
Yes	10 (27.8%)	12 (32.4%)	11 (35.5%)	23 (33.8%)	33 (31.7%)
No	26 (72.2%)	25 (67.6%)	20 (64.5%)	45 (66.2%)	71 (68.3%)
Week 2	n = 36	n = 35	n = 31	n = 66	n = 102
Yes	12 (33.3%)	15 (42.9%)	12 (38.7%)	27 (40.9%)	39 (38.2%)
No	24 (66.7%)	20 (57.1%)	19 (61.3%)	39 (59.1%)	63 (61.8%)
Week 4	n = 36	n = 35	n = 31	n = 66	n = 102
Yes	17 (47.2%)	16 (45.7%)	12 (38.7%)	28 (42.4%)	45 (44.1%)
No	19 (52.8%)	19 (54.3%)	19 (61.3%)	38 (57.6%)	57 (55.9%)
Week 8	n = 34	n = 35	n = 31	n = 66	n = 100
Yes	15 (44.1%)	15 (42.9%)	12 (38.7%)	27 (40.9%)	42 (42.0%)
No	19 (55.9%)	20 (57.1%)	19 (61.3%)	39 (59.1%)	58 (58.0%)
Week 12	n = 33	n = 32	n = 30	n = 62	n = 95
Yes	15 (45.5%)	15 (46.9%)	15 (50.0%)	30 (48.4%)	45 (47.4%)
No	18 (54.5%)	17 (53.1%)	15 (50.0%)	32 (51.6%)	50 (52.6%)
Week 16	n = 32	n = 30	n = 27	n = 57	n = 89
Yes	17 (53.1%)	16 (53.3%)	10 (37.0%)	26 (45.6%)	43 (48.3%)

Visit	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
No	15 (46.9%)	14 (46.7%)	17 (63.0%)	31 (54.4%)	46 (51.7%)
Week 20	n = 31	n = 29	n = 27	n = 56	n = 87
Yes	15 (48.4%)	16 (55.2%)	10 (37.0%)	26 (46.4%)	41 (47.1%)
No	16 (51.6%)	13 (44.8%)	17 (63.0%)	30 (53.6%)	46 (52.9%)
Week 24	n = 30	n = 29	n = 25	n = 54	n = 84
Yes	16 (53.3%)	15 (51.7%)	11 (44.0%)	26 (48.1%)	42 (50.0%)
No	14 (46.7%)	14 (48.3%)	14 (56.0%)	28 (51.9%)	42 (50.0%)
Week 28	n = 28	n = 28	n = 25	n = 53	n = 81
Yes	16 (57.1%)	15 (53.6%)	9 (36.0%)	24 (45.3%)	40 (49.4%)
No	12 (42.9%)	13 (46.4%)	16 (64.0%)	29 (54.7%)	41 (50.6%)
Week 36	n = 26	n = 26	n = 21	n = 47	n = 73
Yes	15 (57.7%)	12 (46.2%)	7 (33.3%)	19 (40.4%)	34 (46.6%)
No	11 (42.3%)	14 (53.8%)	14 (66.7%)	28 (59.6%)	39 (53.4%)
Week 44	n = 22	n = 25	n = 19	n = 44	n = 66
Yes	12 (54.5%)	14 (56.0%)	6 (31.6%)	20 (45.5%)	32 (48.5%)
No	10 (45.5%)	11 (44.0%)	13 (68.4%)	24 (54.5%)	34 (51.5%)
Week 52	n = 22	n = 23	n = 18	n = 41	n = 63
Yes	14 (63.6%)	15 (65.2%)	6 (33.3%)	21 (51.2%)	35 (55.6%)
No	8 (36.4%)	8 (34.8%)	12 (66.7%)	20 (48.8%)	28 (44.4%)
LOCF endpoint	n = 36	n = 37	n = 31	n = 68	n = 104
Yes	18 (50.0%)	18 (48.6%)	9 (29.0%)	27 (39.7%)	45 (43.3%)
No	18 (50.0%)	19 (51.4%)	22 (71.0%)	41 (60.3%)	59 (56.7%)

- CGI-I improvement is defined as score of "very much improved" or "much improved" (CGI-I score of 1 or 2).
- Yes: score is 2 (much improved) or less; No: score is 3 (minimally improved) or more.
- n is the total number of subjects with the corresponding visit values available, and is used as the denominator to calculate percentages.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

2.7.3.3.2.4　PANSS サブスケール別合計スコア変化量

(1) 検証試験

PANSS サブスケール別合計スコア変化量を表 2.7.3.3-34 に示す。PANSS サブスケール別合計スコア［Mean（SD)］のうち、陽性症状サブスケールのベースラインはプラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）で 19.9（3.14)、20.4（4.69）及び 20.1（3.23)、6 週

時（LOCF）の変化量は−2.1（5.83）、−3.6（6.23）及び−4.6（5.27）であった。陰性症状サブスケールのベースラインは 23.3（4.51）、21.9（4.75）及び 22.6（5.62）、6 週時（LOCF）の変化量は−2.7（5.39）、−3.4（4.51）及び−4.6（4.70）であった。総合精神病理サブスケールのベースラインは 46.6（6.02）、44.3（7.45）及び 45.9（7.91）、6 週時（LOCF）の変化量は−5.6（12.45）、−6.8（8.60）及び−8.9（10.19）であった。いずれのサブスケールでも 6 週時（LOCF）のスコアは 8 mg/日群及び 16 mg/日群でベースラインより低下した。

表 2.7.3.3-34　PANSS サブスケール別合計スコア変化量（検証試験）

Full Analysis Set

Parameter	Visit	PLCB N = 47 Observed	PLCB N = 47 Change	8 MG N = 51 Observed	8 MG N = 51 Change	16 MG N = 52 Observed	16 MG N = 52 Change	Active N = 103 Observed	Active N = 103 Change
PANSS subscale									
Positive	Baseline								
	n	47		51		52		103	
	Mean (SD)	19.9 (3.14)		20.4 (4.69)		20.1 (3.23)		20.2 (4.01)	
	Median	20.0		20.0		20.0		20.0	
	Min, Max	11, 25		11, 33		14, 28		11, 33	
	Week 6 (LOCF)								
	n	47	47	51	51	52	52	103	103
	Mean (SD)	17.9 (5.37)	-2.1 (5.83)	16.8 (5.79)	-3.6 (6.23)	15.5 (4.68)	-4.6 (5.27)	16.1 (5.27)	-4.1 (5.76)
	Median	17.0	-3.0	17.0	-3.0	15.0	-5.0	16.0	-4.0
	Min, Max	7, 39	-18, 23	7, 30	-24, 16	8, 31	-15, 9	7, 31	-24, 16
Negative	Baseline								
	n	47		51		52		103	
	Mean (SD)	23.3 (4.51)		21.9 (4.75)		22.6 (5.62)		22.3 (5.19)	
	Median	24.0		21.0		22.0		21.0	
	Min, Max	14, 33		14, 32		13, 37		13, 37	
	Week 6 (LOCF)								
	n	47	47	51	51	52	52	103	103
	Mean (SD)	20.6 (6.81)	-2.7 (5.39)	18.5 (4.97)	-3.4 (4.51)	18.0 (6.24)	-4.6 (4.70)	18.3 (5.63)	-4.0 (4.63)

Parameter	Visit	PLCB N = 47 Observed	PLCB N = 47 Change	8 MG N = 51 Observed	8 MG N = 51 Change	16 MG N = 52 Observed	16 MG N = 52 Change	Active N = 103 Observed	Active N = 103 Change
	Median	19.0	-2.0	17.0	-2.0	16.5	-4.5	17.0	-3.0
	Min, Max	7, 35	-18, 13	11, 33	-15, 4	8, 38	-17, 5	8, 38	-17, 5
General Psychopathology	Baseline								
	n	47		51		52		103	
	Mean (SD)	46.6 (6.02)		44.3 (7.45)		45.9 (7.91)		45.1 (7.69)	
	Median	45.0		44.0		46.0		44.0	
	Min, Max	33, 62		31, 64		29, 64		29, 64	
	Week 6 (LOCF)								
	n	47	47	51	51	52	52	103	103
	Mean (SD)	41.0 (12.01)	-5.6 (12.45)	37.4 (9.64)	-6.8 (8.60)	37.0 (9.50)	-8.9 (10.19)	37.2 (9.53)	-7.9 (9.45)
	Median	40.0	-6.0	37.0	-7.0	34.5	-9.5	35.0	-8.0
	Min, Max	16, 86	-39, 45	21, 62	-30, 16	24, 66	-29, 16	21, 66	-30, 16

- Week 6 (LOCF) endpoint is the last post-baseline observation in the treatment phase up to 7 days after final date of the study drug, except for transition phase.
- At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg; Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg.

(2) 長期試験

OPベースラインからのPANSSサブスケール別合計スコア変化量を表 2.7.3.3-35 に示す。

Overall で、PANSS サブスケール別合計スコア［Mean（SD）］のうち陽性症状サブスケールの OP ベースラインは 15.3（4.59）で、最終評価時（LOCF）の変化量は−1.1（4.25）であった。陰性症状サブスケールの OP ベースラインは 17.5（4.96）で、最終評価時（LOCF）の変化量は−2.1（4.43）であった。総合精神病理サブスケールの OP ベースラインは 35.8（8.35）で、最終評価時（LOCF）の変化量は−2.8（8.98）であった。いずれのサブスケールでも OP ベースラインのスコアが維持された。

表 2.7.3.3-35　OP ベースラインからの PANSS サブスケール別合計スコア変化量（長期試験）

Safety Analysis Set

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 36		DB-8MG N = 37		DB-16MG N = 33		DB-Active N = 70		Overall N = 106	
		Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS subscale											
Positive	OP baseline										
	n	36		37		33		70		106	
	Mean (SD)	16.5 (4.06)		15.4 (5.41)		14.0 (3.84)		14.7 (4.75)		15.3 (4.59)	
	Median	16.0		15.0		15.0		15.0		15.0	
	Min, Max	7, 26		7, 26		7, 20		7, 26		7, 26	
	LOCF endpoint										
	n	36	36	37	37	32	32	69	69	105	105
	Mean (SD)	14.3 (5.05)	-2.2 (4.31)	14.8 (5.20)	-0.6 (4.46)	13.7 (4.15)	-0.5 (3.79)	14.3 (4.74)	-0.5 (4.13)	14.3 (4.83)	-1.1 (4.25)
	Median	13.5	-2.5	14.0	0.0	14.0	-0.5	14.0	0.0	14.0	-1.0
	Min, Max	7, 26	-11, 7	7, 28	-11, 11	7, 28	-8, 10	7, 28	-11, 11	7, 28	-11, 11
Negative	OP baseline										
	n	36		37		33		70		106	
	Mean (SD)	19.1 (5.67)		17.4 (4.66)		15.8 (3.95)		16.7 (4.38)		17.5 (4.96)	
	Median	17.0		16.0		16.0		16.0		16.0	
	Min, Max	7, 32		10, 27		7, 27		7, 27		7, 32	
	LOCF endpoint										
	n	36	36	37	37	32	32	69	69	105	105
	Mean (SD)	15.7 (5.66)	-3.4 (4.67)	15.5 (5.25)	-2.0 (3.98)	15.2 (4.20)	-0.8 (4.36)	15.3 (4.76)	-1.4 (4.17)	15.4 (5.06)	-2.1 (4.43)

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 36 Observed	Change	DB-8MG N = 37 Observed	Change	DB-16MG N = 33 Observed	Change	DB-Active N = 70 Observed	Change	Overall N = 106 Observed	Change
	Median	14.5	-3.0	14.0	-1.0	14.0	-1.0	14.0	-1.0	14.0	-2.0
	Min, Max	7, 32	-15, 7	7, 26	-12, 6	7, 27	-8, 13	7, 27	-12, 13	7, 32	-15, 13
General Psychopathology	OP baseline										
	n	36		37		33		70		106	
	Mean (SD)	37.5 (7.53)		35.5 (9.33)		34.5 (7.98)		35.0 (8.67)		35.8 (8.35)	
	Median	38.0		35.0		34.0		34.5		35.5	
	Min, Max	16, 51		20, 63		16, 49		16, 63		16, 63	
	LOCF endpoint										
	n	36	36	37	37	32	32	69	69	105	105
	Mean (SD)	33.4 (10.47)	-4.1 (9.51)	33.0 (10.55)	-2.4 (6.59)	33.0 (8.97)	-1.7 (10.70)	33.0 (9.78)	-2.1 (8.68)	33.1 (9.97)	-2.8 (8.98)
	Median	32.0	-3.5	32.0	-2.0	32.0	-2.5	32.0	-2.0	32.0	-2.0
	Min, Max	16, 63	-25, 24	17, 61	-20, 10	16, 60	-15, 44	16, 61	-20, 44	16, 63	-25, 44

- OP baseline: Day 1 of extension study.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

2.7.3.3.2.5　PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量

(1) 検証試験

PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量を表 2.7.3.3-36 に示す。プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）で、PANSS 5 因子モデル別合計スコア［Mean（SD)］のうち陰性症状のベースラインは 20.9（4.87)、19.3（4.46）及び 20.0（5.31)、6 週時（LOCF）の変化量は−2.6（4.63)、−3.5（4.44）及び−4.4（5.05）であった。興奮のベースラインは 10.3（2.29)、10.5（2.47）及び 10.2（2.35)、6 週時（LOCF）の変化量は−0.7（3.64)、−1.5（3.24）及び−1.6（3.04）であった。認知障害のベースラインは 13.7（2.91)、13.7（3.36）及び 14.2（3.07)、6 週時（LOCF）の変化量は−1.3（4.03)、−1.9（3.38）及び−2.7（2.61）であった。陽性症状のベースラインは 12.1（2.19)、11.9（2.89）及び 11.8（2.64)、6 週時（LOCF）の変化量は−1.7（3.76)、−2.3（3.67）及び−3.2（3.30）であった。不安/抑うつのベースラインは 14.7（2.78)、14.1（2.80）及び 14.3（3.37)、6 週時（LOCF）の変化量は−1.9（4.05)、−2.3（3.07）及び−2.8（4.14）であった。いずれの因子でも 6 週時（LOCF）のスコアが 8 mg/日群及び 16 mg/日群でベースラインより低下した。

表 2.7.3.3-36　PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量（検証試験）

Full Analysis Set

Parameter	Visit	PLCB N = 47 Observed	PLCB N = 47 Change	8 MG N = 51 Observed	8 MG N = 51 Change	16 MG N = 52 Observed	16 MG N = 52 Change	Active N = 103 Observed	Active N = 103 Change
PANSS Five factor									
Negative Symptoms Score	Baseline								
	n	47		51		52		103	
	Mean (SD)	20.9 (4.87)		19.3 (4.46)		20.0 (5.31)		19.6 (4.90)	
	Median	21.0		19.0		19.5		19.0	
	Min, Max	12, 30		12, 31		9, 31		9, 31	
	Week 6 (LOCF)								
	n	47	47	51	51	52	52	103	103
	Mean (SD)	18.3 (6.65)	-2.6 (4.63)	15.8 (3.96)	-3.5 (4.44)	15.6 (5.72)	-4.4 (5.05)	15.7 (4.91)	-4.0 (4.75)
	Median	16.0	-2.0	16.0	-3.0	14.0	-4.0	14.0	-3.0
	Min, Max	6, 30	-12, 11	9, 26	-18, 4	7, 35	-18, 6	7, 35	-18, 6
Excitement Score	Baseline								
	n	47		51		52		103	
	Mean (SD)	10.3 (2.29)		10.5 (2.47)		10.2 (2.35)		10.3 (2.40)	
	Median	10.0		10.0		10.0		10.0	
	Min, Max	6, 17		5, 15		4, 15		4, 15	
	Week 6 (LOCF)								
	n	47	47	51	51	52	52	103	103
	Mean (SD)	9.6 (3.38)	-0.7 (3.64)	9.0 (3.23)	-1.5 (3.24)	8.6 (2.72)	-1.6 (3.04)	8.8 (2.98)	-1.6 (3.13)

Parameter	Visit	PLCB N = 47 Observed	PLCB N = 47 Change	8 MG N = 51 Observed	8 MG N = 51 Change	16 MG N = 52 Observed	16 MG N = 52 Change	Active N = 103 Observed	Active N = 103 Change
	Median	9.0	-1.0	9.0	-1.0	8.0	-1.5	8.0	-1.0
	Min, Max	4, 23	-13, 13	4, 17	-10, 9	4, 16	-8, 6	4, 17	-10, 9
Cognitive Disorders Score	Baseline								
	n	47		51		52		103	
	Mean (SD)	13.7 (2.91)		13.7 (3.36)		14.2 (3.07)		13.9 (3.21)	
	Median	14.0		13.0		14.0		14.0	
	Min, Max	5, 20		7, 21		7, 23		7, 23	
	Week 6 (LOCF)								
	n	47	47	51	51	52	52	103	103
	Mean (SD)	12.4 (4.72)	-1.3 (4.03)	11.8 (4.63)	-1.9 (3.38)	11.5 (3.53)	-2.7 (2.61)	11.7 (4.10)	-2.3 (3.03)
	Median	12.0	-2.0	11.0	-2.0	11.0	-3.0	11.0	-2.0
	Min, Max	5, 27	-10, 15	5, 33	-9, 13	5, 22	-8, 3	5, 33	-9, 13
Positive Symptoms Score	Baseline								
	n	47		51		52		103	
	Mean (SD)	12.1 (2.19)		11.9 (2.89)		11.8 (2.64)		11.9 (2.75)	
	Median	12.0		12.0		12.0		12.0	
	Min, Max	7, 17		6, 21		7, 18		6, 21	
	Week 6 (LOCF)								
	n	47	47	51	51	52	52	103	103
	Mean (SD)	10.4 (3.02)	-1.7 (3.76)	9.6 (3.44)	-2.3 (3.67)	8.7 (2.16)	-3.2 (3.30)	9.1 (2.89)	-2.8 (3.50)
	Median	10.0	-1.0	10.0	-2.0	8.0	-3.0	9.0	-3.0

Parameter	Visit	PLCB N = 47 Observed	PLCB N = 47 Change	8 MG N = 51 Observed	8 MG N = 51 Change	16 MG N = 52 Observed	16 MG N = 52 Change	Active N = 103 Observed	Active N = 103 Change
	Min, Max	4, 21	-13, 12	4, 16	-17, 4	5, 16	-13, 4	4, 16	-17, 4
Anxiety/Depression Score	Baseline								
	n	47		51		52		103	
	Mean (SD)	14.7 (2.78)		14.1 (2.80)		14.3 (3.37)		14.2 (3.09)	
	Median	14.0		14.0		14.0		14.0	
	Min, Max	7, 21		8, 20		9, 23		8, 23	
	Week 6 (LOCF)								
	n	47	47	51	51	52	52	103	103
	Mean (SD)	12.7 (3.72)	-1.9 (4.05)	11.8 (2.96)	-2.3 (3.07)	11.5 (3.57)	-2.8 (4.14)	11.7 (3.27)	-2.5 (3.64)
	Median	12.0	-2.0	11.0	-2.0	11.0	-2.0	11.0	-2.0
	Min, Max	5, 27	-15, 13	7, 19	-12, 4	7, 24	-12, 8	7, 24	-12, 8

- Week 6 (LOCF) endpoint is the last post-baseline observation in the treatment phase up to 7 days after final date of the study drug, except for transition phase.
- At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg; Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg.

(2) **長期試験**

OP ベースラインからの PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量を表 2.7.3.3-37 に示す。

Overall で PANSS 5 因子モデル別合計スコア［Mean（SD）］の OP ベースライン及び最終評価時（LOCF）の変化量は、陰性症状で 15.3（4.72）及び−1.8（4.57）、興奮で 8.5（2.74）及び−0.6（2.72）、認知障害で 10.9（2.97）及び−0.9（2.48）、陽性症状で 9.0（2.75）及び−0.8（2.63）、不安/抑うつで 11.2（2.82）及び−0.9（3.25）であった。いずれの因子でも OP ベースラインのスコアが維持された。

表 2.7.3.3-37　OP ベースラインからの PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量（長期試験）

Safety Analysis Set

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 36 Observed	DB-PLCB N = 36 Change	DB-8MG N = 37 Observed	DB-8MG N = 37 Change	DB-16MG N = 33 Observed	DB-16MG N = 33 Change	DB-Active N = 70 Observed	DB-Active N = 70 Change	Overall N = 106 Observed	Overall N = 106 Change
PANSS Five factor											
Negative Symptoms Score	OP baseline										
	n	36		37		33		70		106	
	Mean (SD)	16.9 (5.56)		15.1 (4.01)		13.6 (3.87)		14.4 (3.99)		15.3 (4.72)	
	Median	15.0		14.0		13.0		13.0		14.0	
	Min, Max	6, 29		8, 23		6, 25		6, 25		6, 29	
	LOCF endpoint										
	n	36	36	37	37	32	32	69	69	105	105
	Mean (SD)	13.7 (4.96)	-3.3 (4.44)	13.5 (4.80)	-1.6 (4.12)	13.4 (3.99)	-0.3 (4.81)	13.4 (4.41)	-1.0 (4.47)	13.5 (4.58)	-1.8 (4.57)
	Median	12.0	-3.0	12.0	-2.0	12.5	-1.0	12.0	-1.0	12.0	-2.0
	Min, Max	6, 29	-15, 4	6, 26	-14, 8	6, 24	-8, 16	6, 26	-14, 16	6, 29	-15, 16
Excitement Score	OP baseline										
	n	36		37		33		70		106	
	Mean (SD)	8.8 (2.51)		8.7 (3.09)		7.9 (2.57)		8.3 (2.86)		8.5 (2.74)	
	Median	8.0		9.0		8.0		8.0		8.0	
	Min, Max	4, 15		4, 15		4, 14		4, 15		4, 15	
	LOCF endpoint										
	n	36	36	37	37	32	32	69	69	105	105

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 36 Observed	Change	DB-8MG N = 37 Observed	Change	DB-16MG N = 33 Observed	Change	DB-Active N = 70 Observed	Change	Overall N = 106 Observed	Change
	Mean (SD)	7.6 (2.82)	-1.1 (2.88)	8.4 (3.22)	-0.3 (2.56)	7.5 (2.75)	-0.4 (2.71)	8.0 (3.02)	-0.3 (2.61)	7.9 (2.94)	-0.6 (2.72)
	Median	8.0	-1.0	8.0	0.0	8.0	-1.0	8.0	0.0	8.0	-1.0
	Min, Max	4, 16	-7, 5	4, 18	-8, 5	4, 17	-5, 8	4, 18	-8, 8	4, 18	-8, 8
Cognitive Disorders Score	OP baseline										
	n	36		37		33		70		106	
	Mean (SD)	11.3 (2.99)		10.8 (3.27)		10.6 (2.61)		10.7 (2.96)		10.9 (2.97)	
	Median	11.0		11.0		11.0		11.0		11.0	
	Min, Max	5, 19		5, 19		5, 16		5, 19		5, 19	
	LOCF endpoint										
	n	36	36	37	37	32	32	69	69	105	105
	Mean (SD)	9.9 (3.68)	-1.4 (2.74)	10.1 (3.31)	-0.7 (2.10)	10.3 (3.21)	-0.4 (2.52)	10.1 (3.24)	-0.6 (2.30)	10.0 (3.38)	-0.9 (2.48)
	Median	10.0	-1.0	10.0	-1.0	10.0	-0.5	10.0	-1.0	10.0	-1.0
	Min, Max	5, 23	-8, 5	5, 19	-6, 3	5, 17	-4, 10	5, 19	-6, 10	5, 23	-8, 10
Positive Symptoms Score	OP baseline										
	n	36		37		33		70		106	
	Mean (SD)	9.9 (2.46)		8.9 (3.12)		8.2 (2.39)		8.6 (2.81)		9.0 (2.75)	
	Median	9.5		9.0		8.0		9.0		9.0	
	Min, Max	4, 16		4, 15		4, 12		4, 15		4, 16	
	LOCF endpoint										
	n	36	36	37	37	32	32	69	69	105	105

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 36 Observed	Change	DB-8MG N = 37 Observed	Change	DB-16MG N = 33 Observed	Change	DB-Active N = 70 Observed	Change	Overall N = 106 Observed	Change
	Mean (SD)	8.5 (3.04)	-1.4 (2.72)	8.2 (3.05)	-0.8 (2.57)	7.9 (2.33)	-0.3 (2.57)	8.1 (2.72)	-0.6 (2.56)	8.2 (2.83)	-0.8 (2.63)
	Median	8.0	-2.0	8.0	0.0	8.0	0.0	8.0	0.0	8.0	-1.0
	Min, Max	4, 14	-7, 4	4, 15	-6, 5	4, 14	-5, 7	4, 15	-6, 7	4, 15	-7, 7
Anxiety/Depression Score	OP baseline										
	n	36		37		33		70		106	
	Mean (SD)	11.7 (2.61)		11.2 (3.20)		10.5 (2.51)		10.9 (2.90)		11.2 (2.82)	
	Median	11.0		11.0		11.0		11.0		11.0	
	Min, Max	5, 18		6, 19		5, 16		5, 19		5, 19	
	LOCF endpoint										
	n	36	36	37	37	32	32	69	69	105	105
	Mean (SD)	10.4 (3.70)	-1.3 (3.41)	10.5 (3.47)	-0.7 (2.75)	9.9 (3.14)	-0.7 (3.63)	10.2 (3.31)	-0.7 (3.16)	10.3 (3.43)	-0.9 (3.25)
	Median	10.0	-1.5	10.0	-1.0	10.0	-1.0	10.0	-1.0	10.0	-1.0
	Min, Max	5, 20	-8, 9	5, 19	-8, 5	5, 19	-5, 14	5, 19	-8, 14	5, 20	-8, 14

- OP baseline: Day 1 of extension study.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

2.7.3.3.2.6　PANSS スコアの寛解率

PANSS スコアの寛解は、事前に定義した 8 項目のスコアがすべて 3 以下となった場合を寛解とした（2.7.3.1.4 項参照）。

(1) 検証試験

PANSS スコアの寛解率を表 2.7.3.3-38 に、シフトテーブルを表 2.7.3.3-39 に示す。PANSS スコアの寛解の定義に合致した被験者の割合は、プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）で、ベースライン時に 8.5%、15.7%及び 13.5%、6 週時（LOCF）に 44.7%、49.0%及び 61.5%で、いずれの群でもベースラインに比べて 6 週時（LOCF）に PANSS スコアの寛解の定義に合致した被験者の割合は高くなった。ベースライン時に PANSS スコアの寛解の定義に合致した 4 名（8.5%）、8 名（15.7%）及び 7 名（13.5%）の被験者のうち、6 週時（LOCF）にも合致したのは 3 名（6.4%）、5 名（9.8%）、5 名（9.6%）であった。ベースライン時に PANSS スコアが寛解の定義に合致していなかった 43 名（91.5%）、43 名（84.3%）、45 名（86.5%）のうち、6 週時（LOCF）に合致したのは 18 名（38.3%）、20 名（39.2%）、27 名（51.9%）であった。ベースライン時に PANSS スコアが寛解の定義に合致していなかった被験者が 6 週時（LOCF）に合致した被験者の割合は 16 mg/日群でプラセボ群に比べて高かった。

表 2.7.3.3-38　PANSS スコアの寛解率（検証試験）

Full Analysis Set

Visit	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103
Remission				
Baseline	n = 47	n = 51	n = 52	n = 103
Yes	4 (8.5%)	8 (15.7%)	7 (13.5%)	15 (14.6%)
No	43 (91.5%)	43 (84.3%)	45 (86.5%)	88 (85.4%)
p-value		0.361	0.531	0.429
Week 1	n = 47	n = 51	n = 52	n = 103
Yes	14 (29.8%)	14 (27.5%)	14 (26.9%)	28 (27.2%)
No	33 (70.2%)	37 (72.5%)	38 (73.1%)	75 (72.8%)
p-value		0.826	0.825	0.845
Week 2	n = 46	n = 47	n = 50	n = 97
Yes	18 (39.1%)	22 (46.8%)	20 (40.0%)	42 (43.3%)
No	28 (60.9%)	25 (53.2%)	30 (60.0%)	55 (56.7%)
p-value		0.532	> 0.999	0.718
Week 4	n = 44	n = 45	n = 47	n = 92
Yes	21 (47.7%)	24 (53.3%)	24 (51.1%)	48 (52.2%)
No	23 (52.3%)	21 (46.7%)	23 (48.9%)	44 (47.8%)

Visit	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103
p-value		0.674	0.835	0.715
Week 6	n = 41	n = 39	n = 39	n = 78
Yes	21 (51.2%)	24 (61.5%)	27 (69.2%)	51 (65.4%)
No	20 (48.8%)	15 (38.5%)	12 (30.8%)	27 (34.6%)
p-value		0.377	0.115	0.168
Week 6 (LOCF)	n = 47	n = 51	n = 52	n = 103
Yes	21 (44.7%)	25 (49.0%)	32 (61.5%)	57 (55.3%)
No	26 (55.3%)	26 (51.0%)	20 (38.5%)	46 (44.7%)
p-value		0.690	0.109	0.291

- Week 6 (LOCF) endpoint is the last post-baseline observation in the treatment phase up to 7 days after final date of the study drug, except for transition phase.
- Remission rate is defined as the proportion of patients with grade 3 (mild) or less in all the following items: delusions (P1), conceptual disorganization (P2), hallucinatory behavior (P3), blunted affect (N1), passive/apathetic social withdrawal (N4), lack of spontaneity and flow of conversation (N6), mannerisms and posturing (G5), and unusual thought content (G9).
- Yes: scores are 3 (mild) or less in all of eight items; No: score is 4 (moderate) or more in at least one of eight items.
- p-value: Remission rate of DSP-5423 group is compared with Placebo group by Fisher exact test.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg; Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.3-39　PANSS スコアの寛解率のシフトテーブル（検証試験）

Full Analysis Set

Visit	Baseline	Post	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103
Week 1	m		47	51	52	103
	Yes	Yes	2 (4.3%)	7 (13.7%)	7 (13.5%)	14 (13.6%)
		No	2 (4.3%)	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
	No	Yes	12 (25.5%)	7 (13.7%)	7 (13.5%)	14 (13.6%)
		No	31 (66.0%)	36 (70.6%)	38 (73.1%)	74 (71.8%)
	All	Yes	14 (29.8%)	14 (27.5%)	14 (26.9%)	28 (27.2%)
		No	33 (70.2%)	37 (72.5%)	38 (73.1%)	75 (72.8%)
Week 2	m		46	47	50	97
	Yes	Yes	4 (8.7%)	5 (10.6%)	7 (14.0%)	12 (12.4%)
		No	0	3 (6.4%)	0	3 (3.1%)
	No	Yes	14 (30.4%)	17 (36.2%)	13 (26.0%)	30 (30.9%)

Visit	Baseline	Post	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103
		No	28 (60.9%)	22 (46.8%)	30 (60.0%)	52 (53.6%)
	All	Yes	18 (39.1%)	22 (46.8%)	20 (40.0%)	42 (43.3%)
		No	28 (60.9%)	25 (53.2%)	30 (60.0%)	55 (56.7%)
Week 4	m		44	45	47	92
	Yes	Yes	4 (9.1%)	5 (11.1%)	3 (6.4%)	8 (8.7%)
		No	0	2 (4.4%)	3 (6.4%)	5 (5.4%)
	No	Yes	17 (38.6%)	19 (42.2%)	21 (44.7%)	40 (43.5%)
		No	23 (52.3%)	19 (42.2%)	20 (42.6%)	39 (42.4%)
	All	Yes	21 (47.7%)	24 (53.3%)	24 (51.1%)	48 (52.2%)
		No	23 (52.3%)	21 (46.7%)	23 (48.9%)	44 (47.8%)
Week 6	m		41	39	39	78
	Yes	Yes	3 (7.3%)	5 (12.8%)	3 (7.7%)	8 (10.3%)
		No	1 (2.4%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (2.6%)
	No	Yes	18 (43.9%)	19 (48.7%)	24 (61.5%)	43 (55.1%)
		No	19 (46.3%)	14 (35.9%)	11 (28.2%)	25 (32.1%)
	All	Yes	21 (51.2%)	24 (61.5%)	27 (69.2%)	51 (65.4%)
		No	20 (48.8%)	15 (38.5%)	12 (30.8%)	27 (34.6%)
Week 6 (LOCF)	m		47	51	52	103
	Yes	Yes	3 (6.4%)	5 (9.8%)	5 (9.6%)	10 (9.7%)
		No	1 (2.1%)	3 (5.9%)	2 (3.8%)	5 (4.9%)
	No	Yes	18 (38.3%)	20 (39.2%)	27 (51.9%)	47 (45.6%)
		No	25 (53.2%)	23 (45.1%)	18 (34.6%)	41 (39.8%)
	All	Yes	21 (44.7%)	25 (49.0%)	32 (61.5%)	57 (55.3%)
		No	26 (55.3%)	26 (51.0%)	20 (38.5%)	46 (44.7%)

Visit	Baseline	Post	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103

- m in row headings is the total number of subjects with both baseline and the corresponding visit values available, and is used as the denominator to calculate percentages.
- All in row headings is the sum of all subjects in all baseline categories.
- Week 6 (LOCF) endpoint is the last post-baseline observation in the treatment phase up to 7 days after final date of the study drug, except for transition phase.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg; Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg.

(2) 長期試験

PANSS スコアの寛解率を表 2.7.3.3-40 に、シフトテーブルを表 2.7.3.3-41 に、PANSS スコアの寛解を 6 ヵ月以上維持した被験者の割合を表 2.7.3.3-42 に示す。

Overall で PANSS スコアが寛解の定義に合致した被験者の割合は、Day 1 で 65.1%、最終評価時（LOCF）で 74.3%であり、最終評価時に Day 1 の寛解率が維持された。また、長期試験中に PANSS スコアの寛解を 6 ヵ月以上維持した被験者は、53.8%（57/106 名）であった。

表 2.7.3.3-40　PANSS スコアの寛解率（長期試験）

Safety Analysis Set

Visit	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Remission					
Day 1	n = 36	n = 37	n = 33	n = 70	n = 106
Yes	20 (55.6%)	24 (64.9%)	25 (75.8%)	49 (70.0%)	69 (65.1%)
No	16 (44.4%)	13 (35.1%)	8 (24.2%)	21 (30.0%)	37 (34.9%)
Week 1	n = 36	n = 37	n = 32	n = 69	n = 105
Yes	24 (66.7%)	25 (67.6%)	20 (62.5%)	45 (65.2%)	69 (65.7%)
No	12 (33.3%)	12 (32.4%)	12 (37.5%)	24 (34.8%)	36 (34.3%)
Week 2	n = 36	n = 35	n = 32	n = 67	n = 103
Yes	23 (63.9%)	27 (77.1%)	23 (71.9%)	50 (74.6%)	73 (70.9%)
No	13 (36.1%)	8 (22.9%)	9 (28.1%)	17 (25.4%)	30 (29.1%)
Week 4	n = 36	n = 35	n = 31	n = 66	n = 102
Yes	25 (69.4%)	27 (77.1%)	22 (71.0%)	49 (74.2%)	74 (72.5%)
No	11 (30.6%)	8 (22.9%)	9 (29.0%)	17 (25.8%)	28 (27.5%)
Week 8	n = 34	n = 35	n = 31	n = 66	n = 100
Yes	25 (73.5%)	28 (80.0%)	24 (77.4%)	52 (78.8%)	77 (77.0%)
No	9 (26.5%)	7 (20.0%)	7 (22.6%)	14 (21.2%)	23 (23.0%)
Week 12	n = 33	n = 32	n = 30	n = 62	n = 95

Visit	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Yes	24 (72.7%)	25 (78.1%)	24 (80.0%)	49 (79.0%)	73 (76.8%)
No	9 (27.3%)	7 (21.9%)	6 (20.0%)	13 (21.0%)	22 (23.2%)
Week 16	n = 32	n = 30	n = 27	n = 57	n = 89
Yes	23 (71.9%)	21 (70.0%)	22 (81.5%)	43 (75.4%)	66 (74.2%)
No	9 (28.1%)	9 (30.0%)	5 (18.5%)	14 (24.6%)	23 (25.8%)
Week 20	n = 31	n = 29	n = 27	n = 56	n = 87
Yes	25 (80.6%)	23 (79.3%)	22 (81.5%)	45 (80.4%)	70 (80.5%)
No	6 (19.4%)	6 (20.7%)	5 (18.5%)	11 (19.6%)	17 (19.5%)
Week 24	n = 30	n = 29	n = 25	n = 54	n = 84
Yes	24 (80.0%)	23 (79.3%)	22 (88.0%)	45 (83.3%)	69 (82.1%)
No	6 (20.0%)	6 (20.7%)	3 (12.0%)	9 (16.7%)	15 (17.9%)
Week 28	n = 28	n = 28	n = 25	n = 53	n = 81
Yes	22 (78.6%)	22 (78.6%)	23 (92.0%)	45 (84.9%)	67 (82.7%)
No	6 (21.4%)	6 (21.4%)	2 (8.0%)	8 (15.1%)	14 (17.3%)
Week 36	n = 26	n = 26	n = 21	n = 47	n = 73
Yes	22 (84.6%)	18 (69.2%)	17 (81.0%)	35 (74.5%)	57 (78.1%)
No	4 (15.4%)	8 (30.8%)	4 (19.0%)	12 (25.5%)	16 (21.9%)
Week 44	n = 22	n = 25	n = 19	n = 44	n = 66
Yes	19 (86.4%)	20 (80.0%)	14 (73.7%)	34 (77.3%)	53 (80.3%)
No	3 (13.6%)	5 (20.0%)	5 (26.3%)	10 (22.7%)	13 (19.7%)
Week 52	n = 22	n = 23	n = 18	n = 41	n = 63
Yes	20 (90.9%)	19 (82.6%)	15 (83.3%)	34 (82.9%)	54 (85.7%)
No	2 (9.1%)	4 (17.4%)	3 (16.7%)	7 (17.1%)	9 (14.3%)
LOCF endpoint	n = 36	n = 37	n = 32	n = 69	n = 105
Yes	26 (72.2%)	27 (73.0%)	25 (78.1%)	52 (75.4%)	78 (74.3%)
No	10 (27.8%)	10 (27.0%)	7 (21.9%)	17 (24.6%)	27 (25.7%)

- Remission rate is defined as the proportion of patients with grade 3 (mild) or less in all the following items: delusions (P1), conceptual disorganization (P2), hallucinatory behavior (P3), blunted affect (N1), passive/apathetic social withdrawal (N4), lack of spontaneity and flow of conversation (N6), mannerisms and posturing (G5), and unusual thought content (G9).
- Yes: scores are 3 (mild) or less in all of eight items; No: score is 4 (moderate) or more in at least one of eight items.
- n is the total number of subjects with the corresponding visit values available, and is used as the denominator to calculate percentages.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.3-41　PANSS スコアの寛解率のシフトテーブル（長期試験）

Safety Analysis Set
Parameter: Remission

Visit	Day 1	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Week 1	m		36	37	32	69	105
	Yes	Yes	19 (52.8%)	23 (62.2%)	19 (59.4%)	42 (60.9%)	61 (58.1%)
		No	1 (2.8%)	1 (2.7%)	5 (15.6%)	6 (8.7%)	7 (6.7%)
	No	Yes	5 (13.9%)	2 (5.4%)	1 (3.1%)	3 (4.3%)	8 (7.6%)
		No	11 (30.6%)	11 (29.7%)	7 (21.9%)	18 (26.1%)	29 (27.6%)
	All	Yes	24 (66.7%)	25 (67.6%)	20 (62.5%)	45 (65.2%)	69 (65.7%)
		No	12 (33.3%)	12 (32.4%)	12 (37.5%)	24 (34.8%)	36 (34.3%)
Week 2	m		36	35	32	67	103
	Yes	Yes	20 (55.6%)	23 (65.7%)	21 (65.6%)	44 (65.7%)	64 (62.1%)
		No	0	0	3 (9.4%)	3 (4.5%)	3 (2.9%)
	No	Yes	3 (8.3%)	4 (11.4%)	2 (6.3%)	6 (9.0%)	9 (8.7%)
		No	13 (36.1%)	8 (22.9%)	6 (18.8%)	14 (20.9%)	27 (26.2%)
	All	Yes	23 (63.9%)	27 (77.1%)	23 (71.9%)	50 (74.6%)	73 (70.9%)
		No	13 (36.1%)	8 (22.9%)	9 (28.1%)	17 (25.4%)	30 (29.1%)
Week 4	m		36	35	31	66	102
	Yes	Yes	19 (52.8%)	23 (65.7%)	19 (61.3%)	42 (63.6%)	61 (59.8%)
		No	1 (2.8%)	0	4 (12.9%)	4 (6.1%)	5 (4.9%)
	No	Yes	6 (16.7%)	4 (11.4%)	3 (9.7%)	7 (10.6%)	13 (12.7%)
		No	10 (27.8%)	8 (22.9%)	5 (16.1%)	13 (19.7%)	23 (22.5%)
	All	Yes	25 (69.4%)	27 (77.1%)	22 (71.0%)	49 (74.2%)	74 (72.5%)
		No	11 (30.6%)	8 (22.9%)	9 (29.0%)	17 (25.8%)	28 (27.5%)
Week 8	m		34	35	31	66	100
	Yes	Yes	19 (55.9%)	23 (65.7%)	20 (64.5%)	43 (65.2%)	62 (62.0%)
		No	0	0	3 (9.7%)	3 (4.5%)	3 (3.0%)
	No	Yes	6 (17.6%)	5 (14.3%)	4 (12.9%)	9 (13.6%)	15 (15.0%)

Parameter: Remission

Visit	Day 1	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		No	9 (26.5%)	7 (20.0%)	4 (12.9%)	11 (16.7%)	20 (20.0%)
	All	Yes	25 (73.5%)	28 (80.0%)	24 (77.4%)	52 (78.8%)	77 (77.0%)
		No	9 (26.5%)	7 (20.0%)	7 (22.6%)	14 (21.2%)	23 (23.0%)
Week 12	m		33	32	30	62	95
	Yes	Yes	18 (54.5%)	19 (59.4%)	20 (66.7%)	39 (62.9%)	57 (60.0%)
		No	0	1 (3.1%)	2 (6.7%)	3 (4.8%)	3 (3.2%)
	No	Yes	6 (18.2%)	6 (18.8%)	4 (13.3%)	10 (16.1%)	16 (16.8%)
		No	9 (27.3%)	6 (18.8%)	4 (13.3%)	10 (16.1%)	19 (20.0%)
	All	Yes	24 (72.7%)	25 (78.1%)	24 (80.0%)	49 (79.0%)	73 (76.8%)
		No	9 (27.3%)	7 (21.9%)	6 (20.0%)	13 (21.0%)	22 (23.2%)
Week 16	m		32	30	27	57	89
	Yes	Yes	18 (56.3%)	17 (56.7%)	18 (66.7%)	35 (61.4%)	53 (59.6%)
		No	0	3 (10.0%)	2 (7.4%)	5 (8.8%)	5 (5.6%)
	No	Yes	5 (15.6%)	4 (13.3%)	4 (14.8%)	8 (14.0%)	13 (14.6%)
		No	9 (28.1%)	6 (20.0%)	3 (11.1%)	9 (15.8%)	18 (20.2%)
	All	Yes	23 (71.9%)	21 (70.0%)	22 (81.5%)	43 (75.4%)	66 (74.2%)
		No	9 (28.1%)	9 (30.0%)	5 (18.5%)	14 (24.6%)	23 (25.8%)
Week 20	m		31	29	27	56	87
	Yes	Yes	18 (58.1%)	18 (62.1%)	17 (63.0%)	35 (62.5%)	53 (60.9%)
		No	0	1 (3.4%)	3 (11.1%)	4 (7.1%)	4 (4.6%)
	No	Yes	7 (22.6%)	5 (17.2%)	5 (18.5%)	10 (17.9%)	17 (19.5%)
		No	6 (19.4%)	5 (17.2%)	2 (7.4%)	7 (12.5%)	13 (14.9%)
	All	Yes	25 (80.6%)	23 (79.3%)	22 (81.5%)	45 (80.4%)	70 (80.5%)
		No	6 (19.4%)	6 (20.7%)	5 (18.5%)	11 (19.6%)	17 (19.5%)
Week 24	m		30	29	25	54	84
	Yes	Yes	17 (56.7%)	18 (62.1%)	17 (68.0%)	35 (64.8%)	52 (61.9%)

Parameter: Remission

Visit	Day 1	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		No	1 (3.3%)	1 (3.4%)	1 (4.0%)	2 (3.7%)	3 (3.6%)
	No	Yes	7 (23.3%)	5 (17.2%)	5 (20.0%)	10 (18.5%)	17 (20.2%)
		No	5 (16.7%)	5 (17.2%)	2 (8.0%)	7 (13.0%)	12 (14.3%)
	All	Yes	24 (80.0%)	23 (79.3%)	22 (88.0%)	45 (83.3%)	69 (82.1%)
		No	6 (20.0%)	6 (20.7%)	3 (12.0%)	9 (16.7%)	15 (17.9%)
Week 28	m		28	28	25	53	81
	Yes	Yes	16 (57.1%)	17 (60.7%)	18 (72.0%)	35 (66.0%)	51 (63.0%)
		No	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	1 (1.9%)	2 (2.5%)
	No	Yes	6 (21.4%)	5 (17.9%)	5 (20.0%)	10 (18.9%)	16 (19.8%)
		No	5 (17.9%)	5 (17.9%)	2 (8.0%)	7 (13.2%)	12 (14.8%)
	All	Yes	22 (78.6%)	22 (78.6%)	23 (92.0%)	45 (84.9%)	67 (82.7%)
		No	6 (21.4%)	6 (21.4%)	2 (8.0%)	8 (15.1%)	14 (17.3%)
Week 36	m		26	26	21	47	73
	Yes	Yes	15 (57.7%)	14 (53.8%)	14 (66.7%)	28 (59.6%)	43 (58.9%)
		No	0	3 (11.5%)	0	3 (6.4%)	3 (4.1%)
	No	Yes	7 (26.9%)	4 (15.4%)	3 (14.3%)	7 (14.9%)	14 (19.2%)
		No	4 (15.4%)	5 (19.2%)	4 (19.0%)	9 (19.1%)	13 (17.8%)
	All	Yes	22 (84.6%)	18 (69.2%)	17 (81.0%)	35 (74.5%)	57 (78.1%)
		No	4 (15.4%)	8 (30.8%)	4 (19.0%)	12 (25.5%)	16 (21.9%)
Week 44	m		22	25	19	44	66
	Yes	Yes	13 (59.1%)	14 (56.0%)	11 (57.9%)	25 (56.8%)	38 (57.6%)
		No	0	2 (8.0%)	2 (10.5%)	4 (9.1%)	4 (6.1%)
	No	Yes	6 (27.3%)	6 (24.0%)	3 (15.8%)	9 (20.5%)	15 (22.7%)
		No	3 (13.6%)	3 (12.0%)	3 (15.8%)	6 (13.6%)	9 (13.6%)
	All	Yes	19 (86.4%)	20 (80.0%)	14 (73.7%)	34 (77.3%)	53 (80.3%)
		No	3 (13.6%)	5 (20.0%)	5 (26.3%)	10 (22.7%)	13 (19.7%)

Parameter: Remission

Visit	Day 1	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Week 52	m		22	23	18	41	63
	Yes	Yes	13 (59.1%)	15 (65.2%)	11 (61.1%)	26 (63.4%)	39 (61.9%)
		No	0	1 (4.3%)	1 (5.6%)	2 (4.9%)	2 (3.2%)
	No	Yes	7 (31.8%)	4 (17.4%)	4 (22.2%)	8 (19.5%)	15 (23.8%)
		No	2 (9.1%)	3 (13.0%)	2 (11.1%)	5 (12.2%)	7 (11.1%)
	All	Yes	20 (90.9%)	19 (82.6%)	15 (83.3%)	34 (82.9%)	54 (85.7%)
		No	2 (9.1%)	4 (17.4%)	3 (16.7%)	7 (17.1%)	9 (14.3%)
LOCF endpoint	m		36	37	32	69	105
	Yes	Yes	19 (52.8%)	21 (56.8%)	21 (65.6%)	42 (60.9%)	61 (58.1%)
		No	1 (2.8%)	3 (8.1%)	3 (9.4%)	6 (8.7%)	7 (6.7%)
	No	Yes	7 (19.4%)	6 (16.2%)	4 (12.5%)	10 (14.5%)	17 (16.2%)
		No	9 (25.0%)	7 (18.9%)	4 (12.5%)	11 (15.9%)	20 (19.0%)
	All	Yes	26 (72.2%)	27 (73.0%)	25 (78.1%)	52 (75.4%)	78 (74.3%)
		No	10 (27.8%)	10 (27.0%)	7 (21.9%)	17 (24.6%)	27 (25.7%)

- m in row headings is the total number of subjects with both baseline and the corresponding visit values available, and is used as the denominator to calculate percentages.
- All in row headings is the sum of all subjects in all baseline categories.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.3-42　PANSS の寛解を 6 ヵ月以上維持した被験者の割合（長期試験）

Safety Analysis Set

	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Remission					
Yes	30 (83.3%)	32 (86.5%)	31 (93.9%)	63 (90.0%)	93 (87.7%)
No	6 (16.7%)	5 (13.5%)	2 (6.1%)	7 (10.0%)	13 (12.3%)
Remission sustains for more than 6 months	21 (58.3%)	19 (51.4%)	17 (51.5%)	36 (51.4%)	57 (53.8%)
PANSS evaluation at least 3 times	21 (58.3%)	19 (51.4%)	17 (51.5%)	36 (51.4%)	57 (53.8%)

- Remission rate is defined as the proportion of patients with grade 3 (mild) or less in all the following items: delusions (P1), conceptual disorganization
(P2), hallucinatory behavior (P3), blunted affect (N1), passive/apathetic social withdrawal (N4), lack of spontaneity and flow of conversation (N6),
mannerisms and posturing (G5), and unusual thought content (G9).
- Remission: Day 1 (baseline) and post baseline data are inclusive to calculate number of subjects and percentage.
- Yes: scores are 3 (mild) or less in all of eight items; No: score is 4 (moderate) or more in at least one of eight items.
- n is the total number of subjects with the corresponding visit values available, and is used as the denominator to calculate percentages.
- Remission sustains for more than 6 months: Subjects who have 2 or more consecutive PANSS remissions spanning 183 or more days.
- PANSS evaluation at least 3 times: Subjects who have 3 or more consecutive PANSS remissions spanning 183 or more days.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg;
DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

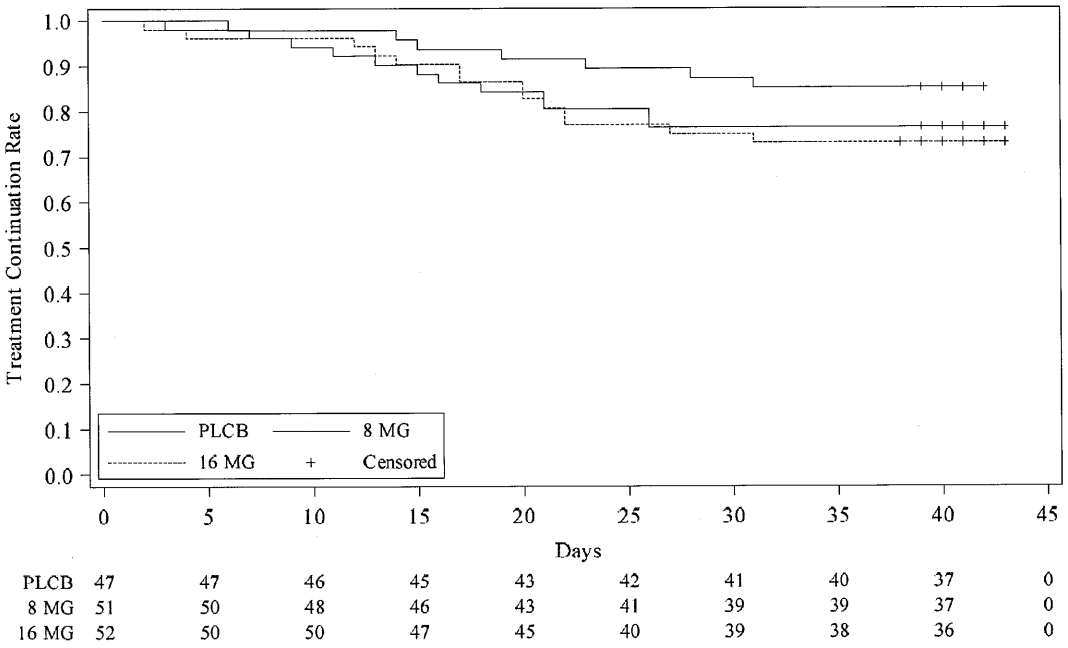
2.7.3.3.2.7　治療継続期間

(1) 検証試験

投与中止をイベントとした治験薬投与開始からの経過日数の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.3-4 に、治療継続期間（投与中止までの期間）を表 2.7.3.3-43 に示す。6 週時の治療継続率（95%CI）はプラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群で 85.1%（71.3、92.6）、76.5%（62.3、85.9）及び 73.1%（58.8、83.1）であり、いずれの群でも 7 割以上の被験者が治療を継続した。

図 2.7.3.3-4　治療継続期間（検証試験、Kaplan-Meier プロット）

Full Analysis Set



PLCB	47	47	46	45	43	42	41	40	37	0
8 MG	51	50	48	46	43	41	39	39	37	0
16 MG	52	50	50	47	45	40	39	38	36	0

- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg.

表 2.7.3.3-43　治療継続期間及び継続率（検証試験）

Full Analysis Set

Statistics	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103
Completed, n (%)	40 (85.1)	39 (76.5)	38 (73.1)	77 (74.8)
Discontinued, n (%)	7 (14.9)	12 (23.5)	14 (26.9)	26 (25.2)
Time to discontinuation (days)				
Kaplan-Meier 25 percentile	.	.	29.0	31.0
95% CI	(28.0, .)	(16.0, .)	(17.0, .)	(20.0, .)
Kaplan-Meier 50 percentile	.	.	.	.
95% CI	.	.	.	.
Kaplan-Meier 75 percentile	.	.	.	.
95% CI	.	.	.	.
Treatment continuation rate (%)				
Rate at 6 weeks	85.1	76.5	73.1	74.8
95% CI	(71.3, 92.6)	(62.3, 85.9)	(58.8, 83.1)	(65.2, 82.1)
Rate at 8 weeks	.	.	.	.
95% CI	.	.	.	.
Time to discontinuation range (days)				

Statistics	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103
Min, Max	6, 42	3, 43	2, 43	2, 43

- All-cause treatment discontinuation in treatment phase is considered as event and patients who completed in treatment phase or who entered transition phase is censored at the last dose date in treatment phase or one day before treatment start of transition phase.
- Time to treatment discontinuation is determined as the last dose date - first dose date in treatment phase + 1. Kaplan-Meier estimate for 25, 50, and 75 percentile for time to treatment discontinuation and 95% confidence interval (CI) are calculated where completers are regarded as censored on the last dose date.
- 8-weeks period contains treatment phase and transition phase.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg; Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg.

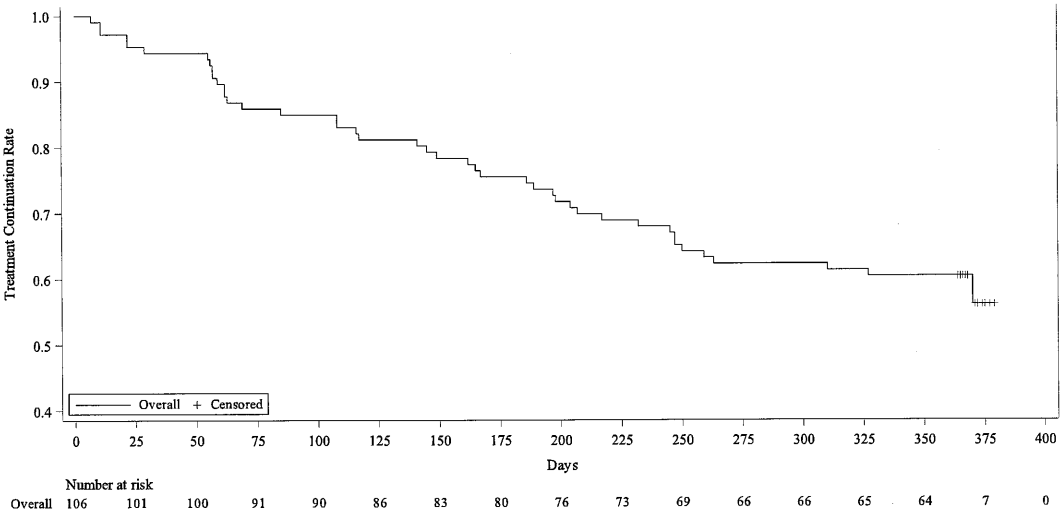
(2) 長期試験

投与中止をイベントとした長期試験の治験薬投与開始からの経過日数の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.3-5 に、治療継続期間（投与中止までの期間）を表 2.7.3.3-44 に示す。

Overall で治療を継続した被験者の割合（95% CI）は、24 週で 75.5%（66.1、82.6）、36 週で 64.2%（54.2、72.5）、48 週で 60.4%（50.4、69.0）52 週で 60.4%（50.4、69.0）であった。

図 2.7.3.3-5　治療継続期間（長期試験、Kaplan-Meier プロット）

Safety Analysis Set



- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.3-44　治療継続期間及び継続率（長期試験）

Safety Analysis Set

Statistics	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Not discontinued, n (%)	22 (61.1)	23 (62.2)	18 (54.5)	41 (58.6)	63 (59.4)
Discontinued, n (%)	14 (38.9)	14 (37.8)	15 (45.5)	29 (41.4)	43 (40.6)

Statistics	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Time to discontinuation (days)					
Kaplan-Meier estimate 25 percentile	178.0	198.0	186.0	186.0	186.0
95% CI	(69.0, 259.0)	(57.0, 370.0)	(55.0, 247.0)	(63.0, 250.0)	(108.0, 247.0)
Kaplan-Meier estimate 50 percentile	.	.	.	.	.
95% CI	(245.0, .)	(263.0, .)	(217.0, .)	(310.0, .)	(370.0, .)
Kaplan-Meier estimate 75 percentile	.	.	.	.	.
95% CI	.	.	.	.	.
Treatment continuation rate (%)					
Rate at Week 12 (84 days)	88.9	83.8	84.8	84.3	85.8
95% CI	(73.1, 95.7)	(67.4, 92.4)	(67.4, 93.4)	(73.4, 91.0)	(77.6, 91.2)
Rate at Week 24 (168 days)	75.0	75.7	75.8	75.7	75.5
95% CI	(57.5, 86.1)	(58.5, 86.5)	(57.3, 87.1)	(63.9, 84.1)	(66.1, 82.6)
Rate at Week 36 (252 days)	63.9	67.6	60.6	64.3	64.2
95% CI	(46.1, 77.2)	(50.0, 80.1)	(42.0, 74.9)	(51.9, 74.3)	(54.2, 72.5)
Rate at Week 44 (308 days)	61.1	64.9	60.6	62.9	62.3
95% CI	(43.3, 74.8)	(47.3, 77.9)	(42.0, 74.9)	(50.4, 73.0)	(52.3, 70.7)
Rate at Week 48 (336 days)	61.1	64.9	54.5	60.0	60.4
95% CI	(43.3, 74.8)	(47.3, 77.9)	(36.3, 69.6)	(47.6, 70.4)	(50.4, 69.0)
Rate at Week 52 (364 days)	61.1	64.9	54.5	60.0	60.4
95% CI	(43.3, 74.8)	(47.3, 77.9)	(36.3, 69.6)	(47.6, 70.4)	(50.4, 69.0)
Time to discontinuation range (days)					
Min, Max	22, 379	7, 379	11, 379	7, 379	7, 379

- All-cause treatment discontinuation is considered as event and patients who completed Visit 13 (Week 52) is censored at the last dose date.
- Time to treatment discontinuation is determined as the last dose date - first dose date + 1.
- Kaplan-Meier estimate for 25, 50, and 75 percentile for time to treatment discontinuation and 95% confidence interval (CI) are calculated where completers are regarded as censored on the last dose date.
- First dose date: first dose date of extension study.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　人口統計学的特性

(1) 検証試験

PANSS 合計スコア変化量に対する、年齢別（15 歳未満、15 歳以上）、性別及び体重別（50 kg 未満、50 kg 以上）の部分集団解析結果を 2.7.3.6 付録表 2.7.3.6-5、表 2.7.3.6-6 及び表 2.7.3.6-7 に示す。6 週時のベースラインからの変化量を 8 mg/日群及び 16 mg/日群の部分集団間で比較すると、8 mg/日群では 15 歳以上に比べて 15 歳未満で変化量が小さかったが、ベースラインも 15 歳未満では低かった。その他の 8 mg/日群及び 16 mg/日群の部分集団間

では PANSS 合計スコア変化量に大きな違いはなかった。被験者数が少ない部分集団があったこと及び部分集団ごとのベースラインに違いがあったことから、年齢、性別及び体重の PANSS 合計スコアへの影響は明らかにならなかった。

(2) 長期試験

OP ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量に対する、年齢別（15 歳未満、15 歳以上）、性別及び体重別（50 kg 未満、50 kg 以上）の部分集団解析結果を 2.7.3.6 付録表 2.7.3.6-8、表 2.7.3.6-9 及び表 2.7.3.6-10 に示す。いずれの部分集団でも最終評価時に OP ベースラインから PANSS 合計スコアが維持された。

2.7.3.3.3.2 疾患データ

(1) 検証試験

PANSS 合計スコア変化量に対する、DSM-IV の病型別（解体型、緊張型、妄想型、残遺型、鑑別不能型）、発症回数別（1 回、2 回以上）、CGI-S スコア別（4 以上、4 未満）、初発年齢別（13 歳以上、13 歳未満）、PANSS サブスケールの構成別（Positive subscale score > Negative subscale score、Positive subscale score = Negative subscale score、Positive subscale score < Negative subscale score）の部分集団解析結果を 2.7.3.6 付録表 2.7.3.6-11～表 2.7.3.6-15 に示す。DSM-IV の病型別では解体型、緊張型及び残遺型は被験者が少なく比較できなかったが、妄想型と鑑別不能型で比較すると、6 週時のベースラインからの変化量は 8 mg/日群及び 16 mg/日群のいずれでも妄想型に比べて鑑別不能型で小さい傾向がみられた。発症回数別及び CGI-S スコア別では、発症回数 2 回以上の被験者及び CGI-S スコア 4 未満の被験者が少なかったため比較できなかった。初発年齢別では、ベースラインが初発年齢 13 歳未満でいずれの群でも低く、6 週時のベースラインからの変化量は 8 mg/日群のみで初発年齢 13 歳以上に比べて 13 歳未満で小さい傾向がみられた。PANSS サブスケールの構成別では Positive subscale score = Negative subscale score の被験者は少なく比較できなかったが、6 週時のベースラインからの変化量は Positive subscale score > Negative subscale score と Positive subscale score < Negative subscale score で大きな違いはなかった。

DSM-IV の病型別では妄想型と鑑別不能型でベースラインに大きな違いはなく、鑑別不能型で PANSS 合計スコア変化量が小さくなる可能性が考えられたが、他の病型の被験者数が少なく病型による違いは明らかにならなかった。初発年齢別では 8 mg/日群のみで初発年齢 13 歳以上に比べて 13 歳未満で小さい傾向がみられたが、16 mg/日群では部分集団間で違いはなく、初発年齢による影響は明らかにならなかった。被験者数が少ない部分集団があったこと及び部分集団ごとのベースラインに違いがあったことから、発症回数、CGI-S スコア又は PANSS サブスケールの構成の PANSS 合計スコアへの影響は明らかにならなかった。

(2) 長期試験

OP ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量に対する、DSM-IV の病型別（解体型、緊張型、妄想型、残遺型、鑑別不能型）、発症回数別（1 回、2 回以上）、DB ベースラインの CGI-S スコア別（4 以上、4 未満）、初発年齢別（13 歳以上、13 歳未満）、PANSS サブスケールの構成別（Positive subscale score > Negative subscale score、Positive subscale score = Negative subscale score、Positive subscale score < Negative subscale score）の部分集団解析結果を 2.7.3.6 付録表 2.7.3.6-16～表 2.7.3.6-20 に示す。いずれの部分集団でも最終評価時に OP ベースラインから PANSS 合計スコアが維持された。

2.7.3.3.3.3　前治療薬

(1) 検証試験

PANSS 合計スコア変化量に対する、抗精神病薬の前治療の有無別の部分集団解析結果を 2.7.3.6 付録表 2.7.3.6-21 に示す。8 mg/日群及び 16 mg/日群のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量及びそのプラセボ群との差は、抗精神病薬の前治療なしの部分集団よりもありの部分集団で小さく、8 mg/日群及び 16 mg/日群では抗精神病薬の前治療なしの被験者で PANSS 合計スコアがより低下する傾向がみられた。

(2) 長期試験

OP ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量に対する前治療の抗精神病薬の有無別の部分集団解析結果を 2.7.3.6 付録表 2.7.3.6-22 に示す。いずれの部分集団でも最終評価時に OP ベースラインから PANSS 合計スコアが維持された。

2.7.3.3.3.4　併用薬

検証試験での PANSS 合計スコア変化量に対する、治験薬投与開始後に併用した睡眠剤の有無別及び向精神薬の有無別の部分集団解析結果を 2.7.3.6 付録表 2.7.3.6-23 及び表 2.7.3.6-24 に示す。なお、長期試験では睡眠剤及び向精神薬を併用した被験者が大半であったため、部分集団解析は実施しなかった。8 mg/日群及び 16 mg/日群のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量及びそのプラセボ群との差は、睡眠剤又は向精神薬の併用なしの部分集団よりも併用ありの部分集団で小さく、8 mg/日群及び 16 mg/日群では睡眠剤又は向精神薬の併用なしの被験者で PANSS 合計スコアがより低下する傾向がみられた。

2.7.3.3.3.5　投与量（長期試験）

長期試験で、OP ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量に対する、最頻投与量別及び最大投与量別の部分集団解析結果を表 2.7.3.3-45 及び表 2.7.3.3-46 に、OP ベースラインからの CGI-S スコア変化量に対する、最頻投与量別及び最大投与量別の部分集団解析結果を表 2.7.3.3-47 及び表 2.7.3.3-48 に示す。

Overall で最頻投与量が 4～8 mg/日であった被験者は 68 名、10～16 mg/日は 30 名、及び

18～24 mg/日は8名で、それぞれの最頻投与量の部分集団でPANSS合計スコア[Mean(SD)]のOPベースラインは65.9（15.41）、69.6（14.33）及び88.6（13.79）、最終評価時（LOCF）の変化量［Mean（SD)］は−6.1（13.65）、−6.4（19.89）及び−3.4（17.07）で、いずれの最頻投与量でも最終評価時にOPベースラインのPANSS合計スコアが維持された。同様に、CGI-Sスコアの OPベースラインから最終評価時（LOCF）の変化量［Mean（SD)］は−0.26（0.917)、−0.27（1.172）及び0.00（1.195）で、いずれの最頻投与量でも最終評価時にOPベースラインのCGI-Sスコアが維持された。

Overallで最大投与量が4～6 mg/日であった被験者は23名、8～14 mg/日は52名、及び16～22 mg/日は26名で、PANSS合計スコア[Mean(SD)]のOPベースラインは60.4(13.81)、69.5（14.22）及び71.8（18.61）で、最終評価時（LOCF）の変化量［Mean（SD)］は−7.7（10.28)、−6.5（15.78）及び−5.2（19.91）で、いずれの最大投与量でも最終評価時にOPベースラインのPANSS合計スコアは維持された。同様に、CGI-Sスコア変化量[Mean(SD)]のOPベースラインからの最終評価時（LOCF）の変化量［Mean（SD)］は−0.50（0.673)、−0.18（1.034）及び−0.31（1.158）で、いずれの最大投与量でも最終評価時にOPベースラインのCGI-Sスコアが維持された。最大投与量が24 mg/日であったのは5名のみで、PANSS合計スコア［Mean（SD)］のOPベースラインは81.4（16.61）で、最終評価時（LOCF）の変化量[Mean（SD)]は3.2（11.37)、CGI-Sスコアの最終評価時（LOCF）の変化量[Mean（SD)]は0.60（0.894）であった。

表 2.7.3.3-45　最頻投与量別 OP ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量（長期試験）

Safety Analysis Set

Modal Daily Dose = 4 to 8 (mg/day), N = 68

		DB-PLCB N = 24		DB-8MG N = 24		DB-16MG N = 20		DB-Active N = 44		Overall N = 68	
Parameter	Visit	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	24		24		20		44		68	
	Mean (SD)	70.8 (15.08)		63.7 (17.41)		62.6 (12.09)		63.2 (15.07)		65.9 (15.41)	
	Median	71.5		59.0		64.0		63.0		66.5	
	Min, Max	30, 99		37, 98		34, 82		34, 98		30, 99	
	LOCF endpoint										
	n	24	24	24	24	19	19	43	43	67	67
	Mean (SD)	59.7 (18.92)	-11.2 (16.01)	60.7 (19.91)	-3.0 (13.26)	59.6 (13.51)	-3.6 (8.79)	60.2 (17.20)	-3.3 (11.38)	60.0 (17.69)	-6.1 (13.65)
	Median	60.0	-9.5	60.0	-4.0	60.0	-3.0	60.0	-4.0	60.0	-6.0
	Min, Max	30, 104	-47, 35	33, 110	-36, 23	30, 84	-20, 17	30, 110	-36, 23	30, 110	-47, 35

Modal Daily Dose = 10 to 16 (mg/day), N = 30

		DB-PLCB N = 9		DB-8MG N = 10		DB-16MG N = 11		DB-Active N = 21		Overall N = 30	
Parameter	Visit	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	9		10		11		21		30	
	Mean (SD)	73.2 (16.01)		71.5 (8.82)		65.0 (16.77)		68.1 (13.67)		69.6 (14.33)	
	Median	77.0		70.5		62.0		66.0		66.5	

Modal Daily Dose = 10 to 16 (mg/day), N = 30

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 9 Observed	DB-PLCB N = 9 Change	DB-8MG N = 10 Observed	DB-8MG N = 10 Change	DB-16MG N = 11 Observed	DB-16MG N = 11 Change	DB-Active N = 21 Observed	DB-Active N = 21 Change	Overall N = 30 Observed	Overall N = 30 Change
	Min, Max	55, 98		59, 83		34, 90		34, 90		34, 98	
	LOCF endpoint										
	n	9	9	10	10	11	11	21	21	30	30
	Mean (SD)	65.7 (17.43)	-7.6 (16.59)	63.5 (17.12)	-8.0 (14.34)	61.0 (15.74)	-4.0 (27.06)	62.2 (16.04)	-5.9 (21.51)	63.2 (16.24)	-6.4 (19.89)
	Median	70.0	-4.0	60.0	-8.0	61.0	-12.0	61.0	-11.0	61.0	-6.0
	Min, Max	36, 87	-42, 15	40, 91	-40, 8	40, 101	-27, 67	40, 101	-40, 67	36, 101	-42, 67

Modal Daily Dose = 18 to 24 (mg/day), N = 8

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 3 Observed	DB-PLCB N = 3 Change	DB-8MG N = 3 Observed	DB-8MG N = 3 Change	DB-16MG N = 2 Observed	DB-16MG N = 2 Change	DB-Active N = 5 Observed	DB-Active N = 5 Change	Overall N = 8 Observed	Overall N = 8 Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	3		3		2		5		8	
	Mean (SD)	90.7 (5.13)		93.7 (19.55)		78.0 (14.14)		87.4 (17.74)		88.6 (13.79)	
	Median	92.0		92.0		78.0		88.0		90.0	
	Min, Max	85, 95		75, 114		68, 88		68, 114		68, 114	
	LOCF endpoint										
	n	3	3	3	3	2	2	5	5	8	8
	Mean (SD)	85.7 (28.68)	-5.0 (23.90)	83.0 (26.63)	-10.7 (8.08)	88.0 (29.70)	10.0 (15.56)	85.0 (24.14)	-2.4 (14.88)	85.3 (23.83)	-3.4 (17.07)
	Median	82.0	-10.0	86.0	-6.0	88.0	10.0	86.0	-6.0	84.0	-6.0
	Min, Max	59, 116	-26, 21	55, 108	-20, -6	67, 109	-1, 21	55, 109	-20, 21	55, 116	-26, 21

Modal Daily Dose = 18 to 24 (mg/day), N = 8

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 3 Observed	DB-PLCB N = 3 Change	DB-8MG N = 3 Observed	DB-8MG N = 3 Change	DB-16MG N = 2 Observed	DB-16MG N = 2 Change	DB-Active N = 5 Observed	DB-Active N = 5 Change	Overall N = 8 Observed	Overall N = 8 Change

- OP baseline: Day 1 of extension study.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.3-46　最大投与量別 OP ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量（長期試験）

Safety Analysis Set

Maximum Daily Dose >= 4 to <= 6 (mg/day)

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 7 Observed	DB-PLCB N = 7 Change	DB-8MG N = 12 Observed	DB-8MG N = 12 Change	DB-16MG N = 4 Observed	DB-16MG N = 4 Change	DB-Active N = 16 Observed	DB-Active N = 16 Change	Overall N = 23 Observed	Overall N = 23 Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	7		12		4		16		23	
	Mean (SD)	65.3 (10.70)		59.3 (16.11)		55.5 (11.15)		58.3 (14.77)		60.4 (13.81)	
	Median	61.0		54.0		55.5		54.0		59.0	
	Min, Max	50, 82		37, 88		43, 68		37, 88		37, 88	
	LOCF endpoint										
	n	7	7	12	12	3	3	15	15	22	22
	Mean (SD)	49.3 (13.65)	-16.0 (8.87)	57.1 (19.07)	-2.2 (8.79)	47.0 (14.73)	-10.3 (3.79)	55.1 (18.28)	-3.8 (8.61)	53.2 (16.84)	-7.7 (10.28)
	Median	58.0	-17.0	59.5	-2.0	55.0	-12.0	56.0	-6.0	57.0	-8.0
	Min, Max	32, 62	-27, -1	33, 83	-15, 17	30, 56	-13, -6	30, 83	-15, 17	30, 83	-27, 17

Maximum Daily Dose >= 8 to <= 14 (mg/day)

		DB-PLCB N = 17		DB-8MG N = 16		DB-16MG N = 19		DB-Active N = 35		Overall N = 52	
Parameter	Visit	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	17		16		19		35		52	
	Mean (SD)	73.1 (14.87)		71.6 (14.71)		64.6 (12.44)		67.8 (13.78)		69.5 (14.22)	
	Median	79.0		69.5		67.0		67.0		69.5	
	Min, Max	30, 92		44, 98		34, 82		34, 98		30, 98	
	LOCF endpoint										
	n	17	17	16	16	19	19	35	35	52	52
	Mean (SD)	64.1 (17.24)	-9.0 (18.48)	64.3 (19.40)	-7.3 (17.59)	60.9 (12.51)	-3.6 (11.37)	62.5 (15.87)	-5.3 (14.43)	63.0 (16.18)	-6.5 (15.78)
	Median	70.0	-9.0	60.0	-5.5	61.0	-1.0	60.0	-5.0	61.0	-5.5
	Min, Max	30, 103	-47, 35	39, 110	-40, 23	40, 84	-24, 17	39, 110	-40, 23	30, 110	-47, 35

Maximum Daily Dose >= 16 to <= 22 (mg/day)

		DB-PLCB N = 10		DB-8MG N = 9		DB-16MG N = 7		DB-Active N = 16		Overall N = 26	
Parameter	Visit	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	10		9		7		16		26	
	Mean (SD)	74.0 (17.31)		74.3 (20.60)		65.3 (18.98)		70.4 (19.80)		71.8 (18.61)	
	Median	73.0		75.0		61.0		70.0		70.0	
	Min, Max	55, 98		43, 114		34, 90		34, 114		34, 114	

Maximum Daily Dose >= 16 to <= 22 (mg/day)

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 10 Observed	DB-PLCB N = 10 Change	DB-8MG N = 9 Observed	DB-8MG N = 9 Change	DB-16MG N = 7 Observed	DB-16MG N = 7 Change	DB-Active N = 16 Observed	DB-Active N = 16 Change	Overall N = 26 Observed	Overall N = 26 Change
	LOCF endpoint										
	n	10	10	9	9	7	7	16	16	26	26
	Mean (SD)	65.9 (23.19)	-8.1 (18.05)	69.8 (22.35)	-4.6 (8.90)	63.3 (17.91)	-2.0 (32.10)	66.9 (20.15)	-3.4 (21.36)	66.5 (20.91)	-5.2 (19.91)
	Median	60.5	-4.5	69.0	-6.0	61.0	-12.0	61.0	-6.0	61.0	-6.0
	Min, Max	36, 116	-42, 21	43, 108	-20, 8	43, 101	-27, 67	43, 108	-27, 67	36, 116	-42, 67

Maximum Daily Dose = 24 (mg/day)

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 2 Observed	DB-PLCB N = 2 Change	DB-8MG N = 0 Observed	DB-8MG N = 0 Change	DB-16MG N = 3 Observed	DB-16MG N = 3 Change	DB-Active N = 3 Observed	DB-Active N = 3 Change	Overall N = 5 Observed	Overall N = 5 Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	2		0		3		3		5	
	Mean (SD)	95.5 (4.95)		.		72.0 (14.42)		72.0 (14.42)		81.4 (16.61)	
	Median	95.5				68.0		68.0		88.0	
	Min, Max	92, 99				60, 88		60, 88		60, 99	
	LOCF endpoint										
	n	2	2	0	0	3	3	3	3	5	5
	Mean (SD)	93.0 (15.56)	-2.5 (10.61)	.	.	79.0 (26.15)	7.0 (12.17)	79.0 (26.15)	7.0 (12.17)	84.6 (21.48)	3.2 (11.37)
	Median	93.0	-2.5			67.0	1.0	67.0	1.0	82.0	1.0
	Min, Max	82, 104	-10, 5			61, 109	-1, 21	61, 109	-1, 21	61, 109	-10, 21

- OP baseline: Day 1 of extension study.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.3-47　最頻投与量別 OP ベースラインからの CGI-S スコア変化量（長期試験）

Safety Analysis Set

Modal Daily Dose >= 4 to <= 8 (mg/day)

		DB-PLCB N = 24		DB-8MG N = 24		DB-16MG N = 20		DB-Active N = 44		Overall N = 68	
Parameter	Visit	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
CGI-Severity of Illness	OP baseline										
	n	24		24		19		43		67	
	Mean (SD)	3.25 (0.897)		2.96 (0.908)		2.84 (0.602)		2.91 (0.781)		3.03 (0.834)	
	Median	3.00		3.00		3.00		3.00		3.00	
	Min, Max	1, 5		2, 5		2, 4		2, 5		1, 5	
	LOCF endpoint										
	n	24	24	24	24	18	18	42	42	66	66
	Mean (SD)	2.79 (1.179)	-0.46 (1.021)	2.75 (1.032)	-0.21 (0.884)	2.78 (0.878)	-0.06 (0.802)	2.76 (0.958)	-0.14 (0.843)	2.77 (1.035)	-0.26 (0.917)
	Median	3.00	-0.50	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00
	Min, Max	1, 6	-2, 2	1, 6	-2, 2	1, 4	-1, 2	1, 6	-2, 2	1, 6	-2, 2

Modal Daily Dose >= 10 to <= 16 (mg/day)

		DB-PLCB N = 9		DB-8MG N = 10		DB-16MG N = 11		DB-Active N = 21		Overall N = 30	
Parameter	Visit	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
CGI-Severity of Illness	OP baseline										
	n	9		10		11		21		30	
	Mean (SD)	3.00 (1.000)		3.00 (0.667)		3.09 (0.701)		3.05 (0.669)		3.03 (0.765)	

Modal Daily Dose >= 10 to <= 16 (mg/day)

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 9 Observed	DB-PLCB N = 9 Change	DB-8MG N = 10 Observed	DB-8MG N = 10 Change	DB-16MG N = 11 Observed	DB-16MG N = 11 Change	DB-Active N = 21 Observed	DB-Active N = 21 Change	Overall N = 30 Observed	Overall N = 30 Change
	Median	3.00		3.00		3.00		3.00		3.00	
	Min, Max	1, 4		2, 4		2, 4		2, 4		1, 4	
	LOCF endpoint										
	n	9	9	10	10	11	11	21	21	30	30
	Mean (SD)	2.67 (1.225)	-0.33 (1.414)	2.60 (0.966)	-0.40 (1.265)	3.00 (0.894)	-0.09 (0.944)	2.81 (0.928)	-0.24 (1.091)	2.77 (1.006)	-0.27 (1.172)
	Median	2.00	0.00	2.50	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00
	Min, Max	1, 5	-3, 2	1, 4	-3, 1	2, 5	-1, 2	1, 5	-3, 2	1, 5	-3, 2

Modal Daily Dose >= 18 to <= 24 (mg/day)

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 3 Observed	DB-PLCB N = 3 Change	DB-8MG N = 3 Observed	DB-8MG N = 3 Change	DB-16MG N = 2 Observed	DB-16MG N = 2 Change	DB-Active N = 5 Observed	DB-Active N = 5 Change	Overall N = 8 Observed	Overall N = 8 Change
CGI-Severity of Illness	OP baseline										
	n	3		3		2		5		8	
	Mean (SD)	4.33 (0.577)		3.33 (0.577)		3.50 (0.707)		3.40 (0.548)		3.75 (0.707)	
	Median	4.00		3.00		3.50		3.00		4.00	
	Min, Max	4, 5		3, 4		3, 4		3, 4		3, 5	
	LOCF endpoint										
	n	3	3	3	3	2	2	5	5	8	8
	Mean (SD)	4.33 (2.082)	0.00 (2.000)	3.00 (1.000)	-0.33 (0.577)	4.00 (1.414)	0.50 (0.707)	3.40 (1.140)	0.00 (0.707)	3.75 (1.488)	0.00 (1.195)
	Median	5.00	0.00	3.00	0.00	4.00	0.50	3.00	0.00	3.50	0.00

Modal Daily Dose >= 18 to <= 24 (mg/day)

		DB-PLCB N = 3		DB-8MG N = 3		DB-16MG N = 2		DB-Active N = 5		Overall N = 8	
Parameter	Visit	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
	Min, Max	2, 6	-2, 2	2, 4	-1, 0	3, 5	0, 1	2, 5	-1, 1	2, 6	-2, 2

- OP baseline: Day 1 of extension study.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.3-48　最大投与量別 OP ベースラインからの CGI-S スコア変化量（長期試験）

Safety Analysis Set

Maximum Daily Dose >= 4 to <= 6 (mg/day)

		DB-PLCB N = 7		DB-8MG N = 12		DB-16MG N = 4		DB-Active N = 16		Overall N = 23	
Parameter	Visit	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
CGI-Severity of Illness	OP baseline										
	n	7		12		4		16		23	
	Mean (SD)	2.71 (1.113)		2.58 (0.515)		3.00 (0.816)		2.69 (0.602)		2.70 (0.765)	
	Median	3.00		3.00		3.00		3.00		3.00	
	Min, Max	1, 4		2, 3		2, 4		2, 4		1, 4	
	LOCF endpoint										
	n	7	7	12	12	3	3	15	15	22	22
	Mean (SD)	1.71 (0.756)	-1.00 (0.816)	2.33 (0.651)	-0.25 (0.452)	2.67 (1.528)	-0.33 (0.577)	2.40 (0.828)	-0.27 (0.458)	2.18 (0.853)	-0.50 (0.673)
	Median	2.00	-1.00	2.00	0.00	3.00	0.00	2.00	0.00	2.00	0.00
	Min, Max	1, 3	-2, 0	1, 3	-1, 0	1, 4	-1, 0	1, 4	-1, 0	1, 4	-2, 0

Maximum Daily Dose >= 8 to <= 14 (mg/day)

		DB-PLCB N = 17		DB-8MG N = 16		DB-16MG N = 19		DB-Active N = 35		Overall N = 52	
Parameter	Visit	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
CGI-Severity of Illness	OP baseline										
	n	17		16		18		34		51	
	Mean (SD)	3.29 (0.920)		3.38 (0.885)		2.78 (0.647)		3.06 (0.814)		3.14 (0.849)	
	Median	3.00		3.00		3.00		3.00		3.00	
	Min, Max	1, 5		2, 5		2, 4		2, 5		1, 5	
	LOCF endpoint										
	n	17	17	16	16	18	18	34	34	51	51
	Mean (SD)	3.06 (0.899)	-0.24 (1.091)	3.13 (1.088)	-0.25 (1.183)	2.72 (0.752)	-0.06 (0.873)	2.91 (0.933)	-0.15 (1.019)	2.96 (0.916)	-0.18 (1.034)
	Median	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00
	Min, Max	2, 5	-2, 2	2, 6	-2, 2	1, 4	-1, 2	1, 6	-2, 2	1, 6	-2, 2

Maximum Daily Dose >= 16 to <= 22 (mg/day)

		DB-PLCB N = 10		DB-8MG N = 9		DB-16MG N = 7		DB-Active N = 16		Overall N = 26	
Parameter	Visit	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
CGI-Severity of Illness	OP baseline										
	n	10		9		7		16		26	
	Mean (SD)	3.40 (0.699)		2.89 (0.782)		3.14 (0.378)		3.00 (0.632)		3.15 (0.675)	
	Median	3.50		3.00		3.00		3.00		3.00	
	Min, Max	2, 4		2, 4		3, 4		2, 4		2, 4	

Maximum Daily Dose >= 16 to <= 22 (mg/day)

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 10 Observed	DB-PLCB N = 10 Change	DB-8MG N = 9 Observed	DB-8MG N = 9 Change	DB-16MG N = 7 Observed	DB-16MG N = 7 Change	DB-Active N = 16 Observed	DB-Active N = 16 Change	Overall N = 26 Observed	Overall N = 26 Change
	LOCF endpoint										
	n	10	10	9	9	7	7	16	16	26	26
	Mean (SD)	2.90 (1.449)	-0.50 (1.354)	2.56 (1.014)	-0.33 (1.118)	3.14 (0.900)	0.00 (1.000)	2.81 (0.981)	-0.19 (1.047)	2.85 (1.156)	-0.31 (1.158)
	Median	2.50	0.00	2.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00	3.00	0.00
	Min, Max	1, 6	-3, 2	1, 4	-3, 1	2, 5	-1, 2	1, 5	-3, 2	1, 6	-3, 2

Maximum Daily Dose = 24 (mg/day)

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 2 Observed	DB-PLCB N = 2 Change	DB-8MG N = 0 Observed	DB-8MG N = 0 Change	DB-16MG N = 3 Observed	DB-16MG N = 3 Change	DB-Active N = 3 Observed	DB-Active N = 3 Change	Overall N = 5 Observed	Overall N = 5 Change
CGI-Severity of Illness	OP baseline										
	n	2		0		3		3		5	
	Mean (SD)	4.50 (0.707)		.		3.67 (0.577)		3.67 (0.577)		4.00 (0.707)	
	Median	4.50				4.00		4.00		4.00	
	Min, Max	4, 5				3, 4		3, 4		3, 5	
	LOCF endpoint										
	n	2	2	0	0	3	3	3	3	5	5
	Mean (SD)	5.50 (0.707)	1.00 (1.414)	.	.	4.00 (1.000)	0.33 (0.577)	4.00 (1.000)	0.33 (0.577)	4.60 (1.140)	0.60 (0.894)
	Median	5.50	1.00			4.00	0.00	4.00	0.00	5.00	0.00
	Min, Max	5, 6	0, 2			3, 5	0, 1	3, 5	0, 1	3, 6	0, 2

- OP baseline: Day 1 of extension study.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　維持用量

検証試験の有効性の主な結果を表 2.7.3.4-1 に、長期試験の有効性の主な結果を表 2.7.3.4-2 に示す。また、長期試験の最頻投与量別の有効性を表 2.7.3.4-3 に、最大投与量別の有効性を表 2.7.3.4-4 に示す。

検証試験では、治療期 6 週時のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量について、8 mg/日群及び 16 mg/日群のプラセボ群に対する優越性を検証し、16 mg/日群は 6 週時の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差［LS Mean (95% CI)］が−9.9 (−17.61、−2.25) で、16 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証され（p=0.012、MMRM）、Effect size は 0.538 であった。PANSS responder の割合、CGI-S スコア変化量、PANSS サブスケール別合計スコア変化量及び PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量のいずれの評価項目でもプラセボ群と比べて 16 mg/日群では変化量が大きく、CGI-I 改善率及び PANSS スコアの寛解率の割合も高かった。これらの検証試験の結果より 16 mg/日の有効性が示された。

検証試験で 8 mg/日群の 6 週時の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差［LS Mean (95% CI)］は−4.7 (−12.49、3.03) で、8 mg/日群のプラセボ群に対する優越性は検証されず（p=0.230、MMRM）、Effect size は 0.256 であった。しかしながら、6 週時（LOCF）の PANSS responder の割合の 8 mg/日群のプラセボ群に対するオッズ比（95%CI）は、30%以上改善で 1.52 (0.66、3.51)、40%以上改善で 1.55 (0.59、4.10)、50%以上改善で 1.97 (0.66、5.87) で、8 mg/日群でも PANSS responder の割合が高くなる傾向がみられ、CGI-I 改善率でも 35.3%とプラセボ群と比べて割合が高かった。その他、CGI-S スコア変化量、PANSS サブスケール別合計スコア変化量及び PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量のいずれの評価項目でもプラセボ群と比べて 8 mg/日群では変化量が大きい傾向がみられ、PANSS スコアの寛解率の割合も高かった。

長期試験では、ロナセン経口剤の長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態の検討を目的に、非盲検、漸増漸減法で 52 週間投与した。初回投与量を 4 mg/日とし、4〜24 mg/日の範囲で適宜増減した。治験実施計画書では、有効性が不十分な場合には忍容性に問題がない限り増量されるよう、1 回投与量が 12 mg 未満の場合、各評価時期での CGI-I が検証試験の治療期開始時と比較して改善しておらず（CGI-I が 3〜7）かつ忍容性に問題がない被験者では、1 回 2〜4 mg（4〜8 mg/日）の範囲で増量することと規定した。その結果、長期試験での最頻投与量は 6 割超の被験者で 4〜8 mg/日、最大投与量は約 7 割の被験者で 16 mg/日未満であった（表 2.7.3.3-19、表 2.7.3.3-20）。また、最頻投与量が 4〜8 mg/日、10〜16 mg/日及び 18〜24 mg/日の被験者で治験を中止した割合は 42.6% (29/68 名)、30.0% (9/30 名) 及び 62.5% (5/8 名) で、最大投与量が 4〜6 mg/日、8〜14 mg/日、16〜22 mg/日及び 24 mg/日の被験者で治験を中止した割合は 34.8% (8/23 名)、46.2% (24/52 名)、26.9% (7/26 名) 及び 80.0% (4/5 名) であり、中止した被験者の割合に投与量による違いはなかった（表 2.7.3.6-25、表 2.7.3.6-26）。

Overall で最頻投与量が 4〜8 mg/日であった被験者は 68 名、10〜16 mg/日は 30 名、及び

18～24 mg/日は8名で、それぞれの最頻投与量の部分集団でPANSS合計スコア[Mean(SD)]のOPベースラインは65.9（15.41）、69.6（14.33）及び88.6（13.79）、最終評価時（LOCF）の変化量［Mean（SD)］は−6.1（13.65）、−6.4（19.89）及び−3.4（17.07）で、いずれの最頻投与量でも最終評価時にOPベースラインのPANSS合計スコアが維持された（表2.7.3.3-45)。CGI-SスコアのOPベースラインから最終評価時(LOCF)の変化量[Mean(SD)]は、最頻投与量が4～8 mg/日の部分集団で−0.26（0.917)、10～16 mg/日で−0.27（1.172)、18～24 mg/日で0.00（1.195）であり、いずれの最頻投与量でも最終評価時にOPベースラインのCGI-Sスコアが維持された（表 2.7.3.3-47)。

Overallで最大投与量が4～6 mg/日であった被験者は23名、8～14 mg/日は52名、及び16～22 mg/日は26名で、PANSS合計スコア[Mean(SD)]のOPベースラインは60.4(13.81)、69.5（14.22）及び71.8（18.61）で、最終評価時（LOCF）の変化量［Mean（SD)］は−7.7（10.28)、−6.5（15.78）及び−5.2（19.91）で、いずれの最大投与量でも最終評価時にOPベースラインのPANSS合計スコアは維持された（表 2.7.3.3-46)。同様に、CGI-SスコアのOPベースラインから最終評価時（LOCF）の変化量［Mean（SD)］は−0.50（0.673)、−0.18（1.034）及び−0.31（1.158）で、いずれの最大投与量でも最終評価時にOPベースラインのCGI-Sスコアが維持された（表 2.7.3.3-48)。

部分集団解析結果（2.7.3.3.3 項参照）では、検証試験のいずれの群でも抗精神病薬の前治療あり、睡眠剤の併用あり又は向精神薬の併用ありの部分集団で、それぞれなしの部分集団と比べてPANSS合計スコア変化量が小さくなった。その他の要因では被験者数が少数であること及びベースラインに違いがあったことから影響は明確にならなかった。初発年齢による有効性への影響は明確にならなかったが、統合失調症を早期（13歳未満）に発症する患者（Childhood-onset schizophrenia）は予後が悪く、薬剤に対する反応性が低い場合がある[文献9)]と言われている。初発年齢13歳未満の被験者はプラセボ群15名、8 mg/日群16名及び16 mg/日群21名で、PANSS合計スコア変化量［LS Mean（95% CI)、以下同様］はそれぞれ−12.3（−19.40、−5.11)、−10.7（−17.95、−3.43）及び−21.6（−27.82、15.37）であり、8 mg/日群で変化量が小さかった。一方、初発年齢13歳以上の集団はプラセボ群32名、8 mg/日群35名及び16 mg/日群31名で、PANSS合計スコア変化量は−9.6（−17.29、−1.88)、−18.1（−25.68、−10.52）及び−19.6（−27.67、−11.58）であり、8 mg/日群及び16 mg/日群のいずれでも変化量が大きかった。群全体での6週時のPANSS合計スコア変化量（表2.7.3.3-21）は、プラセボ群及び16 mg/日群では−10.6（−16.10、−5.10）及び−20.5（−25.89、−15.16）であり初発年齢13歳以上の部分集団の変化量と大きな違いはなかったが、8 mg/日群では群全体で−15.3（−20.80、−9.86)、初発年齢13歳未満で−10.7（−17.95、−3.43)、初発年齢13歳以上で−18.1（−25.68、−10.52）と初発年齢13歳未満を除いた場合に変化量が大きくなった。初発年齢が13歳未満であった本治験の被験者には薬剤への反応性が悪い患者が含まれていた可能性があり、8 mg/日群で優越性が検証できなかった一因である可能性が考えられた。

表 2.7.3.4-1　検証試験での主な有効性結果

Full Analysis Set

評価項目 （解析方法）	16 mg/日群 N=52	8 mg/日群 N=51	プラセボ群 N=47
6 週時 PANSS 合計スコア変化量 （MMRM）	LS Mean（95% CI）： −20.5（−25.89, −15.16） プラセボ群との差の LS Mean（95% CI）： −9.9（−17.61、−2.25） （p=0.012） Effect size　0.538	LS Mean（95% CI）： −15.3（−20.80, −9.86） プラセボ群との差の LS Mean（95% CI）： −4.7（−12.49、3.03） （p=0.230） Effect size　0.256	LS Mean（95% CI）： −10.6（−16.10、−5.10）
6 週時 PANSS responder の割合 （LOCF）	・20%以上改善 65.4% ・30%以上改善 59.6% ・40%以上改善 48.1% ・50%以上改善 30.8%	・20%以上改善 54.9% ・30%以上改善 41.2% ・40%以上改善 25.5% ・50%以上改善 21.6%	・20%以上改善 53.2% ・30%以上改善 31.9% ・40%以上改善 19.1% ・50%以上改善 12.8%
6 週時 CGI-S スコア変化量 （MMRM）	LS Mean（95% CI）： −0.84（−1.158、−0.522） プラセボ群との差の LS Mean（95% CI）： −0.39（−0.843、0.065） （p=0.092）	LS Mean（95% CI）： −0.83（−1.149、−0.502） プラセボ群との差の LS Mean（95% CI） −0.37（−0.832、0.083） （p=0.108）	LS Mean（95% CI）： −0.45（−0.775, −0.128）
6 週時 CGI-I 改善率 （LOCF）	42.3%	35.3%	17.4%
6 週時 PANSS スコアの寛解率 （LOCF）	61.5%	49.0%	44.7%
6 週時 PANSS サブスケール別合計スコア変化量 （LOCF）	Mean（SD） ・陽性症状 −4.6（5.27） ・陰性症状 −4.6（4.70） ・総合精神病理 −8.9（10.19）	Mean（SD） ・陽性症状 −3.6（6.23） ・陰性症状 −3.4（4.51） ・総合精神病理 −6.8（8.60）	Mean（SD） ・陽性症状 −2.1（5.83） ・陰性症状 −2.7（5.39） ・総合精神病理 −5.6（12.45）
6 週時 PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量 （LOCF）	Mean（SD） ・陰性症状　−4.4（5.05） ・興奮　−1.6（3.04） ・認知障害　−2.7（2.61） ・陽性症状　−3.2（3.30） ・不安/抑うつ　−2.8（4.14）	Mean（SD） ・陰性症状　−3.5（4.44） ・興奮　−1.5（3.24） ・認知障害　−1.9（3.38） ・陽性症状　−2.3（3.67） ・不安/抑うつ　−2.3（3.07）	Mean（SD） ・陰性症状　−2.6（4.63） ・興奮　−0.7（3.64） ・認知障害　−1.3（4.03） ・陽性症状　−1.7（3.76） ・不安/抑うつ　−1.9（4.05）

各評価項目の評価対象被験者数は安全性解析対象集団（N）と同一。ただし、CGI-I 改善率のプラセボ群は n=46。

表 2.7.3.4-2　長期試験での主な有効性結果

Safety Analysis Set

評価項目（解析方法）	Overall N=106
最終評価時の OP ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量 （LOCF）	Mean（SD）、n=105 −6.0（15.77）
最終評価時に DB ベースラインに対して改善を示した PANSS responder の割合 （LOCF）	n=106 ・20%以上改善　75.5% ・30%以上改善　70.8% ・40%以上改善　57.5% ・50%以上改善　44.3%
最終評価時の OP ベースラインからの CGI-S スコア変化量 （LOCF）	Mean（SD）、n=104 −0.24（1.010）
最終評価時の DB ベースラインからの CGI-I 改善率 （LOCF）	n=104 43.3%
最終評価時の PANSS スコアの寛解率 （LOCF）	n=105 74.3%
最終評価時の OP ベースラインからの PANSS サブスケール別合計スコア変化量 （LOCF）	Mean（SD）、n=105 ・陽性症状　−1.1（4.25） ・陰性症状　−2.1（4.43） ・総合精神病理　−2.8（8.98）
最終評価時の OP ベースラインからの PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量 （LOCF）	Mean（SD）、n=105 ・陰性症状　−1.8（4.57） ・興奮　−0.6（2.72） ・認知障害　−0.9（2.48） ・陽性症状　−0.8（2.63） ・不安/抑うつ　−0.9（3.25）

表 2.7.3.4-3　長期試験での最頻投与量別の有効性結果

Safety Analysis Set

最頻投与量	4〜8 mg/日 N=68	10〜16 mg/日 N=30	18〜24 mg/日 N=8
最終評価時の OP ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量 （LOCF）　Mean（SD）	n=67 −6.1（13.65）	n=30 −6.4（19.89）	n=8 −3.4（17.07）
最終評価時の OP ベースラインからの CGI-S スコア変化量 （LOCF）　Mean（SD）	n=66 −0.26（0.917）	n=30 −0.27（1.172）	n=8 0.00（1.195）

表 2.7.3.4-4　長期試験での最大投与量別の有効性結果

Safety Analysis Set

最大投与量	4～6 mg/日 N=23	8～14 mg/日 N=52	16～22 mg/日 N=26	24 mg/日 N=5
最終評価時のOPベースラインからのPANSS合計スコア変化量（LOCF）　Mean（SD）	n=22 −7.7（10.28）	n=52 −6.5（15.78）	n=26 −5.2（19.91）	n=5 3.2（11.37）
最終評価時のOPベースラインからのCGI-Sスコア変化量（LOCF）　Mean（SD）	n=22 −0.50（0.673）	n=51 −0.18（1.034）	n=26 −0.31（1.158）	n=5 0.60（0.894）

2.7.3.4.2　開始用量

開始用量は検証試験及び長期試験のいずれでも、被験者の安全性を考慮し成人の維持量下限の半量である 1 回 2 mg、4 mg/日としたため、小児を対象として 8 mg/日又は 16 mg/日で投与を開始した臨床試験はない。検証試験では投与開始 1 週間後 8 mg/日に増量し、16 mg/日群では更に 1 週間後に 16 mg/日に増量した。その結果、PANSS 合計スコア変化量は、投与開始2週後まで群間に大きな違いはなく、4週後及び6週後の変化量は8 mg/日群、16 mg/日群の順に大きくなった（表 2.7.3.3-25）。また、原疾患の悪化で中止した被験者は、治験期間全体ではプラセボ群で 3 名、8 mg/日群で 5 名及び 16 mg/日群で 3 名であり、そのうち 4 mg/日投与期間中の Day 1～7 では 16 mg/日群の 1 名のみで、8 mg/日投与期間中の Day 8～14 ではプラセボ群の 1 名及び 8 mg/日群の 2 名であった（表 2.7.3.3-2）。

長期試験では 4 mg/日で投与を開始し、被験者の有効性及び安全性を考慮して、投与開始 1 週後以降は 4～24 mg/日の範囲で適宜増減した。その結果、原疾患の悪化で中止した被験者は長期試験期間全体では 8 名で、そのうち投与開始 1～2 週目に投与を中止した被験者は 1 週目に 1 名（DB-8MG）で、2 週目にはいなかった。

2.7.3.4.3　投与方法（1 日 2 回、食後投与）

ロナセン経口剤の成人に対する既承認の投与方法は、ロナセン錠を投与した際の消失半減期及び薬物動態プロファイルへの食事の影響から 1 日 2 回食後投与である。成人と同様の投与方法（1 日 2 回、食後投与）で小児の統合失調症患者を対象とした検証試験及び長期試験を実施し、有効性及び安全性を確認した。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

長期試験は、長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態の検討を目的に、非盲検、漸増漸減法で DSP-5423 4～24 mg/日を 52 週間投与した。Overall での平均投与期間は約 270 日（約 39 週）で、168 日（24 週）以上投与した被験者は 75.5%、364 日（52 週）以上投与した被験者は 60.4%であった。最頻投与量は 4～8 mg/日が 64.2%、10～16 mg/日が 28.3%、18～24 mg/日が 7.5%であった。最大投与量は 4～6 mg/日が 21.7%、8～14 mg/日が 49.1%、16～22 mg/日が 24.5%、24 mg/日が 4.7%であった。6 割超の被験者で最頻投与量が 8 mg/日以

下であり、約7割の被験者で最大投与量が16 mg/日未満であった（2.7.3.3.1.5項）。

Overallでは最終評価時（LOCF）にOPベースラインからのPANSS合計スコア変化量［Mean（SD）］は−6.0（15.77）、PANSS合計スコアがDBベースラインに対して改善を示したPANSS responderの割合は20%以上改善で75.5%、30%以上改善で70.8%、40%以上改善で57.5%、50%以上改善で44.3%であった。PANSSスコアの寛解率は74.3%で、PANSSスコアの寛解を6ヵ月以上継続した被験者は53.8%（57/106名）であった。最終評価時（LOCF）のOPベースラインからのCGI-Sスコア変化量［Mean（SD）］は−0.24（1.010）、CGI-I改善率は43.3%であった。これらの結果から有効性は長期間維持されたことが示された。

【参考文献】

1) 厚生労働省. 平成20年（2008）患者調査の概況. 2009. 【5.4.30】
2) Perkins DO, Stroup TS, Lieberman JA. Psychotic disorders measures. In: Handbook of Psychiatric Measures. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2000. P. 485-513. 【5.4.53】
3) Lindenmayer JP, Bernstein-Hyman R, Grochowski S. A new five factor model of schizophrenia. Psychiatr Q. 1994;65(4):299-322. 【5.4.54】
4) Andreasen NC, Carpenter WT Jr., Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: Proposed criteria and rationale for consensus. Am J Psychiatry. 2005;162(3):441-9. 【5.4.55】
5) Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, et al. Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors. Am J Psychiatry. 2017;174(10):927-42. 【5.4.34】
6) Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised, 1976. U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health. Rockville, Md; 1976. P. 218-22. 【5.4.56】
7) Hedeker D, Gibbons RD. Application of Random-Effects Pattern-Mixture Models for Missing Data in Longitudinal Studies. Psychological Methods. 1997;2(1):64-78. 【5.4.57】
8) Ratitch B, O'Kelly M. Implementation of Pattern-Mixture Models Using Standard SAS/STAT Procedures. PharmaSUG2011: Proceedings of PharmaSUG 2011 Conference; 2011 May 8-11, Nashville, Tennessee; 2011. Paper SP04. 【5.4.58】
9) Kennedy E, Kumar A, Datta SS. Antipsychotic medication for childhood-onset schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(3):CD004027. 【5.4.59】

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 平均投与量（長期試験）

Safety Analysis Set

	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Mean daily dose (mg/day)					
>= 0 to < 10	22 (61.1%)	25 (67.6%)	20 (60.6%)	45 (64.3%)	67 (63.2%)
>= 10 to < 20	13 (36.1%)	12 (32.4%)	13 (39.4%)	25 (35.7%)	38 (35.8%)
>= 20	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Mean daily dose (mg/day)					
n	36	37	33	70	106
Mean (SD)	9.13 (4.313)	8.59 (4.123)	9.15 (3.587)	8.85 (3.862)	8.95 (4.002)
Median	7.96	7.88	7.92	7.91	7.92
Min, Max	4.0, 22.4	4.0, 18.4	4.0, 17.9	4.0, 18.4	4.0, 22.4

- Mean daily dose is calculated as total dose actually taken (mg) / duration of exposure (day).
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.6-2 最終投与量（長期試験）

Safety Analysis Set

	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Last daily dose (mg/day)					
>= 4 to <= 8	19 (52.8%)	24 (64.9%)	17 (51.5%)	41 (58.6%)	60 (56.6%)
>= 10 to <= 16	11 (30.6%)	9 (24.3%)	13 (39.4%)	22 (31.4%)	33 (31.1%)
>= 18 to <= 24	6 (16.7%)	4 (10.8%)	3 (9.1%)	7 (10.0%)	13 (12.3%)
Last daily dose (mg/day)					
n	36	37	33	70	106
Mean (SD)	10.9 (6.13)	9.4 (5.12)	11.1 (5.29)	10.2 (5.24)	10.4 (5.54)
Median	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
Min, Max	4, 24	4, 20	4, 24	4, 24	4, 24

- Last daily dose is daily dose at completion or Discontinuation.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.6-3　CGI-S スコアのクロス集計（検証試験）

Full Analysis Set

Visit	Baseline	Post	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103
Week 6	m		41	39	39	78
	3 - Mildly ill	1 - Normal, not at all ill	1 (2.4%)	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	1 (2.4%)	4 (10.3%)	2 (5.1%)	6 (7.7%)
		3 - Mildly ill	8 (19.5%)	6 (15.4%)	2 (5.1%)	8 (10.3%)
		4 - Moderately ill	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0
	4 - Moderately ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	2 (4.9%)	6 (15.4%)	9 (23.1%)	15 (19.2%)
		3 - Mildly ill	6 (14.6%)	10 (25.6%)	13 (33.3%)	23 (29.5%)
		4 - Moderately ill	12 (29.3%)	4 (10.3%)	7 (17.9%)	11 (14.1%)
		5 - Markedly ill	2 (4.9%)	1 (2.6%)	0	1 (1.3%)
		6 - Severely ill	1 (2.4%)	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0
	5 - Markedly ill	1 - Normal, not at all ill	2 (4.9%)	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	2 (5.1%)	0	2 (2.6%)
		3 - Mildly ill	2 (4.9%)	2 (5.1%)	3 (7.7%)	5 (6.4%)
		4 - Moderately ill	3 (7.3%)	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
		5 - Markedly ill	1 (2.4%)	2 (5.1%)	1 (2.6%)	3 (3.8%)
		6 - Severely ill	0	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)

Visit	Baseline	Post	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0
	6 - Severely ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	1 (2.6%)	0	1 (1.3%)
		3 - Mildly ill	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	1 (2.6%)	0	1 (1.3%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0
	7 - Among the most extremely ill patients	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0
	All	1 - Normal, not at all ill	3 (7.3%)	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	3 (7.3%)	13 (33.3%)	11 (28.2%)	24 (30.8%)
		3 - Mildly ill	16 (39.0%)	18 (46.2%)	18 (46.2%)	36 (46.2%)
		4 - Moderately ill	15 (36.6%)	4 (10.3%)	8 (20.5%)	12 (15.4%)
		5 - Markedly ill	3 (7.3%)	4 (10.3%)	1 (2.6%)	5 (6.4%)
		6 - Severely ill	1 (2.4%)	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0

Visit	Baseline	Post	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103
Week 6 (LOCF)	m		47	51	52	103
	3 - Mildly ill	1 - Normal, not at all ill	1 (2.1%)	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	1 (2.1%)	4 (7.8%)	3 (5.8%)	7 (6.8%)
		3 - Mildly ill	8 (17.0%)	7 (13.7%)	3 (5.8%)	10 (9.7%)
		4 - Moderately ill	0	3 (5.9%)	1 (1.9%)	4 (3.9%)
		5 - Markedly ill	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0
	4 - Moderately ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	2 (4.3%)	7 (13.7%)	10 (19.2%)	17 (16.5%)
		3 - Mildly ill	6 (12.8%)	11 (21.6%)	15 (28.8%)	26 (25.2%)
		4 - Moderately ill	13 (27.7%)	6 (11.8%)	10 (19.2%)	16 (15.5%)
		5 - Markedly ill	5 (10.6%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
		6 - Severely ill	2 (4.3%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0
	5 - Markedly ill	1 - Normal, not at all ill	2 (4.3%)	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	2 (3.9%)	0	2 (1.9%)
		3 - Mildly ill	2 (4.3%)	2 (3.9%)	3 (5.8%)	5 (4.9%)
		4 - Moderately ill	4 (8.5%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
		5 - Markedly ill	1 (2.1%)	3 (5.9%)	1 (1.9%)	4 (3.9%)
		6 - Severely ill	0	0	2 (3.8%)	2 (1.9%)
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0

Visit	Baseline	Post	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52	Active N = 103
	6 - Severely ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
		3 - Mildly ill	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0
	7 - Among the most extremely ill patients	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0
	All	1 - Normal, not at all ill	3 (6.4%)	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	3 (6.4%)	14 (27.5%)	13 (25.0%)	27 (26.2%)
		3 - Mildly ill	16 (34.0%)	20 (39.2%)	21 (40.4%)	41 (39.8%)
		4 - Moderately ill	17 (36.2%)	10 (19.6%)	12 (23.1%)	22 (21.4%)
		5 - Markedly ill	6 (12.8%)	6 (11.8%)	3 (5.8%)	9 (8.7%)
		6 - Severely ill	2 (4.3%)	1 (2.0%)	3 (5.8%)	4 (3.9%)
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0

- m in row headings is the total number of subjects with both baseline and the corresponding visit values available, and is used as the denominator to calculate percentages.
- All in row headings is the sum of all subjects in all baseline categories.
- Week 6 (LOCF) endpoint is the last post-baseline observation in the treatment phase up to 7 days after final date of the study drug, except for transition phase.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg; Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.6-4　CGI-S スコアのクロス集計（長期試験）

Safety Analysis Set
Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Week 1	m		36	37	31	68	104
	1 - Normal, not at all ill	1 - Normal, not at all ill	2 (5.6%)	0	0	0	2 (1.9%)
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	2 - Borderline mentally ill	1 - Normal, not at all ill	1 (2.8%)	0	0	0	1 (1.0%)
		2 - Borderline mentally ill	3 (8.3%)	9 (24.3%)	6 (19.4%)	15 (22.1%)	18 (17.3%)
		3 - Mildly ill	0	1 (2.7%)	1 (3.2%)	2 (2.9%)	2 (1.9%)
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	3 - Mildly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	1 (2.8%)	1 (2.7%)	3 (9.7%)	4 (5.9%)	5 (4.8%)
		3 - Mildly ill	13 (36.1%)	15 (40.5%)	12 (38.7%)	27 (39.7%)	40 (38.5%)
		4 - Moderately ill	0	3 (8.1%)	2 (6.5%)	5 (7.4%)	5 (4.8%)

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		5 - Markedly ill	0	0	1 (3.2%)	1 (1.5%)	1 (1.0%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	4 - Moderately ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	1 (2.8%)	0	0	0	1 (1.0%)
		3 - Mildly ill	5 (13.9%)	0	0	0	5 (4.8%)
		4 - Moderately ill	7 (19.4%)	5 (13.5%)	6 (19.4%)	11 (16.2%)	18 (17.3%)
		5 - Markedly ill	1 (2.8%)	1 (2.7%)	0	1 (1.5%)	2 (1.9%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	5 - Markedly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	1 (2.8%)	0	0	0	1 (1.0%)
		5 - Markedly ill	1 (2.8%)	1 (2.7%)	0	1 (1.5%)	2 (1.9%)
		6 - Severely ill	0	1 (2.7%)	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	6 - Severely ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	7 - Among the most extremely ill patients	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	All	1 - Normal, not at all ill	3 (8.3%)	0	0	0	3 (2.9%)
		2 - Borderline mentally ill	5 (13.9%)	10 (27.0%)	9 (29.0%)	19 (27.9%)	24 (23.1%)
		3 - Mildly ill	18 (50.0%)	16 (43.2%)	13 (41.9%)	29 (42.6%)	47 (45.2%)
		4 - Moderately ill	8 (22.2%)	8 (21.6%)	8 (25.8%)	16 (23.5%)	24 (23.1%)
		5 - Markedly ill	2 (5.6%)	2 (5.4%)	1 (3.2%)	3 (4.4%)	5 (4.8%)
		6 - Severely ill	0	1 (2.7%)	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
Week 2	m		36	35	31	66	102

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
	1 - Normal, not at all ill	1 - Normal, not at all ill	2 (5.6%)	0	0	0	2 (2.0%)
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	2 - Borderline mentally ill	1 - Normal, not at all ill	2 (5.6%)	0	0	0	2 (2.0%)
		2 - Borderline mentally ill	2 (5.6%)	9 (25.7%)	6 (19.4%)	15 (22.7%)	17 (16.7%)
		3 - Mildly ill	0	1 (2.9%)	1 (3.2%)	2 (3.0%)	2 (2.0%)
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	3 - Mildly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	1 (2.8%)	1 (2.9%)	4 (12.9%)	5 (7.6%)	6 (5.9%)
		3 - Mildly ill	13 (36.1%)	16 (45.7%)	13 (41.9%)	29 (43.9%)	42 (41.2%)
		4 - Moderately ill	0	1 (2.9%)	1 (3.2%)	2 (3.0%)	2 (2.0%)
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	4 - Moderately ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	1 (2.8%)	0	0	0	1 (1.0%)
		3 - Mildly ill	4 (11.1%)	3 (8.6%)	1 (3.2%)	4 (6.1%)	8 (7.8%)
		4 - Moderately ill	9 (25.0%)	2 (5.7%)	4 (12.9%)	6 (9.1%)	15 (14.7%)
		5 - Markedly ill	0	1 (2.9%)	1 (3.2%)	2 (3.0%)	2 (2.0%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	5 - Markedly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	1 (2.8%)	0	0	0	1 (1.0%)
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	1 (2.8%)	1 (2.9%)	0	1 (1.5%)	2 (2.0%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	6 - Severely ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	7 - Among the most extremely ill patients	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	All	1 - Normal, not at all ill	4 (11.1%)	0	0	0	4 (3.9%)
		2 - Borderline mentally ill	4 (11.1%)	10 (28.6%)	10 (32.3%)	20 (30.3%)	24 (23.5%)
		3 - Mildly ill	18 (50.0%)	20 (57.1%)	15 (48.4%)	35 (53.0%)	53 (52.0%)
		4 - Moderately ill	9 (25.0%)	3 (8.6%)	5 (16.1%)	8 (12.1%)	17 (16.7%)
		5 - Markedly ill	1 (2.8%)	2 (5.7%)	1 (3.2%)	3 (4.5%)	4 (3.9%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
Week 4	m		36	35	31	66	102
	1 - Normal, not at all ill	1 - Normal, not at all ill	2 (5.6%)	0	0	0	2 (2.0%)

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	2 - Borderline mentally ill	1 - Normal, not at all ill	2 (5.6%)	0	0	0	2 (2.0%)
		2 - Borderline mentally ill	2 (5.6%)	10 (28.6%)	5 (16.1%)	15 (22.7%)	17 (16.7%)
		3 - Mildly ill	0	0	2 (6.5%)	2 (3.0%)	2 (2.0%)
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	3 - Mildly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	2 (5.6%)	3 (8.6%)	4 (12.9%)	7 (10.6%)	9 (8.8%)
		3 - Mildly ill	12 (33.3%)	14 (40.0%)	14 (45.2%)	28 (42.4%)	40 (39.2%)
		4 - Moderately ill	0	1 (2.9%)	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
	4 - Moderately ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	2 (5.6%)	0	0	0	2 (2.0%)
		3 - Mildly ill	7 (19.4%)	4 (11.4%)	1 (3.2%)	5 (7.6%)	12 (11.8%)
		4 - Moderately ill	5 (13.9%)	2 (5.7%)	5 (16.1%)	7 (10.6%)	12 (11.8%)
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	5 - Markedly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	1 (2.8%)	0	0	0	1 (1.0%)
		4 - Moderately ill	0	1 (2.9%)	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
		5 - Markedly ill	1 (2.8%)	0	0	0	1 (1.0%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	6 - Severely ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
	7 - Among the most extremely ill patients	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	All	1 - Normal, not at all ill	4 (11.1%)	0	0	0	4 (3.9%)
		2 - Borderline mentally ill	6 (16.7%)	13 (37.1%)	9 (29.0%)	22 (33.3%)	28 (27.5%)
		3 - Mildly ill	20 (55.6%)	18 (51.4%)	17 (54.8%)	35 (53.0%)	55 (53.9%)
		4 - Moderately ill	5 (13.9%)	4 (11.4%)	5 (16.1%)	9 (13.6%)	14 (13.7%)
		5 - Markedly ill	1 (2.8%)	0	0	0	1 (1.0%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
Week 8	m		34	35	31	66	100
	1 - Normal, not at all ill	1 - Normal, not at all ill	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
		2 - Borderline mentally ill	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	2 - Borderline mentally ill	1 - Normal, not at all ill	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
		2 - Borderline mentally ill	2 (5.9%)	8 (22.9%)	5 (16.1%)	13 (19.7%)	15 (15.0%)
		3 - Mildly ill	1 (2.9%)	2 (5.7%)	2 (6.5%)	4 (6.1%)	5 (5.0%)
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	3 - Mildly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	1 (2.9%)	2 (5.7%)	4 (12.9%)	6 (9.1%)	7 (7.0%)
		3 - Mildly ill	11 (32.4%)	15 (42.9%)	13 (41.9%)	28 (42.4%)	39 (39.0%)
		4 - Moderately ill	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (3.2%)	2 (3.0%)	3 (3.0%)
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	4 - Moderately ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	3 (8.8%)	1 (2.9%)	0	1 (1.5%)	4 (4.0%)
		3 - Mildly ill	5 (14.7%)	3 (8.6%)	2 (6.5%)	5 (7.6%)	10 (10.0%)

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		4 - Moderately ill	5 (14.7%)	2 (5.7%)	3 (9.7%)	5 (7.6%)	10 (10.0%)
		5 - Markedly ill	0	0	1 (3.2%)	1 (1.5%)	1 (1.0%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	5 - Markedly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
		4 - Moderately ill	0	1 (2.9%)	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
		5 - Markedly ill	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	6 - Severely ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	7 - Among the most extremely ill patients	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	All	1 - Normal, not at all ill	2 (5.9%)	0	0	0	2 (2.0%)
		2 - Borderline mentally ill	7 (20.6%)	11 (31.4%)	9 (29.0%)	20 (30.3%)	27 (27.0%)
		3 - Mildly ill	18 (52.9%)	20 (57.1%)	17 (54.8%)	37 (56.1%)	55 (55.0%)
		4 - Moderately ill	6 (17.6%)	4 (11.4%)	4 (12.9%)	8 (12.1%)	14 (14.0%)
		5 - Markedly ill	1 (2.9%)	0	1 (3.2%)	1 (1.5%)	2 (2.0%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
Week 12	m		33	32	30	62	95
	1 - Normal, not at all ill	1 - Normal, not at all ill	1 (3.0%)	0	0	0	1 (1.1%)
		2 - Borderline mentally ill	1 (3.0%)	0	0	0	1 (1.1%)
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	2 - Borderline mentally ill	1 - Normal, not at all ill	2 (6.1%)	0	1 (3.3%)	1 (1.6%)	3 (3.2%)
		2 - Borderline mentally ill	1 (3.0%)	9 (28.1%)	3 (10.0%)	12 (19.4%)	13 (13.7%)
		3 - Mildly ill	1 (3.0%)	0	3 (10.0%)	3 (4.8%)	4 (4.2%)
		4 - Moderately ill	0	1 (3.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	3 - Mildly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	2 (6.1%)	2 (6.3%)	5 (16.7%)	7 (11.3%)	9 (9.5%)
		3 - Mildly ill	11 (33.3%)	12 (37.5%)	12 (40.0%)	24 (38.7%)	35 (36.8%)
		4 - Moderately ill	0	2 (6.3%)	1 (3.3%)	3 (4.8%)	3 (3.2%)
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	4 - Moderately ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	2 (6.1%)	2 (6.3%)	0	2 (3.2%)	4 (4.2%)
		3 - Mildly ill	5 (15.2%)	1 (3.1%)	4 (13.3%)	5 (8.1%)	10 (10.5%)
		4 - Moderately ill	4 (12.1%)	2 (6.3%)	1 (3.3%)	3 (4.8%)	7 (7.4%)
		5 - Markedly ill	1 (3.0%)	0	0	0	1 (1.1%)

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	5 - Markedly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	1 (3.0%)	1 (3.1%)	0	1 (1.6%)	2 (2.1%)
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	1 (3.0%)	0	0	0	1 (1.1%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	6 - Severely ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	7 - Among the most extremely ill patients	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	All	1 - Normal, not at all ill	3 (9.1%)	0	1 (3.3%)	1 (1.6%)	4 (4.2%)
		2 - Borderline mentally ill	6 (18.2%)	13 (40.6%)	8 (26.7%)	21 (33.9%)	27 (28.4%)
		3 - Mildly ill	18 (54.5%)	14 (43.8%)	19 (63.3%)	33 (53.2%)	51 (53.7%)
		4 - Moderately ill	4 (12.1%)	5 (15.6%)	2 (6.7%)	7 (11.3%)	11 (11.6%)
		5 - Markedly ill	2 (6.1%)	0	0	0	2 (2.1%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
Week 16	m		32	30	27	57	89
	1 - Normal, not at all ill	1 - Normal, not at all ill	2 (6.3%)	0	0	0	2 (2.2%)
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
	2 - Borderline mentally ill	1 - Normal, not at all ill	2 (6.3%)	0	2 (7.4%)	2 (3.5%)	4 (4.5%)
		2 - Borderline mentally ill	2 (6.3%)	8 (26.7%)	1 (3.7%)	9 (15.8%)	11 (12.4%)
		3 - Mildly ill	0	2 (6.7%)	1 (3.7%)	3 (5.3%)	3 (3.4%)
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	3 - Mildly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	1 (3.1%)	2 (6.7%)	3 (11.1%)	5 (8.8%)	6 (6.7%)
		3 - Mildly ill	11 (34.4%)	11 (36.7%)	15 (55.6%)	26 (45.6%)	37 (41.6%)
		4 - Moderately ill	0	1 (3.3%)	0	1 (1.8%)	1 (1.1%)
		5 - Markedly ill	1 (3.1%)	0	0	0	1 (1.1%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	4 - Moderately ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	4 (12.5%)	2 (6.7%)	0	2 (3.5%)	6 (6.7%)
		3 - Mildly ill	5 (15.6%)	2 (6.7%)	2 (7.4%)	4 (7.0%)	9 (10.1%)
		4 - Moderately ill	1 (3.1%)	1 (3.3%)	2 (7.4%)	3 (5.3%)	4 (4.5%)
		5 - Markedly ill	0	0	1 (3.7%)	1 (1.8%)	1 (1.1%)
		6 - Severely ill	1 (3.1%)	0	0	0	1 (1.1%)
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
	5 - Markedly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	1 (3.3%)	0	1 (1.8%)	1 (1.1%)
		3 - Mildly ill	1 (3.1%)	0	0	0	1 (1.1%)
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	1 (3.1%)	0	0	0	1 (1.1%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	6 - Severely ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	7 - Among the most extremely ill patients	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	All	1 - Normal, not at all ill	4 (12.5%)	0	2 (7.4%)	2 (3.5%)	6 (6.7%)
		2 - Borderline mentally ill	7 (21.9%)	13 (43.3%)	4 (14.8%)	17 (29.8%)	24 (27.0%)
		3 - Mildly ill	17 (53.1%)	15 (50.0%)	18 (66.7%)	33 (57.9%)	50 (56.2%)
		4 - Moderately ill	1 (3.1%)	2 (6.7%)	2 (7.4%)	4 (7.0%)	5 (5.6%)
		5 - Markedly ill	2 (6.3%)	0	1 (3.7%)	1 (1.8%)	3 (3.4%)
		6 - Severely ill	1 (3.1%)	0	0	0	1 (1.1%)
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
Week 20	m		31	29	27	56	87
	1 - Normal, not at all ill	1 - Normal, not at all ill	1 (3.2%)	0	0	0	1 (1.1%)
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	1 (3.2%)	0	0	0	1 (1.1%)
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	2 - Borderline mentally ill	1 - Normal, not at all ill	2 (6.5%)	0	2 (7.4%)	2 (3.6%)	4 (4.6%)
		2 - Borderline mentally ill	2 (6.5%)	8 (27.6%)	1 (3.7%)	9 (16.1%)	11 (12.6%)
		3 - Mildly ill	0	1 (3.4%)	0	1 (1.8%)	1 (1.1%)

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		4 - Moderately ill	0	0	1 (3.7%)	1 (1.8%)	1 (1.1%)
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	3 - Mildly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	2 (6.5%)	1 (3.4%)	4 (14.8%)	5 (8.9%)	7 (8.0%)
		3 - Mildly ill	11 (35.5%)	11 (37.9%)	14 (51.9%)	25 (44.6%)	36 (41.4%)
		4 - Moderately ill	0	2 (6.9%)	0	2 (3.6%)	2 (2.3%)
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	4 - Moderately ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	3 (9.7%)	3 (10.3%)	0	3 (5.4%)	6 (6.9%)
		3 - Mildly ill	5 (16.1%)	1 (3.4%)	2 (7.4%)	3 (5.4%)	8 (9.2%)
		4 - Moderately ill	2 (6.5%)	1 (3.4%)	2 (7.4%)	3 (5.4%)	5 (5.7%)
		5 - Markedly ill	0	0	1 (3.7%)	1 (1.8%)	1 (1.1%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	5 - Markedly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	1 (3.4%)	0	1 (1.8%)	1 (1.1%)

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		3 - Mildly ill	1 (3.2%)	0	0	0	1 (1.1%)
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	1 (3.2%)	0	0	0	1 (1.1%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	6 - Severely ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	7 - Among the most extremely ill patients	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
	All	1 - Normal, not at all ill	3 (9.7%)	0	2 (7.4%)	2 (3.6%)	5 (5.7%)
		2 - Borderline mentally ill	7 (22.6%)	13 (44.8%)	5 (18.5%)	18 (32.1%)	25 (28.7%)
		3 - Mildly ill	18 (58.1%)	13 (44.8%)	16 (59.3%)	29 (51.8%)	47 (54.0%)
		4 - Moderately ill	2 (6.5%)	3 (10.3%)	3 (11.1%)	6 (10.7%)	8 (9.2%)
		5 - Markedly ill	1 (3.2%)	0	1 (3.7%)	1 (1.8%)	2 (2.3%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
Week 24	m		30	29	25	54	84
	1 - Normal, not at all ill	1 - Normal, not at all ill	1 (3.3%)	0	0	0	1 (1.2%)
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	1 (3.3%)	0	0	0	1 (1.2%)
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	2 - Borderline mentally ill	1 - Normal, not at all ill	2 (6.7%)	0	2 (8.0%)	2 (3.7%)	4 (4.8%)
		2 - Borderline mentally ill	2 (6.7%)	7 (24.1%)	1 (4.0%)	8 (14.8%)	10 (11.9%)
		3 - Mildly ill	0	2 (6.9%)	0	2 (3.7%)	2 (2.4%)
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	3 - Mildly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	3 (10.0%)	1 (3.4%)	5 (20.0%)	6 (11.1%)	9 (10.7%)
		3 - Mildly ill	9 (30.0%)	11 (37.9%)	12 (48.0%)	23 (42.6%)	32 (38.1%)
		4 - Moderately ill	1 (3.3%)	2 (6.9%)	0	2 (3.7%)	3 (3.6%)
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	4 - Moderately ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	2 (6.7%)	3 (10.3%)	0	3 (5.6%)	5 (6.0%)
		3 - Mildly ill	5 (16.7%)	2 (6.9%)	2 (8.0%)	4 (7.4%)	9 (10.7%)
		4 - Moderately ill	2 (6.7%)	0	2 (8.0%)	2 (3.7%)	4 (4.8%)
		5 - Markedly ill	0	0	1 (4.0%)	1 (1.9%)	1 (1.2%)
		6 - Severely ill	1 (3.3%)	0	0	0	1 (1.2%)
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	5 - Markedly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	1 (3.4%)	0	1 (1.9%)	1 (1.2%)
		3 - Mildly ill	1 (3.3%)	0	0	0	1 (1.2%)
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	6 - Severely ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	7 - Among the most extremely ill patients	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	All	1 - Normal, not at all ill	3 (10.0%)	0	2 (8.0%)	2 (3.7%)	5 (6.0%)
		2 - Borderline mentally ill	7 (23.3%)	12 (41.4%)	6 (24.0%)	18 (33.3%)	25 (29.8%)
		3 - Mildly ill	16 (53.3%)	15 (51.7%)	14 (56.0%)	29 (53.7%)	45 (53.6%)

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		4 - Moderately ill	3 (10.0%)	2 (6.9%)	2 (8.0%)	4 (7.4%)	7 (8.3%)
		5 - Markedly ill	0	0	1 (4.0%)	1 (1.9%)	1 (1.2%)
		6 - Severely ill	1 (3.3%)	0	0	0	1 (1.2%)
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
Week 28	m		28	28	25	53	81
	1 - Normal, not at all ill	1 - Normal, not at all ill	1 (3.6%)	0	0	0	1 (1.2%)
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	1 (3.6%)	0	0	0	1 (1.2%)
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	2 - Borderline mentally ill	1 - Normal, not at all ill	2 (7.1%)	0	1 (4.0%)	1 (1.9%)	3 (3.7%)
		2 - Borderline mentally ill	2 (7.1%)	7 (25.0%)	2 (8.0%)	9 (17.0%)	11 (13.6%)
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	1 (3.6%)	0	1 (1.9%)	1 (1.2%)
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
	3 - Mildly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	3 (10.7%)	2 (7.1%)	3 (12.0%)	5 (9.4%)	8 (9.9%)
		3 - Mildly ill	8 (28.6%)	9 (32.1%)	14 (56.0%)	23 (43.4%)	31 (38.3%)
		4 - Moderately ill	1 (3.6%)	3 (10.7%)	0	3 (5.7%)	4 (4.9%)
		5 - Markedly ill	1 (3.6%)	0	0	0	1 (1.2%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	4 - Moderately ill	1 - Normal, not at all ill	0	1 (3.6%)	0	1 (1.9%)	1 (1.2%)
		2 - Borderline mentally ill	2 (7.1%)	2 (7.1%)	0	2 (3.8%)	4 (4.9%)
		3 - Mildly ill	4 (14.3%)	2 (7.1%)	2 (8.0%)	4 (7.5%)	8 (9.9%)
		4 - Moderately ill	2 (7.1%)	0	2 (8.0%)	2 (3.8%)	4 (4.9%)
		5 - Markedly ill	0	0	1 (4.0%)	1 (1.9%)	1 (1.2%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	5 - Markedly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	1 (3.6%)	0	1 (1.9%)	1 (1.2%)
		3 - Mildly ill	1 (3.6%)	0	0	0	1 (1.2%)
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
	6 - Severely ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	7 - Among the most extremely ill patients	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	All	1 - Normal, not at all ill	3 (10.7%)	1 (3.6%)	1 (4.0%)	2 (3.8%)	5 (6.2%)
		2 - Borderline mentally ill	7 (25.0%)	12 (42.9%)	5 (20.0%)	17 (32.1%)	24 (29.6%)
		3 - Mildly ill	14 (50.0%)	11 (39.3%)	16 (64.0%)	27 (50.9%)	41 (50.6%)
		4 - Moderately ill	3 (10.7%)	4 (14.3%)	2 (8.0%)	6 (11.3%)	9 (11.1%)
		5 - Markedly ill	1 (3.6%)	0	1 (4.0%)	1 (1.9%)	2 (2.5%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
Week 36	m		26	26	21	47	73
	1 - Normal, not at all ill	1 - Normal, not at all ill	1 (3.8%)	0	0	0	1 (1.4%)
		2 - Borderline mentally ill	1 (3.8%)	0	0	0	1 (1.4%)
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	2 - Borderline mentally ill	1 - Normal, not at all ill	2 (7.7%)	0	1 (4.8%)	1 (2.1%)	3 (4.1%)
		2 - Borderline mentally ill	2 (7.7%)	7 (26.9%)	1 (4.8%)	8 (17.0%)	10 (13.7%)
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	3 - Mildly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	3 (11.5%)	3 (11.5%)	5 (23.8%)	8 (17.0%)	11 (15.1%)
		3 - Mildly ill	7 (26.9%)	9 (34.6%)	9 (42.9%)	18 (38.3%)	25 (34.2%)

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		4 - Moderately ill	1 (3.8%)	2 (7.7%)	1 (4.8%)	3 (6.4%)	4 (5.5%)
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	4 - Moderately ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	3 (11.5%)	2 (7.7%)	0	2 (4.3%)	5 (6.8%)
		3 - Mildly ill	3 (11.5%)	1 (3.8%)	1 (4.8%)	2 (4.3%)	5 (6.8%)
		4 - Moderately ill	2 (7.7%)	1 (3.8%)	2 (9.5%)	3 (6.4%)	5 (6.8%)
		5 - Markedly ill	0	0	1 (4.8%)	1 (2.1%)	1 (1.4%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	5 - Markedly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	1 (2.1%)	2 (2.7%)
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	6 - Severely ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	7 - Among the most extremely ill patients	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	All	1 - Normal, not at all ill	3 (11.5%)	0	1 (4.8%)	1 (2.1%)	4 (5.5%)
		2 - Borderline mentally ill	9 (34.6%)	12 (46.2%)	6 (28.6%)	18 (38.3%)	27 (37.0%)
		3 - Mildly ill	11 (42.3%)	11 (42.3%)	10 (47.6%)	21 (44.7%)	32 (43.8%)
		4 - Moderately ill	3 (11.5%)	3 (11.5%)	3 (14.3%)	6 (12.8%)	9 (12.3%)
		5 - Markedly ill	0	0	1 (4.8%)	1 (2.1%)	1 (1.4%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Week 44	m		22	25	19	44	66
	1 - Normal, not at all ill	1 - Normal, not at all ill	1 (4.5%)	0	0	0	1 (1.5%)
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	1 (4.5%)	0	0	0	1 (1.5%)
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	2 - Borderline mentally ill	1 - Normal, not at all ill	0	1 (4.0%)	1 (5.3%)	2 (4.5%)	2 (3.0%)
		2 - Borderline mentally ill	2 (9.1%)	6 (24.0%)	1 (5.3%)	7 (15.9%)	9 (13.6%)
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	3 - Mildly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	4 (18.2%)	3 (12.0%)	4 (21.1%)	7 (15.9%)	11 (16.7%)
		3 - Mildly ill	6 (27.3%)	9 (36.0%)	7 (36.8%)	16 (36.4%)	22 (33.3%)
		4 - Moderately ill	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (10.5%)	3 (6.8%)	4 (6.1%)
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	4 - Moderately ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	3 (13.6%)	2 (8.0%)	0	2 (4.5%)	5 (7.6%)
		3 - Mildly ill	2 (9.1%)	1 (4.0%)	1 (5.3%)	2 (4.5%)	4 (6.1%)
		4 - Moderately ill	1 (4.5%)	1 (4.0%)	3 (15.8%)	4 (9.1%)	5 (7.6%)
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	5 - Markedly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	1 (4.0%)	0	1 (2.3%)	1 (1.5%)
		4 - Moderately ill	1 (4.5%)	0	0	0	1 (1.5%)
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	6 - Severely ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	7 - Among the most extremely ill patients	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	All	1 - Normal, not at all ill	1 (4.5%)	1 (4.0%)	1 (5.3%)	2 (4.5%)	3 (4.5%)
		2 - Borderline mentally ill	9 (40.9%)	11 (44.0%)	5 (26.3%)	16 (36.4%)	25 (37.9%)
		3 - Mildly ill	9 (40.9%)	11 (44.0%)	8 (42.1%)	19 (43.2%)	28 (42.4%)
		4 - Moderately ill	3 (13.6%)	2 (8.0%)	5 (26.3%)	7 (15.9%)	10 (15.2%)
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
Week 52	m		22	23	18	41	63
	1 - Normal, not at all ill	1 - Normal, not at all ill	1 (4.5%)	0	0	0	1 (1.6%)

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	1 (4.5%)	0	0	0	1 (1.6%)
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	2 - Borderline mentally ill	1 - Normal, not at all ill	0	1 (4.3%)	1 (5.6%)	2 (4.9%)	2 (3.2%)
		2 - Borderline mentally ill	2 (9.1%)	6 (26.1%)	1 (5.6%)	7 (17.1%)	9 (14.3%)
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	3 - Mildly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	5 (22.7%)	4 (17.4%)	4 (22.2%)	8 (19.5%)	13 (20.6%)
		3 - Mildly ill	6 (27.3%)	8 (34.8%)	6 (33.3%)	14 (34.1%)	20 (31.7%)
		4 - Moderately ill	0	0	1 (5.6%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
		5 - Markedly ill	0	0	1 (5.6%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
	4 - Moderately ill	1 - Normal, not at all ill	1 (4.5%)	0	0	0	1 (1.6%)
		2 - Borderline mentally ill	2 (9.1%)	2 (8.7%)	0	2 (4.9%)	4 (6.3%)
		3 - Mildly ill	2 (9.1%)	1 (4.3%)	2 (11.1%)	3 (7.3%)	5 (7.9%)
		4 - Moderately ill	1 (4.5%)	0	2 (11.1%)	2 (4.9%)	3 (4.8%)
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	5 - Markedly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	1 (4.5%)	1 (4.3%)	0	1 (2.4%)	2 (3.2%)
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	6 - Severely ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
	7 - Among the most extremely ill patients	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	All	1 - Normal, not at all ill	2 (9.1%)	1 (4.3%)	1 (5.6%)	2 (4.9%)	4 (6.3%)
		2 - Borderline mentally ill	9 (40.9%)	12 (52.2%)	5 (27.8%)	17 (41.5%)	26 (41.3%)
		3 - Mildly ill	10 (45.5%)	10 (43.5%)	8 (44.4%)	18 (43.9%)	28 (44.4%)
		4 - Moderately ill	1 (4.5%)	0	3 (16.7%)	3 (7.3%)	4 (6.3%)
		5 - Markedly ill	0	0	1 (5.6%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
LOCF endpoint	m		36	37	31	68	104
	1 - Normal, not at all ill	1 - Normal, not at all ill	1 (2.8%)	0	0	0	1 (1.0%)
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	1 (2.8%)	0	0	0	1 (1.0%)
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	2 - Borderline mentally ill	1 - Normal, not at all ill	2 (5.6%)	1 (2.7%)	2 (6.5%)	3 (4.4%)	5 (4.8%)
		2 - Borderline mentally ill	2 (5.6%)	8 (21.6%)	2 (6.5%)	10 (14.7%)	12 (11.5%)
		3 - Mildly ill	0	0	2 (6.5%)	2 (2.9%)	2 (1.9%)
		4 - Moderately ill	0	1 (2.7%)	1 (3.2%)	2 (2.9%)	2 (1.9%)
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	3 - Mildly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	6 (16.7%)	5 (13.5%)	4 (12.9%)	9 (13.2%)	15 (14.4%)
		3 - Mildly ill	7 (19.4%)	11 (29.7%)	12 (38.7%)	23 (33.8%)	30 (28.8%)
		4 - Moderately ill	0	3 (8.1%)	1 (3.2%)	4 (5.9%)	4 (3.8%)
		5 - Markedly ill	1 (2.8%)	0	1 (3.2%)	1 (1.5%)	2 (1.9%)
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	4 - Moderately ill	1 - Normal, not at all ill	1 (2.8%)	1 (2.7%)	0	1 (1.5%)	2 (1.9%)
		2 - Borderline mentally ill	3 (8.3%)	2 (5.4%)	0	2 (2.9%)	5 (4.8%)
		3 - Mildly ill	4 (11.1%)	1 (2.7%)	3 (9.7%)	4 (5.9%)	8 (7.7%)

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		4 - Moderately ill	3 (8.3%)	2 (5.4%)	2 (6.5%)	4 (5.9%)	7 (6.7%)
		5 - Markedly ill	1 (2.8%)	0	1 (3.2%)	1 (1.5%)	2 (1.9%)
		6 - Severely ill	2 (5.6%)	0	0	0	2 (1.9%)
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	5 - Markedly ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	1 (2.8%)	1 (2.7%)	0	1 (1.5%)	2 (1.9%)
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	1 (2.8%)	0	0	0	1 (1.0%)
		6 - Severely ill	0	1 (2.7%)	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	6 - Severely ill	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	7 - Among the most extremely ill patients	1 - Normal, not at all ill	0	0	0	0	0

Parameter: CGI-S score

Visit	OP baseline	Post	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
		2 - Borderline mentally ill	0	0	0	0	0
		3 - Mildly ill	0	0	0	0	0
		4 - Moderately ill	0	0	0	0	0
		5 - Markedly ill	0	0	0	0	0
		6 - Severely ill	0	0	0	0	0
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0
	All	1 - Normal, not at all ill	4 (11.1%)	2 (5.4%)	2 (6.5%)	4 (5.9%)	8 (7.7%)
		2 - Borderline mentally ill	11 (30.6%)	15 (40.5%)	6 (19.4%)	21 (30.9%)	32 (30.8%)
		3 - Mildly ill	13 (36.1%)	13 (35.1%)	17 (54.8%)	30 (44.1%)	43 (41.3%)
		4 - Moderately ill	3 (8.3%)	6 (16.2%)	4 (12.9%)	10 (14.7%)	13 (12.5%)
		5 - Markedly ill	3 (8.3%)	0	2 (6.5%)	2 (2.9%)	5 (4.8%)
		6 - Severely ill	2 (5.6%)	1 (2.7%)	0	1 (1.5%)	3 (2.9%)
		7 - Among the most extremely ill patients	0	0	0	0	0

- OP baseline: Day 1 of extension study.
- m in row headings is the total number of subjects with both baseline and the corresponding visit values available, and is used as the denominator to calculate percentages.
- All in row headings is the sum of all subjects in all baseline categories.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.6-5　年齢別 PANSS 合計スコア変化量（検証試験、MMRM）

Full Analysis Set

Age < 15 years, N = 46

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 14	8 MG N = 16	16 MG N = 16
	Number of subjects analyzed	14	16	16
Baseline	Mean (SD)	85.4 (8.35)	81.5 (9.87)	86.9 (11.80)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-5.1 (4.88)	-8.0 (4.65)	-26.8 (4.58)
	95% CI	(-15.15, 4.88)	(-17.56, 1.51)	(-36.23, -17.43)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	-12.3 (5.87)		
	95% CI	(-24.33, -0.25)		
	p-value	0.046		
	Effect size	0.685		
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.9 (6.75)	-21.7 (6.69)
	95% CI		(-16.73, 10.95)	(-35.42, -7.97)
	p-value		0.672	0.003
	Effect size		0.161	1.209

Age >= 15 years, N = 104

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 33	8 MG N = 35	16 MG N = 36
	Number of subjects analyzed	33	35	36
Baseline	Mean (SD)	91.7 (10.75)	88.9 (14.44)	89.4 (14.71)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-13.3 (3.25)	-18.5 (3.29)	-17.6 (3.25)
	95% CI	(-19.73, -6.78)	(-25.01, -11.92)	(-24.06, -11.14)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	-4.8 (3.99)		
	95% CI	(-12.72, 3.17)		
	p-value	0.235		
	Effect size	0.265		
	Treatment Difference			

Age >= 15 years, N = 104

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 33	8 MG N = 35	16 MG N = 36
	Estimate (SE)		-5.2 (4.63)	-4.3 (4.59)
	95% CI		(-14.42, 4.01)	(-13.49, 4.80)
	p-value		0.264	0.347
	Effect size		0.289	0.241

- Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI), and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.
- Coefficient of contrast to test global hypothesis is (PLCB, 8 MG, 16 MG) = (-2, 1, 1).
- Subgroup analysis is exploratory and adjustment of multiplicity is not applied.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg.

表 2.7.3.6-6　性別 PANSS 合計スコア変化量（検証試験、MMRM）

Full Analysis Set

Female, N = 86

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 27	8 MG N = 30	16 MG N = 29
	Number of subjects analyzed	27	30	29
Baseline	Mean (SD)	89.8 (9.78)	88.1 (13.01)	90.2 (14.78)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-15.7 (3.36)	-15.3 (3.37)	-19.9 (3.39)
	95% CI	(-22.41, -8.97)	(-22.02, -8.55)	(-26.71, -13.18)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	-1.9 (4.12)		
	95% CI	(-10.16, 6.32)		
	p-value	0.643		
	Effect size	0.113		
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.4 (4.76)	-4.2 (4.77)
	95% CI		(-9.11, 9.92)	(-13.78, 5.28)
	p-value		0.932	0.376
	Effect size		0.024	0.250

Male, N = 64

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 20	8 MG N = 21	16 MG N = 23
	Number of subjects analyzed	20	21	23
Baseline	Mean (SD)	89.8 (11.48)	84.4 (14.27)	86.8 (12.56)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.6 (4.99)	-14.7 (4.96)	-21.5 (4.73)
	95% CI	(-12.67, 7.45)	(-24.72, -4.71)	(-31.02, -11.94)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	-15.5 (6.05)		
	95% CI	(-27.71, -3.27)		
	p-value	0.014		
	Effect size	0.713		
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-12.1 (7.04)	-18.9 (6.87)
	95% CI		(-26.30, 2.09)	(-32.74, -5.00)
	p-value		0.093	0.009
	Effect size		0.557	0.868

- Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI), and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.
- Coefficient of contrast to test global hypothesis is (PLCB, 8 MG, 16 MG) = (-2, 1, 1).
- Subgroup analysis is exploratory and adjustment of multiplicity is not applied.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg.

表 2.7.3.6-7　体重別 PANSS 合計スコア変化量（検証試験、MMRM）

Full Analysis Set

Weight < 50 kg, N = 50

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 17	8 MG N = 17	16 MG N = 16
	Number of subjects analyzed	17	17	16
Baseline	Mean (SD)	89.4 (8.99)	86.6 (11.60)	89.3 (12.20)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-8.9 (3.93)	-13.8 (4.10)	-18.7 (4.24)
	95% CI	(-16.90, -0.94)	(-22.14, -5.54)	(-27.32, -10.13)

Weight < 50 kg, N = 50

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 17	8 MG N = 17	16 MG N = 16
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	-7.4 (4.92)		
	95% CI	(-17.33, 2.61)		
	p-value	0.143		
	Effect size	0.467		
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.9 (5.68)	-9.8 (5.79)
	95% CI		(-16.44, 6.61)	(-21.54, 1.92)
	p-value		0.393	0.099
	Effect size		0.312	0.622

Weight >= 50 kg, N = 100

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 30	8 MG N = 34	16 MG N = 36
	Number of subjects analyzed	30	34	36
Baseline	Mean (SD)	90.1 (11.28)	86.5 (14.56)	88.4 (14.63)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-11.4 (3.76)	-16.1 (3.66)	-21.3 (3.50)
	95% CI	(-18.93, -3.89)	(-23.41, -8.78)	(-28.31, -14.33)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	-7.3 (4.54)		
	95% CI	(-16.36, 1.77)		
	p-value	0.113		
	Effect size	0.366		
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.7 (5.26)	-9.9 (5.14)
	95% CI		(-15.18, 5.81)	(-20.18, 0.35)
	p-value		0.376	0.058
	Effect size		0.235	0.497

Weight >= 50 kg, N = 100

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 30	8 MG N = 34	16 MG N = 36

- Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI), and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.
- Coefficient of contrast to test global hypothesis is (PLCB, 8 MG, 16 MG) = (-2, 1, 1).
- Subgroup analysis is exploratory and adjustment of multiplicity is not applied.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg.

表 2.7.3.6-8　年齢別 OP ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量（長期試験）

Safety Analysis Set
Age < 15 years, N = 30

		DB-PLCB N = 9		DB-8MG N = 11		DB-16MG N = 10		DB-Active N = 21		Overall N = 30	
Parameter	Visit	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	9		11		10		21		30	
	Mean (SD)	69.4 (12.30)		70.4 (18.47)		61.9 (8.66)		66.3 (14.93)		67.3 (14.06)	
	Median	68.0		72.0		62.5		63.0		64.0	
	Min, Max	55, 92		43, 96		43, 75		43, 96		43, 96	
	LOCF endpoint										
	n	9	9	11	11	10	10	21	21	30	30
	Mean (SD)	61.0 (11.42)	-8.4 (12.43)	58.8 (19.65)	-11.5 (14.44)	54.4 (12.66)	-7.5 (7.01)	56.7 (16.44)	-9.6 (11.43)	58.0 (15.04)	-9.3 (11.53)
	Median	60.0	-10.0	55.0	-8.0	57.5	-6.5	55.0	-7.0	60.0	-7.5
	Min, Max	39, 82	-29, 7	33, 87	-40, 5	30, 70	-20, 1	30, 87	-40, 5	30, 87	-40, 7

Age >= 15 years, N = 76

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 27		DB-8MG N = 26		DB-16MG N = 23		DB-Active N = 49		Overall N = 76	
		Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	27		26		23		49		76	
	Mean (SD)	74.3 (16.43)		67.3 (17.31)		65.3 (15.78)		66.4 (16.47)		69.2 (16.78)	
	Median	79.0		66.0		68.0		67.0		68.5	
	Min, Max	30, 99		37, 114		34, 90		34, 114		30, 114	
	LOCF endpoint										
	n	27	27	26	26	22	22	48	48	75	75
	Mean (SD)	64.1 (22.41)	-10.2 (17.70)	65.2 (20.33)	-2.2 (11.91)	65.2 (16.72)	-0.8 (20.19)	65.2 (18.57)	-1.6 (16.06)	64.8 (19.89)	-4.7 (17.07)
	Median	61.0	-9.0	60.5	-4.5	61.0	0.0	61.0	-2.5	61.0	-5.0
	Min, Max	30, 116	-47, 35	33, 110	-20, 23	40, 109	-27, 67	33, 110	-27, 67	30, 116	-47, 67

- OP baseline: Day 1 of extension study.
- Age (years): age at informed consent for extension study.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.6-9　性別 OP ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量（長期試験）

Safety Analysis Set
Female, N = 61

		DB-PLCB N = 22		DB-8MG N = 21		DB-16MG N = 18		DB-Active N = 39		Overall N = 61	
Parameter	Visit	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	22		21		18		39		61	
	Mean (SD)	71.6 (14.88)		71.2 (16.28)		66.1 (11.73)		68.9 (14.41)		69.9 (14.52)	
	Median	75.5		75.0		67.0		68.0		68.0	
	Min, Max	30, 92		43, 98		44, 90		43, 98		30, 98	
	LOCF endpoint										
	n	22	22	21	21	18	18	39	39	61	61
	Mean (SD)	61.2 (16.84)	-10.4 (18.68)	67.1 (18.62)	-4.1 (15.14)	61.3 (15.84)	-4.8 (12.33)	64.5 (17.42)	-4.4 (13.74)	63.3 (17.14)	-6.6 (15.81)
	Median	60.5	-9.0	60.0	-6.0	61.5	-5.5	61.0	-6.0	61.0	-7.0
	Min, Max	30, 103	-47, 35	42, 110	-36, 23	40, 109	-27, 21	40, 110	-36, 23	30, 110	-47, 35

Male, N = 45

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 14		DB-8MG N = 16		DB-16MG N = 15		DB-Active N = 31		Overall N = 45	
		Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	14		16		15		31		45	
	Mean (SD)	75.4 (16.66)		64.3 (18.69)		62.1 (16.40)		63.3 (17.36)		67.0 (17.89)	
	Median	76.0		64.0		63.0		63.0		65.0	
	Min, Max	50, 99		37, 114		34, 83		34, 114		34, 114	
	LOCF endpoint										
	n	14	14	16	16	14	14	30	30	44	44
	Mean (SD)	66.7 (24.73)	-8.7 (12.55)	58.2 (21.36)	-6.1 (10.61)	62.5 (17.19)	-0.5 (22.50)	60.2 (19.32)	-3.5 (17.13)	62.3 (21.12)	-5.2 (15.86)
	Median	61.5	-10.5	57.0	-4.5	60.5	-1.5	60.0	-4.0	60.5	-5.0
	Min, Max	32, 116	-27, 21	33, 108	-40, 5	30, 101	-25, 67	30, 108	-40, 67	30, 116	-40, 67

- OP baseline: Day 1 of extension study.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.6-10　体重別 OP ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量（長期試験）

Safety Analysis Set
Weight < 50 kg, N = 33

		DB-PLCB N = 15		DB-8MG N = 9		DB-16MG N = 9		DB-Active N = 18		Overall N = 33	
Parameter	Visit	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	15		9		9		18		33	
	Mean (SD)	79.4 (12.29)		67.8 (16.15)		62.7 (15.15)		65.2 (15.41)		71.7 (15.61)	
	Median	80.0		75.0		68.0		69.0		75.0	
	Min, Max	55, 99		37, 86		34, 82		34, 86		34, 99	
	LOCF endpoint										
	n	15	15	9	9	9	9	18	18	33	33
	Mean (SD)	65.8 (22.47)	-13.6 (17.70)	54.0 (16.09)	-13.8 (12.85)	64.4 (12.51)	1.8 (9.38)	59.2 (14.98)	-6.0 (13.53)	62.2 (18.74)	-9.5 (15.79)
	Median	62.0	-10.0	55.0	-12.0	63.0	1.0	60.0	-4.0	62.0	-9.0
	Min, Max	39, 116	-47, 21	33, 87	-40, 5	43, 84	-12, 17	33, 87	-40, 17	33, 116	-47, 21

Weight >= 50 kg, N = 73

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 21		DB-8MG N = 28		DB-16MG N = 24		DB-Active N = 52		Overall N = 73	
		Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	21		28		24		52		73	
	Mean (SD)	68.6 (16.19)		68.4 (18.14)		64.9 (13.77)		66.8 (16.21)		67.3 (16.12)	
	Median	65.0		66.0		64.0		65.5		65.0	
	Min, Max	30, 98		43, 114		34, 90		34, 114		30, 114	
	LOCF endpoint										
	n	21	21	28	28	23	23	51	51	72	72
	Mean (SD)	61.6 (18.64)	-7.0 (15.22)	66.3 (20.56)	-2.1 (12.27)	60.8 (17.56)	-4.7 (19.46)	63.8 (19.27)	-3.3 (15.80)	63.2 (18.98)	-4.4 (15.62)
	Median	60.0	-7.0	65.0	-2.5	60.0	-6.0	60.0	-5.0	60.0	-5.0
	Min, Max	30, 103	-32, 35	33, 110	-36, 23	30, 109	-27, 67	30, 110	-36, 67	30, 110	-36, 67

- OP baseline: Day 1 of extension study.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.6-11　DSM-IV の病型別 PANSS 合計スコア変化量（検証試験、MMRM）

Full Analysis Set

Disorganized, N = 25

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 13	8 MG N = 3	16 MG N = 9
	Number of subjects analyzed	13	3	9
Baseline	Mean (SD)	90.0 (9.64)	94.7 (10.26)	96.4 (14.75)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-0.5 (8.89)	-25.7 (17.93)	-21.5 (10.40)
	95% CI	(-22.69, 21.72)	(-69.49, 18.11)	(-46.76, 3.79)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	-23.1 (13.70)		
	95% CI	(-56.75, 10.55)		
	p-value	0.143		
	Effect size	0.820		
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-25.2 (20.03)	-21.0 (13.74)
	95% CI		(-74.31, 23.89)	(-54.64, 12.65)
	p-value		0.255	0.177
	Effect size		0.895	0.746

Catatonic, N = 15

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 3	8 MG N = 5	16 MG N = 7
	Number of subjects analyzed	3	5	7
Baseline	Mean (SD)	97.0 (11.53)	87.4 (11.06)	91.0 (19.39)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-3.4 (9.28)	-20.3 (6.76)	-25.6 (5.90)
	95% CI	(-23.71, 16.99)	(-35.35, -5.30)	(-38.66, -12.59)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	-19.6 (10.38)		
	95% CI	(-42.47, 3.24)		
	p-value	0.085		
	Effect size	1.320		
	Treatment Difference			

Catatonic, N = 15

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 3	8 MG N = 5	16 MG N = 7
	Estimate (SE)		-17.0 (11.62)	-22.3 (10.99)
	95% CI		(-42.55, 8.62)	(-46.48, 1.95)
	p-value		0.172	0.068
	Effect size		1.142	1.498

Paranoid, N = 63

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 17	8 MG N = 26	16 MG N = 20
	Number of subjects analyzed	17	26	20
Baseline	Mean (SD)	91.4 (9.58)	87.1 (13.55)	87.5 (9.19)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-17.0 (3.87)	-18.2 (3.37)	-24.5 (3.64)
	95% CI	(-24.76, -9.20)	(-24.92, -11.43)	(-31.84, -17.24)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	-4.4 (4.60)		
	95% CI	(-13.61, 4.85)		
	p-value	0.346		
	Effect size	0.277		
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.2 (5.13)	-7.6 (5.31)
	95% CI		(-11.50, 9.10)	(-18.23, 3.11)
	p-value		0.817	0.161
	Effect size		0.076	0.478

Residual, N = 2

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 0	8 MG N = 1	16 MG N = 1
	Number of subjects analyzed	0	1	1
Baseline	Mean (SD)	.	90.0 (.)	76.0 (.)

Undifferentiated, N = 45

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 14	8 MG N = 16	16 MG N = 15
	Number of subjects analyzed	14	16	15

Undifferentiated, N = 45

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 14	8 MG N = 16	16 MG N = 15
Baseline	Mean (SD)	86.2 (11.64)	83.7 (15.29)	85.4 (15.11)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-12.3 (4.30)	-7.9 (4.19)	-15.4 (4.62)
	95% CI	(-20.99, -3.52)	(-16.43, 0.54)	(-24.76, -6.04)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	0.6 (5.32)		
	95% CI	(-10.20, 11.36)		
	p-value	0.914		
	Effect size	0.036		
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		4.3 (6.01)	-3.1 (6.32)
	95% CI		(-7.87, 16.48)	(-15.95, 9.66)
	p-value		0.478	0.622
	Effect size		0.267	0.195

- Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI), and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.
- Coefficient of contrast to test global hypothesis is (PLCB, 8 MG, 16 MG) = (-2, 1, 1).
- Subgroup analysis is exploratory and adjustment of multiplicity is not applied.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg.

表 2.7.3.6-12　発症回数別 PANSS 合計スコア変化量（検証試験、MMRM）

Full Analysis Set

Number of Episodes = 1, N = 116

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 38	8 MG N = 42	16 MG N = 36
	Number of subjects analyzed	38	42	36
Baseline	Mean (SD)	89.9 (10.30)	87.4 (14.03)	88.6 (15.84)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-12.6 (2.88)	-17.0 (2.79)	-20.0 (3.09)
	95% CI	(-18.29, -6.85)	(-22.58, -11.47)	(-26.09, -13.82)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	-5.9 (3.55)		
	95% CI	(-12.98, 1.15)		
	p-value	0.099		
	Effect size	0.345		
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.5 (4.01)	-7.4 (4.22)
	95% CI		(-12.44, 3.52)	(-15.77, 1.01)
	p-value		0.270	0.084
	Effect size		0.260	0.431

Number of Episodes >= 2, N = 31

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 7	8 MG N = 8	16 MG N = 16
	Number of subjects analyzed	7	8	16
Baseline	Mean (SD)	88.9 (10.88)	84.1 (10.38)	88.9 (7.97)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-1.2 (5.91)	-11.5 (6.27)	-21.8 (3.87)
	95% CI	(-13.71, 11.22)	(-24.60, 1.67)	(-29.95, -13.61)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	-15.4 (6.97)		
	95% CI	(-30.05, -0.71)		
	p-value	0.041		
	Effect size	1.014		
	Treatment Difference			

Number of Episodes >= 2, N = 31

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 7	8 MG N = 8	16 MG N = 16
	Estimate (SE)		-10.2 (8.64)	-20.5 (7.06)
	95% CI		(-28.36, 7.92)	(-35.42, -5.65)
	p-value		0.252	0.010
	Effect size		0.674	1.353

- Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI), and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.
- Coefficient of contrast to test global hypothesis is (PLCB, 8 MG, 16 MG) = (-2, 1, 1).
- Subgroup analysis is exploratory and adjustment of multiplicity is not applied.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg.

表 2.7.3.6-13　CGI-S スコア別 PANSS 合計スコア変化量（検証試験、MMRM）

Full Analysis Set

Baseline CGI-S score < 4, N = 33

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 10	8 MG N = 15	16 MG N = 8
	Number of subjects analyzed	10	15	8
Baseline	Mean (SD)	87.7 (8.83)	78.3 (10.07)	73.9 (15.12)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-15.5 (3.82)	-5.6 (3.41)	-10.5 (5.14)
	95% CI	(-23.47, -7.62)	(-12.65, 1.37)	(-21.04, 0.00)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	7.5 (5.01)		
	95% CI	(-2.83, 17.77)		
	p-value	0.148		
	Effect size	0.633		
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		9.9 (5.17)	5.0 (6.50)
	95% CI		(-0.75, 20.56)	(-8.30, 18.37)
	p-value		0.067	0.446
	Effect size		0.840	0.426

Baseline CGI-S score >= 4, N = 117

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 37	8 MG N = 36	16 MG N = 44
	Number of subjects analyzed	37	36	44
Baseline	Mean (SD)	90.4 (10.84)	90.0 (13.38)	91.4 (11.87)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-9.0 (3.39)	-19.3 (3.50)	-22.2 (3.12)
	95% CI	(-15.77, -2.28)	(-26.25, -12.31)	(-28.39, -15.98)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	-11.7 (4.12)		
	95% CI	(-19.91, -3.50)		
	p-value	0.006		
	Effect size	0.590		
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-10.3 (4.88)	-13.2 (4.61)
	95% CI		(-19.96, -0.55)	(-22.32, -3.99)
	p-value		0.039	0.005
	Effect size		0.517	0.663

- Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI), and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.
- Coefficient of contrast to test global hypothesis is (PLCB, 8 MG, 16 MG) = (-2, 1, 1).
- Subgroup analysis is exploratory and adjustment of multiplicity is not applied.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg.

表 2.7.3.6-14　初発年齢13歳以上及び13歳未満別PANSS合計スコア変化量（検証試験、MMRM）

Full Analysis Set

Age at initial diagnosis < 13 years, N = 52

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 15	8 MG N = 16	16 MG N = 21
	Number of subjects analyzed	15	16	21
Baseline	Mean (SD)	86.3 (6.65)	80.4 (11.37)	83.3 (13.24)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-12.3 (3.54)	-10.7 (3.61)	-21.6 (3.09)

Age at initial diagnosis < 13 years, N = 52

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 15	8 MG N = 16	16 MG N = 21
	95% CI	(-19.40, -5.11)	(-17.95, -3.43)	(-27.82, -15.37)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	-3.9 (4.28)		
	95% CI	(-12.51, 4.74)		
	p-value	0.369		
	Effect size	0.285		
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		1.6 (5.08)	-9.3 (4.70)
	95% CI		(-8.66, 11.80)	(-18.81, 0.14)
	p-value		0.759	0.053
	Effect size		0.115	0.684

Age at initial diagnosis >= 13 years, N = 98

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 32	8 MG N = 35	16 MG N = 31
	Number of subjects analyzed	32	35	31
Baseline	Mean (SD)	91.5 (11.49)	89.4 (13.63)	92.3 (13.16)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-9.6 (3.86)	-18.1 (3.80)	-19.6 (4.03)
	95% CI	(-17.29, -1.88)	(-25.68, -10.52)	(-27.67, -11.58)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	-9.3 (4.75)		
	95% CI	(-18.76, 0.21)		
	p-value	0.055		
	Effect size	0.444		
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-8.5 (5.41)	-10.0 (5.58)
	95% CI		(-19.33, 2.30)	(-21.18, 1.10)
	p-value		0.121	0.076
	Effect size		0.408	0.481

Age at initial diagnosis >= 13 years, N = 98

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 32	8 MG N = 35	16 MG N = 31

- Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI), and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.
- Coefficient of contrast to test global hypothesis is (PLCB, 8 MG, 16 MG) = (-2, 1, 1).
- Subgroup analysis is exploratory and adjustment of multiplicity is not applied.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg.

表 2.7.3.6-15　PANSS composite subscale 別 PANSS 合計スコア変化量（検証試験、MMRM）

Full Analysis Set

Positive subscale score > Negative subscale score, N = 52

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 15	8 MG N = 21	16 MG N = 16
	Number of subjects analyzed	15	21	16
Baseline	Mean (SD)	86.8 (8.56)	86.3 (12.18)	85.5 (14.24)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-12.9 (3.42)	-12.9 (3.10)	-21.9 (3.36)
	95% CI	(-19.79, -5.99)	(-19.14, -6.65)	(-28.66, -15.10)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	-4.5 (4.11)		
	95% CI	(-12.80, 3.80)		
	p-value	0.280		
	Effect size	0.340		
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.0 (4.61)	-9.0 (4.80)
	95% CI		(-9.31, 9.29)	(-18.67, 0.68)
	p-value		0.998	0.068
	Effect size		0.001	0.679

Positive subscale score = Negative subscale score, N = 7

Visit	Statistics (Covariance matrix=TOEPH)	PLCB N = 3	8 MG N = 2	16 MG N = 2
	Number of subjects analyzed	3	2	2

Positive subscale score = Negative subscale score, N = 7

Visit	Statistics (Covariance matrix=TOEPH)	PLCB N = 3	8 MG N = 2	16 MG N = 2
Baseline	Mean (SD)	92.0 (14.11)	79.0 (9.90)	96.0 (14.14)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-29.6 (13.08)	-15.3 (7.78)	-36.8 (1.95)
	95% CI	(-58.11, -1.13)	(-32.25, 1.67)	(-41.03, -32.53)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	3.6 (13.33)		
	95% CI	(-25.45, 32.63)		
	p-value	0.792		
	Effect size	0.214		
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		14.3 (13.74)	-7.2 (14.20)
	95% CI		(-15.61, 44.27)	(-38.10, 23.79)
	p-value		0.318	0.624
	Effect size		0.856	0.427

Positive subscale score < Negative subscale score, N = 91

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 29	8 MG N = 28	16 MG N = 34
	Number of subjects analyzed	29	28	34
Baseline	Mean (SD)	91.1 (10.96)	87.3 (14.85)	89.7 (13.69)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-6.8 (4.17)	-17.2 (4.38)	-18.2 (3.97)
	95% CI	(-15.13, 1.58)	(-25.95, -8.41)	(-26.12, -10.23)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	-10.9 (5.11)		
	95% CI	(-21.14, -0.66)		
	p-value	0.037		
	Effect size	0.508		
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-10.4 (6.05)	-11.4 (5.76)
	95% CI		(-22.52, 1.72)	(-22.93, 0.13)
	p-value		0.091	0.053
	Effect size		0.484	0.531

Positive subscale score < Negative subscale score, N = 91

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 29	8 MG N = 28	16 MG N = 34

- Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI), and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.
- Coefficient of contrast to test global hypothesis is (PLCB, 8 MG, 16 MG) = (-2, 1, 1).
- Subgroup analysis is exploratory and adjustment of multiplicity is not applied.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg.

表 2.7.3.6-16　DSM-IV の病型別 OP ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量（長期試験）

Safety Analysis Set
Disorganized, N = 13

		DB-PLCB N = 7		DB-8MG N = 2		DB-16MG N = 4		DB-Active N = 6		Overall N = 13	
Parameter	Visit	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	7		2		4		6		13	
	Mean (SD)	72.4 (15.95)		53.5 (7.78)		68.8 (13.74)		63.7 (13.69)		68.4 (15.03)	
	Median	73.0		53.5		71.5		63.5		68.0	
	Min, Max	50, 92		48, 59		50, 82		48, 82		48, 92	
	LOCF endpoint										
	n	7	7	2	2	3	3	5	5	12	12
	Mean (SD)	50.3 (12.19)	-22.1 (15.56)	46.0 (18.38)	-7.5 (10.61)	60.7 (6.43)	-14.3 (8.74)	54.8 (13.03)	-11.6 (8.96)	52.2 (12.17)	-17.8 (13.81)
	Median	56.0	-20.0	46.0	-7.5	58.0	-12.0	58.0	-12.0	57.0	-16.0
	Min, Max	33, 62	-47, 1	33, 59	-15, 0	56, 68	-24, -7	33, 68	-24, 0	33, 68	-47, 1

Catatonic, N = 13

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 2		DB-8MG N = 5		DB-16MG N = 6		DB-Active N = 11		Overall N = 13	
		Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	2		5		6		11		13	
	Mean (SD)	77.0 (31.11)		73.8 (8.90)		69.3 (16.12)		71.4 (12.92)		72.2 (14.98)	
	Median	77.0		75.0		68.0		75.0		75.0	
	Min, Max	55, 99		59, 83		44, 90		44, 90		44, 99	
	LOCF endpoint										
	n	2	2	5	5	6	6	11	11	13	13
	Mean (SD)	87.0 (24.04)	10.0 (7.07)	61.6 (17.02)	-12.2 (11.71)	61.3 (7.17)	-8.0 (14.13)	61.5 (11.90)	-9.9 (12.63)	65.4 (16.07)	-6.8 (13.89)
	Median	87.0	10.0	56.0	-18.0	62.5	-1.0	59.0	-12.0	62.0	-1.0
	Min, Max	70, 104	5, 15	47, 91	-20, 8	49, 69	-27, 5	47, 91	-27, 8	47, 104	-27, 15

Paranoid, N = 43

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 14 Observed	DB-PLCB N = 14 Change	DB-8MG N = 17 Observed	DB-8MG N = 17 Change	DB-16MG N = 12 Observed	DB-16MG N = 12 Change	DB-Active N = 29 Observed	DB-Active N = 29 Change	Overall N = 43 Observed	Overall N = 43 Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	14		17		12		29		43	
	Mean (SD)	72.1 (16.29)		62.0 (16.94)		62.8 (13.18)		62.3 (15.24)		65.5 (16.08)	
	Median	79.5		65.0		66.0		65.0		66.0	
	Min, Max	30, 87		37, 98		34, 82		34, 98		30, 98	
	LOCF endpoint										
	n	14	14	17	17	12	12	29	29	43	43
	Mean (SD)	61.6 (17.27)	-10.5 (13.23)	61.5 (22.61)	-0.5 (10.45)	58.3 (15.84)	-4.5 (10.29)	60.1 (19.83)	-2.2 (10.39)	60.6 (18.84)	-4.9 (11.90)
	Median	70.0	-8.0	60.0	-4.0	57.5	-5.5	60.0	-5.0	62.0	-6.0
	Min, Max	30, 80	-42, 7	33, 110	-13, 23	30, 84	-20, 17	30, 110	-20, 23	30, 110	-42, 23

Residual, N = 2

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 0		DB-8MG N = 1		DB-16MG N = 1		DB-Active N = 2		Overall N = 2	
		Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	0		1		1		2		2	
	Mean (SD)	.		96.0 (.)		59.0 (.)		77.5 (26.16)		77.5 (26.16)	
	Median			.		.		77.5		77.5	
	Min, Max			.		.		59, 96		59, 96	
	LOCF endpoint										
	n	0	0	1	1	1	1	2	2	2	2
	Mean (SD)	.	.	60.0 (.)	-36.0 (.)	61.0 (.)	2.0 (.)	60.5 (0.71)	-17.0 (26.87)	60.5 (0.71)	-17.0 (26.87)
	Median			.	.	.	.	60.5	-17.0	60.5	-17.0
	Min, Max			.	.	.	.	60, 61	-36, 2	60, 61	-36, 2

Undifferentiated, N = 35

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 13 Observed	DB-PLCB N = 13 Change	DB-8MG N = 12 Observed	DB-8MG N = 12 Change	DB-16MG N = 10 Observed	DB-16MG N = 10 Change	DB-Active N = 22 Observed	DB-Active N = 22 Change	Overall N = 35 Observed	Overall N = 35 Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	13		12		10		22		35	
	Mean (SD)	73.9 (14.10)		74.9 (17.71)		61.9 (15.31)		69.0 (17.57)		70.8 (16.33)	
	Median	70.0		76.5		61.5		64.5		68.0	
	Min, Max	59, 98		51, 114		34, 88		34, 114		34, 114	
	LOCF endpoint										
	n	13	13	12	12	10	10	22	22	35	35
	Mean (SD)	68.6 (22.56)	-5.3 (17.08)	69.7 (18.23)	-5.3 (14.54)	66.9 (22.61)	5.0 (25.32)	68.4 (19.88)	-0.6 (20.32)	68.5 (20.59)	-2.3 (19.06)
	Median	60.0	-9.0	68.5	-4.5	61.0	-1.0	61.0	-3.5	61.0	-5.0
	Min, Max	32, 116	-27, 35	40, 108	-40, 17	40, 109	-22, 67	40, 109	-40, 67	32, 116	-40, 67

- OP baseline: Day 1 of extension study.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.6-17　発症回数別 OP ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量（長期試験）

Safety Analysis Set
Number of Episodes = 1, N = 83

		DB-PLCB N = 29		DB-8MG N = 32		DB-16MG N = 22		DB-Active N = 54		Overall N = 83	
Parameter	Visit	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	29		32		22		54		83	
	Mean (SD)	73.8 (14.32)		66.6 (18.22)		63.1 (13.71)		65.2 (16.48)		68.2 (16.20)	
	Median	77.0		65.0		66.0		65.0		67.0	
	Min, Max	50, 99		37, 114		34, 88		34, 114		34, 114	
	LOCF endpoint										
	n	29	29	32	32	21	21	53	53	82	82
	Mean (SD)	65.1 (20.68)	-8.7 (17.51)	61.7 (20.48)	-4.9 (13.56)	63.9 (17.85)	0.1 (18.53)	62.6 (19.33)	-2.9 (15.74)	63.5 (19.73)	-4.9 (16.51)
	Median	61.0	-8.0	60.0	-5.5	61.0	-1.0	61.0	-5.0	61.0	-6.0
	Min, Max	32, 116	-47, 35	33, 110	-40, 23	30, 109	-25, 67	30, 110	-40, 67	30, 116	-47, 67

Number of Episodes >= 2, N = 20

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 5		DB-8MG N = 4		DB-16MG N = 11		DB-Active N = 15		Overall N = 20	
		Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	5		4		11		15		20	
	Mean (SD)	74.0 (10.17)		79.5 (4.12)		66.7 (14.79)		70.1 (13.93)		71.1 (12.95)	
	Median	74.0		80.0		63.0		68.0		73.5	
	Min, Max	58, 85		75, 83		34, 90		34, 90		34, 90	
	LOCF endpoint										
	n	5	5	4	4	11	11	15	15	20	20
	Mean (SD)	60.4 (15.32)	-13.6 (5.41)	72.3 (17.39)	-7.3 (13.40)	58.0 (12.25)	-8.7 (13.70)	61.8 (14.64)	-8.3 (13.15)	61.5 (14.42)	-9.7 (11.79)
	Median	62.0	-11.0	71.0	-9.0	58.0	-5.0	59.0	-5.0	59.5	-10.5
	Min, Max	36, 76	-22, -9	56, 91	-19, 8	40, 84	-27, 17	40, 91	-27, 17	36, 91	-27, 17

表 2.7.3.6-18　CGI-S スコア別 OP ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量（長期試験）

Safety Analysis Set
Baseline CGI-S score < 4

		DB-PLCB N = 9		DB-8MG N = 10		DB-16MG N = 3		DB-Active N = 13		Overall N = 22	
Parameter	Visit	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	9		10		3		13		22	
	Mean (SD)	72.3 (16.18)		72.3 (14.44)		63.3 (15.14)		70.2 (14.49)		71.1 (14.86)	
	Median	73.0		76.5		70.0		73.0		73.0	
	Min, Max	50, 98		43, 88		46, 74		43, 88		43, 98	
	LOCF endpoint										
	n	9	9	10	10	3	3	13	13	22	22
	Mean (SD)	62.2 (19.62)	-10.1 (10.19)	70.1 (18.90)	-2.2 (15.24)	70.0 (9.00)	6.7 (7.64)	70.1 (16.78)	-0.2 (14.11)	66.9 (17.97)	-4.2 (13.36)
	Median	62.0	-11.0	73.0	0.5	70.0	5.0	73.0	1.0	70.5	0.0
	Min, Max	32, 87	-27, 5	34, 91	-40, 17	61, 79	0, 15	34, 91	-40, 17	32, 91	-40, 17

Baseline CGI-S score >= 4

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 27		DB-8MG N = 27		DB-16MG N = 30		DB-Active N = 57		Overall N = 84	
		Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	27		27		30		57		84	
	Mean (SD)	73.3 (15.55)		66.7 (18.47)		64.4 (14.11)		65.5 (16.21)		68.0 (16.33)	
	Median	77.0		65.0		64.0		65.0		67.0	
	Min, Max	30, 99		37, 114		34, 90		34, 114		30, 114	
	LOCF endpoint										
	n	27	27	27	27	29	29	56	56	83	83
	Mean (SD)	63.7 (20.64)	-9.6 (18.15)	60.7 (20.24)	-6.0 (12.57)	61.0 (16.62)	-3.9 (17.82)	60.9 (18.28)	-4.9 (15.41)	61.8 (19.00)	-6.4 (16.39)
	Median	60.0	-9.0	59.0	-6.0	60.0	-5.0	59.5	-6.0	60.0	-7.0
	Min, Max	30, 116	-47, 35	33, 110	-36, 23	30, 109	-27, 67	30, 110	-36, 67	30, 116	-47, 67

- OP baseline: Day 1 of extension study.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.6-19　初発年齢 13 歳以上及び 13 歳未満別 OP ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量（長期試験）

Safety Analysis Set
Age at initial diagnosis < 13 years

		DB-PLCB N = 13		DB-8MG N = 12		DB-16MG N = 17		DB-Active N = 29		Overall N = 42	
Parameter	Visit	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	13		12		17		29		42	
	Mean (SD)	71.5 (11.58)		66.6 (20.26)		63.1 (15.04)		64.6 (17.14)		66.7 (15.83)	
	Median	73.0		62.0		63.0		63.0		66.0	
	Min, Max	55, 95		37, 96		34, 90		34, 96		34, 96	
	LOCF endpoint										
	n	13	13	12	12	16	16	28	28	41	41
	Mean (SD)	64.7 (17.44)	-6.8 (13.27)	55.5 (20.76)	-11.1 (15.42)	61.7 (16.82)	-2.3 (12.74)	59.0 (18.50)	-6.0 (14.38)	60.8 (18.15)	-6.3 (13.88)
	Median	61.0	-8.0	49.5	-10.5	61.0	-2.0	60.5	-6.5	61.0	-7.0
	Min, Max	39, 116	-29, 21	33, 87	-40, 17	30, 109	-27, 21	30, 109	-40, 21	30, 116	-40, 21

Age at initial diagnosis >= 13 years

		DB-PLCB N = 23		DB-8MG N = 25		DB-16MG N = 16		DB-Active N = 41		Overall N = 64	
Parameter	Visit	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	23		25		16		41		64	
	Mean (SD)	74.0 (17.49)		69.0 (16.34)		65.6 (13.07)		67.7 (15.08)		69.9 (16.13)	
	Median	80.0		69.0		67.5		68.0		68.0	
	Min, Max	30, 99		43, 114		34, 83		34, 114		30, 114	
	LOCF endpoint										
	n	23	23	25	25	16	16	41	41	64	64
	Mean (SD)	62.6 (21.83)	-11.4 (17.98)	67.0 (19.03)	-2.0 (11.23)	62.0 (16.07)	-3.6 (21.39)	65.0 (17.90)	-2.6 (15.74)	64.2 (19.27)	-5.8 (16.98)
	Median	61.0	-9.0	61.0	0.0	59.0	-5.0	60.0	-4.0	60.5	-5.5
	Min, Max	30, 104	-47, 35	39, 110	-20, 23	40, 101	-25, 67	39, 110	-25, 67	30, 110	-47, 67

- OP baseline: Day 1 of extension study.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.6-20　PANSS composite subscale 別 OP ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量（長期試験）

Safety Analysis Set

Positive subscale score > Negative subscale score

		DB-PLCB N = 13		DB-8MG N = 16		DB-16MG N = 14		DB-Active N = 30		Overall N = 43	
Parameter	Visit	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	13		16		14		30		43	
	Mean (SD)	70.2 (12.60)		72.6 (13.83)		63.5 (14.82)		68.3 (14.78)		68.9 (14.04)	
	Median	70.0		74.0		62.5		67.5		69.0	
	Min, Max	55, 92		48, 96		34, 88		34, 96		34, 96	
	LOCF endpoint										
	n	13	13	16	16	14	14	30	30	43	43
	Mean (SD)	58.5 (10.83)	-11.6 (13.42)	65.4 (17.52)	-7.2 (13.73)	65.0 (20.16)	1.5 (22.95)	65.2 (18.47)	-3.1 (18.79)	63.2 (16.69)	-5.7 (17.63)
	Median	60.0	-9.0	63.0	-6.5	60.0	-4.0	60.0	-5.5	60.0	-7.0
	Min, Max	36, 72	-32, 15	33, 92	-36, 23	40, 109	-25, 67	33, 109	-36, 67	33, 109	-36, 67

Positive subscale score = Negative subscale score

		DB-PLCB N = 3		DB-8MG N = 1		DB-16MG N = 2		DB-Active N = 3		Overall N = 6	
Parameter	Visit	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	3		1		2		3		6	
	Mean (SD)	65.3 (30.86)		59.0 (.)		59.0 (12.73)		59.0 (9.00)		62.2 (20.62)	
	Median	79.0		.		59.0		59.0		63.5	
	Min, Max	30, 87		.		50, 68		50, 68		30, 87	
	LOCF endpoint										
	n	3	3	1	1	1	1	2	2	5	5
	Mean (SD)	56.7 (25.17)	-8.7 (9.61)	55.0 (.)	-4.0 (.)	56.0 (.)	-12.0 (.)	55.5 (0.71)	-8.0 (5.66)	56.2 (17.81)	-8.4 (7.37)
	Median	60.0	-7.0	.	.	.	.	55.5	-8.0	56.0	-7.0
	Min, Max	30, 80	-19, 0	.	.	.	.	55, 56	-12, -4	30, 80	-19, 0

Positive subscale score < Negative subscale score

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 20		DB-8MG N = 20		DB-16MG N = 17		DB-Active N = 37		Overall N = 57	
		Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	20		20		17		37		57	
	Mean (SD)	76.2 (14.68)		65.3 (19.92)		65.6 (13.97)		65.4 (17.21)		69.2 (17.04)	
	Median	78.5		61.0		67.0		66.0		68.0	
	Min, Max	50, 99		37, 114		34, 90		34, 114		34, 114	
	LOCF endpoint										
	n	20	20	20	20	17	17	37	37	57	57
	Mean (SD)	67.5 (23.76)	-8.7 (19.17)	62.0 (22.62)	-3.3 (13.26)	59.6 (12.69)	-6.0 (11.03)	60.9 (18.52)	-4.5 (12.20)	63.2 (20.55)	-6.0 (14.98)
	Median	66.0	-9.5	59.5	-4.5	61.0	-1.0	61.0	-4.0	61.0	-5.0
	Min, Max	32, 116	-47, 35	33, 110	-40, 20	30, 84	-27, 17	30, 110	-40, 20	30, 116	-47, 35

- OP baseline: Day 1 of extension study.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.6-21　前治療の抗精神病薬の有無別 PANSS 合計スコア変化量（検証試験、MMRM）

Full Analysis Set
Prior antipsychotics used, N = 93

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 29	8 MG N = 30	16 MG N = 34
	Number of subjects analyzed	29	30	34
Baseline	Mean (SD)	89.4 (10.41)	84.6 (12.90)	85.8 (12.62)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-11.3 (3.84)	-13.7 (3.83)	-14.7 (3.60)
	95% CI	(-18.96, -3.63)	(-21.34, -6.05)	(-21.86, -7.47)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	-2.9 (4.66)		
	95% CI	(-12.19, 6.42)		
	p-value	0.538		
	Effect size	0.144		
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.4 (5.43)	-3.4 (5.26)
	95% CI		(-13.24, 8.44)	(-13.89, 7.14)
	p-value		0.660	0.524
	Effect size		0.120	0.169

Prior antipsychotics not used, N = 57

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 18	8 MG N = 21	16 MG N = 18
	Number of subjects analyzed	18	21	18
Baseline	Mean (SD)	90.5 (10.68)	89.3 (14.23)	94.1 (14.66)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-9.4 (3.54)	-18.6 (3.56)	-32.4 (3.73)
	95% CI	(-16.53, -2.24)	(-25.80, -11.46)	(-39.93, -24.91)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	-16.1 (4.38)		
	95% CI	(-24.97, -7.31)		
	p-value	<0.001		
	Effect size	1.108		
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-9.3 (5.02)	-23.0 (5.14)
	95% CI		(-19.37, 0.87)	(-33.40, -12.67)
	p-value		0.072	<0.001
	Effect size		0.635	1.581

- Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI), and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.
- Coefficient of contrast to test global hypothesis is (PLCB, 8 MG, 16 MG) = (-2, 1, 1).
- Subgroup analysis is exploratory and adjustment of multiplicity is not applied.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg.

表 2.7.3.6-22　前治療の抗精神病薬の有無別 OP ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量（長期試験）

Safety Analysis Set
Prior antipsychotics used

		DB-PLCB N = 22		DB-8MG N = 24		DB-16MG N = 22		DB-Active N = 46		Overall N = 68	
Parameter	Visit	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	22		24		22		46		68	
	Mean (SD)	69.5 (16.83)		69.2 (15.22)		65.9 (13.34)		67.6 (14.29)		68.2 (15.06)	
	Median	66.5		69.5		64.0		66.0		66.0	
	Min, Max	30, 99		43, 96		34, 90		34, 96		30, 99	
	LOCF endpoint										
	n	22	22	24	24	21	21	45	45	67	67
	Mean (SD)	67.1 (22.03)	-2.4 (14.15)	63.5 (16.82)	-5.6 (14.62)	63.5 (14.72)	-3.1 (12.62)	63.5 (15.70)	-4.4 (13.63)	64.7 (17.93)	-3.8 (13.73)
	Median	62.0	-2.0	60.0	-4.5	61.0	-1.0	61.0	-3.0	61.0	-2.0
	Min, Max	30, 116	-27, 35	39, 92	-40, 23	42, 109	-27, 21	39, 109	-40, 23	30, 116	-40, 35

Prior antipsychotics not used

Parameter	Visit	DB-PLCB N = 14		DB-8MG N = 13		DB-16MG N = 11		DB-Active N = 24		Overall N = 38	
		Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change	Observed	Change
PANSS total score	OP baseline										
	n	14		13		11		24		38	
	Mean (SD)	78.7 (11.47)		66.5 (21.58)		61.2 (15.29)		64.1 (18.76)		69.5 (17.78)	
	Median	81.5		66.0		68.0		66.0		70.5	
	Min, Max	50, 92		37, 114		34, 83		34, 114		34, 114	
	LOCF endpoint										
	n	14	14	13	13	11	11	24	24	38	38
	Mean (SD)	57.4 (15.65)	-21.3 (12.84)	62.8 (25.80)	-3.8 (10.65)	58.6 (19.01)	-2.5 (24.74)	60.9 (22.56)	-3.2 (18.05)	59.6 (20.13)	-9.9 (18.40)
	Median	60.0	-20.5	60.0	-6.0	58.0	-8.0	59.0	-6.5	60.0	-9.0
	Min, Max	33, 80	-47, -7	33, 110	-19, 20	30, 101	-25, 67	30, 110	-25, 67	30, 110	-47, 67

- OP baseline: Day 1 of extension study.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.6-23　睡眠剤併用の有無別 PANSS 合計スコア変化量（検証試験、MMRM）

Full Analysis Set

Concomitant sleeping pill used, N = 90

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 23	8 MG N = 35	16 MG N = 32
	Number of subjects analyzed	23	35	32
Baseline	Mean (SD)	88.0 (11.79)	86.8 (13.12)	87.4 (12.41)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-11.1 (4.36)	-14.4 (3.64)	-17.8 (3.71)
	95% CI	(-19.79, -2.38)	(-21.69, -7.15)	(-25.23, -10.41)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	-5.0 (5.07)		
	95% CI	(-15.17, 5.10)		
	p-value	0.325		
	Effect size	0.246		
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.3 (5.67)	-6.7 (5.72)
	95% CI		(-14.68, 8.01)	(-18.17, 4.70)
	p-value		0.559	0.244
	Effect size		0.163	0.329

Concomitant sleeping pill not used, N = 60

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 24	8 MG N = 16	16 MG N = 20
	Number of subjects analyzed	24	16	20
Baseline	Mean (SD)	91.6 (8.79)	86.1 (14.81)	90.7 (15.94)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-10.1 (3.16)	-17.8 (4.21)	-26.2 (3.79)
	95% CI	(-16.48, -3.77)	(-26.21, -9.32)	(-33.80, -18.61)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	-11.9 (4.24)		
	95% CI	(-20.38, -3.33)		
	p-value	0.007		
	Effect size	0.793		
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-7.6 (5.27)	-16.1 (4.93)
	95% CI		(-18.22, 2.95)	(-25.97, -6.18)
	p-value		0.154	0.002
	Effect size		0.511	1.076

- Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI), and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.
- Coefficient of contrast to test global hypothesis is (PLCB, 8 MG, 16 MG) = (-2, 1, 1).
- Subgroup analysis is exploratory and adjustment of multiplicity is not applied.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg.

表 2.7.3.6-24　向精神薬併用の有無別 PANSS 合計スコア変化量（検証試験、MMRM）

Full Analysis Set
Concomitant psychotropic drug used, N = 82

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 21	8 MG N = 32	16 MG N = 29
	Number of subjects analyzed	21	32	29
Baseline	Mean (SD)	89.8 (10.68)	85.7 (13.31)	89.1 (13.82)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-11.1 (4.66)	-10.4 (3.96)	-18.8 (4.06)
	95% CI	(-20.44, -1.75)	(-18.38, -2.50)	(-26.90, -10.63)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	-3.5 (5.45)		
	95% CI	(-14.44, 7.43)		
	p-value	0.523		
	Effect size	0.168		
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		0.7 (6.12)	-7.7 (6.17)
	95% CI		(-11.62, 12.93)	(-20.05, 4.71)
	p-value		0.915	0.220
	Effect size		0.031	0.367

Concomitant psychotropic drug not used, N = 68

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 26	8 MG N = 19	16 MG N = 23
	Number of subjects analyzed	26	19	23
Baseline	Mean (SD)	89.8 (10.40)	88.0 (14.13)	88.1 (14.08)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-9.9 (3.01)	-23.5 (3.61)	-23.4 (3.33)
	95% CI	(-15.96, -3.86)	(-30.77, -16.30)	(-30.10, -16.74)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	-13.6 (3.89)		
	95% CI	(-21.37, -5.77)		
	p-value	<0.001		
	Effect size	0.917		
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-13.6 (4.70)	-13.5 (4.50)
	95% CI		(-23.06, -4.20)	(-22.52, -4.50)
	p-value		0.005	0.004
	Effect size		0.921	0.913

- Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI), and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.
- Coefficient of contrast to test global hypothesis is (PLCB, 8 MG, 16 MG) = (-2, 1, 1).
- Subgroup analysis is exploratory and adjustment of multiplicity is not applied.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg.

表 2.7.3.6-25　最頻投与量別被験者の内訳（長期試験）

Safety Analysis Set

Modal daily dose = 4 to 8 (mg/day)

	DB-PLCB	DB-8MG	DB-16MG	DB-Active	Overall
Informed consent	24 (100.0%)	24 (100.0%)	20 (100.0%)	44 (100.0%)	68 (100.0%)
Not Treated	0	0	0	0	0
Treated	24 (100.0%)	24 (100.0%)	20 (100.0%)	44 (100.0%)	68 (100.0%)
Completed	15 (62.5%)	14 (58.3%)	10 (50.0%)	24 (54.5%)	39 (57.4%)
Ongoing	0	0	0	0	0
Discontinued	9 (37.5%)	10 (41.7%)	10 (50.0%)	20 (45.5%)	29 (42.6%)
Adverse event	1 (4.2%)	1 (4.2%)	1 (5.0%)	2 (4.5%)	3 (4.4%)
Progressive disease	2 (8.3%)	3 (12.5%)	0	3 (6.8%)	5 (7.4%)

Modal daily dose = 4 to 8 (mg/day)

	DB-PLCB	DB-8MG	DB-16MG	DB-Active	Overall
Protocol deviation	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	6 (25.0%)	6 (25.0%)	6 (30.0%)	12 (27.3%)	18 (26.5%)
Pregnancy	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.5%)
Lost to follow-up	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.5%)
Investigator decides	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.5%)
Other	0	0	0	0	0

Modal daily dose = 10 to 16 (mg/day)

	DB-PLCB	DB-8MG	DB-16MG	DB-Active	Overall
Informed consent	9 (100.0%)	10 (100.0%)	11 (100.0%)	21 (100.0%)	30 (100.0%)
Not Treated	0	0	0	0	0
Treated	9 (100.0%)	10 (100.0%)	11 (100.0%)	21 (100.0%)	30 (100.0%)
Completed	6 (66.7%)	7 (70.0%)	8 (72.7%)	15 (71.4%)	21 (70.0%)
Ongoing	0	0	0	0	0
Discontinued	3 (33.3%)	3 (30.0%)	3 (27.3%)	6 (28.6%)	9 (30.0%)
Adverse event	0	0	1 (9.1%)	1 (4.8%)	1 (3.3%)
Progressive disease	1 (11.1%)	0	0	0	1 (3.3%)
Protocol deviation	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	2 (22.2%)	3 (30.0%)	2 (18.2%)	5 (23.8%)	7 (23.3%)
Pregnancy	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Investigator decides	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0

Modal daily dose = 18 to 24 (mg/day)

	DB-PLCB	DB-8MG	DB-16MG	DB-Active	Overall
Informed consent	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (100.0%)	5 (100.0%)	8 (100.0%)
Not Treated	0	0	0	0	0
Treated	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (100.0%)	5 (100.0%)	8 (100.0%)
Completed	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0	2 (40.0%)	3 (37.5%)
Ongoing	0	0	0	0	0
Discontinued	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (100.0%)	3 (60.0%)	5 (62.5%)
Adverse event	0	0	0	0	0
Progressive disease	1 (33.3%)	0	1 (50.0%)	1 (20.0%)	2 (25.0%)
Protocol deviation	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	1 (33.3%)	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
Pregnancy	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	1 (50.0%)	1 (20.0%)	1 (12.5%)
Investigator decides	1 (33.3%)	0	0	0	1 (12.5%)
Other	0	0	0	0	0

Modal daily dose = 18 to 24 (mg/day)

	DB-PLCB	DB-8MG	DB-16MG	DB-Active	Overall

- Percentages are based on the number of subjects with informed consent at extension study.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg;
DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.3.6-26　最大投与量別被験者の内訳（長期試験）

Safety Analysis Set

Maximum daily dose 4 to 6 (mg/day)

	DB-PLCB	DB-8MG	DB-16MG	DB-Active	Overall
Informed consent	7 (100.0%)	12 (100.0%)	4 (100.0%)	16 (100.0%)	23 (100.0%)
Not Treated	0	0	0	0	0
Treated	7 (100.0%)	12 (100.0%)	4 (100.0%)	16 (100.0%)	23 (100.0%)
Completed	4 (57.1%)	8 (66.7%)	3 (75.0%)	11 (68.8%)	15 (65.2%)
Ongoing	0	0	0	0	0
Discontinued	3 (42.9%)	4 (33.3%)	1 (25.0%)	5 (31.3%)	8 (34.8%)
Adverse event	0	0	0	0	0
Progressive disease	0	0	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	3 (42.9%)	4 (33.3%)	1 (25.0%)	5 (31.3%)	8 (34.8%)
Pregnancy	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Investigator decides	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0

Maximum daily dose 8 to 14 (mg/day)

	DB-PLCB	DB-8MG	DB-16MG	DB-Active	Overall
Informed consent	17 (100.0%)	16 (100.0%)	19 (100.0%)	35 (100.0%)	52 (100.0%)
Not Treated	0	0	0	0	0
Treated	17 (100.0%)	16 (100.0%)	19 (100.0%)	35 (100.0%)	52 (100.0%)
Completed	10 (58.8%)	9 (56.3%)	9 (47.4%)	18 (51.4%)	28 (53.8%)
Ongoing	0	0	0	0	0
Discontinued	7 (41.2%)	7 (43.8%)	10 (52.6%)	17 (48.6%)	24 (46.2%)
Adverse event	1 (5.9%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)	2 (5.7%)	3 (5.8%)
Progressive disease	2 (11.8%)	3 (18.8%)	0	3 (8.6%)	5 (9.6%)
Protocol deviation	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	4 (23.5%)	3 (18.8%)	6 (31.6%)	9 (25.7%)	13 (25.0%)
Pregnancy	0	0	1 (5.3%)	1 (2.9%)	1 (1.9%)
Lost to follow-up	0	0	1 (5.3%)	1 (2.9%)	1 (1.9%)
Investigator decides	0	0	1 (5.3%)	1 (2.9%)	1 (1.9%)
Other	0	0	0	0	0

Maximum daily dose 16 to 22 (mg/day)

	DB-PLCB	DB-8MG	DB-16MG	DB-Active	Overall
Informed consent	10 (100.0%)	9 (100.0%)	7 (100.0%)	16 (100.0%)	26 (100.0%)
Not Treated	0	0	0	0	0
Treated	10 (100.0%)	9 (100.0%)	7 (100.0%)	16 (100.0%)	26 (100.0%)
Completed	8 (80.0%)	6 (66.7%)	5 (71.4%)	11 (68.8%)	19 (73.1%)
Ongoing	0	0	0	0	0
Discontinued	2 (20.0%)	3 (33.3%)	2 (28.6%)	5 (31.3%)	7 (26.9%)
Adverse event	0	0	1 (14.3%)	1 (6.3%)	1 (3.8%)
Progressive disease	1 (10.0%)	0	0	0	1 (3.8%)
Protocol deviation	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	1 (10.0%)	3 (33.3%)	1 (14.3%)	4 (25.0%)	5 (19.2%)
Pregnancy	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Investigator decides	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0

Maximum daily dose 24 (mg/day)

	DB-PLCB	DB-8MG	DB-16MG	DB-Active	Overall
Informed consent	2 (100.0%)	0	3 (100.0%)	3 (100.0%)	5 (100.0%)
Not Treated	0	0	0	0	0
Treated	2 (100.0%)	0	3 (100.0%)	3 (100.0%)	5 (100.0%)
Completed	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)
Ongoing	0	0	0	0	0
Discontinued	2 (100.0%)	0	2 (66.7%)	2 (66.7%)	4 (80.0%)
Adverse event	0	0	0	0	0
Progressive disease	1 (50.0%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (40.0%)
Protocol deviation	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)
Investigator decides	1 (50.0%)	0	0	0	1 (20.0%)
Other	0	0	0	0	0

- Percentages are based on the number of subjects with informed consent at extension study.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg;
DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.