

2018 年度 薬物治療塾 D コース後期 第1回勉強会要旨

開始日時:2019 年 5 月 26 日(日) 13:10~16:20

場所:タワーホール船堀

対象:レキサルティ錠(ブレクスプラゾール)

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム(2018 年 10 月改訂 第2版)、審査報告書(平成 29 年 11 月 16 日)、申請資料概要

論文名: Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Acute Schizophrenia: A 6-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.

AmJ Psychiatry 2015; 172:870-880

PK 特徴づけシート

医薬品名: ブレクスプラゾール(レキサルティ錠)

参照資料: ① IF 2018 年 10 月改訂(第2版) ②審査報告書(平成 29 年 11 月 16 日) ③申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	1	① P26 健康成人における本剤 2 mg 経口単回投与時の絶対的生物学的利用率は 102%であった
Ae(%)	0.2	③2.7.2 臨床薬理試験 P20 国内単回投与試験(331-07-002) 表 2.7.2.2-4 より 健康成人男性、2mg(経口投与): CLR=0.0024L/h=0.04mL/min CLtot は BA 試験のデータ、19.8mL/min(体重 60kg 換算)を使用 Ae = CLR/CLtot = 0.04/19.8 × 100 = 0.2%
CLtot(mL/min)	19.8	③ 2.7.6 個々の試験のまとめ P26~ 静注液と錠剤の絶対的バイオアベイラビリティ試験(外国人: 331-10-241 試験) 0.25mg 静脈内投与 CLtot=19.8mL/h/kg⇒19.8mL/min(体重 60kg 換算)
Vd z(L)	93.6	③ 2.7.6 個々の試験のまとめ P26~ 静注液と錠剤の絶対的バイオアベイラビリティ試験(外国人: 331-10-241 試験) Vz=1.56L/kg⇒93.6L(体重 60kg 換算)
fuP	0.002	① P26 In vitro 試験における[¹⁴ C]ブレクスピプラゾールの血清蛋白結合率は 99.8%であった。(平衡透析法:[¹⁴ C]ブレクスピプラゾール 0.5 及び 5 μg/mL)
B/P	—	データなし

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	0.2 %	<30%	肝代謝型
Vd'	≤93.6/0.5=187L		特定できない
EH'	CLH≐CLtot =19.8mL/min EH' ≤(19.8/0.5)/1600=0.025	<0.3	消失能依存型

ER	—	—	—
fuP	0.002	<0.2	Binding sensitive

* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

* * : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総薬物濃度	パラメータ	非結合形薬物濃度
	決定因子		決定因子
Vd	特定できない	Vdf	特定できない
CLtot	fuB・CLintH	CLtotf	CLintH
CLpo	fuB・CLintH/Fa	CLpof	CLintH/Fa
AUCiv	D/ fuB・CLintH	AUCivf	D/ CLintH
AUCpo	Fa・D/ (fuB・CLintH)	AUCpof	Fa・D/ CLintH
CBssave	(Fa・D/ τ) / (fuB・CLintH)	CBssavef	(Fa・D/ τ) / CLintH
t1/2	特定できない		

#臓器機能障害時

【各パラメータの変動因子による変化】

パラメータ	総薬物濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < ClintH ↓	fuB ↑ > ClintH ↓
Vd	—	—	—	—
CLtot	↑	↓	↓	↑
CLpo	↑	↓	↓	↑
AUCiv	↓	↑	↑	↓
AUCpo	↓	↑	↑	↓
CBssave	↓	↑	↑	↓
T1/2	—	—	—	—
パラメータ	非結合形薬物濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < ClintH ↓	fuB ↑ > ClintH ↓
Vdf	—	—	—	—
CLtotf	↔	↓	↓	↓
CLpof	↔	↓	↓	↓
AUCivf	↔	↑	↑	↑
AUCpof	↔	↑	↑	↑
CBssavef	↔	↑	↑	↑

T1/2	—	—	—	—
------	---	---	---	---

* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

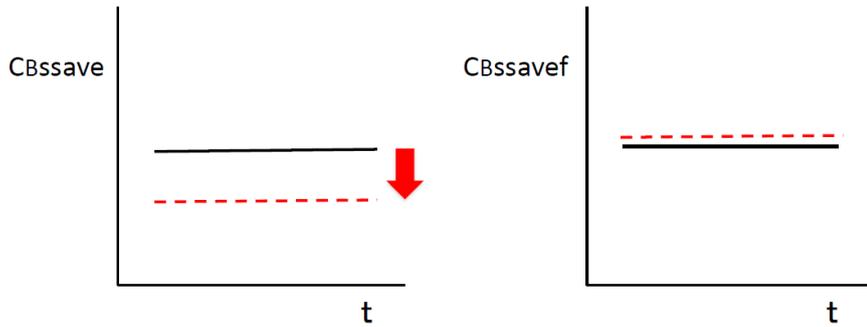
病態変化時に予測される決定因子の変化が総薬物濃度と遊離形薬物濃度に与える変化を予測する。

検討薬剤の投与方法(静注、経口、皮下、貼付など)、病態変化にあう因子を含めて作成すること

①fuBの上昇

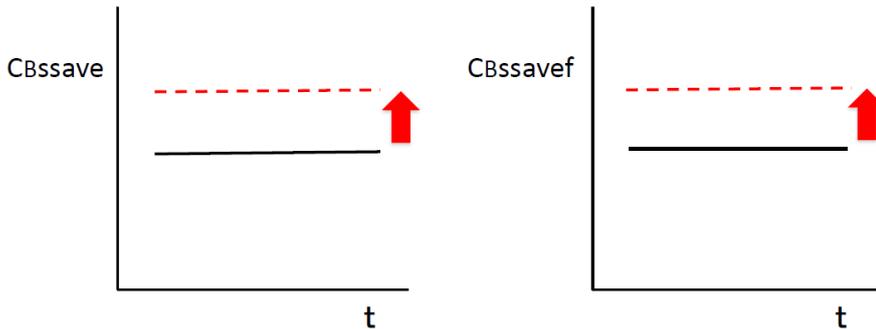
血中濃度変動のグラフ以下の例を参考に作成

* 半減期、投与間隔をもとに単回投与 or 繰り返し投与のうち適切なグラフを選択して作成をする



②CLinHの低下

血中濃度変動のグラフ



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 24\text{h}$

$k_{el} = CL/V_d$ or $T_{1/2}$ の値を使用して算出

③2.7.2 臨床薬理試験 P27 海外反復投与試験 (331-08-206)

健康成人 1mg 単回経口投与 $T_{1/2} = 60.9\text{h}$

$\tau = n \cdot T_{1/2}$ より $n = 0.4$

蓄積係数 $= 1 / [1 - (1/2)^n] \div 4$

表 2.7.6.3.3-10 ブレクスピプラゾール 0.5 mg 又は 1 mg を単回及び反復投与した際のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータ [平均値 (標準偏差)]

Parameter	Single dose		Multiple dose	
	0.5 mg (n = 12)	1 mg (n = 12)	0.5 mg (n = 11)	1 mg (n = 11)
C _{max} (ng/mL)	6.85 (1.35)	12.6 (2.59)	27.9 (14.3)	44.7 (18.8)
t _{max} (h) ^a	4.00 (2.00-8.00)	4.00 (2.00-6.05)	4.00 (1.00-16.00)	4.00 (3.00-8.00)
AUC _t (ng·h/mL)	310 (99.6)	545 (186)	ND	ND
AUC _∞ (ng·h/mL)	414 ^b (148)	889 ^b (412)	ND	ND
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	119 (27.5)	215 (48.5)	506 (299)	827 (351)
t _{1/2} (h)	52.1 ^b (11.5)	60.9 ^b (21.2)	84.8 ^c (39.6)	73.6 ^c (20.1)
CL/F ^d (mL/h)	1380 ^b (554)	1370 ^b (622)	1220 (511)	1500 (666)
CL _r (mL/h)	1.94 (2.91)	6.48 (6.30)	3.56 (1.80)	6.06 (3.23)
R _{ac} (C _{max})	ND	ND	4.18 (1.94)	3.44 (1.21)
R _{ac} (AUC) ^e	ND	ND	4.33 (2.02)	3.68 (1.13)

^a: t_{max} は中央値 (範囲)

^b: n = 11

^c: n = 10

^d: CL/F = 単回投与は Dose/AUC_∞, 反復投与は Dose/AUC_{24h} とした。

^e: R_{ac} = 累積係数は単回及び反復投与した際の AUC_{24h} の比とした。

<参考> kel, T1/2 を使用しない算出方法

蓄積係数 = 定常状態時の平均血中濃度 / 1 回投与時の平均血中濃度
(血漿中濃度での測定の場合)

$$C_{pssave} = AUC_{0-\infty} (1 \text{ 回投与}) / \tau$$

$$1 \text{ 回投与時の平均血漿中濃度} \doteq C_{max} (1 \text{ 回投与}) / 2$$

参照資料①P22 単回投与 (健康成人) のデータ (投与量 2mg) を使用

[ブレクスピプラゾール単回投与時の薬物動態パラメータ]

投与量	例数	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
1 mg	8	6.00 (2.0~6.0)	9.09 ± 1.15	514.1 ± 149.4	56.53 ± 16.86
2 mg	8	6.00 (4.0~8.0)	17.97 ± 2.50	850.9 ± 164.8	52.88 ± 16.19
4 mg	5	6.00 (3.0~8.0)	37.29 ± 9.77	2860 ± 725.2	66.58 ± 17.81

(平均値 ± 標準偏差、t_{max} のみ中央値 (最小値~最大値))

$$\text{蓄積係数} = C_{pssave} / (C_{max} / 2) = (AUC_{0-\infty} / \tau) / (C_{max} / 2) = (850.9 / 24) / (17.97 / 2) \doteq 4$$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

➤ 実データとほぼ同じ

【定常状態到達時間】

$$\text{定常状態到達時間} = (4 \sim 5) \times T1/2 = 10 \sim 13 \text{ 日}$$

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

①P22 反復投与

統合失調症患者に本剤 1 mg 及び 4 mg を食後 1 日 1 回 14 日間反復投与した場合、未変化体の血漿中濃度は投与 10 日で定常状態に到達し、反復投与後の消失半減期はそれぞれ 92 時間及び 71 時間であった。

➤ 実データとほぼ同じ

文献評価シート

論文名 : Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Acute Schizophrenia: A 6-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

AmJ Psychiatry 2015; 172:870-880

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P871 イントロダクションの最後の段落 The objective of this study was ~
Introduction の限界点 <ul style="list-style-type: none"> ・前半では統合失調症の薬物治療（主に第 2 世代抗精神薬）の臨床的位置づけや既存薬の問題点など述べられているものの、ブレクスピプラゾールについては薬理作用の新規性や非臨床の論文（引用文献 8,9）を基に、副作用が既存薬より軽減していることを期待させる記載となっており、本試験実施までに行われた臨床試験の経緯などについては触れていない。 ・Introduction での記載（既存薬より副作用軽減されている薬剤を期待している）と試験の目的（安全性ではなく有効性評価が主目的）が一致していない。医薬品承認が目的の試験であるため、やむを得ないか。 ・プラセボ以外に 0.25mg 群を設定しているが、設定理由が不明（0.25mg は無効と仮定したと本文に記載はあり） ・研究者はアリピプラゾールより副作用が軽減していることを期待しているようだが、アリピプラゾールも対照群に加えても良かったのではないかと（副作用の発現状況を比較できるため） 		

Method		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 多施設、多国籍、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較、第Ⅲ相試験 ブレクスピプラゾール 0.25, 2, 4mg/日およびプラセボを 1 日 1 回経口投与 (1:2:2:2)	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P871 Method Study Design 左 1 行目～、右 2 行目～
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。 除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。 18–65 歳、DSM-IV-TR 診断基準から統合失調症と診断された患者 急性増悪を経験し、治療のために既に入院中または入院したほうが良い患者 除外基準：初回エピソードの患者、統合失調症以外の疾患と診断、臨床的に重要な遅発性ジスキネジア、180 日以内に薬物乱用や依存症がある、臨床的に重要な健康状態	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P871 Method Patients 組み入れ基準：5 行目～ 除外基準：10 行目～ ・急性増悪の定義や治療のための入院を必要とする基準など記載がない
4. 再現可能となるような詳細な各群の介入（治療やプロトコール）についての記載があるか。 <u>投与方法</u> （維持量までの増量方法） 2 mg or 4 mg Days 1–4 : 1 mg/day ; days 5–7 : 2 mg/day <u>試験期間</u> スクリーニング期間：14 日間、二重盲検治療期間：6 週間、追跡期間：30 日間 (Figure S1 も参照) <u>評価法・評価時期</u> PANSS、CGI : スクリーニング、ベースライン、1 週毎 PSP (個人的・社会的機能遂行度尺度) : baseline, week 3, and week 6	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P871 Method Study Design, Assessments 併用禁止薬 : Supplement P5 ・併用禁止薬の wash out 期間が不明、スクリーニング期間は 14 日までとあるので、最大 14 日間？ wash out として十分か？ ・試験のために入院する患者と既に入院している患者では生活環境も評価に影響するのではないかと ・薬物治療以外の治療法の併用可能か不明 ・スコア化しているが、主観的評価であり、評価者に左右されるのではないかと ・レスキュー薬として使用する場合はベンゾジアゼピン系薬

<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について記載があるか</p> <p>評価項目は試験目的を達成するために適切と考えられるか。</p> <p>primary endpoint： 6週時 PANSS トータルスコアのベースラインからの変化</p> <p>secondary endpoints： key secondary endpoint measure：6週時 CGI 重症度スコア 1～5週時 PANSS トータルスコアのベースラインからの変化、 PSP スコア、PANSS 陽性および陰性症状のサブスケールスコア、 CGI 改善評価（6週時）、6週時の反応率、等</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>剤の併用可</p> <p>P871 Method Assessments 2段落目～</p> <p>医師による主観的評価であるが、臨床試験では他剤でも有効性評価に PANSS が使用されている</p> <p>急性再発時の治療のため、比較的短期間（6週間）での評価で良いと考える</p> <p>・統合失調症薬物治療ガイドライン 2017 改訂では再燃時、2~4 週間の観察との記載もあり、試験期間中の脱落の原因か？</p>
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>BPRS total score PANSS scores</p> <p>重症度分類の記載がない（スコアが何点だと重症か？わからない）</p>
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P871 Data Analysis 目標症例数：630 例 事前に設定した差； PANSS 総スコア（主要評価） 7.5 ポイント(2mg 及び 4mg プレクスピプラゾールとプラセボとの差として) 検出力（1-β）：≥90% α：0.025（両側検定）（有意水準：0.05）</p>
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>記載なし</p> <p>・ベースライン時 PANSS トータルスコア 95 ポイント⇒20%改善で 19 ポイント（小さめに設定？） ・有効性より安全性の改善を重視しているのであれば妥当？</p>
<p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
<p>11. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>double-blind の記載のみ</p>
<p>12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。</p> <p>主要評価項目：Mixed Model Repeated Measures（MMRM） key secondary endpoint measure：主要評価項目と同様に MMRM？ CGI 改善評価（6週時）など：コ克蘭-マンテル-ヘンツェル検定</p> <p>多重性の調整：two-step testing approach（以下の順番で検定） ①2mg 及び 4mg プレクスピプラゾールの効果の平均値 vs プラセボで比較 ②各用量のプレクスピプラゾール vs プラセボとの比較 ③主要評価項目において 2mg 及び 4mg の 2 用量共に統計的有意差(p≤0.05)が得られた場合、key secondary endpoint についても同様の順で検定</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P871 Data Analysis 右下から 5 行目～ Table2 の脚注</p>
<p>13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P879 資金提供は大塚製薬と記載あり</p>
<p>Method の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・選択基準・除外基準の記載が少なく、初回エピソードの統合失調症患者が除外されていること以外が不明確。 ・PANSS などの評価方法は臨床試験では一般的だが、実臨床ではあまり活用されていないのではないか？⇒ 		

プラセボとの差 7.5 ポイントが臨床的に意味があるのか？ 捉えづらい可能性あり

- ・スクリーニングから試験期間中は強制入院であり、環境変化が結果に影響する
- ・欠測データが多いことを想定して MMRM という解析を行っている。最近、一般的な手法となっているようだが、モデルを構築して解析しているので、差が出やすくなっている可能性はないのか？

Results		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Supplement Figure S2
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Supplement Figure S2 脱落例多い 試験途中で中止・脱落した患者の解析が解析のモデルに依存するかもしれない 同意撤回の理由が不明（入院しているが、本人が飲みたくないと言ったのか？）
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。 2011.8～2013.12	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P871 Study Design 実施期間記載あり
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。 前治療歴 抗精神病薬 (91.0%), 抗不安薬・睡眠薬(70.6%) 抗うつ薬 (11.5%) 試験期間中のレスキュー薬の使用 (P872 左下から 10 行目～) ロラゼパムが最も使用された 0.25mg 群 : 51.1%, 2mg 群 : 51.6%, 4mg 群 : 45.6% , プラセボ群 : 44.6%	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P872 左 RESULTS P873 Table1 年齢 40 歳、初発年齢 27 歳 アジア人少ない 今回の増悪期間 2.5 週間前後 PANSS 総スコア 95.2 CGI 重症度総スコア 4.9 前治療歴の使用薬剤や多剤併用等の情報が不明 初発から経過が経っている患者が多いが過去の治療経緯がわからない
19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。 ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Supplement Figure S2 定義は P871 Data Analysis 2 段落目～ 有効性・安全性の解析集団については大きな問題はない
20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P874 Table2 P876 Figure1
21. 解析で得られる P 値が記載されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P874 Table2
22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。 副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P877 Table3 Supplement Table S1. P878 Table4(錐体外路症状) 4mg で発現割合が高い傾向 短期間（6 週間）での有害事象である プラセボ群に比べアカシジア、体重増加が発現割合が高い

Result の限界点

- ・前治療歴が結果に影響しないか？（多剤併用や投与量、コンプライアンス不良など患者情報がない）
- ・試験期間中はレスキュー薬としてロラゼパムが使用されている⇒群間に大きな違いはないが、使用回数等は

不明。結果に影響を与えているかもしれない。プラセボ、0.25mg 群があるためレスキュー薬の使用はやむを得ないか？

- ・再発防止のためには長期服用が必要な薬剤である。本試験は短期間の試験であり、特に長期の安全性については今後の情報収集が必要である。
- ・4mg 群で有害事象発現が多い傾向あり（アカシジア、頭痛、傾眠、鎮静、プロラクチン濃度、体重増加など）
- ・有効性の欠如による試験中止例が 2mg 群（17 例）で多い。（プラセボ群で 18 例）
- ・試験終了時（6 週時）でもプラセボ群を含めたすべての群で PANSS、CGI のスコアは低下し続けているが（Figure1）、有効性の期間として 6 週は十分だったのか？もっと長く観察しても良かったのではないか？

Discussion		
23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P876 右 最後の段落～ 統計的有意だけでなく臨床的に意義があったと述べている Effect size や NNT を示しているが Cohen's d effect sizes はどの程度が臨床的意義があるのか不明⇒既存薬と比較して中程度と記載はあり
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。 試験に組み込まれた集団の背景を考慮して、どのような集団に対して治療が適用可能かなど。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	・初回治療の患者は含まれていない ・他の合併症を持っていない患者のみでの結果である ・CYP2D6 や 3A4 の代謝に影響する薬剤を併用している患者では安全性に注意する必要があるのではないか？（臨床試験では併用禁止薬となっている）
25. 試験の限界について記載があるか。 バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P878 右下から 2 段落目～ 既存治療薬との比較試験ではない 短期間での有効性を見た試験である（長期での安全性やトランス向上については不明） 他の精神疾患を合併していない患者のみの対象である
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。 今回の研究結果のみに基づいて導かれるべきで、他の試験結果を引用して結論を導くのは不適。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	2, 4mg のどちらも効果があり忍容性があったと述べている 考察でも薬理作用を基に、副作用が起こりにくいと述べている

Discussion の限界点

- ・2, 4mg のどちらも効果があったと結論しているが、4mg については効果は 2mg と大差なく、副作用は多い傾向から 4mg の用量設定の必要性を考察しても良かったのではないか？
- ・本試験ではアカシジアの発現率が低く、代謝関連の有害事象も大きな問題がなかったと述べているが、既存治療薬を対照とした比較試験ではないことから忍容性に問題ないと結論するには十分でない。
- ・薬理学的特性から忍容性が高いと考察しているが、試験結果では体重増加やアカシジアなどプラセボより高く発現が認められており、既存の第 2 世代抗精神病薬と同様の副作用に注意する必要がある。

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない