2.7.6.5.3　統合失調症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（外国人：331-10-231 試験，添付資料番号 5.3.5.1-03）【評価資料】

2.7.6.5.3.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主要目的： 統合失調症患者を対象に，ブレクスピプラゾールの 3 固定用量の有効性をプラセボと比較する。 副次目的： 統合失調症患者を対象に，ブレクスピプラゾールの 3 固定用量の安全性及び忍容性をプラセボと比較する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較
対象	統合失調症患者
選択基準	以下の選択基準を満たす患者を選択した。 1) 本治験の開始前に，文書による同意（治験審査委員会又は独立倫理委員会により必要とされている）が得られた患者 2) 治験の内容を理解し，治験実施計画書（用法用量，錠剤服用及び併用禁止薬の中止を含む）を遵守し，評価尺度により確実に評価される能力があると治験責任医師により判断された患者 3) 外来の場合は，本人，又は家族，友人，又は介護士の連絡先を提供可能な生活環境が安定している患者 4) 同意取得時に 18 歳以上 65 歳以下の男性又は女性で，DSM-IV-TR 診断基準に基づき統合失調症と診断され，それが M.I.N.I.で確認された患者 5) 治験への登録時点で統合失調症の急性再発のために入院している患者，又は入院が必要であると判断された患者（ベースライン時点で入院期間が 22 日未満であること，ただし社会的理由による入院期間は除く） 6) 精神病症状の急性増悪及び日常機能の顕著な低下が認められ，スクリーニング検査時及びベースライン時に以下の基準をすべて満たす患者 • BPRS 総スコアが 40 以上 • BPRS の 4 項目（幻覚による行動，不自然な思考内容，概念の統合障害，猜疑心）のうち 2 項目以上が 4（中等度）以上 • CGI-S スコアが 4（中等度）以上 7) 適切な期間（少なくとも 6 週間），適切な用量（統合失調症治療での添付文書の最小推奨用量）の抗精神病薬の治療を外来患者と

項目	内容
	して受け，抗精神病薬治療（クロザピンを除く）に対し最近 12 ヵ月間に反応を示したと治験責任医師により判断された患者 8) 抗精神病薬の投与を受けていない間に，症状が再発又は増悪したことがある患者（現在のエピソードは除く） 9) 治験開始前及び治験期間中に必要なウォッシュアウト期間を満たすために，すべての併用禁止薬（向精神薬）を中止する意思がある患者
除外基準	以下の除外基準に抵触する患者は除外した。 **性別及び生殖状態** 1) 性的に活動的で妊娠可能な女性及び男性患者の場合，治験期間中及び治験薬の最終投与後 30 日間まで，本人及びパートナーが 2 種類の方法による避妊を実施できない患者，又は本人が禁欲状態を継続する意思がない患者。避妊を実施する場合，精管切除術，卵管結紮術，ペッサリー，子宮内避妊器具又は他の承認された避妊具，経口避妊薬，埋込式避妊具，避妊薬のデポ剤，コンドーム，殺精子剤つき避妊スポンジのうち 2 つを用いた。 2) 授乳婦又は本治験の治験薬投与前の妊娠検査が陽性の女性の患者 **対象疾患** 3) 統合失調症の初回エピソードを呈していると治験責任医師により医学的に判断された患者 4) ベースライン時で急性エピソードのために 22 日間以上入院している患者（社会的理由による入院期間は除く） 5) ベースライン時の BPRS 総スコアがスクリーニング検査時から 30%以上改善した患者 6) 抗精神病薬に対して抵抗性/難治性と判断された患者，クロザピンが無効であった患者，又はクロザピンのみに反応した患者 7) DSM-IV-TR の I 軸診断にて，統合失調症以外の疾患と診断された患者（統合失調感情障害，大うつ病性障害，双極性障害，外傷後ストレス障害，不安障害，せん妄，認知症，健忘性障害，他の認知障害など）。又は，パーソナリティ障害（境界性，妄想性，演技性，失調型，シゾイド，反社会性）と診断された患者 8) 過去 30 日以内に急性抑うつ症状が発現し，抗うつ薬による治療が必要であると治験責任医師により判断された患者 9) 暴力行為を行う危険性が高い患者，最近 6 ヵ月以内に自殺念慮又は最近 2 年以内に自殺行動を示し，自殺の危険性がある患者，又は自殺の危険性が高いと治験責任医師により医学的に判断され

項目	内容
	た患者 10) 登録時に臨床的に重要な遅発性ジスキネジアを呈しており，スクリーニング検査時に AIMS の項目 8 のスコアが 3（中等度）以上の患者 11) スクリーニング検査時又はベースライン時の BARS のアカシジアの包括的臨床評価のスコアが 5（重度のアカシジア）以上の患者 **既往歴及び合併症** 12) DSM-IV-TR 診断基準に基づき，180 日以内にアルコール及びベンゾジアゼピン類を含む物質乱用又は物質依存に該当した患者（カフェイン及びニコチンは含まない） 13) 甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を合併する患者（薬物治療により過去 90 日間以上病態が安定している場合を除く）又はスクリーニング検査時に FT_4 が異常値を示した患者。FT_4 の異常値に基づき除外された患者について，治験責任医師により本治験の対象として適当な患者と判断された場合は，患者の適格性についてメディカルモニターと協議した。 14) 臨床的に重要な神経系，肝臓，腎臓，代謝系，血液系，免疫系，心血管系，肺，又は消化器系の疾患（心筋梗塞，うっ血性心不全，ヒト免疫不全ウイルス陽性又は後天性免疫不全症候群，慢性 B 型肝炎又は慢性 C 型肝炎の既往など）を有する患者 ただし，病状が軽微又はコントロール良好であり，治験期間中に患者を重大な有害事象が発現する危険にさらさない又は安全性及び有効性の評価が妨げられないと考えられる場合，組入れ可能とした。患者の病状の安定及び治験参加に対する病状の潜在的影響に対して治験責任医師が確信を持てない場合には，メディカルモニターに連絡した。 15) インスリン依存性糖尿病の患者（インスリンを使用している患者） ただし，インスリン非依存性糖尿病の患者で，以下の基準をすべて満たすことにより病状が安定していると考えられる場合，組入れ可能とした。 • HbA_{1c} が 7.0%未満の患者 • スクリーニング検査時の空腹時血糖値が 125 mg/dL（6.94 mmol/L）以下，又は随時血糖値が 200 mg/dL（11.1 mmol/L）未満の患者［随時血糖値が 200 mg/dL（11.1 mmol/L）以上の場合は，空腹時に再検査し，再検査時の空腹時血糖値が 125 mg/dL

項目	内容
	（6.94 mmol/L）以下とした］ • スクリーニング検査前 28 日以上, 経口糖尿病治療薬の一定の用法・用量で維持されている患者又は糖尿病が食事療法によりコントロール良好な患者 • スクリーニング検査前 12 ヵ月以内に糖尿病又は糖尿病の合併症のために入院していない患者 • 本治験のスクリーニング期間中に新たに糖尿病と診断されていない患者 16) スクリーニング検査時に下記の基準のいずれかに該当する患者又は症状が出現している患者 • コントロール不良高血圧（拡張期血圧 ＞95 mmHg，測定体位を問わない） • 症状を伴う低血圧 • 3 分間以上起立した後の血圧が，起立前の仰臥位の値と比較して，収縮期血圧で 30 mmHg 以上又は拡張期血圧で 20 mmHg 以上の低下を示す起立性低血圧 （上記の基準に基づいて患者を除外する前に，血圧測定の再検査を 1 回実施し，除外理由となった結果の再現性を確認した） 17) 虚血性心疾患を合併する患者。又は心筋梗塞，うっ血性心不全（コントロール良好又は不良を問わず），血管形成術，ステント留置術，又は冠動脈バイパス術の既往を有する患者 18) てんかんを合併する又は発作の既往を有する患者。ただし，小児熱性発作，外傷性発作，アルコール離脱発作などの単発性発作を除く。 **身体所見及び臨床検査値** 19) コカイン又は他の薬物（刺激剤，他の医療用医薬品，マリファナを除く）の検査結果が陽性の患者。ただし，マリファナ，バルビツール酸類又はアヘン類の薬物検査結果が陽性となった場合で，物質の乱用又は依存に関する DSM-IV-TR 診断基準に抵触しないとの治験責任医師の判断が文書化され，陽性の結果は被験者の安全性又は治験結果の解釈に影響を及ぼす臨床症状を示さないとの治験責任医師の判断が文書化され，治験薬投与前にメディカルモニターの承諾が得られた患者は除外されない。 20) 以下の臨床検査値及び心電図パラメータを有する患者 • 血小板数：75000/mm^3 以下又は 75×10^9/L 以下 • ヘモグロビン：9 g/dL 以下又は 90 g/L 以下

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>

好中球絶対数：1000/ mm^3 又は 1×10^9/L 以下
AST：基準範囲上限の 2 倍超
ALT：基準範囲上限の 2 倍超
CPK：基準範囲上限の 3 倍超，ただし，協議のうえメディカルモニターが許可した場合を除く
クレアチニン：2 mg/dL 以上又は 176.8 μmol/L 以上
HbA_{1c}：7.0%以上
FT_4 の異常値，ただし，協議のうえメディカルモニターが許可した場合を除く［FT_4 は TSH が異常値を示した場合のみ測定］
QTcF 450 msec 以上
また，治験責任医師により医学的に重要で，被験者の安全性又は治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性があると判断された，その他の臨床検査値，バイタルサイン又は心電図パラメータの異常を有する患者は，除外した。患者の病歴及び臨床所見に応じて潜在的に医学的に重要となる可能性のある結果について，治験責任医師の評価を補助するための基準を治験実施計画書に示した。上記の基準に基づいて患者を除外する前に，異常が認められた検査の再検査を実施し，異常の再現性を確認した。

併用禁止薬及び併用禁止療法
21) 無作為化前に以下に示すような併用禁止薬を使用した患者，又は治験期間中に併用禁止薬（資料番号 5.3.5.1-03，16.1.1 Table 4.1-2）を使用すると予想される患者（ただし，併用禁止薬は以下に限定しない）
<table>
<tr><td>薬剤</td><td>必要とされるウォッシュアウト期間</td></tr>
<tr><td>抗精神病薬
アリピプラゾール（経口剤，即効性筋注製剤）
その他の経口剤，即効性筋注製剤
デポ剤又は持効性注射剤</td><td>
14 日間
7 日間
1.5 サイクル（1 サイクルの期間は添付文書に基づく）</td></tr>
<tr><td>抗うつ薬
Fluoxetine 又は Symbyax®
モノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAOI）
Citalopram 及びエスシタロプラム
Venlafaxine 及び Desvenlafaxine
他のすべての抗うつ薬</td><td>
28 日間
14 日間
8 日間
3 日間
14 日間</td></tr>
<tr><td>気分安定薬（リチウム又は抗てんかん薬）</td><td>7 日間</td></tr>
<tr><td>バレニクリン</td><td>5 日間</td></tr>
<tr><td>ベンゾジアゼピン類（経口剤のみ）
ロラゼパム，Oxazepam，ジアゼパム，クロナゼパム
他のベンゾジアゼピン類</td><td>
評価前 12 時間（ウォッシュアウト中に救済療法として使用）
14 日間</td></tr>
<tr><td>CYP2D6 阻害剤，CYP3A4 阻害剤，及び CYP3A4 誘導剤</td><td>14 日間</td></tr>
</table>
22) スクリーニング前 60 日以内に電気痙攣療法を受けた患者
</td></tr>
</table>

項目	内容
	23) ブレクスピプラゾールの過去の治験で治験薬（ブレクスピプラゾール又はそのプラセボ）の投与を受けたことがある患者 **アレルギー及び副作用** 24) 悪性症候群の既往を有する患者 25) 2 剤以上の薬剤に対しアレルギー反応（すなわち，不耐性ではない）の既往を有する患者 **その他** 26) 服役者，又は精神疾患又は身体疾患（例えば，感染症）のいずれかの治療目的で強制的に拘留されている患者 27) 180 日以内に他の治験に参加した患者，又は過去 1 年以内に 3 つ以上の治験に参加した患者 28) 治験責任医師又はメディカルモニターにより本治験に参加すべきでないと判断された患者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** ブレクスピプラゾール錠（0.25 mg）：[redacted]，[redacted] ブレクスピプラゾール錠（1 mg）：[redacted]，[redacted] ブレクスピプラゾール錠（2 mg）：[redacted]，[redacted] ブレクスピプラゾール錠（4 mg）：[redacted]，[redacted] **対照薬** プラセボ錠：[redacted]，[redacted]
用量及び投与方法	ブレクスピプラゾールのすべての用量は，1 日 1 回，食事を考慮せず，ほぼ同一時刻に経口投与した。 • 0.25 mg 群では，投与期間を通じて，ブレクスピプラゾール 0.25 mg/日を投与した。 • 2 mg 群では，ブレクスピプラゾール 1 mg/日を Day 1 から Day 4 までの 4 日間投与し，Day 5 以降，2 mg/日を投与した。 • 4 mg 群では，ブレクスピプラゾール 1 mg/日を Day 1 から Day 4 までの 4 日間，2 mg/日を Day 5 から Day 7 までの 3 日間投与し，Day 8 以降，4 mg/日を投与した。 プラセボは，1 日 1 回，食事を考慮せず，ほぼ同一時刻に経口投与した。
投与期間	6 週間
目標被験者数	無作為割付例数 630 例（0.25 mg 群 90 例，2 mg 群 180 例，4 mg 群 180 例，プラセボ群 180 例）
目標被験者数の 設定根拠	本治験の目標被験者数は，最初に，有効性の主解析での 4 mg 群及び 2 mg 群とプラセボ群との比較に基づいて算出した。多重比較を考慮したうえで名目上の有意水準 0.05（両側）を維持するため，Hochberg の方法を用いた。目標被験者数は，PANSS 総スコアのベースラインから Week 6

項目	内容
	までの変化量（LOCF）について，4 mg 群又は 2 mg 群とプラセボ群との群間差を−7.5，標準偏差を 20 としたときに，両側有意水準 0.025 で検出力 90%を確保するように決定した。その結果，各投与群（すなわち，4 mg 群，2 mg 群及びプラセボ群）で 180 例と算出された。本治験では，被験者の組入れ終了後に主解析の方法を Hochberg の方法からステップワイズ法に変更した。2 mg 群及び 4 mg 群の平均効果とプラセボ群との包括検定（global test）では，個々の投与群間の比較よりも更に高い，すなわち 90%を超える検出力が確保される。 0.25 mg 群の目標被験者数は 90 例と設定した。以上より，1：2：2：2（0.25 mg 群：2 mg 群：4 mg 群：プラセボ群）の無作為割付比を用いて，目標とする無作為割付例数を 4 群全体で計 630 例とした。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬（食品も含む）** 除外基準 21)にて必要なウォッシュアウト期間が規定されている薬剤以外のすべての併用禁止薬は，治験薬投与 24 時間前には中止することとした。ただし，以下の 8)に該当する食品は，治験薬投与 72 時間前から摂取を禁止した。 1) 下記を含む（これに限定しない）すべての向精神薬 • 抗精神病薬（即効性筋注製剤，及びデポ剤又は持効性注射剤を含む） • 抗うつ薬（MAOI を含む） • Symbyax® • 気分安定薬（リチウム又は抗てんかん薬） • ベンゾジアゼピン類（救済療法として使用する場合を除く） 2) ラメルテオン，非ベンゾジアゼピン系睡眠補助薬（不眠治療に限定して使用する場合を除く） 3) 抗ヒスタミン薬（ロラタジン及びセチリジンを除く） 4) バレニクリン 5) ビタミン剤，他のサプリメント及び一般用漢方薬（メディカルモニターが事前に許可した場合を除く） 6) CYP2D6 阻害剤，CYP3A4 阻害剤及び CYP3A4 誘導剤 7) 開発中の他の治験薬 8) グレープフルーツ，グレープフルーツ製品，セビリアオレンジ又はセビリアオレンジ製品 **併用禁止療法** • 電気痙攣療法（スクリーニング前 60 日以内から禁止した） • 新たな精神療法（入院集団療法を除く）

項目	内容
評価項目	**有効性** 主要評価項目： PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 までの変化量 副次評価項目： key secondary；CGI-S スコアのベースラインから Week 6 までの変化量 その他の副次評価項目； • PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 までの変化量の 0.25 mg 群とプラセボ群の比較 • CGI-S スコアのベースラインから Week 6 までの変化量の 0.25 mg 群とプラセボ群の比較 • Week 6 での CGI-I スコア • PANSS 陽性尺度スコアのベースラインから Week 6 までの変化量 • PANSS 陰性尺度スコアのベースラインから Week 6 までの変化量 • PANSS Marder Factor スコアのベースラインから Week 6 までの変化量 • PEC スコアのベースラインから Week 6 までの変化量 • Week 6 での反応率［ベースラインから PANSS 総スコアが 30%以上減少，又は Week 6 に CGI-I スコアが 1（著明改善）又は 2（中等度改善）］ • 中止率（効果不十分による中止） • PSP スコアのベースラインから Week 6 までの変化量 **薬物動態** ブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の血漿中濃度 **遺伝子検査** CYP2D6 遺伝子型 **安全性** 有害事象，バイタルサイン，身体所見，体重，臨床検査，心電図，ウエスト周囲径，BMI，SAS（又は，日本では DIEPSS），AIMS，BARS，C-SSRS
解析方法	有効性主要評価項目は，MMRM 解析を用いて解析した。ここで固定効果は投与群，時期，施設，投与群と時期の交互作用，共変量は PANSS 総スコアのベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし，被験者内分散の共分散行列は unstructured とした。主たる比較は，4 mg 群とプラセボ群との比較，及び 2 mg 群とプラセボ群との比較とした。

項目	内容
	これらの比較の帰無仮説は，PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 までの変化量について，ブレクスピプラゾール（4 mg 又は 2 mg）とプラセボに差がないということであった。 多重性の調整は，ステップワイズ法を用いた。すなわち，最初に，4 mg 群と 2 mg 群の平均効果とプラセボ群との差を有意水準 0.05 で検定し，この包括検定（global test）で有意差が認められた場合には，各投与群（4 mg 群及び 2 mg 群）とプラセボ群との間の比較を有意水準 0.05 で行った。 主要評価項目について 4 mg 群及び 2 mg 群のいずれでもプラセボ群との間に有意差が認められた場合には，次に key seconday について検定を行った。
治験依頼者	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.
治験実施医療機関	カナダ 2 施設，日本 5 施設，韓国 5 施設，ラトビア 5 施設，マレーシア 3 施設，ポーランド 4 施設，ルーマニア 11 施設，セルビア 4 施設，ウクライナ 11 施設，米国 15 施設，合計 65 施設
治験期間	2011 年 8 月 9 日～2013 年 12 月 5 日

2.7.6.5.3.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.5.3-1 に示した。

表 2.7.6.5.3-1　　治験スケジュール

評価	スクリーニング[a]	ベースライン (Day 1)[a]	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6 /中止時[b]	後観察[c]
選択基準									
同意取得[d]	X								
選択及び除外基準	X	X							
病歴	X								
人口統計学的特性	X								
精神医学的病歴	X								
M.I.N.I.	X								
前治療薬のウォッシュアウト[e]	X								
HIV，HBs抗原，HCV抗体	X								
有効性									
BPRS	X[f]	X[f]			X				
PANSS		X	X	X	X	X	X	X	
CGI-S	X[f]	X[f]	X	X	X	X	X	X	
CGI-I			X	X	X	X	X	X	
PSP		X			X			X	
安全性									
身体所見[g]	X		X		X			X	
ウエスト周囲径	X	X	X	X	X	X	X	X	
バイタルサイン[h]	X	X	X	X	X	X	X	X	
12誘導心電図[i]	X	X			X			X	
臨床検査［血液学的検査，血液生化学的検査（プロラクチンを含む），尿検査］[j]	X[k]	X			X			X	
TSH，FT_4（TSHが異常値の場合のみ）[j]	X[k]				X			X	
HbA_{1c}[j]	X[k]	X						X	
PT，APTT，PT-INR[j]	X	X						X	
ACTH，コルチゾール[j]		X			X			X	
薬物検査及び血中アルコール検査[l]	X	X	X		X			X	
妊娠検査（尿）（妊娠可能な女性のみ）[m]	X	X	X		X			X	

表 2.7.6.5.3-1　　治験スケジュール（続き）

評価	スクリーニング[a]	ベースライン (Day 1)[a]	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6 /中止時[b]	後観察[c]
呼気中アルコール検査[n]					<----------			---------->	
SAS又はDIEPSS[o]		X	X	X	X	X	X	X	
AIMS	X[p]	X	X	X	X	X	X	X	
BARS	X[p]	X[p]	X	X	X	X	X	X	
C-SSRS[q]		X	X	X	X	X	X	X	
薬物濃度測定用採血[r]					X			X	
遺伝子検査用採血（任意）[s]		X	<----------					---------->	
有害事象[t]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬[u]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
その他									
IVRS/IWRSへの登録	X	X	X	X	X	X	X	X	
治験薬の交付[v]		X	X	X	X	X	X		
治験薬の服薬状況			X	X	X	X	X	X	

[a]：スクリーニング検査は，同意取得後に開始し，Day −14～Day −1 の間に実施した。ただし，無作為化前に中央検査機関/中央心電図解析機関から臨床検査結果及び心電図検査結果を入手するために十分な時間を割当ててスクリーニング検査を開始した。ベースライン時の選択及び除外基準の確認は，スクリーニング検査期間中に実施した評価に基づいて実施した。最初のスクリーニング検査時に入院していない被験者は，同意取得後に入院を開始した。

[b]：Week 6 より前に中止した被験者では，Week 6 と同一の手順を中止時検査時に完了した。

[c]：治験薬最終投与後 30（+ 2）日目の安全性評価のための電話連絡又は来院（治験責任医師の判断に基づく）とした。

[d]：あらゆる治験手順に先立ち，同意を取得した。ベースライン時（又はそれ以降）に遺伝子検査のための任意の採血に同意した被験者に対しては，別途同意取得を必要とした。採血前に同意を取得した。

[e]：併用禁止薬のウォッシュアウトは同意取得後に開始した。ウォッシュアウトを必要とする薬剤の詳細及び併用禁止薬の一覧は治験実施計画書に示した。

[f]：スクリーニング検査時及びベースライン時に，BPRS 総スコアが 40 以上，かつ BPRS の 4 項目（幻覚による行動，不自然な思考内容，概念の統合障害，猜疑心）のうち 2 項目以上が 4 以上，かつ CGI-S スコアが 4 以上の被験者を本治験に適格とした。

[g]：身長測定はスクリーニング検査時のみ。

[h]：バイタルサインには体重，体温，収縮期血圧，拡張期血圧及び心拍数を含む。血圧及び心拍数は，仰臥位，座位，立位の順で測定を行い，各姿勢を 3 分以上維持した後に測定した。採血と同日に実施する場合，血液採取前にバイタルサイン測定を実施した。

[i]：12 誘導心電図は，被験者を仰臥位にして 5 分以上安静にした後に実施した。安全性の解析での心電図解釈を統一するため，すべての心電図の評価を中央心電図解析機関で実施した。また，治験期間中の安全性をモニターするために，治験実施医療機関で心電図結果を評価した。スクリーニング検査時の心電図検査で臨床的に問題となる異常が

認められた場合には，被験者を治験から除外する前に異常所見の確認のため再検査した。中央心電図解析機関からのスクリーニング検査時の心電図結果及び治験実施医療機関からのベースライン時の心電図結果に基づいて被験者を無作為化した。中央心電図解析機関からのベースライン時の心電図結果（入手可能な場合）でベースライン時にQTcF が 450 msec 以上の場合は，被験者の治験参加の継続について協議するため，治験責任医師はメディカルモニターに連絡した。採血と同日に実施する場合，血液採取前に心電図検査を実施した。

[j]：スクリーニング検査時の臨床検査のための採血前には，可能な限り 8 時間以上絶食した。スクリーニング検査時に絶食下で採血できなかった場合は，治験への適格性判断のための最初の採血は非絶食下で実施した。ベースライン時の治験薬投与前には必ず絶食下で採血した。その他の評価時点の臨床検査では可能であれば絶食下で採血し，ただし Week 6/中止時では必ず 8 時間以上の絶食後に採血した。バイタルサイン測定及び心電図検査は，血液採取前に実施した。

[k]：スクリーニング検査での臨床検査値に基づく除外については，除外基準参照。

[l]：尿中薬物検査及び血中アルコール検査は規定の評価時点を必須としたが，いずれか又は両方の検査を治験責任医師の判断に基づいて治験期間中いつでも実施してよいとした。尿中薬物検査は，管理下での外出が許可された被験者に対して，帰院した都度に実施した。管理下での外出から帰院した被験者が尿中薬物検査で陽性となった場合には，治験を中止した。

[m]：妊娠検査について，尿検査で陽性の場合は血清検査により確認した。スクリーニング時に尿及び血清による妊娠検査が陽性の場合は組入れなかった。治験期間中に尿及び血清による妊娠検査が陽性となった場合は治験薬の投与を中止し，治験を中止した。妊娠が疑われた場合には，妊娠検査をいつでも実施した。

[n]：Week 3 の評価時点以降，緊急の用件がある場合には，治験責任医師の判断に基づいて管理下での外出を可能とした。呼気中アルコール検査は，管理下での外出が許可された被験者に対して，帰院した都度に実施した。呼気中アルコール検査で陽性の場合は血中アルコール検査を実施した。管理下での外出から帰院した被験者が血中アルコール検査で陽性となった場合には，治験を中止した。

[o]：日本の施設では，SAS ではなく，DIEPSS を各被験者に対して実施した。

[p]：スクリーニング時に AIMS の項目 8 のスコアが 3 以上の場合は治験から除外した。また，スクリーニング検査時又はベースライン時の BARS スコアの「アカシジアの包括的臨床評価」が 5（重度のアカシジア）以上の場合は治験から除外した。

[q]：ベースライン時は，すべての被験者に対して「ベースライン/スクリーニング評価」の C-SSRS フォームを記入し，それ以外の評価時点では，「前回の評価以来」の C-SSRS フォームを記入した。

[r]：薬物濃度測定用採血は，Week 3 及び Week 6/中止時に実施した。Week 3 には治験薬投与後 0.5～6 時間，6～12 時間及び 12～24 時間に各 1 検体，計 3 検体を各被験者から採血した。また，Week 6/中止時検査時には臨床検査のための採血時に 1 検体を採血した。被験者は，毎日同時刻に治験薬を服用した。薬物濃度測定用採血日には，治験薬投与時刻及び各採血時刻を正確に記録した。バイタルサイン測定及び心電図検査は，血液採取前に実施した。

[s]：治験実施計画書参照。

[t]：有害事象の記録は同意文書・説明文書への署名後に開始した。

[u]：スクリーニング検査前 30 日以内に使用したすべての薬剤を記録した。また，治験期間中に使用したすべての医療用及び一般用医薬品を併用薬として記録した。併用禁止薬の詳細は治験実施計画書に示した。

[v]：医療機関のスタッフが，割付けられたブリスターカードから被験者へ治験薬を毎日供給した。

＜資料番号 5.3.5.1-03：16.1.1 Table 3.7-1＞

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.5.3.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.3-2 に示した。

本治験では 636 例が無作為化され，二重盲検下で治験薬が 1 回以上投与された。このうち，410 例（64.5%）が治験を完了した。中止例の割合は，プラセボ群［40.8%（75/184 例）］で最も高かった。最も多かった中止理由は，同意撤回［14.0%（89/636 例）］であった。

無作為割付された被験者全例が本治験の Week 1 を完了した。それ以降の 5 週間の完了例の割合は，0.25 mg 群及びプラセボ群と比較して 2 mg 群及び 4 mg 群で一貫して高かった。Week 6 での完了例の割合は，プラセボ群と比較して 2 mg 群及び 4 mg 群で高かった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-1.3 参照）。

表 2.7.6.5.3-2　　被験者の内訳

Subjects	Brexpiprazole 0.25 mg N=90 n (%)[a]	Brexpiprazole 2 mg N=182 n (%)[a]	Brexpiprazole 4 mg N=180 n (%)[a]	Placebo N=184 n (%)[a]	Total N=636 n (%)[a]
Randomized	90 (100)	182 (100)	180 (100)	184 (100)	636 (100)
Completed	56 (62.2)	124 (68.1)	121 (67.2)	109 (59.2)	410 (64.5)
Discontinued	34 (37.8)	58 (31.9)	59 (32.8)	75 (40.8)	226 (35.5)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
Adverse events	12 (13.3)	15 (8.2)	17 (9.4)	32 (17.4)	76 (11.9)
Sponsor discontinued study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject met withdrawal criteria	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
Investigator withdrew subject	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	3 (1.6)	5 (0.8)
Subject withdrew consent	13 (14.4)	24 (13.2)	31 (17.2)	21 (11.4)	89 (14.0)
Protocol deviation	1 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.6)
Lack of efficacy	7 (7.8)	17 (9.3)	7 (3.9)	18 (9.8)	49 (7.7)

[a]：割合は無作為化された被験者の例数に基づく。

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 10.1-1＞

(2)　解析したデータセット

安全性解析対象集団には，無作為化され，治験薬を 1 回以上投与された 636 例全例（0.25 mg 群 90 例，2 mg 群 182 例，4 mg 群 180 例，プラセボ群 184 例）が採用された。有効性解析対象は，いずれかの有効性評価項目がベースラインと治験薬投与開始後 1 回以上評価された例数とした。PANSS は，623 例（0.25 mg 群 87 例，2 mg 群 180 例，4 mg 群 178 例，プラセボ群 178 例）で評価された（資料番号 5.3.5.1-03，CT-1.1 参照）。CGI は 629 例（0.25 mg 群 89 例，2 mg 群 181 例，4 mg 群 178 例，プラセボ群 181 例）で評価された。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5.3-3 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は，各投与群で同様であった。被験者の多くが男性（63.1%），

白人（66.5%）及び非ヒスパニック系及び非ラテン系（95.3%）であった。被験者の年齢［平均値（範囲），以下同様］は 40.1（18～65）歳，BMI は 26.8（16.4～56.1）kg/m^2 であった。

表 2.7.6.5.3-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性

Demographic Characteristic	Brexpiprazole 0.25 mg N=90	Brexpiprazole 2 mg N=182	Brexpiprazole 4 mg N=180	Placebo N=184	Total N=636
Age (yrs)					
N	90	182	180	184	636
Mean (SD)	40.5 (11.4)	39.6 (10.2)	40.8 (11.0)	39.7 (10.8)	40.1 (10.8)
Median	41	40	41	40	40
Min, Max	18, 65	18, 65	18, 64	19, 63	18, 65
Gender [n (%)][a]					
N	90	182	180	184	636
Male	61 (67.8)	111 (61.0)	111 (61.7)	118 (64.1)	401 (63.1)
Female	29 (32.2)	71 (39.0)	69 (38.3)	66 (35.9)	235 (36.9)
Race [n (%)][a]					
N	90	182	180	184	636
White	63 (70.0)	120 (65.9)	119 (66.1)	121 (65.8)	423 (66.5)
Black or African American	20 (22.2)	43 (23.6)	42 (23.3)	45 (24.5)	150 (23.6)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
Asian	7 (7.8)	19 (10.4)	16 (8.9)	16 (8.7)	58 (9.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.3)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.3)
Ethnicity [n (%)][a]					
n	90	182	180	184	636
Hispanic or Latino	8 (8.9)	3 (1.6)	10 (5.6)	9 (4.9)	30 (4.7)
Not Hispanic or Latino	82 (91.1)	179 (98.4)	170 (94.4)	175 (95.1)	606 (95.3)
Height (cm)					
n	90	182	180	184	636
Mean (SD)	172.9 (10.2)	171.0 (9.8)	171.8 (9.3)	171.1 (8.8)	171.5 (9.5)
Median	171.5	171	172	172	171
Min, Max	150, 197	145, 196	152, 196	146, 200	145, 200
Weight (kg)					
n	90	182	180	184	636
Mean (SD)	78.0 (18.7)	80.0 (19.7)	80.1 (18.3)	77.8 (18.3)	79.1 (18.8)
Median	74.5	77.2	79.2	76.2	77
Min, Max	46, 170.4	44, 154.6	47.2, 139.5	45.1, 134	44, 170.4
Body Mass Index (kg/m^2)					
n	90	182	180	184	636
Mean (SD)	26.2 (6.3)	27.3 (5.9)	27.1 (5.8)	26.5 (5.4)	26.8 (5.8)
Median	24.6	26.7	26.5	26	26.1
Min, Max	17.1, 51.9	16.4, 56.1	16.4, 48.2	17.5, 46.4	16.4, 56.1

[a]：割合は無作為化された被験者の例数に基づく。

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.2-1＞

被験者の精神医学的病歴を表 2.7.6.5.3-4 に示した。

登録時の精神医学的病歴は，各投与群で同様であった。被験者全体で，統合失調症の初発年齢（平均値，以下同様）は 27.4 歳，今回のエピソードの罹病期間は 2.6 週間であった。いずれの被験者も，本治験への登録前に総合失調症の過去のエピソードに対する治療を受けていた。

表 2.7.6.5.3-4　　精神医学的病歴

History	Brexpiprazole 0.25 mg N=90	Brexpiprazole 2 mg N=182	Brexpiprazole 4 mg N=180	Placebo N=184	Total N=636
Age of first diagnosis					
n	90	182	180	184	636
Mean (SD)	27.5 (8.9)	26.6 (8.6)	28 (9.6)	27.4 (9.5)	27.4 (9.2)
Median	25	25	26	25	25
Min, Max	10, 54	4, 51	6, 58	5, 58	4, 58
Duration of current episode (weeks)					
n	90	182	180	184	636
Mean (SD)	2.6 (1.8)	2.8 (2.3)	2.4 (1.6)	2.7 (2.6)	2.6 (2.2)
Median	2	2.1	2	2.1	2
Min, Max	0.1, 11	0.1, 13.9	0.1, 9	0, 21.6	0, 21.6
Treatment given for previous episodes, N (%)					
Yes	90 (100.0)	182 (100.0)	180 (100.0)	184 (100.0)	636 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

注：診断年齢が 10 歳未満のすべての被験者について，治験実施医療機関が照会及び確認を行った。
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.2.1-1＞

ベースライン時の精神医学的評価を表 2.7.6.5.3-5 に示した。

ベースライン時の原疾患の重症度は，各投与群で同様であり，被験者全体で，PANSS 総スコア（平均値，以下同様）は 95.2，CGI-S スコアは 4.9 であった。

表 2.7.6.5.3-5　　ベースライン時の精神医学的評価

Evaluation	Brexpiprazole 0.25 mg N=90	Brexpiprazole 2 mg N=182	Brexpiprazole 4 mg N=180	Placebo N=184	Total N=636
PANSS Total Score					
n	90	181	180	183	634
Mean (SD)	93.4 (11.7)	95.9 (13.7)	94.9 (12.2)	95.9 (11.5)	95.2 (12.4)
Median	93	95	95	96	95
Min, Max	70, 138	46, 156	49, 138	53, 126	46, 156
CGI-S Score					
n	90	182	180	184	636
Mean (SD)	4.9 (0.6)	4.9 (0.6)	4.8 (0.6)	4.8 (0.7)	4.9 (0.6)
Median	5	5	5	5	5
Min, Max	4, 6	4, 6	4, 6	4, 6	4, 6
PSP Score					
n	89	180	179	183	631
Mean (SD)	44.2 (9.8)	45.4 (10.5)	45.3 (10.9)	45.1 (9.5)	45.1 (10.2)
Median	45	45	43	45	45
Min, Max	21, 70	21, 71	22, 80	25, 68	21, 80
PANSS Positive Subscale Score					
n	90	181	180	183	634
Mean (SD)	24.9 (3.5)	25.6 (4.4)	25 (4.5)	25.2 (4.1)	25.2 (4.2)
Median	25	25	25	25	25
Min, Max	16, 33	13, 38	14, 37	15, 36	13, 38
PANSS Negative Subscale Score					
n	90	181	180	183	634
Mean (SD)	22.7 (4.5)	23.2 (4.6)	23.3 (4.7)	23.5 (4.4)	23.2 (4.6)
Median	22	23	23	23	23
Min, Max	14, 39	8, 39	11, 39	9, 36	8, 39
BPRS Total Score					
N	90	182	180	184	636
Mean (SD)	55 (7.5)	56.4 (8.6)	55.3 (7.4)	55.7 (7.1)	55.7 (7.7)
Median	54	55.5	55	55	55
Min, Max	41, 74	40, 91	41, 80	41, 75	40, 91

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.2.2-1＞

(4)　有効性

(a)　主要評価項目

i)　PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 までの変化量

PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 までの変化量に対する MMRM 解析結果を表 2.7.6.5.3-6 に示した。

PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 までの変化量について，4 mg 群と 2 mg 群の平均効果は，プラセボ群と比較して，有意な差が認められた（$p < 0.0001$）ことから，2 mg 群とプラセボ群，4 mg 群とプラセボ群のそれぞれを比較した。

主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 までの変化量について，4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群に対する優越性が示された（それぞれ，最小二乗平均値の差 = −7.64，$p = 0.0006$ 及び最小二乗平均値の差 = −8.72，$p < 0.0001$）。

副次評価項目であるPANSS総スコアのベースラインからWeek 6までの変化量の0.25 mg群とプラセボ群の比較では，差は認められなかった（最小二乗平均値の差＝−2.89，p＝0.2910）。

4 mg群及び2 mg群とプラセボ群の比較でp値がともに0.05を下回ったことから，Hochbergの方法でも4 mg群及び2 mg群のプラセボ群に対する優越性が示され，ステップワイズ法とHochbergの方法のいずれの多重性を調整する方法を用いても，主解析の結論は一致していた。

表 2.7.6.5.3-6　PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 までの変化量（MMRM）

Variable	Brexpiprazole 0.25 mg	Brexpiprazole 2 mg	Brexpiprazole 4 mg	Average Effect (2 mg and 4 mg)	Placebo
PANSS Total Score	N=87	N=180	N=178		N=178
Baseline Mean (SD)	93.61 (11.53)	95.85 (13.75)	94.70 (12.06)		95.69 (11.46)
LS Mean Change at Week 6[a]	-14.90	-20.73	-19.65		-12.01
Treatment Difference (95% CI)[a]	-2.89 (-8.27,2.49)	-8.72 (-13.1,-4.37)	-7.64 (-12.0,-3.30)	-8.18 (-12.0, -4.40)	-
P-value[a]	0.2910	<0.0001	0.0006	<0.0001	-

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

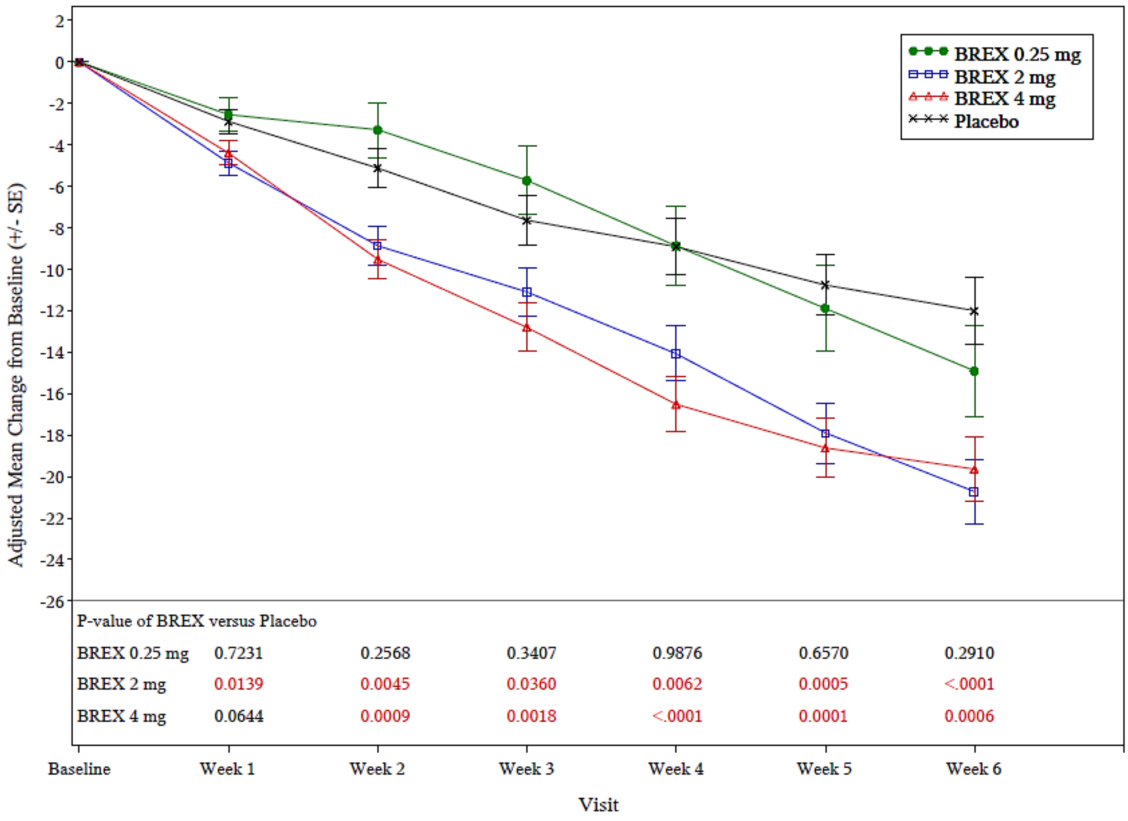
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.1.1-1，CT-5.2.1.1 より作成＞

ii)　PANSS 総スコアの各時期のベースラインからの変化量

PANSS 総スコアの各時期のベースラインからの変化量に対する MMRM 解析結果を図 2.7.6.5.3-1 に示した。

PANSS 総スコアの各時期のベースラインからの変化量は，4 mg 群及び 2 mg 群ではプラセボ群と比較して大きかった。

PANSS 総スコアの各時期のベースラインからの変化量の解析結果から，4 mg 群で Week 2 にプラセボ群と比較して改善が認められ（p＝0.0009），それ以降も治療期（Week 3 から Week 6）を通じて改善が維持された。2 mg 群では，Week 1 にプラセボ群と比較して改善が認められ（p＝0.0139），それ以降も治療期（Week 2 から Week 6）を通じて改善が維持された。0.25 mg 群では，治験期間中のいずれの評価時点でも，プラセボ群と比較し，差（p＜0.05）が認められなかった。



0.25 mg (n)	87	87	80	70	62	61	56
2 mg (n)	180	180	165	146	132	123	123
4 mg (n)	178	178	167	151	134	125	121
Placebo (n)	178	178	156	138	124	112	108

図 2.7.6.5.3-1　PANSS 総スコアの各時期のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）（MMRM）

＜資料番号 5.3.5.1-03：Figure 11.4.1.1.3-1，Table 11.4.1.1.3-1 より作成＞

(b)　副次評価項目

i)　CGI-S スコアのベースラインから Week 6 までの変化量（key secondary）

key secondary である CGI-S スコアのベースラインから Week 6 までの変化量に対する MMRM 解析結果を表 2.7.6.5.3-7 に示した。

CGI-S スコアのベースラインから Week 6 までの変化量では，4 mg 群と 2 mg 群の平均効果は，プラセボ群と比較して，有意な差が認められた（p = 0.0006）ことから，2 mg 群とプラセボ群，4 mg 群とプラセボ群のそれぞれを比較した。

CGI-S スコアのベースラインから Week 6 までの変化量では，4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群に対する優越性が示された（それぞれ，最小二乗平均値の差 = −0.38，p = 0.0012 及び最小二乗平均値の差 = −0.33，p = 0.0056）。

その他の副次評価項目である CGI-S スコアのベースラインから Week 6 までの変化量の 0.25 mg 群とプラセボ群の比較では，差は認められなかった（最小二乗平均値の差 = −0.03，

p = 0.8491）。

4 mg 群及び 2 mg 群とプラセボ群の比較で p 値がともに 0.05 を下回ったことから，Hochberg の方法でも 4 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示され，ステップワイズ法と Hochberg の方法のいずれの多重性を調整する方法を用いても，key secondary の結論は一致していた。

表 2.7.6.5.3-7　　CGI-S スコアのベースラインから Week 6 までの変化量（MMRM）

Variable	Brexpiprazole 0.25 mg	Brexpiprazole 2 mg	Brexpiprazole 4 mg	Average Effect (2 mg and 4 mg)	Placebo
CGI-S Score	N=89	N=181	N=178		N=181
Baseline Mean (SD)	4.85 (0.58)	4.90 (0.64)	4.81 (0.64)		4.84 (0.66)
LS Mean Change at Week 6[a]	-0.85	-1.15	-1.20		-0.82
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.03 (-0.31,0.26)	-0.33 (-0.56,-0.10)	-0.38 (-0.61,-0.15)	-0.36 (-0.56, -0.15)	-
P-value[a]	0.8491	0.0056	0.0012	0.0006	-

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

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.1.1-1，CT-5.3.1.1 より作成＞

CGI-S スコアの各時期のベースラインからの変化量は，4 mg 群及び 2 mg 群ではプラセボ群と比較して大きかった（資料番号 5.3.5.1-03, Figure 11.4.1.2.1.3-1 及び Table 11.4.1.2.1.3-1 参照）。

CGI-S スコアの各時期のベースラインからの変化量について，4 mg 群で Week 2 にプラセボ群と比較して改善が認められ（p = 0.0347），それ以降も治療期（Week 3 から Week 6）を通じて改善が維持された。2 mg 群では，Week 5 にプラセボ群と比較して改善が認められ（p = 0.0032），Week 6 でも改善が維持された。0.25 mg 群では，治験期間中のいずれの評価時点でも，プラセボ群と比較し，差（p < 0.05）が認められなかった。

ii)　Week 6 での CGI-I スコア

Week 6 での CGI-I スコアを表 2.7.6.5.3-8 に示した。

Week 6 での CGI-I スコアの平均値は，4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群より小さく，改善を示した（それぞれ，p = 0.0004 及び p = 0.0002）。0.25 mg 群では，プラセボ群と比較して差は認められなかった（p = 0.4505）。

表 2.7.6.5.3-8　　Week 6 での CGI-I スコア（LOCF）

Variable	Brexpiprazole 0.25 mg	Brexpiprazole 2 mg	Brexpiprazole 4 mg	Placebo
CGI-I Score	N=89	N=181	N=178	N=181
Mean Value at Week 6 (SD)	3.37 (1.46)	2.94 (1.34)	2.94 (1.29)	3.48 (1.47)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.14 (-0.50,0.22)	-0.54 (-0.82,-0.26)	-0.50 (-0.77,-0.22)	-
P-value[a]	0.4505	0.0002	0.0004	-

[a]：施設で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定（row mean scores differ）を用いて算出した。
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.2.4-1＞

iii)　PANSS 陽性尺度スコアのベースラインから Week 6 までの変化量

PANSS 陽性尺度スコアのベースラインから Week 6 までの変化量に対する MMRM 解析結果を表 2.7.6.5.3-9 に示した。

PANSS 陽性尺度スコアのベースラインから Week 6 までの変化量は，4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して大きかった（それぞれ，最小二乗平均値の差＝−2.44，p＝0.0010 及び最小二乗平均値の差＝−2.22，p＝0.0029）。0.25 mg 群では，プラセボ群と比較して差は認められなかった（最小二乗平均値の差＝−1.11，p＝0.2227）。

表 2.7.6.5.3-9　　PANSS 陽性尺度スコアのベースラインから Week 6 までの変化量（MMRM）

Variable	Brexpiprazole 0.25 mg	Brexpiprazole 2 mg	Brexpiprazole 4 mg	Placebo
PANSS Positive Sub-Scale Score	N=87	N=180	N=178	N=178
Baseline Mean (SD)	24.95 (3.54)	25.58 (4.40)	24.92 (4.39)	25.19 (4.16)
LS Mean Change at Week 6[a]	-5.46	-6.57	-6.78	-4.35
Treatment Difference (95% CI)[a]	-1.11 (-2.90,0.68)	-2.22 (-3.67,-0.77)	-2.44 (-3.88,-0.99)	- -
P-value[a]	0.2227	0.0029	0.0010	-

[a]：固定効果を投与群，施設，時期，投与群と時期の交互作用，共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし，分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した。
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.2.2-1＞

iv)　PANSS 陰性尺度スコアのベースラインから Week 6 までの変化量

PANSS 陰性尺度スコアのベースラインから Week 6 までの変化量に対する MMRM 解析結果を表 2.7.6.5.3-10 に示した。

PANSS 陰性尺度スコアのベースラインから Week 6 までの変化量は，4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して大きかった（それぞれ，最小二乗平均値の差＝−1.41，p＝0.0069 及び最小二乗平均値の差＝−1.78，p＝0.0007）。0.25 mg 群では，プラセボ群と比較して差は認められなかった（最小二乗平均値の差＝−1.07，p＝0.0996）。

表 2.7.6.5.3-10　PANSS 陰性尺度スコアのベースラインから Week 6 までの変化量（MMRM）

Variable	Brexpiprazole 0.25 mg	Brexpiprazole 2 mg	Brexpiprazole 4 mg	Placebo
PANSS Negative Sub-Scale Score	N=87	N=180	N=178	N=178
Baseline Mean (SD)	22.74 (4.50)	23.22 (4.66)	23.24 (4.67)	23.39 (4.40)
LS Mean Change at Week 6[a]	-3.31	-4.02	-3.65	-2.24
Treatment Difference (95% CI)[a]	-1.07 (-2.33,0.20)	-1.78 (-2.81,-0.76)	-1.41 (-2.44,-0.39)	-
P-value[a]	0.0996	0.0007	0.0069	-

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

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.2.3-1＞

v)　PANSS Marder Factor スコアのベースラインから Week 6 までの変化量

PANSS Marder Factor スコアのベースラインから Week 6 までの変化量に対する MMRM 解析結果を表 2.7.6.5.3-11 に示した。

PANSS Marder Factor スコアの 5 項目のうち 4 項目では，ベースラインから Week 6 までの変化量は，プラセボ群と比較して，4 mg 群及び 2 mg 群で大きかった。

陽性症状スコアのベースラインから Week 6 までの変化量は，4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して大きかった（それぞれ，最小二乗平均値の差＝−2.34，p＝0.0014 及び最小二乗平均値の差＝−2.47，p＝0.0008）。0.25 mg 群ではプラセボ群と比較して，治験期間中のいずれの評価時点でも差は認められなかった。

陰性症状スコアのベースラインから Week 6 までの変化量は，4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して大きかった（それぞれ，最小二乗平均値の差＝−1.30，p＝0.0155 及び最小二乗平均値の差＝−1.68，p＝0.0019）。0.25 mg 群ではプラセボ群と比較して，治験期間中のいずれの評価時点でも差は認められなかった。

思考解体スコアのベースラインから Week 6 までの変化量は，4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して大きかった（それぞれ，最小二乗平均値の差＝−1.75，p＝0.0007 及び最小二乗平均値の差＝−1.98，p＝0.0001）。0.25 mg 群ではプラセボ群と比較して，治験期間中のいずれの評価時点でも差は認められなかった。

制御されない敵意/興奮スコアのベースラインから Week 6 までの変化量は，4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して大きかった（それぞれ，最小二乗平均値の差＝−1.07，p＝0.0085 及び最小二乗平均値の差＝−1.08，p＝0.0081）。0.25 mg 群ではプラセボ群と比較して，治験期間中のいずれの評価時点でも差は認められなかった。

不安/抑うつスコアのベースラインから Week 6 までの変化量について，4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して差は認められなかった（それぞれ，最小二乗平均値の差＝−0.34，p＝0.3284 及び最小二乗平均値の差＝−0.65，p＝0.0655）。0.25 mg 群では，PANSS Marder Factor

スコアの他の項目と同様に，プラセボ群と比較して治験期間中のいずれの評価時点でも差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-6.7.1，CT-6.8.1，CT-6.9.1，CT-6.10.1 及び CT-6.11.1 参照）。

表 2.7.6.5.3-11　PANSS Marder Factor スコアのベースラインから Week 6 までの変化量（MMRM）

Variable	Brexpiprazole 0.25 mg	Brexpiprazole 2 mg	Brexpiprazole 4 mg	Placebo
Marder Positive Symptoms Score	N=87	N=180	N=178	N=178
Baseline Mean (SD)	29.02 (3.58)	29.69 (4.38)	29.01 (4.42)	29.56 (4.33)
LS Mean Change at Week 6[a]	-5.78	-7.37	-7.23	-4.89
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.89 (-2.66,0.89)	-2.47 (-3.91,-1.04)	-2.34 (-3.77,-0.91)	-
P-value[a]	0.3263	0.0008	0.0014	-
Marder Negative Symptoms Score	N=87	N=180	N=178	N=178
Baseline Mean (SD)	21.67 (4.68)	22.28 (4.79)	22.34 (4.75)	22.60 (4.79)
LS Mean Change at Week 6[a]	-3.66	-4.48	-4.10	-2.80
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.86 (-2.17,0.44)	-1.68 (-2.73,-0.62)	-1.30 (-2.35,-0.25)	-
P-value[a]	0.1956	0.0019	0.0155	-
Marder Disorganized Thought Score	N=87	N=180	N=178	N=178
Baseline Mean (SD)	21.53 (4.50)	22.07 (4.44)	21.66 (4.70)	21.85 (4.17)
LS Mean Change at Week 6[a]	-2.69	-3.94	-3.72	-1.97
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.72 (-1.96,0.52)	-1.98 (-2.98,-0.97)	-1.75 (-2.76,-0.75)	-
P-value[a]	0.2572	0.0001	0.0007	-
Marder Uncontrolled Hostility/Excitement Score	N=87	N=180	N=178	N=178
Baseline Mean (SD)	9.61 (3.43)	10.08 (3.56)	9.83 (3.30)	9.72 (3.28)
LS Mean Change at Week 6[a]	-1.15	-1.91	-1.90	-0.82
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.33 (-1.31,0.66)	-1.08 (-1.88,-0.28)	-1.07 (-1.87,-0.28)	-
P-value[a]	0.5172	0.0081	0.0085	-
Marder Anxiety Depression Score	N=87	N=180	N=178	N=178
Baseline Mean (SD)	11.78 (3.10)	11.73 (3.20)	11.85 (2.79)	11.96 (3.19)
LS Mean Change at Week 6[a]	-3.27	-3.70	-3.40	-3.05
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.21 (-1.07,0.64)	-0.65 (-1.34,0.04)	-0.34 (-1.03,0.35)	-
P-value[a]	0.6251	0.0655	0.3284	-

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

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.2.8-1＞

vi)　PEC スコアのベースラインから Week 6 までの変化量

PEC スコアのベースラインから Week 6 までの変化量に対する MMRM 解析結果を表

2.7.6.5.3-12 に示した。

PEC スコアのベースラインから Week 6 までの変化量は，4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して大きかった（それぞれ，最小二乗平均値の差＝−1.10，p＝0.0246 及び最小二乗平均値の差＝−1.22，p＝0.0131）。0.25 mg 群では，プラセボ群と比較して差は認められなかった（最小二乗平均値の差＝−0.34，p＝0.5706）。

表 2.7.6.5.3-12　PEC スコアのベースラインから Week 6 までの変化量（MMRM）

Variable	Brexpiprazole 0.25 mg	Brexpiprazole 2 mg	Brexpiprazole 4 mg	Placebo
PANSS Excited Component Score	N=87	N=180	N=178	N=178
Baseline Mean (SD)	12.70 (3.81)	13.36 (4.08)	13.12 (3.64)	13.04 (3.67)
LS Mean Change at Week 6[a]	-1.99	-2.87	-2.75	-1.64
Treatment Difference				
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.34 (-1.53,0.85)	-1.22 (-2.19,-0.26)	-1.10 (-2.06,-0.14)	- -
P-value[a]	0.5706	0.0131	0.0246	-

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

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.2.7-1＞

vii)　Week 6 での反応率

Week 6 での反応率を表 2.7.6.5.3-13 に示した。

Week 6 での反応率[ベースラインから PANSS 総スコアが 30%以上減少，又は Week 6 に CGI-I スコアが 1（著明改善）又は 2（中等度改善）の被験者の割合と定義]は，4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して高かった（それぞれ，46.07%，相対リスク＝1.48，p＝0.0032 及び 47.78%，相対リスク＝1.59，p＝0.0004）。0.25 mg 群の Week 6 での反応率は，プラセボ群で 30.34%であったのに対し 39.08%であった（相対リスク＝1.27，p＝0.1576）。

表 2.7.6.5.3-13　Week 6 での反応率（LOCF）

Variable	Brexpiprazole 0.25 mg	Brexpiprazole 2 mg	Brexpiprazole 4 mg	Placebo
Response Rate	N=87	N=180	N=178	N=178
Proportion (%)	34 (39.08%)	86 (47.78%)	82 (46.07%)	54 (30.34%)
Relative Risk (95% CI)[a]	1.27 (0.92,1.76)	1.59 (1.23,2.05)	1.48 (1.14,1.91)	- -
P-value[a]	0.1576	0.0004	0.0032	-

[a]：施設で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて算出した。

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.2.5-1＞

viii) 中止率（効果不十分による中止）

中止率（効果不十分による中止）を表 2.7.6.5.3-14 に示した。

Week 6 での中止率は，4 mg 群でプラセボ群（10.11%）と比較して低く（3.93%，相対リスク＝0.39，p＝0.0143），その相対リスクは，0.25 mg 群（8.05%，相対リスク＝0.77，p＝0.5115）又は 2 mg 群（9.44%，相対リスク＝0.87，p＝0.6606）と比較して低かった。

表 2.7.6.5.3-14　　中止率（効果不十分による中止）

Variable	Brexpiprazole 0.25 mg	Brexpiprazole 2 mg	Brexpiprazole 4 mg	Placebo
Discontinuation Rate Due to Lack of Efficacy	N=87	N=180	N=178	N=178
Proportion (%)	7 (8.05 %)	17 (9.44%)	7 (3.93 %)	18 (10.11%)
Relative Risk (95% CI)[a]	0.77 (0.35,1.68)	0.87 (0.46,1.65)	0.39 (0.18,0.85)	- -
P-value[a]	0.5115	0.6606	0.0143	-

[a]：施設で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて算出した。

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.2.6-1＞

ix)　PSP スコアのベースラインから Week 6 までの変化量

PSP スコアのベースラインから Week 6 までの変化量に対する MMRM 解析結果を表 2.7.6.5.3-15 に示した。

PSP スコアのベースラインから Week 6 までの変化量は，4 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に大きく，2 mg 群でプラセボ群と比較して大きかった（それぞれ，最小二乗平均値の差＝2.46，p＝0.0557 及び最小二乗平均値の差＝2.89，p＝0.0250）。0.25 mg 群では，プラセボ群と比較して差は認められなかった（最小二乗平均値の差＝1.58，p＝0.3264）。

表 2.7.6.5.3-15　　PSP スコアのベースラインから Week 6 までの変化量（MMRM）

Variable	Brexpiprazole 0.25 mg	Brexpiprazole 2 mg	Brexpiprazole 4 mg	Placebo
PSP Score	N=86	N=173	N=168	N=170
Baseline Mean (SD)	44.33 (9.84)	45.12 (10.26)	45.32 (10.84)	45.38 (9.67)
LS Mean Change at Week 6[a]	11.84	13.15	12.72	10.26
Treatment Difference (95% CI)[a]	1.58 (-1.58,4.74)	2.89 (0.37,5.42)	2.46 (-0.06,4.98)	- -
P-value[a]	0.3264	0.0250	0.0557	-

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

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.2.1-1＞

(5) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.5.3-16 に示した。

無作為割付された被験者 636 例全例が治験薬を 1 回以上投与され，このうち 452 例（71.1%）がブレクスピプラゾールを投与された。治験薬の投与期間が 6 週間以上（すなわち，36 日以上）であった被験者の割合は，0.25 mg 群，2 mg 群及び 4 mg 群でそれぞれ 65.5%（59/90 例），68.1%（124/182 例）及び 68.3%（123/180 例）であり，プラセボ群では 59.7%（110/184 例）であった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-7.2 参照）。

表 2.7.6.5.3-16　治験薬の曝露状況

Duration of Exposure[a]	Brexpiprazole 0.25 mg N=90	Brexpiprazole 2 mg N=182	Brexpiprazole 4 mg N=180	Placebo N=184
1 Week (1-7 Days)	7 (7.8)	7 (3.8)	10 (5.6)	18 (9.8)
2 Weeks (8-14 Days)	9 (10.0)	23 (12.6)	8 (4.4)	20 (10.9)
3 Weeks (15-21 Days)	7 (7.8)	15 (8.2)	24 (13.3)	14 (7.6)
4 Weeks (22-28 Days)	6 (6.7)	11 (6.0)	9 (5.0)	16 (8.7)
5 Weeks (29-35 Days)	2 (2.2)	2 (1.1)	6 (3.3)	6 (3.3)
6 Weeks (36-42 Days)	42 (46.7)	82 (45.1)	84 (46.7)	66 (35.9)
>6 Weeks (> 42 Days)	17 (18.9)	42 (23.1)	39 (21.7)	44 (23.9)
Any Exposure	90 (100.0)	182 (100.0)	180 (100.0)	184 (100.0)

[a]：投与期間は，投与終了日 － 投与開始日 ＋1 より算出した。

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 12.1-1＞

(b) 有害事象

治験薬投与後にいずれかのブレクスピプラゾール群で 2%以上，かつプラセボ群より高い割合で発現した有害事象を表 2.7.6.5.3-17 に，治験薬投与後に発現したすべての有害事象を表 2.7.6.5.3-25 に，治験薬投与後に発現した重症度別有害事象を表 2.7.6.5.3-27 に示した。

有害事象の発現割合は，0.25 mg 群で 48.9%（44/90 例），2 mg 群で 56.6%（103/182 例），4 mg 群で 56.7%（102/180 例），プラセボ群で 62.0%（114/184 例）であり，プラセボ群よりブレクスピプラゾール群で低かった。プラセボ群で発現割合が最も高かった有害事象は，器官別大分類で精神障害に分類される事象であり（資料番号 5.3.5.1-03，CT-8.2.1 参照），その多くが原疾患に関連するものであった。

発現割合が高かった有害事象（発現割合がいずれかのブレクスピプラゾール群で 5%以上かつプラセボ群の 2 倍以上であった有害事象）は，4 mg 群のアカシジア［7.2%（13/180 例）］，0.25 mg 群の下痢［5.6%（5/90 例）］であった。

重症度が高度な有害事象の発現割合は，0.25 mg 群で 10.0%（9/90 例），2 mg 群で 6.0%（11/182 例），4 mg 群で 5.0%（9/180 例），プラセボ群で 10.3%（19/184 例）であった。高度な有害事象のうち，プラセボ群よりブレクスピプラゾール群で発現割合の高かった事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加［2 mg 群で 1.1%（2/182 例），プラセボ群で 0.5%（1/184 例），0.25 mg

群及び 4 mg 群でいずれも 0.0%］であった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-8.2.3 参照）。それ以外の高度な有害事象の発現割合は，プラセボ群よりブレクスピプラゾール群で低い又は同程度であった。高度な有害事象の転帰は，2 mg 群の歯痛 1 例及びプラセボ群の不眠症 1 例を除き，いずれも回復であった（資料番号 5.3.5.1-03，16.2.7 参照）。

表 2.7.6.5.3-17　治験薬投与後にいずれかのブレクスピプラゾール群で 2%以上，かつプラセボ群より高い割合で発現した有害事象

System organ class Preferred term	Brexpiprazole 0.25 mg N=90 n (%)	Brexpiprazole 2 mg N=182 n (%)	Brexpiprazole 4 mg N=180 n (%)	Placebo N=184 n (%)
Total	44 (48.9)	103 (56.6)	102 (56.7)	114 (62.0)
耳および迷路障害				
耳垢栓塞	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害				
下痢	5 (5.6)	3 (1.6)	7 (3.9)	3 (1.6)
口内乾燥	3 (3.3)	5 (2.7)	3 (1.7)	2 (1.1)
消化不良	1 (1.1)	2 (1.1)	5 (2.8)	1 (0.5)
悪心	1 (1.1)	10 (5.5)	6 (3.3)	8 (4.3)
嘔吐	2 (2.2)	5 (2.7)	2 (1.1)	3 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	4 (4.4)	3 (1.6)	3 (1.7)	3 (1.6)
疼痛	2 (2.2)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症				
挫傷	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (2.2)	1 (0.5)
臨床検査				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	6 (3.3)	3 (1.7)	1 (0.5)
体重増加	4 (4.4)	5 (2.7)	7 (3.9)	3 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格硬直	2 (2.2)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.5)
四肢痛	0 (0.0)	4 (2.2)	3 (1.7)	0 (0.0)
神経系障害				
アカシジア	0 (0.0)	8 (4.4)	13 (7.2)	4 (2.2)
浮動性めまい	2 (2.2)	0 (0.0)	4 (2.2)	2 (1.1)
頭痛	9 (10.0)	17 (9.3)	22 (12.2)	15 (8.2)
鎮静	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (2.2)	1 (0.5)
傾眠	0 (0.0)	3 (1.6)	7 (3.9)	5 (2.7)
振戦	2 (2.2)	4 (2.2)	5 (2.8)	0 (0.0)
精神障害				
精神病性障害	2 (2.2)	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (1.6)
落ち着きのなさ	1 (1.1)	1 (0.5)	5 (2.8)	2 (1.1)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	2 (2.2)	6 (3.3)	2 (1.1)	0 (0.0)

MedDRA Version 16.0

＜資料番号 5.3.5.1-03：CT-8.2.2.1 より作成＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

治験薬投与後にいずれかの投与群で 2%以上の割合で発現した副作用を表 2.7.6.5.3-18 に，治験薬投与後に発現したすべての副作用を表 2.7.6.5.3-26 に，治験薬投与後に発現した重症度別副

作用を表 2.7.6.5.3-28 に示した。

副作用の発現割合は，0.25 mg 群で 26.7%（24/90 例），2 mg 群で 31.9%（58/182 例），4 mg 群で 38.3%（69/180 例），プラセボ群で 28.8%（53/184 例）であった。

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の副作用のうち, ブレクスピプラゾールの用量の増加に伴って発現割合が大きくなる傾向がみられた副作用は, 消化不良, アカシジアのみであった。

ほとんどの副作用は，重症度が軽度又は中等度であり，転帰が回復であった（資料番号 5.3.5.1-03，16.2.7 参照）。高度な副作用の発現割合は，0.25 mg 群で 1.1%（1/90 例），2 mg 群で 1.1%（2/182 例），4 mg 群で 2.8%（5/180 例），プラセボ群で 2.7%（5/184 例）であった。ブレクスピプラゾール群のみで発現した高度な副作用は，統合失調症（0.25 mg 群 1 例，2 mg 群 1 例），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2 mg 群 1 例），精神運動亢進（4 mg 群 1 例），鎮静（4 mg 群 1 例）であった。

表 2.7.6.5.3-18　治験薬投与後にいずれかの投与群で 2%以上の割合で発現した副作用

System organ class Preferred term	Brexpiprazole 0.25 mg N=90 n (%)	Brexpiprazole 2 mg N=182 n (%)	Brexpiprazole 4 mg N=180 n (%)	Placebo N=184 n (%)
Total	24 (26.7)	58 (31.9)	69 (38.3)	53 (28.8)
胃腸障害				
腹部不快感	1 (1.1)	4 (2.2)	1 (0.6)	3 (1.6)
便秘	2 (2.2)	4 (2.2)	6 (3.3)	4 (2.2)
下痢	3 (3.3)	1 (0.5)	4 (2.2)	3 (1.6)
口内乾燥	3 (3.3)	3 (1.6)	2 (1.1)	2 (1.1)
消化不良	0 (0.0)	1 (0.5)	4 (2.2)	0 (0.0)
悪心	1 (1.1)	6 (3.3)	6 (3.3)	5 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	3 (3.3)	3 (1.6)	3 (1.7)	2 (1.1)
臨床検査				
体重増加	3 (3.3)	3 (1.6)	6 (3.3)	3 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格硬直	2 (2.2)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)
神経系障害				
アカシジア	0 (0.0)	8 (4.4)	12 (6.7)	3 (1.6)
浮動性めまい	2 (2.2)	0 (0.0)	4 (2.2)	1 (0.5)
頭痛	7 (7.8)	11 (6.0)	16 (8.9)	12 (6.5)
鎮静	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	2 (1.1)	5 (2.8)	4 (2.2)
振戦	2 (2.2)	4 (2.2)	5 (2.8)	0 (0.0)
精神障害				
激越	1 (1.1)	3 (1.6)	7 (3.9)	6 (3.3)
不眠症	5 (5.6)	9 (4.9)	8 (4.4)	9 (4.9)
落ち着きのなさ	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (2.8)	2 (1.1)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)

MedDRA Version 16.0

＜資料番号 5.3.5.1-03：CT-8.3.2 より作成＞

(d) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

死亡は報告されなかった。

ii) その他の重篤な有害事象

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.5.3-19 に，重篤な有害事象の叙述を「2.7.6.6.2(1) ブレクスピプラゾール群で発現した重篤な有害事象の叙述」及び「2.7.6.6.2(2) プラセボ群で発現した重篤な有害事象の叙述」に示した。

重篤な有害事象の発現割合は，被験者全体で 2.7%（17/636 例）であり，0.25 mg 群で 4.4%（4/90 例），2 mg 群で 2.2%（4/182 例），4 mg 群で 1.1%（2/180 例），プラセボ群で 3.8%（7/184 例）であった。

ブレクスピプラゾール群で発現例数が最も多かった重篤な有害事象は，統合失調症であり，0.25 mg 群で 2 例，2 mg 群で 2 例，4 mg 群で 2 例に認められ，プラセボ群では 2 例に認められた。このうち，2 mg 群の 1 例は治験薬との関連性が Possibly related と判断された。それ以外の重篤と判断された統合失調症は，治験薬との関連性が Not related 又は Unlikely related と判断された。

重症度が高度である重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群［3.3%（6/184 例）］より 2 mg 群［1.6%（3/182 例）］及び 4 mg 群［0.6%（1/180 例）］で低く，0.25 mg 群［3.3%（3/90 例）］で同程度であった。重症度が高度である重篤な有害事象の多くは，精神障害（精神病性障害，統合失調症，及び統合失調症、妄想型）に分類される事象であり，0.25 mg 群で 2 例，2 mg 群で 2 例，4 mg 群で 1 例，プラセボ群で 5 例に認められた（資料番号 5.3.5.1-03，CT-8.5.3 参照）。

表 2.7.6.5.3-19　治験薬投与後に発現した重篤な有害事象

System organ class Preferred term	Brexpiprazole 0.25 mg N=90 n (%)	Brexpiprazole 2 mg N=182 n (%)	Brexpiprazole 4 mg N=180 n (%)	Placebo N=184 n (%)
Total	4 (4.4)	4 (2.2)	2 (1.1)	7 (3.8)
心臓障害				
急性心筋梗塞	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害				
胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害				
横紋筋融解症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害				
大発作痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
精神障害				
精神病性障害	1 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.1)
統合失調症	2 (2.2)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)
統合失調症、妄想型	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

MedDRA Version 16.0

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 12.3.1.2-1＞

(e)　投与中止に至った有害事象

治験薬投与後に発現した投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.5.3-20 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は，0.25 mg 群で 13.3%（12/90 例），2 mg 群で 8.2%（15/182 例），4 mg 群で 9.4%（17/180 例），プラセボ群で 17.4%（32/184 例）であり，プラセボ群よりブレクスピプラゾール群で低かった。

発現割合が最も高かった投与中止に至った有害事象は，統合失調症であり，0.25 mg 群で 8.9%（8/90 例），2 mg 群で 3.8%（7/182 例），4 mg 群で 5.6%（10/180 例），プラセボ群で 10.3%（19/184 例）であった。このうち，重症度が高度の投与中止に至った統合失調症の発現割合は，0.25 mg 群で 5.6%（5/90 例），2 mg 群で 1.1%（2/182 例），4 mg 群で 1.7%（3/180 例），プラセボ群で 4.9%（9/184 例）であった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-8.6.3 参照）。

それ以外の投与中止に至った有害事象は，発現割合が各投与群で 2.0%未満であった。

表 2.7.6.5.3-20　　治験薬投与後に発現した投与中止に至った有害事象

System organ class Preferred term	Brexpiprazole 0.25 mg N=90 n (%)	Brexpiprazole 2 mg N=182 n (%)	Brexpiprazole 4 mg N=180 n (%)	Placebo N=184 n (%)
Total	12 (13.3)	15 (8.2)	17 (9.4)	32 (17.4)
心臓障害				
急性心筋梗塞	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈疾患	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害				
胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
嘔吐	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
易刺激性	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
肝胆道系障害				
薬物性肝障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査				
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害				
横紋筋融解症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害				
痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
錐体外路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
大発作痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
精神運動亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
精神障害				
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
敵意	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神病性障害	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.1)
統合失調症	8 (8.9)	7 (3.8)	10 (5.6)	19 (10.3)
統合失調症、妄想型	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)

MedDRA Version 16.0

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 12.3.1.3-1＞

(f)　錐体外路系有害事象

i)　錐体外路系有害事象

治験薬投与後に発現した錐体外路系有害事象を表 2.7.6.5.3-21 に示した。

錐体外路系有害事象の発現割合は，アカシジアを除き，いずれも各投与群で同程度であった。アカシジアの発現割合は，2 mg 群［4.4%（8/182 例）］及び 4 mg 群［7.2%（13/180 例）］でプラセボ群［2.2%（4/184 例）］より高かった。アカシジアは 0.25 mg 群では認められなかった。アカシジアは，Week 1 から Week 3 の発現割合が高く，重症度は軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-8.2.5 参照）。振戦は，ブレクスピプラゾール各投与群で認められたが［0.25 mg 群 2.2%（2/90 例），2 mg 群 2.2%（4/182 例），4 mg 群 2.8%（5/180 例）］，プラセボ群では認められなかった。ブレクスピプラゾール群では，錐体外路系有害事象の重症度は軽度又は中等度で，転帰は回復であり，重篤と判断されたもの，又は投与中止に至ったものはなかった。

表 2.7.6.5.3-21　　治験薬投与後に発現した錐体外路系有害事象

EPS category Preferred term	Brexpiprazole 0.25 mg N=90 n (%)	Brexpiprazole 2 mg N=182 n (%)	Brexpiprazole 4 mg N=180 n (%)	Placebo N=184 n (%)
Total	4 (4.4)	18 (9.9)	24 (13.3)	10 (5.4)
アカシジア症状				
アカシジア	0 (0.0)	8 (4.4)	13 (7.2)	4 (2.2)
精神運動亢進	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.5)
ジスキネジア症状				
ジスキネジー	1 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0.0)
ジストニア症状				
ジストニー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
筋固縮	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.1)
パーキンソン症状				
錐体外路障害	1 (1.1)	3 (1.6)	2 (1.1)	4 (2.2)
振戦	2 (2.2)	4 (2.2)	5 (2.8)	0 (0.0)

MedDRA Version 16.0

＜資料番号 5.3.5.1-03：CT-8.2.4 より作成＞

ii)　SAS，DIEPSS，AIMS，BARS

SAS，DIEPSS，AIMS 及び BARS のベースラインからの平均変化量は，一部の評価時点を除き，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群との間に差が認められなかった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-13.1，CT-13.3，CT-13.7 及び CT-13.2.1 参照）。

(g)　自殺リスク評価

C-SSRS では，ブレクスピプラゾール 2 mg 群の 1 例，プラセボ群の 1 例の被験者で，投与後

に「自殺行動」が認められた。投与後に「自殺念慮」が認められた被験者の割合はいずれの群でも低く，群間で同程度であった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-13.9.1 参照）。

自殺に関連した有害事象は，プラセボ群で 0.5%（1/184 例）に報告された（表 2.7.6.5.3-27）。本被験者は 21 歳の男性であり，Day 26 に非重篤な自殺念慮を発現した。本事象は 5 日間持続し，重症度は中等度，治験薬との関連性は Unlikely related と判断された。本事象による治験薬投与の変更はなく，転帰は回復であった（資料番号 5.3.5.1-03，16.2.7 参照）。

(h)　臨床検査

臨床検査値（血糖，総コレステロール，HDL コレステロール，LDL コレステロール及びトリグリセリドを含む）について，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の間に一貫した違いは認められなかった。臨床的に重要な臨床検査値の変動の割合は，CPK 及び HDL コレステロールではプラセボ群よりブレクスピプラゾール群で高く，総コレステロールではプラセボ群より 2 mg 群で高かった（資料番号 5.3.5.1-03, Table 12.4.2.3-1 参照）。治験期間中に肝酵素が Hy's Law の基準に合致する被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-10.2.3 及び CT-10.2.4 参照）。

(i)　バイタルサイン，体重

バイタルサイン（体温，血圧，心拍数）について，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の間に一貫した違いは認められなかった。

体重のベースラインから Week 6 までの最小二乗平均値の増加量は，プラセボ群（0.42 kg）より 2 mg 群（1.45 kg）で大きかった（p = 0.0287）（資料番号 5.3.5.1-03，Table 12.5.5.1-1 参照）。体重増加（7%以上の増加）の割合は，プラセボ群と比較して，0.25 mg 群の Week 4 から Week 6，2 mg 群の Week 5 及び Week 6，4 mg 群の Week 2 から Week 6 で高かった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-11.4.1 参照）。

(j)　心電図検査

心電図パラメータのベースラインから Week 6 及び最終評価時点までの変化量を表 2.7.6.5.3-22 に示した。

心電図パラメータの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化ではなかった。

表 2.7.6.5.3-22　心電図パラメータのベースラインから Week 6 及び最終評価時点までの変化量

Parameter (Units)	Visit	Brexpiprazole 0.25 mg N/mean (SD) (change from baseline)	Brexpiprazole 2 mg N/mean (SD) (change from baseline)	Brexpiprazole 4 mg N/mean (SD) (change from baseline)	Placebo N/mean (SD) (change from baseline)
Ventricular Rate (bpm)	Baseline	90/71.2 (12.6)	182/73.6 (13.2)	180/72.5 (13.0)	184/72.0 (13.0)
	Week 6	57/1.7 (13.2)	124/0.7 (12.3)	121/-0.2 (12.2)	109/1.1 (12.6)
	Last Visit	85/3.6 (13.7)	176/2.2 (12.9)	168/1.0 (12.1)	170/2.3 (13.2)
PR Interval (msec)	Baseline	90/157.8 (20.7)	182/155.2 (19.9)	180/157.8 (19.4)	184/153.7 (19.7)
	Week 6	57/-1.0 (12.8)	124/0.9 (13.3)	121/-0.9 (14.1)	109/-1.2 (15.2)
	Last Visit	85/-1.6 (12.1)	176/-0.3 (13.4)	167/-1.2 (13.5)	170/-0.2 (14.8)
QRS Interval (msec)	Baseline	90/92.2 (7.6)	182/92.7 (10.3)	180/91.0 (7.5)	184/91.5 (7.9)
	Week 6	57/0.8 (6.5)	124/0.8 (7.5)	121/1.4 (6.7)	109/0.7 (7.0)
	Last Visit	85/0.8 (6.9)	176/0.5 (7.0)	168/1.3 (6.7)	170/0.9 (7.0)
QTcB (msec)	Baseline	90/410.9 (24.1)	182/417.7 (23.5)	180/413.1 (22.8)	184/412.9 (23.6)
	Week 6	57/3.7 (19.9)	124/-1.3 (22.0)	121/2.1 (19.7)	109/1.9 (21.9)
	Last Visit	85/5.7 (22.2)	176/1.1 (21.2)	167/2.3 (19.1)	170/3.1 (21.1)
QTcF (msec)	Baseline	90/400.1 (19.4)	182/404.6 (19.3)	180/401.2 (19.5)	184/401.3 (20.1)
	Week 6	57/2.1 (14.5)	124/-1.8 (16.5)	121/2.2 (14.6)	109/0.9 (18.4)
	Last Visit	85/2.5 (17.3)	176/-0.8 (16.5)	167/1.3 (14.9)	170/0.9 (18.5)
QTcN (msec)	Baseline	90/402.4 (20.1)	182/407.3 (19.7)	180/403.6 (19.7)	184/403.8 (20.3)
	Week 6	57/2.4 (15.1)	124/-1.8 (17.1)	121/2.3 (15.2)	109/1.2 (18.6)
	Last Visit	85/3.2 (17.9)	176/-0.4 (16.8)	167/1.6 (15.2)	170/1.4 (18.4)
RR Interval (msec)	Baseline	90/868.3 (153.2)	182/841.5 (154.4)	180/854.8 (154.6)	184/858.9 (147.4)
	Week 6	57/-17.9 (158.6)	124/-7.0 (142.5)	121/0.1 (139.9)	109/-13.3 (138.6)
	Last Visit	85/-36.7 (156.0)	176/-23.0 (150.0)	168/-16.2 (141.5)	170/-28.0 (148.9)

注：ベースラインは Day 1 の治験薬投与前の評価と定義した。「Last Visit」とはベースライン後の最終評価を指す。
N = 各パラメータが 1 回以上得られた被験者数。
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 12.5.3-1＞

臨床的に重要な心電図所見の変化を表 2.7.6.5.3-23 に，QT 間隔のカテゴリカル解析を表 2.7.6.5.3-24 に示した。

一部の項目では，プラセボ群よりブレクスピプラゾール群で変化の割合が高かったが，これらの結果は臨床的に意味のあるものではなかった。QT 間隔のカテゴリカル解析で，ブレクスピプラゾール群及びプラセボ群で割合が高かったものは，450 msec を超える QTcB の新たな出現，QTcB の 30～60 msec 増加，QTcF の 30～60 msec 増加，QTcN の 30～60 msec 増加であった。

表 2.7.6.5.3-23　臨床的に重要な心電図所見の変化

Type	Brexpiprazole 0.25 mg		Brexpiprazole 2 mg		Brexpiprazole 4 mg		Placebo	
Abnormality	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)
Rhythm								
Sinus tachycardia	85	0 (0.0)	175	1 (0.6)	168	0 (0.0)	171	0 (0.0)
Sinus bradycardia	85	0 (0.0)	175	2 (1.1)	168	0 (0.0)	171	4 (2.3)
Supraventricular premature beat	86	2 (2.3)	177	1 (0.6)	168	3 (1.8)	171	2 (1.2)
Ventricular premature beat	86	2 (2.3)	177	1 (0.6)	168	5 (3.0)	171	3 (1.8)
Conduction								
Right bundle-branch block	85	0 (0.0)	175	1 (0.6)	167	0 (0.0)	171	0 (0.0)
Other intraventricular conduction block	86	0 (0.0)	177	3 (1.7)	168	0 (0.0)	171	1 (0.6)
Infarction								
Old	86	1 (1.2)	177	1 (0.6)	168	2 (1.2)	171	3 (1.8)
ST/T Morphological								
Symmetrical T-wave inversion	86	2 (2.3)	177	4 (2.3)	168	2 (1.2)	171	10 (5.8)
Increase in QTcF	85	2 (2.4)	175	1 (0.6)	167	3 (1.8)	171	3 (1.8)

注：臨床的に重要な心電図所見の変化の基準（資料番号 5.3.5.1-03，CT-12.1.1 参照）が設定されている検査項目のみとした。

[a]：N は，ベースライン後に 1 回以上，心電図検査結果が得られた被験者数を示した。

[b]：n は，臨床的に重要な心電図所見の変化が認められた被験者数を示した。割合を算出する際の分母は N とした。

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 12.5.3-2＞

表 2.7.6.5.3-24　QT 間隔のカテゴリカル解析

		Brewxpiprazole 0.25 mg		Brewxpiprazole 2 mg		Brewxpiprazole 4 mg		Placebo	
Classification	Category	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
QT	NEW ONSET (> 450 msec)[a]	85	1 (1.2)	176	2 (1.1)	167	2 (1.2)	171	2 (1.2)
QTcB	NEW ONSET (> 450 msec)[a]	85	8 (9.4)	176	11 (6.3)	167	12 (7.2)	171	11 (6.4)
	NEW ONSET (> 480 msec)[a]	85	0 (0.0)	176	1 (0.6)	167	1 (0.6)	171	2 (1.2)
	NEW ONSET (> 500 msec)[a]	85	0 (0.0)	176	0 (0.0)	167	0 (0.0)	171	1 (0.6)
	30 - 60 msec	85	12 (14.1)	176	22 (12.5)	167	18 (10.8)	171	15 (8.8)
	>= 60 msec	85	1 (1.2)	176	0 (0.0)	167	1 (0.6)	171	0 (0.0)
QTcF	NEW ONSET (> 450 msec)[a]	85	1 (1.2)	176	1 (0.6)	167	3 (1.8)	171	3 (1.8)
	NEW ONSET (> 480 msec)[a]	85	0 (0.0)	176	0 (0.0)	167	0 (0.0)	171	1 (0.6)
	NEW ONSET (> 500 msec)[a]	85	0 (0.0)	176	0 (0.0)	167	0 (0.0)	171	0 (0.0)
	30 - 60 msec	85	8 (9.4)	176	5 (2.8)	167	10 (6.0)	171	9 (5.3)
	>= 60 msec	85	0 (0.0)	176	0 (0.0)	167	0 (0.0)	171	0 (0.0)
QTcN	NEW ONSET (> 450 msec)[a]	85	1 (1.2)	176	1 (0.6)	167	4 (2.4)	171	4 (2.3)
	NEW ONSET (> 480 msec)[a]	85	0 (0.0)	176	0 (0.0)	167	0 (0.0)	171	1 (0.6)
	NEW ONSET (> 500 msec)[a]	85	0 (0.0)	176	0 (0.0)	167	0 (0.0)	171	0 (0.0)
	30 - 60 msec	85	9 (10.6)	176	6 (3.4)	167	11 (6.6)	171	11 (6.4)
	>= 60 msec	85	0 (0.0)	176	0 (0.0)	167	0 (0.0)	171	0 (0.0)

[a]：QT，QTcB，QTcF，QTcN での「NEW ONSET (> 450 msec/ > 480 msec / > 500 msec)」は，ベースライン時を除く投与期間中に検査値がそれぞれ 450 msec /480 msec /500 msec を超えた被験者を指す。

＜資料番号 5.3.5.1-03：CT-12.5＞

(6) 結論

- 主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 までの変化量について，4 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示されたことから，ブレクスピプラゾール 4 mg/日投与及び 2 mg/日投与は統合失調症患者に対する有効な治療法であることが示された。
- 副次評価項目のうち key secondary である CGI-S スコアのベースラインから Week 6 までの変化量について，4 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示され，主要評価項目の結果を支持するものであった。
- その他の副次評価項目（CGI-I スコア，PANSS 陽性尺度スコア，PANSS 陰性尺度スコア，PANSS Marder Factor スコア，PEC スコア及び反応率）についても，ブレクスピプラゾール 4 mg/日投与及び 2 mg/日投与の有効性を支持するものであった。
- 本治験では，無効量又は最小有効量を確立する目的で 0.25 mg 群を設定した。0.25 mg 群では，プラセボ群と比較して，主要評価項目及び key secondary のいずれでも差は認められなかった。
- ブレクスピプラゾール 4 mg/日投与, 2 mg/日投与及び 0.25 mg/日投与の安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.5.3.4　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.5.3-25　　治験薬投与後に発現した有害事象

System organ class Preferred term	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
Total	44 (48.9)	103 (56.6)	102 (56.7)	114 (62.0)	363 (57.1)
血液およびリンパ系障害					
貧血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
白血球増加症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心臓障害					
急性心筋梗塞	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
うっ血性心不全	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心拡大	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
冠動脈疾患	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
動悸	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
洞性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
洞性頻脈	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.3)
先天性、家族性および遺伝性障害					
肥大型心筋症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
耳および迷路障害					
耳垢栓塞	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
耳痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.3)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.3)
内分泌障害					
高プロラクチン血症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼障害					
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.3)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
流涙増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
近視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.3)
霧視	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.5)	5 (0.8)
胃腸障害					
腹部不快感	1 (1.1)	4 (2.2)	4 (2.2)	6 (3.3)	15 (2.4)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (1.7)	1 (0.5)	5 (0.8)
上腹部痛	1 (1.1)	3 (1.6)	2 (1.1)	2 (1.1)	8 (1.3)
口唇のひび割れ	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
便秘	3 (3.3)	7 (3.8)	8 (4.4)	9 (4.9)	27 (4.2)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
下痢	5 (5.6)	3 (1.6)	7 (3.9)	3 (1.6)	18 (2.8)
口内乾燥	3 (3.3)	5 (2.7)	3 (1.7)	2 (1.1)	13 (2.0)
消化不良	1 (1.1)	2 (1.1)	5 (2.8)	1 (0.5)	9 (1.4)
鼓腸	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.5)	5 (0.8)
排便回数増加	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)
歯肉痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血便排泄	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
痔出血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.3-25　治験薬投与後に発現した有害事象（続き）

System organ class Preferred term	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
胃腸障害					
口唇潰瘍	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
悪心	1 (1.1)	10 (5.5)	6 (3.3)	8 (4.3)	25 (3.9)
口腔内不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
歯周病	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.3)
口内炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
舌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
歯痛	2 (2.2)	3 (1.6)	4 (2.2)	4 (2.2)	13 (2.0)
嘔吐	2 (2.2)	5 (2.7)	2 (1.1)	3 (1.6)	12 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態					
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.3)
胸痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
嚢胞	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
顔面痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
疲労	4 (4.4)	3 (1.6)	3 (1.7)	3 (1.6)	13 (2.0)
易刺激性	1 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	3 (1.6)	6 (0.9)
非心臓性胸痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.3)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
疼痛	2 (2.2)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.9)
発熱	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)
肝胆道系障害					
慢性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.3)
薬物性肝障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
免疫系障害					
季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
感染症および寄生虫症					
四肢膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
気管支炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.5)	3 (0.5)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
耳感染	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯肉感染	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.3)
歯肉炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.5)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.1)	4 (0.6)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
爪囲炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.3)
腎盂膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.3)
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
皮膚感染	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
足部白癬	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
歯膿瘍	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
歯感染	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.5)
上気道感染	1 (1.1)	3 (1.6)	2 (1.1)	2 (1.1)	8 (1.3)
尿路感染	1 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.1)	4 (0.6)
腟感染	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
細菌性腟炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.3-25　治験薬投与後に発現した有害事象（続き）

System organ class Preferred term	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
感染症および寄生虫症					
ウイルス性上気道感染	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.5)	5 (0.8)
外陰腟真菌感染	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症					
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (0.5)
挫傷	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (2.2)	1 (0.5)	6 (0.9)
擦過傷	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
腓骨骨折	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
裂傷	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
靭帯断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
引っかき傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
舌損傷	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
外傷性血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
臨床検査					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	4 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.6)	4 (0.6)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
血中コルチゾール減少	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	6 (3.3)	3 (1.7)	1 (0.5)	10 (1.6)
血圧低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
血圧上昇	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
心電図Ｔ波振幅減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
心拍数増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.5)	4 (0.6)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.5)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.5)
体重増加	4 (4.4)	5 (2.7)	7 (3.9)	3 (1.6)	19 (3.0)
代謝および栄養障害					
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (1.6)	5 (0.8)
糖尿病	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
食欲亢進	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.5)	4 (0.6)
栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)
背部痛	0 (0.0)	4 (2.2)	4 (2.2)	5 (2.7)	13 (2.0)
鼡径部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
関節硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋固縮	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
筋痙縮	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.1)	5 (0.8)
筋緊張	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
筋骨格不快感	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格痛	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (1.7)	2 (1.1)	7 (1.1)
筋骨格硬直	2 (2.2)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.5)	6 (0.9)
筋肉痛	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.5)	5 (0.8)
頚部痛	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.5)	3 (0.5)
四肢痛	0 (0.0)	4 (2.2)	3 (1.7)	0 (0.0)	7 (1.1)
顎痛	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.5)

表 2.7.6.5.3-25　治験薬投与後に発現した有害事象（続き）

System organ class Preferred term	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
筋骨格系および結合組織障害					
足底筋膜炎	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
横紋筋融解症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経系障害					
アカシジア	0 (0.0)	8 (4.4)	13 (7.2)	4 (2.2)	25 (3.9)
自律神経失調	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
平衡障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
灼熱感	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
脳虚血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
浮動性めまい	2 (2.2)	0 (0.0)	4 (2.2)	2 (1.1)	8 (1.3)
よだれ	1 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
ジスキネジー	1 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.6)
ジストニー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
錐体外路障害	1 (1.1)	3 (1.6)	2 (1.1)	4 (2.2)	10 (1.6)
大発作痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
頭痛	9 (10.0)	17 (9.3)	22 (12.2)	15 (8.2)	63 (9.9)
記憶障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
錯感覚	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
精神運動亢進	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.5)	4 (0.6)
鎮静	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (2.2)	1 (0.5)	6 (0.9)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
傾眠	0 (0.0)	3 (1.6)	7 (3.9)	5 (2.7)	15 (2.4)
緊張性頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
振戦	2 (2.2)	4 (2.2)	5 (2.8)	0 (0.0)	11 (1.7)
精神障害					
異常な夢	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.3)
攻撃性	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (0.5)
激越	4 (4.4)	11 (6.0)	13 (7.2)	19 (10.3)	47 (7.4)
不安	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.6)	5 (0.8)
歯ぎしり	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
カタトニー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
情動障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
敵意	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
不眠症	8 (8.9)	16 (8.8)	15 (8.3)	18 (9.8)	57 (9.0)
悪夢	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.5)	4 (0.6)
精神病性障害	2 (2.2)	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (1.6)	8 (1.3)
落ち着きのなさ	1 (1.1)	1 (0.5)	5 (2.8)	2 (1.1)	9 (1.4)
統合失調症	8 (8.9)	9 (4.9)	11 (6.1)	20 (10.9)	48 (7.5)
統合失調症、妄想型	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.3)
自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
腎および尿路障害					
排尿困難	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.5)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
尿失禁	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害					
月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
射精障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
生殖器痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
閉経期症状	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.3-25　治験薬投与後に発現した有害事象（続き）

System organ class Preferred term	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
しゃっくり	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.3)
口腔咽頭痛	2 (2.2)	3 (1.6)	1 (0.6)	6 (3.3)	12 (1.9)
副鼻腔分泌過多	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
肥厚性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.3)
副鼻腔うっ血	1 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
咽喉刺激感	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
上気道咳症候群	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害					
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.3)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
皮膚乾燥	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.1)	5 (0.8)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
手皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	5 (2.7)	6 (0.9)
全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.3)
発疹	2 (2.2)	6 (3.3)	2 (1.1)	0 (0.0)	10 (1.6)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.3)
皮膚色素減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
皮膚病変	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
血管障害					
潮紅	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
ほてり	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.3)
高血圧	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
起立性低血圧	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)

MedDRA Version 16.0

＜資料番号 5.3.5.1-03：CT-8.2.2.1＞

(2) 副作用

表 2.7.6.5.3-26　治験薬投与後に発現した副作用

System organ class Preferred term	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
Total	24 (26.7)	58 (31.9)	69 (38.3)	53 (28.8)	204 (32.1)
心臓障害					
洞性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
耳および迷路障害					
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.3)
眼障害					
流涙増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
霧視	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)
胃腸障害					
腹部不快感	1 (1.1)	4 (2.2)	1 (0.6)	3 (1.6)	9 (1.4)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
上腹部痛	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.6)
便秘	2 (2.2)	4 (2.2)	6 (3.3)	4 (2.2)	16 (2.5)
下痢	3 (3.3)	1 (0.5)	4 (2.2)	3 (1.6)	11 (1.7)
口内乾燥	3 (3.3)	3 (1.6)	2 (1.1)	2 (1.1)	10 (1.6)
消化不良	0 (0.0)	1 (0.5)	4 (2.2)	0 (0.0)	5 (0.8)
鼓腸	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.6)
排便回数増加	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.3)
悪心	1 (1.1)	6 (3.3)	6 (3.3)	5 (2.7)	18 (2.8)
流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.3)
嘔吐	1 (1.1)	3 (1.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	6 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態					
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
疲労	3 (3.3)	3 (1.6)	3 (1.7)	2 (1.1)	11 (1.7)
易刺激性	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.1)	4 (0.6)
非心臓性胸痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.3)
疼痛	1 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
肝胆道系障害					
薬物性肝障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症					
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
外陰腟真菌感染	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
臨床検査					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.3)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	3 (1.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	5 (0.8)
血圧上昇	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
心拍数増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.3)
体重増加	3 (3.3)	3 (1.6)	6 (3.3)	3 (1.6)	15 (2.4)

表 2.7.6.5.3-26　治験薬投与後に発現した副作用（続き）

System organ class Preferred term	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
代謝および栄養障害					
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.5)
糖尿病	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.5)
栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害					
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
関節硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋固縮	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
筋痙縮	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.1)	5 (0.8)
筋緊張	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格硬直	2 (2.2)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.6)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
顎痛	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
神経系障害					
アカシジア	0 (0.0)	8 (4.4)	12 (6.7)	3 (1.6)	23 (3.6)
平衡障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
灼熱感	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
浮動性めまい	2 (2.2)	0 (0.0)	4 (2.2)	1 (0.5)	7 (1.1)
よだれ	1 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
ジスキネジー	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)
錐体外路障害	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.5)	6 (0.9)
大発作痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
頭痛	7 (7.8)	11 (6.0)	16 (8.9)	12 (6.5)	46 (7.2)
記憶障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
錯感覚	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
精神運動亢進	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
鎮静	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)	5 (0.8)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
傾眠	0 (0.0)	2 (1.1)	5 (2.8)	4 (2.2)	11 (1.7)
振戦	2 (2.2)	4 (2.2)	5 (2.8)	0 (0.0)	11 (1.7)
精神障害					
異常な夢	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.3)
激越	1 (1.1)	3 (1.6)	7 (3.9)	6 (3.3)	17 (2.7)
不安	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.3)
歯ぎしり	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
敵意	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
不眠症	5 (5.6)	9 (4.9)	8 (4.4)	9 (4.9)	31 (4.9)
悪夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
精神病性障害	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
落ち着きのなさ	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (2.8)	2 (1.1)	8 (1.3)
統合失調症	1 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.1)	5 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.5)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.3-26　治験薬投与後に発現した副作用（続き）

System organ class Preferred term	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
皮膚および皮下組織障害					
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	4 (0.6)
全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.3)
発疹	1 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.5)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.3)
血管障害					
潮紅	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
高血圧	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
起立性低血圧	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)

MedDRA Version 16.0

＜資料番号 5.3.5.1-03：CT-8.3.2＞

(3) 重症度別有害事象

表 2.7.6.5.3-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象

System organ class Preferred term	Severity	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
Total	Mild	21 (23.3)	51 (28.0)	55 (30.6)	59 (32.1)	186 (29.2)
	Moderate	14 (15.6)	41 (22.5)	38 (21.1)	36 (19.6)	129 (20.3)
	Severe	9 (10.0)	11 (6.0)	9 (5.0)	19 (10.3)	48 (7.5)
血液およびリンパ系障害						
貧血	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球増加症	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害						
急性心筋梗塞	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
うっ血性心不全	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拡大	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈疾患	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性不整脈	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性徐脈	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性頻脈	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害						
肥大型心筋症	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害						
耳垢栓塞	Mild	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳痛	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.3-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（続き）

System organ class Preferred term	Severity	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
内分泌障害						
高プロラクチン血症	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害						
結膜炎	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼刺激	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涙増加	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
近視	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	Mild	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.5)	5 (0.8)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害						
腹部不快感	Mild	1 (1.1)	4 (2.2)	4 (2.2)	4 (2.2)	13 (2.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.3)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
上腹部痛	Mild	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	7 (1.1)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇のひび割れ	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	Mild	1 (1.1)	6 (3.3)	4 (2.2)	6 (3.3)	17 (2.7)
	Moderate	2 (2.2)	1 (0.5)	4 (2.2)	3 (1.6)	10 (1.6)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	Mild	5 (5.6)	3 (1.6)	4 (2.2)	3 (1.6)	15 (2.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (0.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	Mild	3 (3.3)	5 (2.7)	2 (1.1)	2 (1.1)	12 (1.9)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	Mild	0 (0.0)	2 (1.1)	5 (2.8)	0 (0.0)	7 (1.1)
	Moderate	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.3)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.3-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（続き）

System organ class Preferred term	Severity	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
胃腸障害						
鼓腸	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.5)	3 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数増加	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃潰瘍	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
胃炎	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉痛	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血便排泄	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔出血	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇潰瘍	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	Mild	1 (1.1)	5 (2.7)	5 (2.8)	4 (2.2)	15 (2.4)
	Moderate	0 (0.0)	4 (2.2)	1 (0.6)	3 (1.6)	8 (1.3)
	Severe	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.3)
口腔内不快感	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周病	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涎過多	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌障害	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	Mild	1 (1.1)	2 (1.1)	3 (1.7)	3 (1.6)	9 (1.4)
	Moderate	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	3 (0.5)
	Severe	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
嘔吐	Mild	2 (2.2)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.5)	7 (1.1)
	Moderate	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.5)
	Severe	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.3)

表 2.7.6.5.3-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（続き）

System organ class Preferred term	Severity	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚢胞	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面痛	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	Mild	3 (3.3)	3 (1.6)	2 (1.1)	2 (1.1)	10 (1.6)
	Moderate	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	3 (0.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
易刺激性	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	3 (0.5)
非心臓性胸痛	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	Mild	2 (2.2)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.8)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害						
慢性胆嚢炎	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆石症	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物性肝障害	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害						
季節性アレルギー	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症						
四肢膿瘍	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.5)	3 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.3-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（続き）

System organ class Preferred term	Severity	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
感染症および寄生虫症						
耳感染	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌感染	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉感染	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.1)	4 (0.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯髄炎	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂膀胱炎	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性気道感染	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯膿瘍	Mild	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.3-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（続き）

System organ class Preferred term	Severity	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
感染症および寄生虫症						
歯感染	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	Mild	1 (1.1)	3 (1.6)	2 (1.1)	2 (1.1)	8 (1.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (0.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膣感染	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性膣炎	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	Mild	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.5)	5 (0.8)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰膣真菌感染	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症						
節足動物咬傷	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.7)	1 (0.5)	5 (0.8)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
擦過傷	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腓骨骨折	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂傷	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯断裂	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
引っかき傷	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌損傷	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙破折	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性血腫	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.3-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（続き）

System organ class Preferred term	Severity	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	4 (0.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中コルチゾール減少	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	3 (1.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.6)
	Severe	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.5)
血圧低下	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図ＱＴ延長	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図Ｔ波振幅減少	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
グリコヘモグロビン増加	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数増加	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.3)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.3)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	Mild	3 (3.3)	1 (0.5)	3 (1.7)	3 (1.6)	10 (1.6)
	Moderate	1 (1.1)	4 (2.2)	4 (2.2)	0 (0.0)	9 (1.4)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害						
食欲減退	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.6)	4 (0.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.3-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（続き）

System organ class Preferred term	Severity	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
代謝および栄養障害						
高トリグリセリド血症	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲亢進	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
栄養障害	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	Mild	0 (0.0)	4 (2.2)	1 (0.6)	5 (2.7)	10 (1.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (0.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肢径部痛	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節硬直	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋固縮	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.1)	4 (0.6)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋緊張	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格不快感	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	Mild	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (1.7)	2 (1.1)	7 (1.1)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	Mild	2 (2.2)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.5)	6 (0.9)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	Mild	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.5)	5 (0.8)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.5)	3 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	Mild	0 (0.0)	4 (2.2)	2 (1.1)	0 (0.0)	6 (0.9)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.3-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（続き）

System organ class Preferred term	Severity	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
筋骨格系および結合組織障害						
顎痛	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足底筋膜炎	Mild	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
横紋筋融解症	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経系障害						
アカシジア	Mild	0 (0.0)	7 (3.8)	7 (3.9)	3 (1.6)	17 (2.7)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	6 (3.3)	1 (0.5)	8 (1.3)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自律神経失調	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
平衡障害	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
灼熱感	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳虚血	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痙攣	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	Mild	2 (2.2)	0 (0.0)	4 (2.2)	1 (0.5)	7 (1.1)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
よだれ	Mild	1 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジスキネジー	Mild	1 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジストニー	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錐体外路障害	Mild	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (1.6)	6 (0.9)
	Moderate	1 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.5)	4 (0.6)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大発作痙攣	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	Mild	8 (8.9)	12 (6.6)	17 (9.4)	13 (7.1)	50 (7.9)
	Moderate	1 (1.1)	5 (2.7)	5 (2.8)	1 (0.5)	12 (1.9)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
記憶障害	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.3-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（続き）

System organ class Preferred term	Severity	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
神経系障害						
精神運動亢進	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
鎮静	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.3)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
副鼻腔炎に伴う頭痛	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	Mild	0 (0.0)	3 (1.6)	7 (3.9)	5 (2.7)	15 (2.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性頭痛	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	Mild	2 (2.2)	2 (1.1)	4 (2.2)	0 (0.0)	8 (1.3)
	Moderate	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害						
異常な夢	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
攻撃性	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
激越	Mild	1 (1.1)	4 (2.2)	5 (2.8)	5 (2.7)	15 (2.4)
	Moderate	3 (3.3)	6 (3.3)	6 (3.3)	12 (6.5)	27 (4.2)
	Severe	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (1.1)	5 (0.8)
不安	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯ぎしり	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カタトニー	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
情動障害	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敵意	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	Mild	4 (4.4)	9 (4.9)	9 (5.0)	12 (6.5)	34 (5.3)
	Moderate	4 (4.4)	6 (3.3)	5 (2.8)	5 (2.7)	20 (3.1)
	Severe	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.5)	3 (0.5)
悪夢	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.5)	3 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神病性障害	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.3)
	Severe	2 (2.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.1)	5 (0.8)
落ち着きのなさ	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (2.8)	2 (1.1)	8 (1.3)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.3-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（続き）

System organ class Preferred term	Severity	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
精神障害						
統合失調症	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.6)	4 (0.6)
	Moderate	3 (3.3)	5 (2.7)	7 (3.9)	7 (3.8)	22 (3.5)
	Severe	5 (5.6)	3 (1.6)	4 (2.2)	10 (5.4)	22 (3.5)
統合失調症、妄想型	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.3)
自殺念慮	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害						
排尿困難	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎結石症	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿失禁	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害						
月経困難症	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
射精障害	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖器痛	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉経期症状	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
喘息	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉乾燥	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼻閉	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	Mild	2 (2.2)	3 (1.6)	1 (0.6)	6 (3.3)	12 (1.9)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.3-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（続き）

System organ class Preferred term	Severity	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
副鼻腔分泌過多	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸障害	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肥厚性鼻炎	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	Mild	1 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉刺激感	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道咳症候群	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚嚢腫	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	Mild	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.1)	5 (0.8)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手皮膚炎	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	5 (2.7)	6 (0.9)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.3-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（続き）

System organ class Preferred term	Severity	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
皮膚および皮下組織障害						
発疹	Mild	2 (2.2)	4 (2.2)	2 (1.1)	0 (0.0)	8 (1.3)
	Moderate	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚色素減少	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚病変	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害						
潮紅	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	Mild	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 16.0

＜資料番号 5.3.5.1-03：CT-8.2.3＞

(4) 重症度別副作用

表 2.7.6.5.3-28 治験薬投与後に発現した重症度別副作用

System organ class Preferred term	Severity	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
Total	Mild	15 (16.7)	37 (20.3)	39 (21.7)	36 (19.6)	127 (20.0)
	Moderate	8 (8.9)	19 (10.4)	25 (13.9)	12 (6.5)	64 (10.1)
	Severe	1 (1.1)	2 (1.1)	5 (2.8)	5 (2.7)	13 (2.0)
心臓障害						
洞性不整脈	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害						
回転性めまい	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害						
流涙増加	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害						
腹部不快感	Mild	1 (1.1)	4 (2.2)	1 (0.6)	2 (1.1)	8 (1.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	Mild	1 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	Mild	1 (1.1)	3 (1.6)	3 (1.7)	2 (1.1)	9 (1.4)
	Moderate	1 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.7)	2 (1.1)	7 (1.1)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	Mild	3 (3.3)	1 (0.5)	3 (1.7)	3 (1.6)	10 (1.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	Mild	3 (3.3)	3 (1.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	9 (1.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	4 (2.2)	0 (0.0)	5 (0.8)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓腸	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数増加	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃潰瘍	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.3-28　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（続き）

System organ class Preferred term	Severity	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
胃腸障害						
悪心	Mild	1 (1.1)	2 (1.1)	5 (2.8)	3 (1.6)	11 (1.7)
	Moderate	0 (0.0)	4 (2.2)	1 (0.6)	2 (1.1)	7 (1.1)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涎過多	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	Mild	1 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.6)
	Moderate	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	Mild	2 (2.2)	3 (1.6)	2 (1.1)	1 (0.5)	8 (1.3)
	Moderate	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	3 (0.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
易刺激性	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.3)
非心臓性胸痛	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害						
薬物性肝障害	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症						
気管支炎	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰腟真菌感染	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Severe	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血圧上昇	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.3-28　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（続き）

System organ class Preferred term	Severity	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
臨床検査						
心電図ＱＴ延長	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数増加	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	Mild	2 (2.2)	1 (0.5)	3 (1.7)	3 (1.6)	9 (1.4)
	Moderate	1 (1.1)	2 (1.1)	3 (1.7)	0 (0.0)	6 (0.9)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害						
食欲減退	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲亢進	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
栄養障害	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節硬直	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋固縮	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.1)	4 (0.6)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋緊張	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	Mild	2 (2.2)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.3-28　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（続き）

System organ class Preferred term	Severity	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
筋骨格系および結合組織障害						
頚部痛	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎痛	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害						
アカシジア	Mild	0 (0.0)	7 (3.8)	6 (3.3)	2 (1.1)	15 (2.4)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	6 (3.3)	1 (0.5)	8 (1.3)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
平衡障害	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
灼熱感	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痙攣	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	Mild	2 (2.2)	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)	6 (0.9)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
よだれ	Mild	1 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジスキネジー	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錐体外路障害	Mild	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.5)
	Moderate	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	3 (0.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大発作痙攣	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	Mild	6 (6.7)	8 (4.4)	11 (6.1)	10 (5.4)	35 (5.5)
	Moderate	1 (1.1)	3 (1.6)	5 (2.8)	1 (0.5)	10 (1.6)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
記憶障害	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神運動亢進	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
鎮静	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
副鼻腔炎に伴う頭痛	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	Mild	0 (0.0)	2 (1.1)	5 (2.8)	4 (2.2)	11 (1.7)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.3-28　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（続き）

System organ class Preferred term	Severity	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
神経系障害						
振戦	Mild	2 (2.2)	2 (1.1)	4 (2.2)	0 (0.0)	8 (1.3)
	Moderate	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害						
異常な夢	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
激越	Mild	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.5)	6 (0.9)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (1.7)	4 (2.2)	8 (1.3)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.5)
不安	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯ぎしり	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敵意	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	Mild	3 (3.3)	4 (2.2)	4 (2.2)	7 (3.8)	18 (2.8)
	Moderate	2 (2.2)	5 (2.7)	3 (1.7)	1 (0.5)	11 (1.7)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.3)
悪夢	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神病性障害	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	Mild	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (2.8)	2 (1.1)	8 (1.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
統合失調症	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.3)
	Severe	1 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
口腔咽頭痛	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害						
皮膚炎	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	4 (0.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.3-28　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（続き）

System organ class Preferred term	Severity	Brexpiprazole 0.25 mg (N=90) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N=182) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N=180) n (%)	Placebo (N=184) n (%)	Total (N=636) n (%)
皮膚および皮下組織障害						
全身性そう痒症	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	Mild	1 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害						
潮紅	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	Mild	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	Mild	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 16.0

＜資料番号 5.3.5.1-03：CT-8.3.3＞

2.7.6.5.4　統合失調症患者を対象とした再発予防検討試験（外国人：331-10-232 試験，添付資料番号 5.3.5.1-04）【参考資料】

2.7.6.5.4.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主要目的： 統合失調症患者を対象に，精神症状の再発・悪化に対する予防効果を評価する。 副次目的： 統合失調症患者を対象に，ブレクスピプラゾールの維持療法としての安全性と忍容性を評価する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較
対象	統合失調症患者
選択基準	以下の選択基準を満たす患者を選択した。 1) 本治験の開始前に，文書による同意（治験審査委員会又は独立倫理委員会により必要とされている）が得られた患者 2) 治験の内容を理解し，治験実施計画書（用法用量，錠剤服用及び併用禁止薬の中止を含む）を遵守し，評価尺度により確実に評価される能力があると治験責任医師により判断された患者 3) 本人，又は家族，友人，又は介護士の連絡先を提供可能な生活環境が安定している患者 4) 同意取得時に 18 歳以上 65 歳以下の男女 5) DSM-IV-TR 診断基準に基づき統合失調症と診断され，それが M.I.N.I.で確認された患者で，スクリーニング前に少なくとも 3 年の罹患歴がある患者（本人，家族，介護士又は過去の診療録から確認する） 6) 抗精神病薬治療（クロザピンを除く）に対し過去に反応を示したと治験責任医師により判断された患者 7) スクリーニング検査時にクロザピンを除く抗精神病薬の経口剤又はデポ剤による治療を受けていた又は，最近の抗精神病薬による治療で効果減弱を認めた患者。又は，治験責任医師より症状の安定化のために継続的な治療が必要であると判断され，ブレクスピプラゾールの経口単剤療法が有用となる可能性が高いと考えられた患者 8) スクリーニング検査時点に PANSS 総スコアが 80 超で，症状の安定化が必要と考えられる急性増悪が認められた患者 9) 抗精神病薬の投与を受けていない間に，症状が再発又は増悪したことがある患者

項目	内容
	10) 治験実施計画書に規定されるウォッシュアウト期間を満たすために，すべての併用禁止薬（向精神薬）を中止する意思がある患者 **切替え期（Phase A）移行時の選択基準** 11) 切替え期に規定される，特定の併用禁止薬のウォッシュアウトが完了した患者 12) 入院患者又は外来患者であること **単盲検期（Phase B）移行時の選択基準** 13) 単盲検期に規定される，すべての併用禁止薬のウォッシュアウトが完了した患者 14) 切替え期の最終投与を終え，ブレクスピプラゾールの経口単剤療法を開始する準備が完了した患者（切替え期に参加した患者のみ），又はスクリーニング検査後，直接単盲検期に組入れられる患者で，開始用量 1 mg/日のブレクスピプラゾール経口単剤療法を開始する準備が完了した患者 15) 入院患者又は外来患者であること **治療期（Phase C）移行時の選択基準** 16) 治療期の無作為化前に単盲検のブレクスピプラゾール経口単剤療法の投与量（1～4 mg/日）が 4 週間以上安定している患者 17) 単盲検期の期間中に，連続した 6 回の隔週の来院（単盲検期の最終来院を含む 12 週間）のすべてで，以下の基準（安定化基準）をすべて満たした患者 • 外来患者 • PANSS 総スコアが 70 以下 • 以下の PANSS 評価項目のスコアが 4（中等度）以下 - 概念の統合障害（P2） - 幻覚による行動（P3） - 猜疑心/迫害感（P6） - 異常な思考内容（G9） • CGI-S スコアが 4（中等度）以下 • C-SSRS の評価より，現在自殺行動を有していない - 自殺行動のいずれの質問にも「いいえ」と回答 - 自殺念慮の質問 4 及び 5 に「いいえ」と回答 • 臨床的に問題となる自傷行為，他者への傷害又は物品損害の原因となる攻撃行動や暴力行為がない

項目	内容
	注：被験者は 12 週間の間に安定化基準のうち 1 つまでは逸脱することが許容された。ただし，その逸脱は単盲検期の最終来院に発生した場合は許容しなかった。来院時に基準を満たしていないことがわかった場合や，規定来院が実施されなかった場合（すなわち，許容範囲を超えて来院が実施された場合）を逸脱の発生とした。よって，安定化基準の評価は治験実施計画書に規定された許容範囲内で来院が実施された際に評価することとした。安定化基準の評価は 36 週目までに被験者が連続した 6 回の隔週来院で 1 つの逸脱を考慮したうえでも基準を満たすことができないことが明確になるまで継続した。更に，無作為化前の 4 週間以上でブレクスピプラゾールの用量が安定しているかを評価した。安定化基準の逸脱が発生した場合，治験責任医師は被験者の臨床状態を評価し，治験の継続を判断するために，必要に応じて 1 回以上の規定外の来院を実施した。この場合，評価尺度の評価は実施しなかった 18) 単盲検期の 36 週目までに安定化基準を満たした患者
除外基準	**性別及び生殖状態** 1) 性的に活動的で妊娠可能な女性及び男性患者の場合，治験期間中及び治験薬の最終投与後 30 日間まで，本人及びパートナーが 2 種類の方法による避妊を実施できない患者，又は本人が禁欲状態を継続する意思がない患者。避妊を実施する場合，精管切除術，卵管結紮術，ペッサリー，子宮内避妊器具又は他の承認された避妊具，経口避妊薬，埋込式避妊具，避妊薬のデポ剤，コンドーム，殺精子剤つき避妊スポンジのうち 2 つを用いた 2) 授乳婦又は本治験での治験薬投与前の妊娠検査が陽性の女性 **対象疾患** 3) 統合失調症の初回エピソードを呈していると治験責任医師により医学的に判断された患者 4) DSM-IV-TR の I 軸診断にて，統合失調症以外の疾患と診断された患者（統合失調感情障害，大うつ病性障害，双極性障害，心的外傷後ストレス障害，不安障害，せん妄，認知症，健忘性障害，他の認知障害など）。又は，パーソナリティ障害（境界性，妄想性，演技性，失調型，シゾイド，反社会性）又は精神遅滞と診断された患者 5) 過去 30 日以内に急性抑うつ症状が発現し，抗うつ薬による治療が必要であると治験責任医師により判断された患者 6) 抗精神病薬に対して抵抗性/難治性と判断された患者，クロザピ

項目	内容
	ンが無効であった患者，又はクロザピンのみに反応した患者 7) 暴力行為を行う危険性が高い患者，最近 6 ヵ月以内に自殺念慮又は最近 2 年以内に自殺行動を示し，自殺の危険性がある患者，又は自殺の危険性が高いと治験責任医師により医学的に判断された患者 8) 臨床的に重要な遅発性ジスキネジアを発現しており，スクリーニング検査時に AIMS の項目 8 のスコアが 3（中等度）以上の患者 9) スクリーニング検査時，切替え期のベースライン時，切替え期の終了時，又は単盲検期のベースライン時の BARS のアカシジアの包括的臨床評価のスコアが 5（重度のアカシジア）の患者 **既往歴及び合併症** 10) DSM-IV-TR 診断基準に基づき，過去 180 日以内にアルコール及びベンゾジアゼピン類を含む物質乱用又は物質依存に該当した患者（カフェイン及びニコチンは含まない） 11) 甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を合併する患者（薬物治療により過去 90 日間以上病態が安定している場合を除く）又はスクリーニング検査時に FT_4 が異常値を示した患者。FT_4 の異常値に基づき除外された患者について，治験責任医師により本治験の対象として適当な患者と判断された場合は，患者の適格性についてメディカルモニターと協議した 12) 臨床的に重要な神経系，肝臓，腎臓，代謝系，血液系，免疫系，心血管系，肺，又は消化器系の疾患（心筋梗塞，うっ血性心不全，ヒト免疫不全ウイルス陽性又は後天性免疫不全症候群，慢性 B 型肝炎又は慢性 C 型肝炎の既往など）を有する患者 ただし，病状が軽微又はコントロール良好であり，治験期間中に重大な有害事象が発現する危険に被験者がさらされない又は安全性及び有効性の評価が妨げられないと考えられる場合，組入れ可能とした。患者の病状の安定及び治験参加に対する病状の潜在的影響に対して治験責任医師が確信を持てない場合には，メディカルモニターに連絡した 13) インスリンによる糖尿病治療を受けている患者 ただし，インスリン以外の治療を受けていて，以下の基準をすべて満たすことにより病状が安定していると考えられる場合，組入れ可能とした • HbA_{1c} が 7.0%未満の患者 • スクリーニング検査時の空腹時血糖値が 125 mg/dL（6.94 mmol/L）以下，又は随時血糖値が 200 mg/dL（11.1 mmol/L）

項目	内容
	未満の患者［随時血糖値が 200 mg/dL（11.1 mmol/L）以上の場合は，空腹時に再検査し，再検査時の空腹時血糖値が 125 mg/dL（6.94 mmol/L）以下とした］ • スクリーニング検査前 28 日以上，経口糖尿病治療薬の一定の用法・用量で維持されている患者又は食事療法によりコントロール良好な患者 • スクリーニング検査前 12 ヵ月以内に糖尿病又は糖尿病の合併症のために入院していない患者 • 本治験のスクリーニング期間中に新たに糖尿病と診断されていない患者 14) スクリーニング検査時に下記の基準のいずれかに該当する患者又は症状が出現している患者 • コントロール不良高血圧（拡張期血圧 ＞95 mmHg，測定体位を問わない） • 症状を伴う低血圧 • 3 分間以上起立した後の血圧が，起立前の仰臥位の値と比較して，収縮期血圧で 30 mmHg 以上又は拡張期血圧で 20 mmHg 以上の低下を示す起立性低血圧 （上記の基準に基づいて患者を除外する前に，血圧測定の再検査を 1 回実施し，除外理由となった結果の再現性を確認した） 15) 虚血性心疾患を合併する患者。又は心筋梗塞，うっ血性心不全（コントロール良好又は不良を問わず），血管形成術，ステント留置術，又は冠動脈バイパス術の既往を有する患者 16) てんかんを合併する又は発作の既往を有する患者。ただし，小児熱性発作，外傷性発作，アルコール離脱発作などの単発性発作を除く **身体所見及び臨床検査値** 17) コカイン又は他の薬物（刺激剤，他の医療用医薬品，マリファナを除く）の検査結果が陽性の患者。ただし，マリファナ，バルビツール酸類又はアヘン類の薬物検査結果が陽性となった場合で，物質の乱用又は依存に関する DSM-IV-TR 診断基準に抵触しないとの治験責任医師の判断が文書化され，陽性の結果は被験者の安全性又は治験結果の解釈に影響を及ぼす臨床症状を示さないとの治験責任医師の判断が文書化され，治験薬投与前にメディカルモニターの承諾が得られた患者は除外されない 18) 以下の臨床検査値及び心電図パラメータを有する患者

項目	内容
	• 血小板数：75000/mm^3 以下又は 75 × 10^9/L 以下 • ヘモグロビン：9 g/dL 以下又は 90 g/L 以下 • 好中球絶対数：1000/mm^3 以下又は 1 × 10^9/L 以下 • AST：基準範囲上限の 2 倍超 • ALT：基準範囲上限の 2 倍超 • CPK：基準範囲上限の 3 倍超，ただし，協議のうえメディカルモニターが許可した場合を除く • クレアチニン：2 mg/dL 以上又は 176.8 μmol/L 以上 • HbA_{1c}：7.0%以上 • FT_4 の異常値，ただし，協議のうえメディカルモニターが許可した場合を除く（FT_4 は TSH が異常値を示した場合のみ測定） • QTcF：450 msec 以上 また，治験責任医師により医学的に重要で，被験者の安全性又は治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性があると判断された，その他の臨床検査値，バイタルサイン又は心電図パラメータの異常を有する患者は，除外することとした。治験責任医師による評価の参考のため，医学的に重要となる可能性のある病歴及び臨床所見の基準を治験実施計画書に示した。上記の基準に基づいて患者を除外する前に，異常が認められた検査の再検査を実施し，異常の再現性を確認した **併用禁止薬及び併用禁止療法** 19) 治験期間中に併用禁止薬の使用を要することが予想される患者 20) 過去にブレクスピプラゾールの治験に参加したことがある患者 注：切替え期，単盲検期，治療期で本治験を中止した被験者は，不適格とした。再スクリーニングも認めなかった **アレルギー及び副作用** 21) 悪性症候群の既往を有する患者 22) 2 種類以上の薬剤に対し真のアレルギー反応（すなわち，不耐性ではない）の既往を有する患者 **その他** 23) 服役者，又は精神疾患又は身体疾患（感染症など）のいずれかの治療目的で強制的に拘束されている患者 24) 過去 180 日以内に他の治験に参加した患者，又は過去 1 年以内に 2 つ以上の治験に参加した患者 25) 治験責任医師又はメディカルモニターにより本治験に参加すべ

項目	内容

きでないと判断された患者

切替え期への組入れ時の除外基準

26) 切替え期前に併用禁止薬のウォッシュアウトが完了できなかった患者。併用禁止薬は以下に示すものを含むが，その限りではない

薬剤	必要とされるウォッシュアウト期間
抗精神病薬 月 1 サイクルのデポ剤又は持効性注射剤	 14 日間まで
抗うつ薬 fluoxetine 又は symbyax®（オランザピンと fluoxetine の合剤） 抗うつ薬	 14 日間 14 日間
ベンゾジアゼピン類 継続的なベンゾジアゼピン類の使用は同意取得後スクリーニング検査中に終了しなければならない。スクリーニング期間中の激越及び不眠の治療の救済療法としての特定のベンゾジアゼピン類の使用は以下の条件で許容された。 許容される救済療法 ロラゼパム オキサゼパム ロラゼパムとオキサゼパムが入手できない国や実施施設でメディカルモニターの事前承認が必要な救済療法 クロナゼパム ジアゼパム	 評価前 12 時間 評価前 12 時間 評価前 12 時間（24 時間を推奨） 評価前 12 時間（48 時間を推奨）
CYP2D6 阻害剤，CYP3A4 阻害剤，及び CYP3A4 誘導剤	14 日間

単盲検期への組入れ時の除外基準

27) 単盲検期前に併用禁止薬のウォッシュアウトが完了できなかった患者。併用禁止薬は以下に示すものを含むが，その限りではない

薬剤	必要とされるウォッシュアウト期間
抗精神病薬 デポ剤又は持効性注射剤 アリピプラゾールを含む抗精神病薬（経口又は即効性筋注製剤） アリピプラゾール その他の抗精神病薬	 1.5 サイクル（1 サイクルの期間は添付文書に基づく） 切替え期に漸増漸減する，又は 14 日間 7 日間
抗うつ薬 fluoxetine 又は symbyax®（オランザピンと fluoxetine の合剤） モノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI） citalopram 及びエスシタロプラム venlafaxine 及び desvenlafaxine 抗うつ薬（fluoxetine を除く） 他のすべての抗うつ薬	 28 日間 14 日間 8 日間 3 日間 14 日間 14 日間
気分安定薬（リチウム又は抗てんかん薬）	7 日間
バレニクリン	5 日間
ベンゾジアゼピン類 継続的なベンゾジアゼピン類の使用は同意取得後スクリーニング検査中に終了しなければならない。スクリーニング期間中の激越及び不眠の治療の救済療法としての特定のベンゾジアゼピン類の使用は以下の条件で許容された。 許容される救済療法 ロラゼパム	 評価前 12 時間

項目	内容
	<table><tr><td>オキサゼパム ロラゼパムとオキサゼパムが入手できない国や実施施設でメディカルモニターの事前承認が必要な救済療法 クロナゼパム ジアゼパム 治験実施計画書に救済療法として特定されている以外のベンゾジアゼピン類</td><td>評価前 12 時間 評価前 12 時間（24 時間を推奨） 評価前 12 時間（48 時間を推奨） 7 日間</td></tr><tr><td>非ベンゾジアゼピン系睡眠補助薬</td><td>評価前 12 時間</td></tr><tr><td>CYP2D6 阻害剤，CYP3A4 阻害剤，及び CYP3A4 誘導剤</td><td>14 日間</td></tr><tr><td>ビタミン剤，他のサプリメント及び一般用漢方薬（メディカルモニターが事前に許可した場合を除く）</td><td>24 時間</td></tr></table> 28) 単盲検期への組入れ前 180 日以内に電気痙攣療法を受けた患者 **治療期への組入れ時の除外基準** 29) 36 週目までの連続した 12 週間（連続した 6 回の隔週来院）で安定化基準を満たさなかった患者。安定化基準は，無作為化前の 4 週間以上でブレクスピプラゾールの用量が安定することも含む 30) 無作為化前の再発・悪化の基準を満たした患者。これらの患者は単盲検期を効果不十分で中止し，治療期には無作為化されない
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** ブレクスピプラゾール錠（1 mg）：[redacted] ブレクスピプラゾール錠（2 mg）：[redacted] ブレクスピプラゾール錠（3 mg）：[redacted] ブレクスピプラゾール錠（4 mg）：[redacted] プラセボ錠：[redacted]
用量及び投与方法	治験薬は 1 日 1 回，食事を考慮せず，ほぼ同時刻に経口投与した。 切替え期に，被験者は現在の抗精神病薬治療からブレクスピプラゾール（1～4 mg/日）の単剤療法へ切替えた。切替え期での開始用量は 1 mg/日とした。有効性や忍容性の観点から治験責任医師が適切と判断した場合，1 mg 単位で 4 mg/日まで増量できた。1 mg/日で忍容性を示さなかった場合は，単盲検期には移行せず，治験を中止した。 単盲検期に，被験者はブレクスピプラゾール（1～4 mg/日）を最短 12 週，最長 36 週投与された。用量及び投与期間は個々の被験者の有効性や忍容性を考慮した。用量調節は治験責任医師の裁量の元で行われたが，治療期に移行するためには無作為化前 4 週間以上用量が安定していることが必要であった。 治療期の組入れ基準に合致した被験者は，ブレクスピプラゾールとプラセボに 1 : 1 の割合で割付けられ，52 週間の投与を受けた。ブレクス

項目	内容
	ピプラゾールの用量は単盲検期の最終用量とした。治療期の用量調節は可能としたが，治療期の開始用量からの変更は 1 回のみとし，再度用量調節が必要になった場合は，開始用量への変更のみが許容された。被験者は用量調節及び期の移行に気づかないようにした。
投与期間	切替え期：1～4 週間 単盲検期：12～36 週間 治療期：52 週間
目標被験者数	350 例
目標被験者数の設定根拠	プラセボ群の 45%及びブレクスピプラゾール群の 25%が 6 ヵ月以内に再発するとの仮定の基，プラセボに対するブレクスピプラゾールのハザード比は 0.4812 と算出された。したがって，両側有意水準 0.05 で検出力 93%を確保するために 90 例の再発・悪化が必要とされた。 目標被験者数は割付比を 1：1 とし，90 例のうち 50%（45 例に相当）と 75%（68 例に相当）が悪化・再発した時点で中間解析を行うことを想定して決定した。中間解析の目標被験者数の算出には O'Brian-Fleming 法を用いた。2 回の中間解析の両側有意水準は，それぞれ 0.003051，0.018325 で，最終解析の左片側有意水準は 0.044005 となった。 本治験では，被験者は割付け後 12 ヵ月間観察される中で 30%が追跡不能となることを想定した。したがって，本試験の被験者数として治験薬に割付けられる人数が 230 例と予測された。割付比は 1：1 であり，各投与群の被験者数は 115 例となった。単盲検期から治療期へ移行する被験者が 66%と想定した場合に，治療期に 230 例が割付けられるためには，単盲検期に 350 例が組入れられると予測された。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬（食品も含む）** 除外基準 26), 27)にて必要なウォッシュアウト期間が規定されている薬剤以外のすべての併用禁止薬は，単盲検期での初回の治験薬投与 24 時間前には中止することとした。ただし，以下の 9)に該当する食品は，切替え期の初回の治験薬投与 72 時間前から摂取を禁止した。 1) 治験薬を除く抗精神病薬で，デポ剤又は持効性注射剤（切替え期の漸増漸減は除く） 2) 下記を含む（これに限定しない）すべての向精神薬 • 抗うつ薬（MAOI を含む） • Symbyax® • 気分安定薬（リチウム又は抗てんかん薬） • ベンゾジアゼピン類（救済療法として使用する場合を除く）

項目	内容
	3) ラメルテオン及び非ベンゾジアゼピン系睡眠補助薬（不眠治療に限定して使用する場合を除く） 4) 抗ヒスタミン薬（ロラタジン及びセチリジンを除く） 5) バレニクリン 6) ビタミン剤，他のサプリメント及び一般用漢方薬（メディカルモニターが事前に許可した場合を除く） 7) CYP2D6 阻害剤，CYP3A4 阻害剤及び CYP3A4 誘導剤 8) 開発中の他の治験薬 9) グレープフルーツ，グレープフルーツ製品，セビリアオレンジ，又はセビリアオレンジ製品 **併用禁止療法** 1) 電気痙攣療法（単盲検期への組入れ前 180 日以内から禁止した） 2) 新たな精神療法（入院集団療法を除く。スクリーニング前 6 週間以上定期的に実施していた精神療法のみ併用可とし，メディカルモニターの許可なしに頻度を変更しないこととした）
評価項目	**有効性** 主要評価項目： • 無作為割付けから精神症状の再発・悪化までの時間 再発・悪化は，以下の 4 つの基準に 1 つでも該当した場合と定義した。 1) CGI-I が 5（軽度悪化）以上，及び以下のいずれかの条件を満たした場合 • PANSS の項目「概念の統合障害（P2），幻覚による行動（P3），猜疑心/迫害感（P6），異常な思考内容（G9）」のいずれかのスコアが 4（中等度）より大きくなり，無作為割付け時より 2 以上増加 • PANSS の項目「概念の統合障害（P2），幻覚による行動（P3），猜疑心/迫害感（P6），異常な思考内容（G9）」のいずれかのスコアが 4（中等度）より大きくなり，4 項目の合計スコアが無作為割付け時より 4 以上増加 2) 精神症状悪化による入院（部分的入院プログラムを含む）。ただし，心理社会的治療のための入院を除く 3) C-SSRS の評価より，現在自殺行動を有している（自殺行動のいずれかの質問に「はい」と回答） 4) 臨床的に問題となる自傷行為，他者への傷害又は物品損害の原因となる攻撃行為や暴力行為 副次評価項目： key secondary：

項目	内容
	• 再発・悪化基準に該当した被験者の割合 その他の副次的評価項目： • 各投与群での安定化基準に該当した被験者の割合 • PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 • PANSS 陽性尺度スコアのベースラインからの変化量 • PANSS 陰性尺度スコアのベースラインからの変化量 • CGI-S スコアのベースラインからの変化量 • 評価時点での CGI-I スコア • PSP スコアのベースラインからの変化量 • GAF スコアのベースラインからの変化量 • 中止までの時間（中止理由は問わない） • PEC スコアのベースラインからの変化量 • PANSS Marder Factor スコアのベースラインからの変化量 **薬物動態** ブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の血漿中濃度 遺伝子検査 CYP2D6 遺伝子型 **安全性** 有害事象，身体所見，バイタルサイン，体重，BMI，ウエスト周囲径，臨床検査，心電図，錐体外路症状（SAS，AIMS，BARS），C-SSRS **その他** CogState コンピュータ化認知機能検査バッテリー，寛解率
解析方法	治療期の有効性解析対象を用いて，有効性の解析を実施した。統計解析の主要目的は主要評価項目の再発・悪化までの時間をブレクスピプラゾール群とプラセボ群で比較することである。これは，log-rank test により生存曲線の同等性を統計学的に比較した。 被験者の 50%（45 例に相当）及び 75%（68 例に相当）が再発・悪化した時点に予定していた中間解析，及び 100%（90 例に相当）が再発・悪化した際の最終解析に群逐次法を採用した。全体の名目有意水準を両側 0.05 とするため O'Brian-Fleming 法を用いて中間解析，最終解析の有意水準を設定した。初回の中間解析結果が肯定的な結果だったため，帰無仮説が棄却され，プラセボと比較してブレクスピプラゾールが再発・悪化までの時間を有意に遅らせるという主要評価項目を達成したとして試験を終了した。さらに，主要評価項目に関して，ハザード比の 95%CI を投与群を項として Cox 比例ハザードモデルを用いて算出し

項目	内容
	た。 再発・悪化以外の理由で早期中止となった被験者及び，52 週の評価時点で試験を継続していた被験者は打ち切りデータとみなした。中間解析時点で再発・悪化が認められなかった被験者は中間解析のデータカットオフ日で打ち切りとした。
治験依頼者	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.
治験実施医療機関	米国（プエルトリコを含む），マレーシア，コロンビア，ルーマニア，ウクライナ，セルビア，トルコ，合計 49 施設
治験期間	2012 年 10 月 24 日～2015 年 2 月 12 日

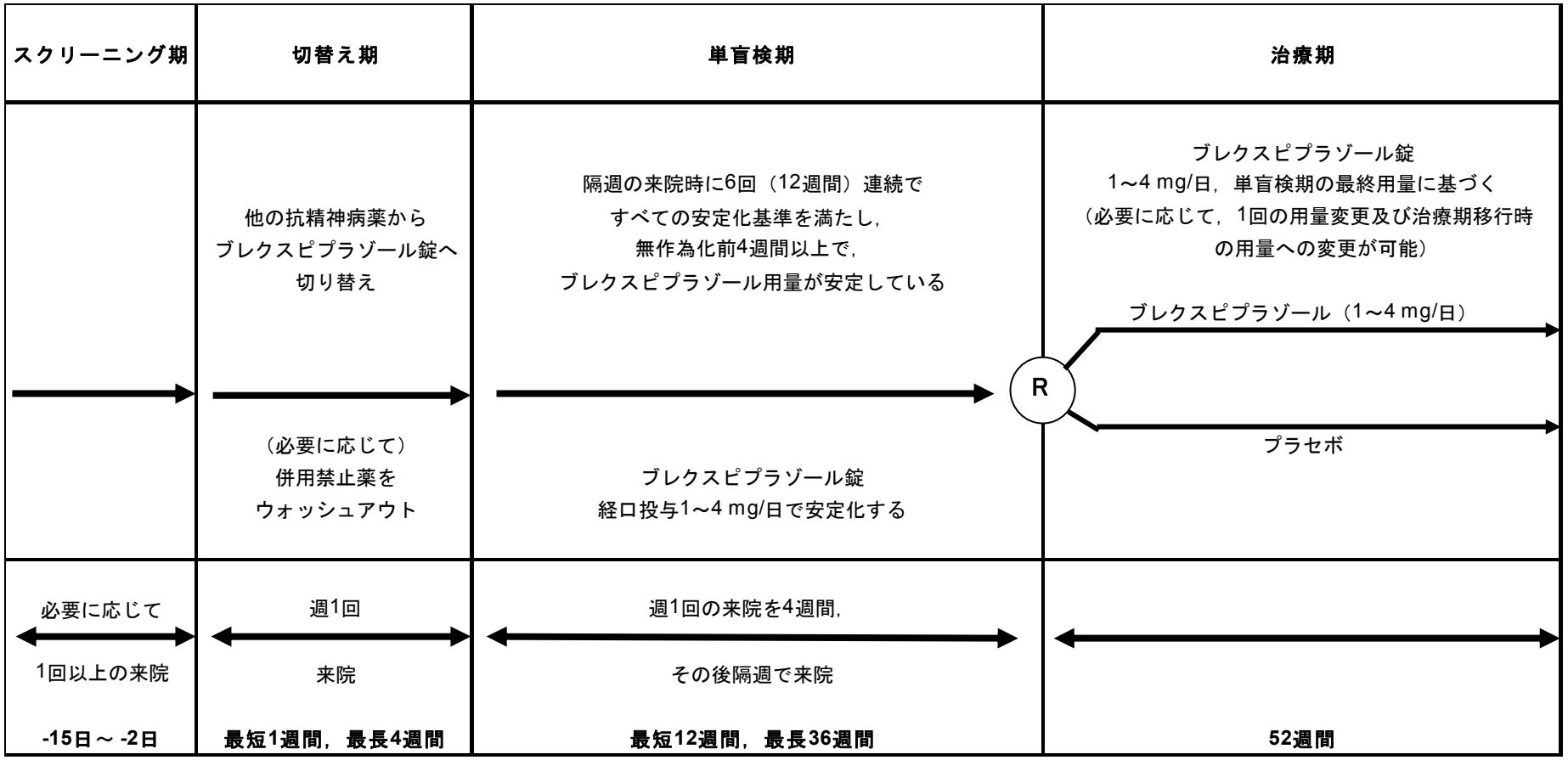


図 2.7.6.5.4-1　　治験デザインの概要

R：無作為化

＜資料番号 5.3.5.1-04：Figure 9.1-1 より作成＞

2.7.6.5.4.2　治験スケジュール

単盲検期及び治療期の治験スケジュールを表 2.7.6.5.4-1 及び表 2.7.6.5.4-2 に示した。

表 2.7.6.5.4-1　　治験スケジュール（単盲検期：Phase B）

評価	Phase B Baseline[b]	Phase B Trial Week Visit[a]																			
		1	2	3	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	Week 36/ End of Phase B or ET[c]
組入れ基準																					
選択及び除外基準	X																				
有効性																					
PANSS	X[d]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CGI-S	X[d]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CGI-I[e]			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
GAF	X[f]								X						X						X
PSP	X[f]																				
安全性																					
身体所見	X[d]																				
ウエスト周囲径	X[d]																				
バイタルサイン[g]	X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12誘導心電図[h]	X[d]				X								X								X
臨床検査［血液学的検査，血液生化学的検査（プロラクチンを含む），尿検査］	X[d,i]				X[i]								X[i]								X[i]
TSH，FT_4（TSHが異常値の場合のみ），HbA_{1c}，PT，APTT，PT-INR，ACTH及びコルチゾール	X[d,i]																				X[i]

表 2.7.6.5.4-1　　治験スケジュール（単盲検期：Phase B）（続き）

評価	Phase B Baseline[b]	Phase B Trial Week Visit[a]																			
		1	2	3	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	Week 36/ End of Phase B or ET[c]
薬物検査及び血中アルコール検査[j]	X[d]								X				X								X
妊娠検査（尿）（妊娠可能な女性のみ）[k]	X[d]				X				X				X				X				X
SAS	X[d]				X		X		X		X		X		X		X		X		X
AIMS	X[d]				X		X		X		X		X		X		X		X		X
BARS	X[d,l]				X		X		X		X		X		X		X		X		X
C-SSRS[m]	X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬物濃度測定用採血[n]					X																X
遺伝子検査用採血（任意）[o]					←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬[p]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
その他																					
安定化基準の評価			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
用量調節[q]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
盲検化[r]									←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
認知機能検査バッテリートレーニング	X[s]																				
認知機能検査	X[d,s]																				X
IVRS/IWRSへの登録[t]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の交付	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の服薬状況		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[a]：Week 3 までの毎週の規定来院は，許容範囲を±3 日とした。Week 4 以降の隔週の規定来院は，許容範囲を−2 日から+5 日とした。

[b]：スクリーニング検査後，Phase A の漸増漸減やウォッシュアウトの必要のない直接 Phase B に組入れられる被験者に規定した。Phase A を完了して Phase B に移行する被験者は，Phase A の最終検査日を Phase B のベースラインとして扱った。

[c]: Phase B の最終検査日を Phase C のベースラインとして扱った。Week 36/End of Phase B の最終検査/中止時検査のすべての評価は，Phase C の割付日の投与開始前に実施した。Week 36/End of Phase B の最終検査/中止時検査の評価は，Week 36 以前に中止となったすべての被験者に必ず実施した。Week 36 までの連続した 6 回の隔週規定来院で安定化基準を満たさなかった被験者は，早期中止の評価を行って治験を中止した。また，連続して Week 26 及び 28 に安定化基準を逸脱していた被験者や Week 32 以降に用量調節が必要となった被験者もこの条件に含むが，その限りではない。早期中止となった被験者は，他のいかなる向精神薬を投与される前に，Week 36/End of Phase B の最終検査/中止時検査のすべての評価，特に有効性評価（PANSS，CGI-S，CGI-I，及び GAF）を完了するよう試みた。もし中止時検査以前に被験者が他の向精神薬を投与された場合は，有効性評価は不要とした。最終検査/中止時検査の実施までに併用禁止薬が使用された場合は，原資料に治験実施計画書の逸脱として記録した。Phase B を中止した被験者は非盲検試験に不適となった。最終投与後 30 日+2 日に安全性の追跡調査を実施した。

[d]: スクリーニング検査後に直接 Phase B に組入れられた被験者は, ベースラインの評価は Phase B のベースラインに実施した。Phase A を完了して Phase B に移行する被験者は，Phase A の最終検査日を Phase B のベースラインとして扱った。

[e]: CGI-I は，スクリーニング検査後に直接 Phase B に組入れられた被験者は，Phase B のベースラインの被験者の状態を基に評価された。Phase A を完了して Phase B に移行する被験者は，Phase A の最終検査日の被験者の状態を基に評価された。

[f]: Phase A を完了して Phase B に移行する被験者は，Phase A のベースラインにて評価した GAF 及び PSP 値をベースライン値とした。Phase A を実施しない被験者は Phase B のベースラインにて評価した。

[g]: バイタルサインには，体重，体温，収縮期血圧，拡張期血圧及び心拍数が含まれた。血圧及び心拍数は，仰臥位，座位，立位の順で測定を行い，各体位を 3 分間維持した後に測定した。採血と同日に実施する場合，血液採取前にバイタルサイン測定を実施した。

[h]: 12 誘導心電図は，被験者を仰臥位にして 5 分以上安静にした後に実施した。安全性をモニターするために，治験実施医療機関で心電図所見を評価した。安全性解析での心電図解釈を統一するため，すべての心電図の評価を中央心電図解析機関で実施した。採血と同日に実施する場合，血液採取前に心電図検査を実施した。

[i]: Phase B のベースライン時（Phase A の最終検査日）及び Week 36/End of Phase B の最終検査/早期中止時の臨床検査のための採血前は，必ず 8 時間以上絶食した。その他の来院での採血前には，可能な限り 8 時間以上絶食した。バイタルサインと 12 誘導心電図は血液採取前に実施した。

[j]: 尿中薬物検査及び血中アルコール検査は規定の評価時点で必須としたが，いずれか又は両方の検査を治験責任医師の判断に基づいて治験期間中いつでも実施可能とした。いずれか又は両方の検査が陽性の場合は，治験参加の継続に関する被験者の適格性について協議するため，治験責任医師はメディカルモニターに連絡した。

[k]: 妊娠検査について，尿検査で陽性の場合は血清検査により確認した。ベースライン時に血清による妊娠検査が陽性の場合は組入れなかった。治験期間中に血清による妊娠検査が陽性となった場合は治験薬の投与を中止し，治験を中止した。妊娠が疑われた場合には，妊娠検査をいつでも実施した。

[l]: Phase B のベースライン時又は Phase A 最終検査日の BARS のアカシジアの包括的臨床評価が 5（重度のアカシジア）の場合は治験から除外した。

[m]: スクリーニング検査後に直接 Phase B に組入れられた被験者に対して，Phase B のベースラインでは「ベースライン/スクリーニング評価」の C-SSRS フォームを記入し，それ以外の評価時点では，「前回の評価以来」の C-SSRS フォームを記入した。

[n]: 薬物濃度測定用採血は，Week 4 及び Phase B の最終検査日（又は早期中止時）で臨床検査用に採血する時点で実施した。被験者は毎日同時刻に治験薬を投与された。薬物濃度測定用採血前の治験薬投与時刻と各採血時間は採血日に記録した。バイタルサインと 12 誘導心電図は，採血前に実施した。

[o]: 治験実施計画書参照。

[p]: 治験期間中に使用したすべての医療用及び一般用医薬品を併用薬として記録した。併用禁止薬の詳細は治験実施計画書に示した。

[q]: 有効性と忍容性を最適化するために，単盲検期中の規定（増量）及び規定外（増量又は減量）の来院日に，ブレクスピプラゾールの用量調節を可とした。ブレクスピプラゾールの用量調節が行われたことを被験者にわからないようにした。規定の来院日と来院日の間に用量調節が必要となった被験者は，規定外に来院した。

2.7.6　個々の試験のまとめ

[r]：治療期への割付けは被験者が 12 週間の安定化基準を満たした来院時に行われた。
[s]：スクリーニング検査後に直接 Phase B に組入れられた被験者で，認知機能検査の練習が 2 回実施できなかった場合は，1 回又は 2 回の練習をベースライン評価と同日に実施したが，この場合は，1 回目と 2 回目の練習の間を 15 分以上あけ，2 回目の練習とベースライン評価の間を 15 分以上あけた。2 回目の練習とベースライン評価の間隔は最長で 10 日とした。
[t]：用量調節により治験薬の交付が必要となった場合のみ，規定外来院時に IVRS/IWRS にアクセスした。
＜資料番号 5.3.5.1-04：16.1.1 Table 3.7-2＞

表 2.7.6.5.4-2　　治験スケジュール（治療期：Phase C）

評価	Phase C Trial Week Visit (± 2 days)[a]														Between Clinic Visits[b]	Week 52/ET/ End of Phase C or Impending Relapse[c]	Follow-up[d]
	2	4	6	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48			
有効性																	
PANSS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
CGI-S	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
CGI-I[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
GAF					X			X			X					X	
PSP								X								X	
安全性																	
身体所見								X								X	
ウエスト周囲径																X	
バイタルサイン[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
12誘導心電図[g]					X			X			X					X	
臨床検査[h]								X								X	
薬物検査及び血中アルコール検査[i]					X			X			X					X	
妊娠検査（尿）（妊娠可能な女性のみ）[j]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
SAS		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
AIMS		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
BARS		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
C-SSRS[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
薬物濃度測定用採血[l]								X									
遺伝子検査用採血（任意）[m]					←	—	—	—	—	—	→					← →	
電話連絡															X		
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
その他																	
再発基準の評価[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
用量調節[n]	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→			
認知機能検査																X	
IVRS/IWRSへの登録	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
治験薬の交付	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
治験薬の服薬状況	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	

[a]：Phase C のベースライン値は，Week 36/End of Phase B の最終検査の結果を用いた。

[b]：Week 2 から，被験者は電話連絡を受け，次回の規定来院までにフォローアップが必要か，臨床状態に基づいて判断された。隔週の規定来院の際は 1 回，毎月の規定来院の際は毎週，電話連絡をすることとし，有害事象と併用薬の変更を調査した。規定来院間に来院が必要となった場合は，被験者が再発・悪化の基準に該当しない限りは規定外の来院とみなした。再発・悪化の基準に該当した場合は，治験終了を考慮し，Week 52/再発・悪化時/早期中止時のうち適切な評価を実施した。

[c]：治療期のいずれかの来院で再発・悪化の基準に該当した被験者は Week 52 の評価を行い，非盲検試験への移行をオプションとして示した。治療期で効果不十分により中止となる被験者は必ず治験実施計画書に規定された再発・悪化基準の少なくとも 1 つに該当していることとした。早期中止となった被験者は，他のいかなる向精神薬を投与される前に，Week 52/End of Phase C の最終検査/再発･悪化のすべての評価，特に有効性評価（PANSS，CGI-S，CGI-I，GAF，及び PSP）を完了するよう試みた。もし中止時検査以前に被験者が他の向精神薬を投与された場合は，有効性評価は不要とした。最終検査/中止時検査の実施までに併用禁止薬が使用された場合は，原資料に治験実施計画書の逸脱として記録した。

[d]：治験薬の最終投与後 30 日（+2 日）に，電話連絡又は来院（治験責任医師の判断）のいずれかで，安全性を評価した。非盲検継続試験に移行しない被験者にのみ，実施した。

[e]：CGI-I は，Phase B の最終検査日の被験者の状態を基に評価された。

[f]：バイタルサインには，体重，体温，収縮期血圧，拡張期血圧及び心拍数が含まれた。血圧及び心拍数は，仰臥位，座位，立位の順で測定を行い，各体位を 3 分間維持した後に測定した。採血と同日に実施する場合，血液

採取前にバイタルサイン測定を実施した。

[g]：12 誘導心電図は，被験者を仰臥位にして 5 分以上安静にした後に実施した。安全性をモニターするために，治験実施医療機関で心電図所見を評価した。安全性解析での心電図解釈を統一するため，すべての心電図の評価を中央心電図解析機関で実施した。採血と同日に実施する場合，血液採取前に心電図検査を実施した。

[h]：血液学的検査（PT，APTT 及び PT-INR を含む），血液生化学的検査［プロラクチン，HbA_{1c}，ACTH，コルチゾール及び TSH を含む（TSH が異常値の場合は，FT_4 も含む）］及び尿検査を含む。Week 52/早期中止時/再発・悪化時の臨床検査のための採血前には，必ず 8 時間以上絶食した。その他の来院での採血前には，可能な限り 8 時間以上絶食した。バイタルサインと 12 誘導心電図は血液採取前に実施した。

[i]：尿中薬物検査及び血中アルコール検査は規定の評価時点で必須としたが，いずれか又は両方の検査を治験責任医師の判断に基づいて治験期間中いつでも実施可能とした。いずれか又は両方の検査が陽性の場合は，治験参加の継続に関する被験者の適格性について協議するため，治験責任医師はメディカルモニターに連絡した。

[j]：妊娠検査について，尿検査で陽性の場合は血清検査により確認した。治験期間中に血清による妊娠検査が陽性となった場合は治験薬の投与を中止し，治験を中止した。妊娠が疑われた場合には，妊娠検査をいつでも実施した。

[k]：「前回の評価以来」の C-SSRS フォームを記入した。

[l]：薬物濃度測定用採血は，Week 24 に実施した。被験者は毎日同時刻に治験薬を投与された。薬物濃度測定用採血前の治験薬投与時刻と各採血時間は採血日に記録した。バイタルサインと 12 誘導心電図は，採血前に実施した。

[m]：治験実施計画書参照。

[n]：1 回の増量又は減量又は，治療期移行時の用量への変更が許容された。

＜資料番号 5.3.5.1-04：16.1.1 Table 3.7-3＞

2.7.6.5.4.3　試験結果

本治験の治験総括報告書では，中間解析結果及び最終解析結果が記載されているが，本項では最終解析結果を中心に記載する。

(1)　被験者の内訳

治療期の被験者の内訳を表 2.7.6.5.4-3 に示した。202 例が治療期に無作為化され，97 例がブレクスピプラゾール群，105 例がプラセボ群であった。

本治験を中止した被験者のうち，初回の中間解析結果が肯定的だったことによる治験依頼者による治験終了により早期中止となった被験者の割合は，ブレクスピプラゾール群で 50.5%，プラセボ群で 36.2%であった。投与群間で割合が異なる主な要因は，すでに再発・悪化により中止していた被験者の割合の違いであった（ブレクスピプラゾール群：有害事象を伴う中止が 2.1%，有害事象を伴わない中止が 11.3%，プラセボ群：有害事象を伴う中止が 9.5%，有害事象を伴わない中止が 28.6%）。

表 2.7.6.5.4-3　　被験者の内訳（治療期：Phase C）

Subjects	Brexpiprazole (1 to 4 mg) N=97 n (%)[a]	Placebo N=105 n (%)[a]	Total N=202 n (%)[a]
Randomized	97 (100)	105 (100)	202 (100)
Completed	14 (14.4)	9 (8.6)	23 (11.4)
Discontinued	83 (85.6)	96 (91.4)	179 (88.6)
Lost to follow-up	4 (4.1)	6 (5.7)	10 (5.0)
Sponsor discontinued study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject met withdrawal criteria	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)
Investigator withdrew subject	5 (5.2)	2 (1.9)	7 (3.5)
Subject withdrew consent	3 (3.1)	5 (4.8)	8 (4.0)
Protocol deviation	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.0)
Lack of efficacy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse Event without impending relapse	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)
Lack of efficacy (impending relapse) with Adverse Event	2 (2.1)	10 (9.5)	12 (5.9)
Lack of efficacy (impending relapse) without Adverse Event	11 (11.3)	30 (28.6)	41 (20.3)
Sponsor terminated study based on interim analysis or trial reaches conclusion	49 (50.5)	38 (36.2)	87 (43.1)

[a]：割合は無作為化された被験者の例数に基づく。

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 10.1.2.2-1，Table 10.1.2.2-2 より作成＞

(2)　解析したデータセット

安全性解析対象には，無作為化された 202 例のうち，無作為化後に追跡不能となった 1 例を除き，治験薬を 1 回以上投与された 201 例が採用された。ブレクスピプラゾール群が 97 例，プラセボ群が 104 例であった。

有効性解析対象は，いずれかの有効性評価項目がベースラインと治験薬投与開始後 1 回以上評価された被験者とした。無作為化後に追跡不能となった 1 例と治験薬投与開始後の評価結果がなかった 1 例が解析対象外となり，有効性解析対象は 200 例となった。ブレクスピプラゾール群が

96 例，プラセボ群が 104 例であった。

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

治療期の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5.4-4 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群で類似していた。被験者の大部分が白人男性であった。平均年齢は 40.2 歳，平均 BMI は 28.6 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.5.4-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性（治療期：Phase C）

Demographic Characteristic[a]	Brexpiprazole (1 to 4 mg) (N=97)	Placebo (N=105)	Total (N=202)
Age (yrs)			
n	97	105	202
Mean (SD)	38.8 (10.7)	41.6 (10.6)	40.2 (10.7)
Median	39	41	41
Min, Max	18, 61	20, 62	18, 62
Gender [n (%)]			
n	97	105	202
Male	58 (59.8)	65 (61.9)	123 (60.9)
Female	39 (40.2)	40 (38.1)	79 (39.1)
Race [n (%)]			
n	97	105	202
White	62 (63.9)	65 (61.9)	127 (62.9)
Black or African American	19 (19.6)	21 (20.0)	40 (19.8)
Asian	10 (10.3)	11 (10.5)	21 (10.4)
Other	6 (6.2)	8 (7.6)	14 (6.9)
Ethnicity [n (%)]			
n	97	105	202
Hispanic or Latino	17 (17.5)	19 (18.1)	36 (17.8)
Not Hispanic or Latino	80 (82.5)	85 (81.0)	165 (81.7)
Unknown	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
Height (cm)			
n	97	105	202
Mean (SD)	170.1 (9.3)	171.7 (9.6)	170.9 (9.5)
Median	170	173	172
Min, Max	147, 189	143, 201	143, 201
Weight (kg)			
n	97	104	201
Mean (SD)	81.8 (21.7)	85.9 (23.0)	83.9 (22.4)
Median	77.9	81.9	79.5
Min, Max	44, 182.7	46.5, 156.6	44, 182.7
Waist Circumference (cm)			
n	97	103	200
Mean (SD)	93.4 (16.8)	97.1 (18.1)	95.3 (17.6)
Median	93	94	93
Min, Max	65, 154	63, 139	63, 154

表 2.7.6.5.4-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性（治療期：Phase C）（続き）

Demographic Characteristic[a]	Brexpiprazole (1 to 4 mg) (N=97)	Placebo (N=105)	Total (N=202)
Body Mass Index (kg/m^2)			
n	97	104	201
Mean (SD)	28.2 (6.7)	29.1 (6.9)	28.6 (6.8)
Median	26.6	28.4	27.3
Min, Max	17, 61	19.2, 56.8	17, 61

[a]：体重，ウエスト周囲径，及び BMI は治療期のベースライン値を用いた。他の項目は各被験者が最初に組入れられた期（切替え期又は単盲検期）のベースライン値を用いた。

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.2.2-1＞

被験者の精神医学的病歴を表 2.7.6.5.4-5 に示した。

精神医学的病歴は投与群間で類似していた。初めて統合失調症と診断された平均年齢は全体で 27.2 歳であった。

表 2.7.6.5.4-5　　被験者の精神医学的病歴

History	Brexpiprazole (1 to 4 mg) (N=97)	Placebo (N=105)	Total (N=202)
Age of First Diagnosis for Schizophrenia			
n	97	105	202
Mean (SD)	26.5 (8.2)	27.9 (8.3)	27.2 (8.2)
Median	26	28	27
Min, Max	13, 48	14, 46	13, 48
Treatment Given for Previous Episodes			
n	97	105	202
Yes	97 (100.0)	105 (100.0)	202 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

＜資料番号：5.3.5.1-04：Table 11.2.4-1＞

ベースライン時の精神医学的評価を表 2.7.6.5.4-6 に示した。

ベースライン時の原疾患の重症度は，投与群間で類似していた。ブレクスピプラゾール群及びプラセボ群の PANSS 総スコア（平均値）はそれぞれ 56.5，58.1 であり，症状が安定した集団であることを示していた。CGI-S（平均値）はそれぞれ 3.0，3.1 であった。

表 2.7.6.5.4-6　　ベースライン時の精神医学的評価

Evaluation	Brexpiprazole (1 to 4 mg) (N=97)	Placebo (N=105)	Total (N=202)
PANSS Total Score			
n	97	104	201
Mean (SD)	56.5 (8.7)	58.1 (8.1)	57.3 (8.4)
Median	57	60	59
Min, Max	32, 69	35, 70	32, 70
Conceptual Disorganization (P2)			
n	97	104	201
Mean (SD)	2.0 (0.8)	2.1 (0.9)	2.0 (0.8)
Median	2	2	2
Min, Max	1, 4	1, 4	1, 4
Suspiciousness (P6)			
n	97	104	201
Mean (SD)	2.2 (1.1)	2.4 (1.0)	2.3 (1.0)
Median	2	2.5	2
Min, Max	1, 4	1, 4	1, 4
Hallucinatory (P3)			
n	97	104	201
Mean (SD)	1.8 (1.1)	1.7 (1.1)	1.7 (1.1)
Median	1	1	1
Min, Max	1, 4	1, 4	1, 4
Unusual Thought Content (G9)			
n	97	104	201
Mean (SD)	2.0 (1.0)	2.0 (0.8)	2.0 (0.9)
Median	2	2	2
Min, Max	1, 4	1, 3	1, 4
CGI-S Score			
n	97	104	201
Mean (SD)	3.0 (0.6)	3.1 (0.6)	3.0 (0.6)
Median	3	3	3
Min, Max	1, 4	1, 4	1, 4
GAF Score			
n	97	104	201
Mean (SD)	64.3 (9.2)	63.1 (8.4)	63.7 (8.8)
Median	65	62.5	63
Min, Max	40, 90	44, 90	40, 90
PSP Total Score			
n	97	104	201
Mean (SD)	50.1 (12.4)	48.7 (11.7)	49.4 (12.0)
Median	50	50	50
Min, Max	15, 81	21, 80	15, 81

表 2.7.6.5.4-6　　ベースライン時の精神医学的評価（続き）

Evaluation	Brexpiprazole (1 to 4 mg) (N=97)	Placebo (N=105)	Total (N=202)
PANSS Positive Subscale Score			
n	97	104	201
Mean (SD)	12.5 (3.6)	12.6 (3.1)	12.5 (3.4)
Median	12	12	12
Min, Max	7, 21	7, 20	7, 21
PANSS Negative Subscale Score			
n	97	104	201
Mean (SD)	16.2 (3.6)	17.0 (3.6)	16.6 (3.6)
Median	16	17	17
Min, Max	7, 25	9, 26	7, 26
PANSS Excited Component Score			
n	97	104	201
Mean (SD)	7.0 (1.9)	7.4 (2.5)	7.2 (2.2)
Median	6	7	7
Min, Max	5, 12	5, 15	5, 15
PANSS Marder Positive Symptoms Score			
n	97	104	201
Mean (SD)	15.8 (4.0)	15.8 (3.2)	15.8 (3.6)
Median	15	16	16
Min, Max	8, 25	9, 25	8, 25
PANSS Marder Negative Symptoms Score			
n	97	104	201
Mean (SD)	15.0 (3.6)	16.1 (3.7)	15.5 (3.7)
Median	15	17	16
Min, Max	7, 24	7, 24	7, 24
PANSS Marder Disorganized Thought Score			
n	97	104	201
Mean (SD)	14.5 (3.0)	14.3 (3.1)	14.4 (3.0)
Median	15	14	15
Min, Max	8, 23	7, 21	7, 23
PANSS Marder Uncontrolled Hostility/Excitement			
n	97	104	201
Mean (SD)	5.6 (1.8)	5.7 (2.2)	5.6 (2.0)
Median	5	5	5
Min, Max	4, 10	4, 13	4, 13
PANSS Marder Anxiety Depression Score			
n	97	104	201
Mean (SD)	5.6 (1.8)	6.2 (2.5)	5.9 (2.2)
Median	5	5.5	5
Min, Max	4, 13	4, 14	4, 14

＜資料番号：5.3.5.1-04：Table 11.2.6-1＞

(4) 有効性

(a) 主要評価項目

i) 無作為割付けから精神症状の再発・悪化までの時間

有効性解析対象の 200 例のうち，53 例が再発・悪化した。その内訳は，ブレクスピプラゾール群の 13.54%（13/96 例）及びプラセボ群の 38.46%（40/104 例）であった。再発・悪化するまでの時間は，プラセボ群と比較して，ブレクスピプラゾール群で有意に延長した（$p < 0.0001$，log-rank test）。Cox 比例ハザードモデルより算出したハザード比は，ブレクスピプラゾールに対してプラセボが 3.420 となった（95%CI：1.825, 6.411）。

これらの結果を示す Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.5.4-2 に示した。

表 2.7.6.5.4-7　　無作為割付けから精神症状の再発・悪化までの時間

Treatment Group	N Randomized	N Impending Relapse	Impending Relapse Rate (%)	Hazard Ratio	(95% CI)	P-value
Final Analysis						
Brexpiprazole (1 to 4 mg)	96	13	13.54	0.292	(0.156, 0.548)	<.0001
Placebo	104	40	38.46	3.420	(1.825, 6.411)	-

ハザード比は Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。p 値は log-rank test を用いて算出した。
＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.1.1-1 より作成＞

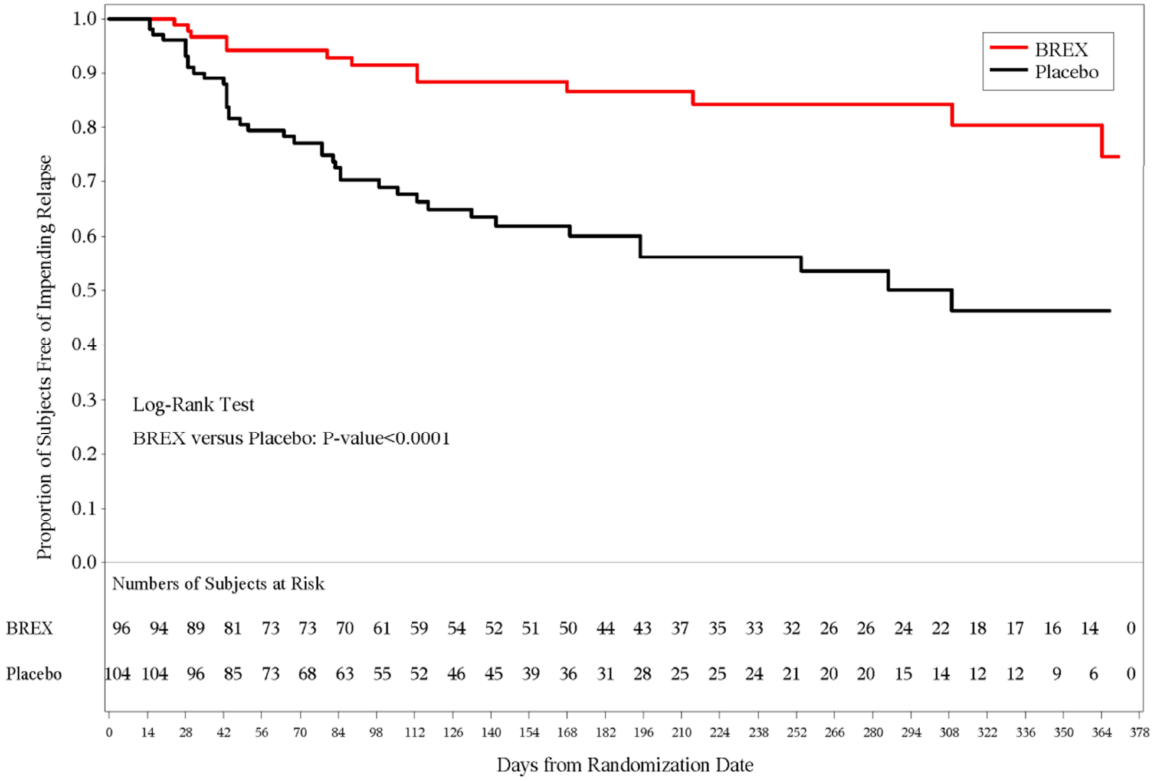


図 2.7.6.5.4-2　　再発・悪化までの時間を示す Kaplan-Meier 曲線（治療期有効性解析対象集団での最終解析）

Kaplan-Meier プロット中の Risk とは，「再発・悪化するリスク」を示した。
＜資料番号 5.3.5.1-04：Figure 11.4.1.1.1-2＞

(b)　副次評価項目

i)　再発・悪化基準に該当した被験者の割合（key secondary）

再発・悪化基準に該当した被験者の割合はプラセボ群（38.46%）と比較して，ブレクスピプラゾール群（13.54%）で低かった（$p < 0.0001$）。最も該当する被験者が多かった再発・悪化基準は，CGI-I 及び PANSS のスコアであった。

表 2.7.6.5.4-8　　再発・悪化基準に該当した被験者の割合

	Brexpiprazole (1 to 4 mg)		Placebo		
Impending Relapse Criteria	N	n (%)	N	n (%)	P-value[a]
Final Analysis					
At Least One of the Criteria	96	13 (13.54)	104	40 (38.46)	<.0001
CGI-I and PANSS	96	13 (13.54)	104	36 (34.62)	0.0005
Hospitalization	96	2 (2.08)	104	8 (7.69)	0.0690
Suicidal Behavior	96	0 (0.00)	104	0 (0.00)	-
Violent Behavior	96	0 (0.00)	104	0 (0.00)	-

N は治療期の有効性解析対象例数，n は再発・悪化基準に該当した被験者数。
[a]：p 値は chi-square test により算出した。
＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.1-1 より作成＞

ii)　各投与群での安定化基準に該当した被験者の割合

治療期の最終来院で安定化基準に該当していた被験者の割合は，ブレクスピプラゾール群で79.17%，プラセボ群で56.73%であった（p = 0.0007）（資料番号 5.3.5.1-04，Table 11.4.1.3.1-1参照）。

iii)　PANSS 総スコアのベースラインからの変化量

PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.5.4-9 に示した。MMRM 及び LOCF を用いたいずれの解析でも，すべての評価時点でブレクスピプラゾール群がプラセボ群より改善傾向を示した。PANSS 総スコアはブレクスピプラゾール群では安定していたが，プラセボ群では悪化していた（MMRM：全評価時点を通しての最小二乗平均値の差 = −4.42；p = 0.0011，LOCF：Week 52 の最小二乗平均値の差 = −7.95；p = 0.0007）。

表 2.7.6.5.4-9　　PANSS 総スコアのベースラインからの変化量

Visit	Summary	MMRM[a]		LOCF[b]	
		Brexpiprazole (1 to 4 mg)	Placebo	Brexpiprazole (1 to 4 mg)	Placebo
Baseline	N	N=96	N=104	N=96	N=104
	Baseline Mean (SD)	56.66(8.51)	58.07(8.13)	56.66(8.51)	58.07(8.13)
Week 6	N	N=81	N=84	N=96	N=104
	LS Mean Change	0.79	4.09	0.51	3.56
	Treatment Difference (95% CI)	-3.30(-6.82, 0.23)	-	-3.04(-6.31, 0.23)	-
	P-value	0.0664	-	0.0683	-
Week 12	N	N=73	N=68	N=96	N=104
	LS Mean Change	0.84	6.15	1.55	6.60
	Treatment Difference (95% CI)	-5.31(-10.1, -0.52)	-	-5.05(-9.20, -0.90)	-
	P-value	0.0301	-	0.0174	-
Week 24	N	N=50	N=36	N=96	N=104
	LS Mean Change	-1.88	2.89	1.58	9.17
	Treatment Difference (95% CI)	-4.77(-8.86, -0.68)	-	-7.59(-12.0, -3.18)	-
	P-value	0.0226	-	0.0008	-
Week 36	N	N=33	N=24	N=96	N=104
	LS Mean Change	-2.71	3.33	2.49	10.51
	Treatment Difference (95% CI)	-6.03(-10.5, -1.59)	-	-8.02(-12.4, -3.59)	-
	P-value	0.0086	-	0.0005	-
Week 52	N	N=15	N=9	N=96	N=104
	LS Mean Change	0.61	6.92	3.25	11.20
	Treatment Difference (95% CI)	-6.31(-18.1, 5.46)	-	-7.95(-12.5, -3.41)	-
	P-value	0.2800	-	0.0007	-
Across Visits	Treatment Difference (95% CI)	-4.42(-7.01, -1.82)	-	-	-
	P-value	0.0011	-	-	-

[a]：固定効果を投与群，施設，時期，投与群と時期の交互作用，共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし，分散共分散構造を複合対称構造とした MMRM 解析を用いて算出した。早期中止時の評価も解析に含めた。

[b]：ベースライン値を共変量，投与群及び施設を主効果とする共分散分析を用いて算出した。早期中止時の評価も解析に含めた。

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.3.2-1＞

治験期間を通じた PANSS 総スコアの平均値の変化を図 2.7.6.5.4-3 に示した。PANSS 総スコアの平均値はブレクスピプラゾール群で安定しており，治療効果が維持されたことが示されたが（ベースライン：56.66，Week 52：60.66），プラセボ群では治療期に PANNS 総スコアの平均値は悪化した（ベースライン：58.07，Week 52：69.33）（資料番号 5.3.5.1-04，CT-5.2.2.2 参照）。

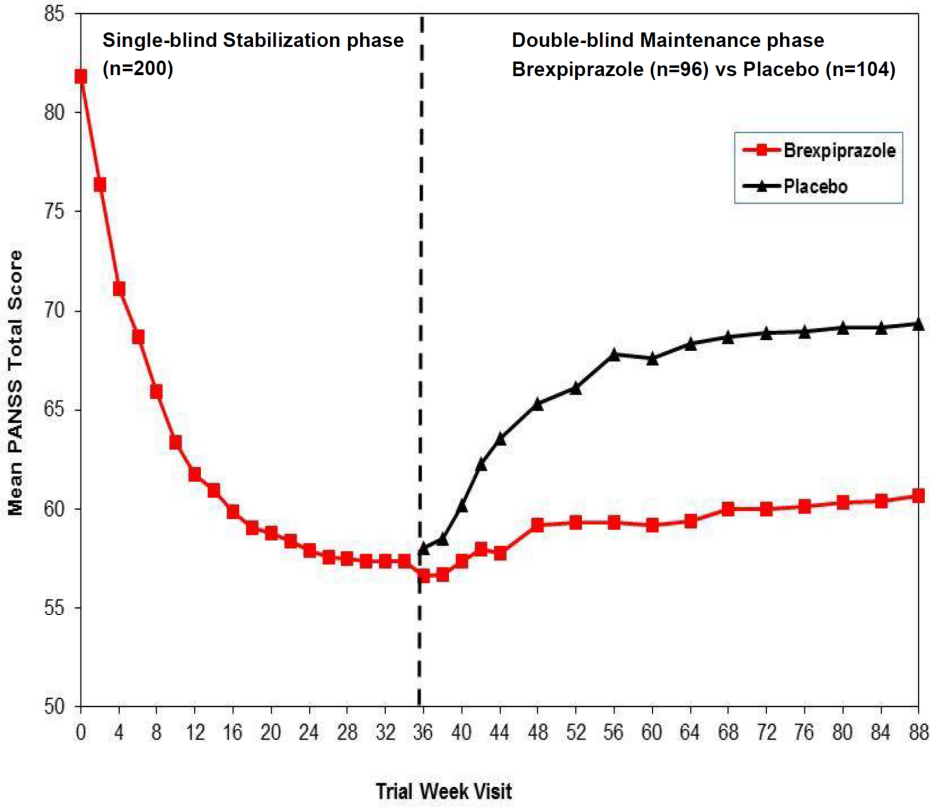


図 2.7.6.5.4-3　治験期間を通じた PANSS 総スコアの平均値（単盲検期及び治療期，LOCF）

＜資料番号 5.3.5.1-04：Figure 11.4.1.3.2-1＞

iv)　PANSS 陽性尺度スコアのベースラインからの変化量

PANSS 陽性尺度スコアは MMRM 及び LOCF を用いたいずれの解析でも，すべての評価時点でブレクスピプラゾール群がプラセボ群より改善傾向を示した。治療期中の PANSS 陽性尺度スコアのベースラインからの変化量は，MMRM 及び LOCF で類似しており，PANSS 陽性尺度スコアはブレクスピプラゾール群では安定していたが，プラセボ群では悪化した（MMRM：全評価時点を通しての最小二乗平均値の差：−1.60；$p < 0.0001$，LOCF：Week 52 での最小二乗平均値の差：−3.18；$p < 0.0001$）。

表 2.7.6.5.4-10　PANSS 陽性尺度スコアのベースラインからの変化量

Visit	Summary	MMRM[a]		LOCF[b]	
		Brexpiprazole (1 to 4 mg)	Placebo	Brexpiprazole (1 to 4 mg)	Placebo
Baseline	N	N=96	N=104	N=96	N=104
	Baseline Mean (SD)	12.48(3.66)	12.63(3.13)	12.48(3.66)	12.63(3.13)
Week 52	N	N=15	N=9	N=96	N=104
	LS Mean Change	-1.21	1.50	0.99	4.17
	Treatment Difference (95% CI)	-2.71(-5.20, -0.22)	-	-3.18(-4.70, -1.66)	-
	P-value	0.0339	-	<.0001	-
Across Visits	Treatment Difference (95% CI)	-1.60(-2.32, -0.88)	-	-	-
	P-value	<.0001	-	-	-

[a]：固定効果を投与群，施設，時期，投与群と時期の交互作用，共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし，分散共分散構造を複合対称構造とした MMRM 解析を用いて算出した。早期中止時の評価も解析に含めた。

[b]：ベースライン値を共変量，投与群及び施設を主効果とする共分散分析を用いて算出した。早期中止時の評価も解析に含めた。

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.3.3-1 より作成＞

v)　PANSS 陰性尺度スコアのベースラインからの変化量

Week 52 の MMRM の結果を除き，PANSS 陰性尺度スコアは MMRM 及び LOCF を用いたいずれの解析でも，ブレクスピプラゾール群でプラセボ群より改善傾向を示した。治療期中の PANSS 陰性尺度スコアのベースラインからの変化量は，MMRM 及び LOCF で類似しており，PANSS 陰性尺度スコアはブレクスピプラゾール群では安定していたが，プラセボ群では悪化した（MMRM：全評価時点を通しての最小二乗平均値の差：−0.47；p = 0.2258，LOCF：Week 52 での最小二乗平均値の差：−1.24；p = 0.0516）。

表 2.7.6.5.4-11　PANSS 陰性尺度スコアのベースラインからの変化量

Visit	Summary	MMRM[a]		LOCF[b]	
		Brexpiprazole (1 to 4 mg)	Placebo	Brexpiprazole (1 to 4 mg)	Placebo
Baseline	N	N=96	N=104	N=96	N=104
	Baseline Mean (SD)	16.30(3.46)	17.00(3.64)	16.30(3.46)	17.00(3.64)
Week 52	N	N=15	N=9	N=96	N=104
	LS Mean Change	1.30	0.87	0.39	1.63
	Treatment Difference (95% CI)	0.43(-4.14, 5.00)	-	-1.24(-2.50, 0.01)	-
	P-value	0.8470	-	0.0516	-
Across Visits	Treatment Difference (95% CI)	-0.47(-1.24, 0.30)	-	-	-
	P-value	0.2258	-	-	-

[a]：固定効果を投与群，施設，時期，投与群と時期の交互作用，共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし，分散共分散構造を複合対称構造とした MMRM 解析を用いて算出した。早期中止時の評価も解析に含めた。

[b]：ベースライン値を共変量，投与群及び施設を主効果とする共分散分析を用いて算出した。早期中止時の評価も解析に含めた。

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.3.4-1 より作成＞

vi)　CGI-S スコアのベースラインからの変化量

CGI-S スコアは MMRM 及び LOCF を用いたいずれの解析でも，すべての評価時点でブレクスピプラゾール群がプラセボ群より改善傾向を示した。治療期中の CGI-S スコアのベースラインからの変化量は，MMRM 及び LOCF で類似しており，CGI-S スコアはブレクスピプラゾール群では安定していたが，プラセボ群では悪化した（MMRM：全評価時点を通しての最小二乗平均値の差：−0.35；p = 0.0006, LOCF：Week 52 での最小二乗平均値の差：−0.53；p = 0.0002）。

表 2.7.6.5.4-12　CGI-S スコアのベースラインからの変化量

Visit	Summary	MMRM[a]		LOCF[b]	
		Brexpiprazole (1 to 4 mg)	Placebo	Brexpiprazole (1 to 4 mg)	Placebo
Baseline	N	N=96	N=104	N=96	N=104
	Baseline Mean (SD)	3.00(0.60)	3.08(0.60)	3.00(0.60)	3.08(0.60)
Week 52	N	N=15	N=9	N=96	N=104
	LS Mean Change	-0.23	0.28	0.02	0.55
	Treatment Difference (95% CI)	-0.51(-1.09, 0.06)	-	-0.53(-0.79, -0.26)	-
	P-value	0.0780	-	0.0002	-
Across Visits	Treatment Difference (95% CI)	-0.35(-0.54, -0.15)	-	-	-
	P-value	0.0006	-	-	-

[a]：固定効果を投与群，施設，時期，投与群と時期の交互作用，共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし，分散共分散構造を複合対称構造とした MMRM 解析を用いて算出した。早期中止時の評価も解析に含めた。

[b]：ベースライン値を共変量，投与群及び施設を主効果とする共分散分析を用いて算出した。早期中止時の評価も解析に含めた。

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.3.5-1 より作成＞

vii) 各評価時点での CGI-I スコア

Week 52 での CGI-I スコアはブレクスピプラゾール群でプラセボ群より改善傾向を示した(−0.61，p = 0.0009）。Week 6，12，24，36 でもブレクスピプラゾール群でプラセボ群より改善が認められた（p < 0.05）（資料番号 5.3.5.1-04，Table 11.4.1.3.6-1 参照）。

表 2.7.6.5.4-13　各評価時点での CGI-I スコア

	Value		Treatment Comparisons		
Visit					
Treatment Group	N	Mean (SD)	Difference	(95% C.I.)	P-value[a]
Week 52					
Brexpiprazole (1 to 4 mg)	96	3.77 (1.26)	-0.61	(-0.96, -0.25)	0.0009
Placebo	104	4.40 (1.32)	-	-	-

[a]：施設で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定（row mean scores differ）を用いて算出した。

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.3.6-1 より作成＞

viii) PSP スコアのベースラインからの変化量

LOCF を用いた解析の結果，両群とも Week 24 及び 52 のいずれの評価時点でもプラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で，社会的機能が改善傾向を示した（Week 24：3.79；p = 0.0285，Week 52 : 4.75 ; p = 0.0071）（資料番号 5.3.5.1-04，Table 11.4.1.3.7-1 参照）。MMRM での全評価時点を通しての最小二乗平均値の差は 3.55（95%CI : -2.41，9.50 ; p = 0.2347）であった。

表 2.7.6.5.4-14　PSP スコアのベースラインからの変化量

		MMRM[a]		LOCF[b]	
Visit	Summary	Brexpiprazole (1 to 4 mg)	Placebo	Brexpiprazole (1 to 4 mg)	Placebo
Baseline	N	N=94	N=100	N=94	N=100
	Baseline Mean (SD)	49.82(12.20)	48.22(11.64)	49.82(12.20)	48.22(11.64)
Week 52	N	N=15	N=9	N=94	N=100
	LS Mean Change	18.63	12.55	15.06	10.31
	Treatment Difference (95% CI)	6.08(-2.71, 14.87)	-	4.75(1.31, 8.18)	-
	P-value	0.1677	-	0.0071	-
Across Visits	Treatment Difference (95% CI)	3.55(-2.41, 9.50)	-	-	-
	P-value	0.2347	-	-	-

[a]：固定効果を投与群，施設，時期，投与群と時期の交互作用，共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし，分散共分散構造を複合対称構造とした MMRM 解析を用いて算出した。早期中止時の評価も解析に含めた。

[b]：ベースライン値を共変量，投与群及び施設を主効果とする共分散分析を用いて算出した。早期中止時の評価も解析に含めた。

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.3.7-1 より作成＞

ix) GAF スコアのベースラインからの変化量

LOCF を用いた解析の結果，すべての評価時点でブレクスピプラゾール群がプラセボ群より改善傾向を示した。LOCF では，プラセボ群との最小二乗平均値の差は 3.88（Week 12, p = 0.0111）から 6.81（Week 36, p < 0.0001）の範囲であった（資料番号 5.3.5.1-04, Table 11.4.1.3.8-1 参照）。MMRM での全評価時点を通しての最小二乗平均値の差は 3.66（95%CI：0.41, 6.92；p = 0.0281）であった。

表 2.7.6.5.4-15　GAF スコアのベースラインからの変化量

Visit	Summary	MMRM[a]		LOCF[b]	
		Brexpiprazole (1 to 4 mg)	Placebo	Brexpiprazole (1 to 4 mg)	Placebo
Baseline	N	N=95	N=102	N=95	N=102
	Baseline Mean (SD)	64.22(9.00)	63.00(8.31)	64.22(9.00)	63.00(8.31)
Week 52	N	N=15	N=9	N=95	N=102
	LS Mean Change	5.72	-0.16	0.55	-6.01
	Treatment Difference (95%CI)	5.88(-0.06, 11.82)	-	6.55(3.28, 9.83)	-
	P-value	0.0522	-	0.0001	-
Across Visits	Treatment Difference (95%CI)	3.66(0.41, 6.92)	-	-	-
	P-value	0.0281	-	-	-

[a]：固定効果を投与群，施設，時期，投与群と時期の交互作用，共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし，分散共分散構造を複合対称構造とした MMRM 解析を用いて算出した。早期中止時の評価も解析に含めた。

[b]：ベースライン値を共変量，投与群及び施設を主効果とする共分散分析を用いて算出した。早期中止時の評価も解析に含めた。

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.3.8-1 より作成＞

x) 中止までの時間（中止理由は問わない）

本治験は，事前に規定された中間解析を実施した際に有効性が示されたため，治験依頼者によって中止された。中間解析は 45 例が再発・悪化した時点で，独立した非盲検の統計専門家が実施することが規定されていた。治験依頼者による治験終了のために早期中止となった被験者は，中止までの時間（中止理由は問わない）の解析では中止例とみなさなかった。中止率はブレクスピプラゾール群で 34.38%，プラセボ群で 54.81%であった。中止までの時間はプラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で有意に延長した（p = 0.0014，log-rank test）。

表 2.7.6.5.4-16　中止までの時間（中止理由は問わない）

Treatment Group	N Randomized	N Discontinued	Median Time to Discontinuation (Days)	Discontinuation Rate (%)	P-value[a]
Brexpiprazole (1 to 4 mg)	96	33	169.0	34.38	0.0014
Placebo	104	57	111.0	54.81	-

[a]：log-rank test を用いて算出した。

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.3.9-1＞

xi)　PEC スコアのベースラインからの変化量

LOCF を用いた解析の結果，Week 20 から Week 52 まで，ブレクスピプラゾール群でプラセボ群より改善傾向を示した（p＜0.05）（資料番号 5.3.5.1-04，CT-5.2.10-2 参照）。最小二乗平均値の差が最も大きかったのは，Week 52 であった［−1.54（95%CI：−2.52，−0.56）；p＝0.0023］。MMRM を用いた解析で全評価時点を通じての最小二乗平均値の差もブレクスピプラゾール群でプラセボ群より改善傾向を示した［−0.65（95%CI：−1.12，−0.17）；p＝0.0077］。

表 2.7.6.5.4-17　　PEC スコアのベースラインからの変化量

Visit	Summary	MMRM[a]		LOCF[b]	
		Brexpiprazole (1 to 4 mg)	Placebo	Brexpiprazole (1 to 4 mg)	Placebo
Baseline	N	N=96	N=104	N=96	N=104
	Baseline Mean (SD)	6.98(1.92)	7.37(2.50)	6.98(1.92)	7.37(2.50)
Week 52	N	N=15	N=9	N=96	N=104
	LS Mean Change	-0.04	1.00	0.82	2.35
	Treatment Difference (95% CI)	-1.03(-2.58, 0.51)	-	-1.54(-2.52, -0.56)	-
	P-value	0.1803	-	0.0023	-
Across Visits	Treatment Difference (95% CI)	-0.65(-1.12, -0.17)	-	-	-
	P-value	0.0077	-	-	-

[a]：固定効果を投与群，施設，時期，投与群と時期の交互作用，共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし，分散共分散構造を複合対称構造とした MMRM 解析を用いて算出した。早期中止時の評価も解析に含めた。

[b]：ベースライン値を共変量，投与群及び施設を主効果とする共分散分析を用いて算出した。早期中止時の評価も解析に含めた。

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.3.10-1＞

xii)　PANSS Marder Factor スコアのベースラインからの変化量

PANSS Marder Factor スコアの解析結果を，表 2.7.6.5.4-18 に示した。

LOCF を用いた解析の陽性症状スコアの Week 52 の最小二乗平均値の差は−3.44（95%CI：−4.99，−1.89；p＜0.0001）であり，ブレクスピプラゾール群でプラセボ群より改善傾向を示した。MMRM を用いた解析の全評価時点を通しての最小二乗平均値の差は−1.91（95%CI：−2.84，−0.97；p＝0.0001）であり，同様の結果であった。

LOCF を用いた解析の陰性症状スコアの Week 52 の最小二乗平均値の差は，陽性症状スコアよりも小さく［−1.23（95%CI：−2.52，0.07）；p＝0.0630］，MMRM を用いた解析の全評価時点を通しての最小二乗平均値の差も同様であった［−0.52（95%CI：−1.34，0.31）；p＝0.2154］。

LOCF を用いた解析の思考解体スコアの最小二乗平均値の差は，−1.69（95%CI：−2.81，−0.56；p＝0.0035）であり，ブレクスピプラゾール群でプラセボ群より改善傾向を示した。MMRM を用いた解析の全評価時点を通しての最小二乗平均値の差は−0.99（95%CI：−1.63，−0.34；p＝0.0029）であり，同様の結果であった。

LOCF を用いた解析の制御されない敵意/興奮スコアの Week 52 の最小二乗平均値の差は，−1.26（95%CI：−2.12，−0.39；p＝0.0046）であり，ブレクスピプラゾール群でプラセボ群より改善傾向を示した。MMRM を用いた解析の全評価時点を通しての最小二乗平均値の差は−0.66

（95%CI：−1.08，−0.24；p = 0.0021）であり，同様の結果であった。

LOCF を用いた解析の不安/抑うつスコアの Week 52 の最小二乗平均値の差は，−0.72（95% CI：−1.47，0.03；p = 0.0608）であった。MMRM を用いた解析の全評価時点を通しての最小二乗平均値の差は−0.17（95%CI：−0.62，0.28；p = 0.4506）であった。

表 2.7.6.5.4-18　PANSS Marder Factor スコアのベースラインからの変化量

Marder Factor			MMRM[a]		LOCF[b]	
	Visit	Summary	Brexpiprazole (1 to 4 mg)	Placebo	Brexpiprazole (1 to 4 mg)	Placebo
Marder Positive Symptoms Score						
	Baseline	N	N=96	N=104	N=96	N=104
		Baseline Mean (SD)	15.89(3.99)	15.80(3.21)	15.89(3.99)	15.80(3.21)
	Week 52	N	N=15	N=9	N=96	N=104
		LS Mean Change	-1.62	1.78	0.58	4.02
		Treatment Difference (95% CI)	-3.40(-6.05, -0.75)	-	-3.44(-4.99, -1.89)	-
		P-value	0.0136	-	<.0001	-
	Across Visits	Treatment Difference (95% CI)	-1.91(-2.84, -0.97)	-	-	-
		P-value	0.0001	-	-	-
Marder Negative Symptoms Score						
	Baseline	N	N=96	N=104	N=96	N=104
		Baseline Mean (SD)	15.07(3.53)	16.06(3.68)	15.07(3.53)	16.06(3.68)
	Week 52	N	N=15	N=9	N=96	N=104
		LS Mean Change	1.37	1.06	0.34	1.57
		Treatment Difference (95% CI)	0.31(-4.40, 5.02)	-	-1.23(-2.52, 0.07)	-
		P-value	0.8927	-	0.0630	-
	Across Visits	Treatment Difference (95% CI)	-0.52(-1.34, 0.31)	-	-	-
		P-value	0.2154	-	-	-
Marder Disorganized Thought Score						
	Baseline	N	N=96	N=104	N=96	N=104
		Baseline Mean (SD)	14.54(2.89)	14.31(3.06)	14.54(2.89)	14.31(3.06)
	Week 52	N	N=15	N=9	N=96	N=104
		LS Mean Change	-0.37	-0.30	0.29	1.97
		Treatment Difference (95% CI)	-0.07(-3.32, 3.17)	-	-1.69(-2.81, -0.56)	-
		P-value	0.9632	-	0.0035	-
	Across Visits	Treatment Difference (95% CI)	-0.99(-1.63, -0.34)	-	-	-
		P-value	0.0029	-	-	-
Marder Uncontrolled Hostility/Excitement						
	Baseline	N	N=96	N=104	N=96	N=104
		Baseline Mean (SD)	5.56(1.76)	5.72(2.17)	5.56(1.76)	5.72(2.17)
	Week 52	N	N=15	N=9	N=96	N=104
		LS Mean Change	-0.20	0.94	0.49	1.75
		Treatment Difference (95% CI)	-1.14(-2.46, 0.18)	-	-1.26(-2.12, -0.39)	-
		P-value	0.0875	-	0.0046	-
	Across Visits	Treatment Difference (95% CI)	-0.66(-1.08, -0.24)	-	-	-
		P-value	0.0021	-	-	-
Marder Anxiety/Depression Score						
	Baseline	N	N=96	N=104	N=96	N=104
		Baseline Mean (SD)	5.59(1.76)	6.18(2.47)	5.59(1.76)	6.18(2.47)
	Week 52	N	N=15	N=9	N=96	N=104
		LS Mean Change	0.04	0.28	1.17	1.88
		Treatment Difference (95% CI)	-0.23(-1.68, 1.21)	-	-0.72(-1.47, 0.03)	-
		P-value	0.7437	-	0.0608	-
	Across Visits	Treatment Difference (95% CI)	-0.17(-0.62, 0.28)	-	-	-
		P-value	0.4506	-	-	-

[a]：固定効果を投与群，施設，時期，投与群と時期の交互作用，共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし，分散共分散構造を複合対称構造とした MMRM 解析を用いて算出した。早期中止時の評価も解析に含めた。

[b]：ベースライン値を共変量，投与群及び施設を主効果とする共分散分析を用いて算出した。早期中止時の評価も解析に含めた。

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.3.11-1＞

(c) その他の評価項目

i) CogState Composite スコアのベースラインからの変化量

最終評価時点での CogState Composite スコアの最小二乗平均値の差は，ブレクスピプラゾール群でプラセボ群より改善傾向を示した群間差［0.19（95%CI : 0.007，0.372）；p = 0.0419］。Cohen's D は 0.298 であった（Cohen's D = 0.19/0.638：群間差/統合した標準偏差）。

表 2.7.6.5.4-19　CogState Composite スコアのベースラインからの変化量

CogState test		Brexpiprazole	
Visit	Summary	(1 to 4 mg)	Placebo
Composite Score			
Baseline	N	N=82	N=82
	Baseline Mean (SD)	0.10(0.89)	0.11(0.88)
Last Visit	N	N=82	N=82
	LS Mean Change	0.06	-0.13
	Treatment Difference (95% CI)	0.19(0.007, 0.372)	-
	P-value	0.0419	-

p 値は投与群を主効果，ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて算出した。
＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.4.1-2 より作成＞

(5) 遺伝子検査結果

CYP2D6 の遺伝子検査が実施された 209 例のうち，124 例は通常代謝型，64 例は中間代謝型，11 例は低代謝型，5 例は超迅速代謝型であった。残りの 5 例の結果は判定不明型であった。

(6) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

i) 単盲検期（Phase B）

治療期に割付けられた 202 例の被験者のうち，単盲検期でブレクスピプラゾールの投与期間が 12 週未満の被験者はなく，ほとんどの被験者で 12～18 週間であった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-7.1 参照）。単盲検期から治療期に割付けられた被験者で，投与群間で単盲検期の投与期間に偏りはなかった。単盲検期終了時点でのブレクスピプラゾールの平均 1 日用量は 3.427 mg であった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-7.2 参照）。

ii) 治療期（Phase C）

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.5.4-20 に示した。

治療期に割付けられた 202 例の被験者のうち，97 例にブレクスピプラゾールが投与された。中間解析にて良好な結果が得られ，治験依頼者により本治験が終了となったため，治療期での投与期間は，ほとんどの被験者で 2～28 週間となった。32 週以上投与された被験者は約 30%にすぎなかった。治療期最終評価時点でのブレクスピプラゾールの平均 1 日用量は 3.557 mg

で, 3.527～3.833 mg の範囲であった。平均最頻用量は 3.567 mg で, 最頻用量は 4 mg/日（66.0%, 64/97 例），次いで 3 mg/日（25.8%，25/97 例）であった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-7.1，CT-7.3，CT-7.4 参照）。

表 2.7.6.5.4-20　治験薬の曝露状況（治療期：Phase C）

Duration of Exposure[a]	Brexpiprazole (1 to 4 mg) (N=97)	Placebo (N=105)	Total (N=202)
2 Weeks (1 - 14 Days)	97 (100.0)	104 (99.0)	201 (99.5)
4 Weeks (15 - 28 Days)	91 (93.8)	98 (93.3)	189 (93.6)
6 Weeks (29 - 42 Days)	84 (86.6)	88 (83.8)	172 (85.1)
8 Weeks (43 - 56 Days)	76 (78.4)	77 (73.3)	153 (75.7)
12 Weeks (57 - 84 Days)	72 (74.2)	69 (65.7)	141 (69.8)
16 Weeks (85 - 112 days)	62 (63.9)	56 (53.3)	118 (58.4)
20 Weeks (113 - 140 days)	55 (56.7)	48 (45.7)	103 (51.0)
24 Weeks (141 - 168 days)	50 (51.5)	40 (38.1)	90 (44.6)
28 Weeks (169 - 196 days)	45 (46.4)	31 (29.5)	76 (37.6)
32 Weeks (197 - 224 days)	37 (38.1)	26 (24.8)	63 (31.2)
36 Weeks (225 - 252 days)	34 (35.1)	24 (22.9)	58 (28.7)
40 Weeks (253 - 280 days)	24 (24.7)	20 (19.0)	44 (21.8)
44 Weeks (281 - 308 days)	22 (22.7)	15 (14.3)	37 (18.3)
48 Weeks (309 - 336 days)	19 (19.6)	11 (10.5)	30 (14.9)
52 Weeks (337 - 364 days)	16 (16.5)	9 (8.6)	25 (12.4)
>52 Weeks (≥ 365 days)	6 (6.2)	1 (1.0)	7 (3.5)
Any Exposure	97 (100.0)	104 (99.0)	201 (99.5)

[a]：投与期間は，投与終了日 － 投与開始日 ＋1 より算出した。

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 12.1-1＞

(b)　有害事象

i)　単盲検期（Phase B）

単盲検期で治験薬投与後に発現したすべての有害事象を表 2.7.6.5.4-27 に，治験薬投与後に発現した重症度別有害事象を表 2.7.6.5.4-29 に示した。

単盲検期での有害事象の発現割合は，57.5%（267/464 例）であった。発現割合が 5%以上であった有害事象は，不眠症（12.1%），アカシジア（9.1%），激越（6.5%），統合失調症（6.0%），体重増加（5.2%），頭痛（5.0%）であった。単盲検期に発現した有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。

ii)　治療期（Phase C）

治療期で治験薬投与後にいずれかの投与群で 2%以上に発現し，発現割合がブレクスピプラゾール群でプラセボ群より高かった有害事象を表 2.7.6.5.4-21 に，治験薬投与後に発現したすべての有害事象を表 2.7.6.5.4-28 に，治験薬投与後に発現した重症度別有害事象を表 2.7.6.5.4-30 に示した。

治療期での有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群で 43.3%（42/97 例），プラセボ群で 55.8%（58/104 例）であった。ブレクスピプラゾール群で 5%以上，かつプラセボ群より 2 倍以上高い割合で発現した有害事象はなかった。更に，ブレクスピプラゾール群で 5%以上かつ，プラセボ群より高い割合で発現した有害事象もなかった。ブレクスピプラゾール群で 2%以上かつ，プラセボ群より高い割合で発現した有害事象は，振戦，歯痛（いずれも 3.1%），食欲減退，筋痙縮，筋骨格痛，そう痒症であった（いずれも 2.1%）。治療期に発現した有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。重症度が高度な有害事象は，ブレクスピプラゾール群の 2 例（2.1%）及びプラセボ群の 3 例（2.9%）の計 5 例で発現した。高度な有害事象はブレクスピプラゾール群で食欲減退及び不眠症が各 1 例，各投与群で精神病性障害が各 1 例，プラセボ群で自殺念慮，高血圧が各 1 例であった。

表 2.7.6.5.4-21　治験薬投与後に 2%以上の割合でプラセボよりも多く発現した有害事象（治療期：Phase C）

		Phase C treatment	
		Brexpiprazole	Placebo
	Adverse event	(N=97)	(N=104)
System organ class	(MedDRA preferred term)	n (%)	n (%)
胃腸障害	歯痛	3 (3.1)	1 (1.0)
代謝および栄養障害	食欲減退	2 (2.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	2 (2.1)	0 (0.0)
	筋骨格痛	2 (2.1)	1 (1.0)
神経系障害	振戦	3 (3.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	2 (2.1)	0 (0.0)

MedDRA Version 17.0
＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 12.2.2.1-1＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

i)　単盲検期（Phase B）

単盲検期で治験薬投与後に発現したすべての副作用を表 2.7.6.5.4-31 に，治験薬投与後に発現した重症度別副作用を表 2.7.6.5.4-33 に示した。

単盲検期での副作用の発現割合は，33.2%（154/464 例）であった。発現割合が 5%以上であった副作用は，アカシジア（8.2%），不眠症（5.8%）であった。

ii)　治療期（Phase C）

治療期で治験薬投与後にいずれかの投与群で 2%以上に発現した副作用を表 2.7.6.5.4-22 に，治験薬投与後に発現したすべての副作用を表 2.7.6.5.4-32 に，治験薬投与後に発現した重症度別副作用を表 2.7.6.5.4-34 に示した。

治療期での副作用の発現割合は，ブレクスピプラゾール群で 14.4%（14/97 例），プラセボ群で 24.0%（25/104 例）であった。ブレクスピプラゾール群で 2%以上，かつプラセボ群より高い割合で発現した副作用は振戦（3.1%，3/97 例），不眠症（2.1%，2/97 例）であった。治

療期に発現した副作用の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.5.4-22　治験薬投与後にいずれかの投与群で 2%以上に発現した副作用（治療期：Phase C）

		Phase C treatment	
		Brexpiprazole	Placebo
	Adverse event	(N=97)	(N=104)
System organ class	(MedDRA preferred term)	n (%)	n (%)
神経系障害	浮動性めまい	0 (0.0)	3 (2.9)
	頭痛	2 (2.1)	4 (3.8)
	振戦	3 (3.1)	0 (0.0)
精神障害	不眠症	2 (2.1)	2 (1.9)

MedDRA Version 17.0
＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 12.2.2.2-1＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

(1) 切替え期（Phase A）

切替え期では死亡は報告されなかった。

(2) 単盲検期（Phase B）

1 例の死亡が報告された。死亡した 1 例は 31 歳の男性で，殺人の被害者になったことによる銃創により死亡した。本事象は，治験薬との関連性は Not related と判断された（資料番号 5.3.5.1-04，CT-9.1 参照）。

(3) 治療期（Phase C）

治療期では死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

(1) 切替え期（Phase A）

切替え期のブレクスピプラゾール 1～4 mg 群 404 例のうち，4 例に重篤な有害事象が発現し，最も発現例数が多かった事象は統合失調症 2 例であった。この 2 例はいずれも Not related と判断された（資料番号 5.3.5.1-04，CT-9.2 参照）。

(2) 単盲検期（Phase B）

単盲検期で発現した重篤な有害事象の発現割合は 7.3%（34/464 例）であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は，統合失調症（4.7%，22 例），精神病性障害，自殺念慮（それぞれ 0.6%，3 例）であった。ほとんどの重篤な有害事象は，治験薬との関連性は Not related と判断された（資料番号 5.3.5.1-04，CT-8.5.1.2，CT-8.5.2.2，CT-9.2 参照）。

(3) 治療期（Phase C）

治療期で治験薬投与後に発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.5.4-23 に示した。

治療期で発現した重篤な有害事象の発現割合は 7.0%（14/201 例）であった。投与群ごとの発現割合では，ブレクスピプラゾール群が 3.1%（3/97 例），プラセボ群が 10.6%（11/104 例）

であり，ブレクスピプラゾール群で低かった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は被験者の原疾患である統合失調症に関連していた。ほとんどの重篤な有害事象は，治験薬との関連性は Not related と判断された（資料番号 5.3.5.1-04，CT-9.2 参照）。

表 2.7.6.5.4-23　治験薬投与後に発現した重篤な有害事象（治療期：Phase C）

		Phase C treatment		
		Brexpiprazole	Placebo	Total
	Adverse event	(N=97)	(N=104)	(N=201)
System organ class	(MedDRA preferred term)	n (%)	n (%)	n (%)
TOTAL		3 (3.1)	11 (10.6)	14 (7.0)
心臓障害	不安定狭心症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	不整脈	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
臨床検査	肝酵素上昇	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
精神障害	精神病性障害	1 (1.0)	4 (3.8)	5 (2.5)
	統合失調症	1 (1.0)	5 (4.8)	6 (3.0)
	自殺念慮	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
血管障害	高血圧	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)

MedDRA Version 17.0
＜資料番号 5.3.5.1-04：CT-8.5.2.1 より作成＞

(e)　投与中止に至った有害事象

i)　切替え期（Phase A）

切替え期のブレクスピプラゾール 1～4 mg 群 404 例のうち，10 例に投与中止に至った事象が発現し，最も発現例数が多かった事象は統合失調症 3 例であった。この 3 例のうち 1 例が Possibly related と判断された（資料番号 5.3.5.1-04，CT-9.3 参照）。

ii)　単盲検期（Phase B）

単盲検期で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 8.8%（41/464 例）であった。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，統合失調症（5.2%，24 例），精神病性障害（0.9%，4 例），自殺念慮（0.6%，3 例），傾眠，肝酵素上昇（それぞれ 0.4%，2 例）であった。アカシジアは 0.2%（1 例）に発現した（資料番号 5.3.5.1-04，CT-8.6.2.2，CT-9.3 参照）。

iii)　治療期（Phase C）

治療期で治験薬投与後に発現した投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.5.4-24 に示した。

治療期で発現した投与中止に至った有害事象の発現割合はブレクスピプラゾール群で 5.2%（5/97 例），プラセボ群で 11.5%（12/104 例）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は被験者の原疾患である統合失調症に関連していた。

表 2.7.6.5.4-24　治験薬投与後に発現した投与中止に至った有害事象（治療期：Phase C）

System organ class	Adverse event (MedDRA preferred term)	Phase C treatment Brexpiprazole (N=97) n (%)	Placebo (N=104) n (%)	Total (N=201) n (%)
TOTAL		5 (5.2)	12 (11.5)	17 (8.5)
肝胆道系障害	非アルコール性脂肪性肝炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
精神障害	不眠症	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	精神病性障害	1 (1.0)	5 (4.8)	6 (3.0)
	統合失調症	2 (2.1)	6 (5.8)	8 (4.0)
	自殺念慮	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)

MedDRA Version 17.0
＜資料番号 5.3.5.1-04：CT-8.6.2.1 より作成＞

(f)　錐体外路系有害事象

i)　錐体外路系有害事象

(1) 単盲検期（Phase B）

単盲検期で発現割合が高かった治験薬投与後に発現した錐体外路系有害事象はアカシジア症状，次いでパーキンソン症状であった［それぞれ 9.1%（42/464 例），4.1%（19/464 例）］（資料番号 5.3.5.1-04，CT-8.2.4.2 参照）。遅発性ジスキネジアは認められなかった。

単盲検期の安全性解析対象集団でアカシジアの有害事象を発現した 44 例のうち，31 例は二重盲検下での投与開始から 4 週間で発現した。すべての事象の重症度は軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-8.2.5.2 参照）。

(2) 治療期（Phase C）

治験薬投与後に発現した錐体外路系有害事象を表 2.7.6.5.4-25 に示した。

錐体外路系有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群で 6.2%（6/97 例），プラセボ群で 4.8%（5/104 例）と類似していた。いずれかの群で 2 例に発現した事象はわずかで，いずれかの群で 3 例以上に発現した事象は振戦のみ（ブレクスピプラゾール群のみで 3 例）であった。遅発性ジスキネジアはプラセボ群の 1 例で認められたが，ブレクスピプラゾール群では認められなかった。

アカシジアは各投与群で 1 例（1.0%）認められ，その重症度はブレクスピプラゾール群の 1 例で軽度，プラセボ群の 1 例で中等度であった。

表 2.7.6.5.4-25　治験薬投与後に発現した錐体外路系有害事象（治療期：Phase C）

EPS class	Adverse event (MedDRA preferred term)	Phase C treatment Brexpiprazole (N=97) n (%)	Placebo (N=104) n (%)	Total (N=201) n (%)
TOTAL		6 (6.2)	5 (4.8)	11 (5.5)
AKATHISIA EVENTS	TOTAL EPS CLASS[a]	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
	アカシジア	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
DYSKINETIC EVENTS	TOTAL EPS CLASS[a]	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
	舞踏病アテトーゼ	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	ジスキネジア	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	遅発性ジスキネジア	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
DYSTONIC EVENTS	TOTAL EPS CLASS[a]	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)
	ジストニア	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	筋痙縮	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.0)
PARKINSONIAN EVENTS	TOTAL EPS CLASS[a]	3 (3.1)	2 (1.9)	5 (2.5)
	錐体外路障害	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
	振戦	3 (3.1)	0 (0.0)	3 (1.5)

MedDRA Version 17.0
[a]：各 EPS class 内の複数の有害事象を発現した被験者は，各 EPS class の合計例数では 1 例として集計した。
＜資料番号 5.3.5.1-04：CT-8.2.4.1 より作成＞

ii)　SAS，AIMS，BARS

(1) 単盲検期（Phase B）

SAS，AIMS，BARS のベースラインからの変化量はそれぞれ，0.08，−0.02，0.02 とわずかであった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-14.6，CT-14.7，CT-14.8 参照）。

(2) 治療期（Phase C）

臨床的に意味のある SAS，AIMS，BARS の変化はなかった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-6.1，CT-6.2，CT-6.3 参照）。

(g)　自殺リスク評価

i)　単盲検期（Phase B）

単盲検期では有害事象として，自殺念慮が 1.7%（8/464 例）に発現した。

1 例に自殺企図の有害事象が発現し，重篤な有害事象と判断されたが，治験薬の投与中止には至らなかった。

有害事象として報告された自殺念慮のうち，3 例（0.6%）が重篤な有害事象，3 例（0.6%）が治験薬の投与中止に至った有害事象と判断された。

ii)　治療期（Phase C）

治療期では，有害事象として自殺念慮がプラセボ群の 2 例（1.9%）に発現したが，ブレクスピプラゾール群では認められなかった。

プラセボ群で報告された自殺念慮のうち，1 例（1.0%）は重篤な有害事象と判断され，治験

薬の投与中止に至った。

自殺企図の有害事象は治療期では認められなかった。

(h) 臨床検査

i) 単盲検期（Phase B）

臨床的に意味のある臨床検査値の変化は認められなかった。

ii) 治療期（Phase C）

臨床的に意味のある臨床検査値の変化は認められなかった。

(i) バイタルサイン，体重，BMI，ウエスト周囲径

i) 単盲検期（Phase B）

臨床的に意味のあるバイタルサインの変化は認められなかった。

単盲検期に，臨床的に重要な体重の変化（7%以上の増加）を認めた被験者は 11.3%（52/462 例）であった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-11.5.2 参照）。

ii) 治療期（Phase C）

臨床的に意味のあるバイタルサインの変化は認められなかった。

治療期に，臨床的に重要な体重の変化（7%以上の増加）を認めた被験者は，ブレクスピプラゾール群で 5.2%（5/96 例），プラセボ群で 1.0%（1/104 例）であった。（資料番号 5.3.5.1-04，CT-11.5.1 参照）

(j) 心電図検査

i) 単盲検期（Phase B）

臨床的に意味のある心電図の変化は認められなかった。

ii) 治療期（Phase C）

心電図パラメータのベースラインから Week 52 及び最終評価時点までの変化量を表 2.7.6.5.4-26 に示した。

臨床的に意味のある心電図の変化は認められなかった。

表 2.7.6.5.4-26　心電図パラメータのベースラインから Week 52 又は最終評価時点までの変化量（治療期：Phase C）

Parameter (Units)	Visit	Brexpiprazole (1 to 4 mg) N/mean (SD)	Placebo N/mean (SD)
Ventricular Rate (bpm)	Baseline	97/68.8 (10.9)	103/72.4 (14.3)
	Week 52	14/4.6 (10.6)	9/4.8 (10.0)
	Last Visit	95/2.6 (12.2)	100/2.1 (13.8)
PR Interval (msec)	Baseline	97/157.9 (22.2)	103/158.5 (18.3)
	Week 52	14/0.8 (8.7)	9/4.8 (19.5)
	Last Visit	95/-1.1 (11.0)	100/-1.4 (13.9)
QRS Interval (msec)	Baseline	97/92.3 (6.4)	103/93.5 (10.0)
	Week 52	14/1.1 (5.7)	9/2.6 (6.2)
	Last Visit	95/0.1 (6.2)	100/0.0 (7.7)
QTcB (msec)	Baseline	97/413.4 (22.5)	103/416.2 (25.7)
	Week 52	14/9.1 (17.3)	9/9.2 (22.5)
	Last Visit	95/4.9 (21.7)	100/2.5 (21.7)
QTcF (msec)	Baseline	97/404.7 (19.7)	103/404.4 (19.3)
	Week 52	14/4.4 (14.5)	9/4.4 (15.4)
	Last Visit	95/2.7 (17.1)	100/0.2 (15.8)
QTcN (msec)	Baseline	97/406.5 (19.9)	103/406.9 (20.1)
	Week 52	14/5.3 (14.7)	9/5.6 (16.9)
	Last Visit	95/3.1 (17.7)	100/0.8 (16.4)
RR Interval (msec)	Baseline	97/893.9 (144.2)	103/861.2 (168.5)
	Week 52	14/-57.4 (124.6)	9/-62.4 (126.2)
	Last Visit	95/-23.0 (144.3)	100/-33.5 (154.5)

＜資料番号 5.3.5.1-04，Table 12.5.3.1-1＞

(7) 結論

- ブレクスピプラゾールの 1～4 mg/日投与はプラセボと比較して，統合失調症の精神症状の再発・悪化に対する予防効果を示すことが，主要評価項目及び key secondary 及びその他の副次的評価項目の結果から明らかとなった。
  - 主要評価項目である無作為割付けから精神症状の再発・悪化までの時間は，プラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で有意に延長した。プラセボ群の被験者は，ブレクスピプラゾール群の被験者よりも 3.42 倍の再発・悪化のリスクを有していた。
  - key secondary である再発・悪化の基準に該当した被験者の割合は，プラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で有意に低かった。
  - 臨床的症状（PANSS，CGI-S，CGI-I，安定化基準に該当した被験者の割合，寛解の基準に該当した被験者の割合）や被験者の心理社会的機能（GAF，PSP）及び，認知機能（CogState）を評価する複数のその他評価項目の結果は，ブレクスピプラゾールの有効性を支持するものであった。
- 統合失調症患者に対するブレクスピプラゾールの 1～4 mg/日投与の忍容性は良好であった。治療期に死亡は認められず，ほとんどの重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は原疾患である統合失調症と関連していた。治療期でブレクスピプラゾール群にて 5%以上，かつプラセボ群よりも発現割合の高い有害事象はなかった。
- 臨床的に意味のあるバイタルサイン，心電図，体重，SAS，AIMS，BARS，プロラクチン

値及び臨床検査値の変化は認められなかった。

2.7.6.5.4.4　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.5.4-27　　治験薬投与後に発現した有害事象（単盲検期：Phase B）

System organ class	Adverse event (MedDRA preferred term)	Brexpiprazole 1-4 mg (N=464) n (%)
TOTAL		267 (57.5)
血液およびリンパ系障害	貧血	2 (0.4)
	白血球増加症	1 (0.2)
	好中球増加症	1 (0.2)
	血小板増加症	1 (0.2)
心臓障害	第一度房室ブロック	1 (0.2)
	動悸	1 (0.2)
内分泌障害	甲状腺腫	1 (0.2)
	甲状腺機能低下症	1 (0.2)
眼障害	結膜充血	1 (0.2)
	眼そう痒症	1 (0.2)
	霧視	3 (0.6)
胃腸障害	腹部不快感	4 (0.9)
	腹部膨満	1 (0.2)
	腹痛	1 (0.2)
	下腹部痛	1 (0.2)
	上腹部痛	1 (0.2)
	便秘	3 (0.6)
	齲歯	2 (0.4)
	下痢	9 (1.9)
	口内乾燥	5 (1.1)
	消化不良	7 (1.5)
	排便回数増加	1 (0.2)
	胃炎	1 (0.2)
	胃食道逆流性疾患	3 (0.6)
	痔核	1 (0.2)
	口唇水疱	1 (0.2)
	口唇腫脹	1 (0.2)
	弛緩歯	1 (0.2)
	悪心	12 (2.6)
	舌突出	1 (0.2)
	流涎過多	2 (0.4)
	歯痛	7 (1.5)
	嘔吐	11 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	2 (0.4)
	疲労	3 (0.6)
	インフルエンザ様疾患	2 (0.4)
	倦怠感	1 (0.2)
	末梢性浮腫	1 (0.2)
	疼痛	2 (0.4)
	発熱	1 (0.2)
	不活発	1 (0.2)
免疫系障害	食物アレルギー	1 (0.2)

表 2.7.6.5.4-27　治験薬投与後に発現した有害事象（単盲検期：Phase B）（続き）

System organ class	Adverse event (MedDRA preferred term)	Brexpiprazole 1-4 mg (N=464) n (%)
感染症および寄生虫症	四肢膿瘍	1 (0.2)
	気管支炎	3 (0.6)
	結膜炎	1 (0.2)
	耳感染	2 (0.4)
	せつ	3 (0.6)
	胃腸炎	1 (0.2)
	ウイルス性胃腸炎	1 (0.2)
	肛径部膿瘍	1 (0.2)
	インフルエンザ	6 (1.3)
	鼻咽頭炎	16 (3.4)
	咽頭炎	2 (0.4)
	肺炎	1 (0.2)
	気道感染	2 (0.4)
	ウイルス性気道感染	1 (0.2)
	鼻炎	4 (0.9)
	卵管炎	1 (0.2)
	性行為感染症	1 (0.2)
	副鼻腔炎	2 (0.4)
	軟部組織感染	1 (0.2)
	皮下組織膿瘍	1 (0.2)
	足部白癬	1 (0.2)
	歯膿瘍	2 (0.4)
	上気道感染	10 (2.2)
	尿路感染	3 (0.6)
	腟感染	1 (0.2)
	ウイルス感染	2 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	第2度熱傷	1 (0.2)
	挫傷	1 (0.2)
	擦過傷	3 (0.6)
	銃創	1 (0.2)
	頭部損傷	1 (0.2)
	裂傷	2 (0.4)
	靱帯捻挫	3 (0.6)
	四肢損傷	1 (0.2)
	多発性外傷	1 (0.2)
	肉離れ	1 (0.2)
	外傷後頚部症候群	1 (0.2)
	橈骨骨折	1 (0.2)
	交通事故	1 (0.2)
	軟部組織損傷	1 (0.2)
	創傷	1 (0.2)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)
	血中ビリルビン増加	1 (0.2)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (1.3)
	血圧上昇	5 (1.1)
	血中トリグリセリド増加	1 (0.2)
	血中尿素増加	1 (0.2)
	心電図QT延長	2 (0.4)
	心拍数増加	2 (0.4)
	肝酵素上昇	4 (0.9)
	リンパ球百分率増加	1 (0.2)

表 2.7.6.5.4-27　治験薬投与後に発現した有害事象（単盲検期：Phase B）（続き）

System organ class	Adverse event (MedDRA preferred term)	Brexpiprazole 1-4 mg (N=464) n (%)
臨床検査	好中球数減少	2 (0.4)
	好中球百分率減少	1 (0.2)
	体重減少	4 (0.9)
	体重増加	24 (5.2)
代謝および栄養障害	食欲減退	2 (0.4)
	糖尿病	1 (0.2)
	高血糖	1 (0.2)
	高尿酸血症	1 (0.2)
	低血糖症	1 (0.2)
	低カリウム血症	1 (0.2)
	食欲亢進	7 (1.5)
	2型糖尿病	4 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	6 (1.3)
	関節炎	1 (0.2)
	背部痛	7 (1.5)
	関節硬直	1 (0.2)
	筋肉疲労	1 (0.2)
	筋固縮	3 (0.6)
	筋痙縮	5 (1.1)
	筋緊張	1 (0.2)
	筋骨格系胸痛	2 (0.4)
	筋骨格硬直	2 (0.4)
	頚部痛	4 (0.9)
	変形性関節症	1 (0.2)
	四肢痛	2 (0.4)
	開口障害	2 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	子宮平滑筋腫	1 (0.2)
神経系障害	アカシジア	42 (9.1)
	痙攣	1 (0.2)
	浮動性めまい	10 (2.2)
	よだれ	1 (0.2)
	構語障害	1 (0.2)
	味覚異常	1 (0.2)
	ジスキネジア	4 (0.9)
	ジストニア	1 (0.2)
	錐体外路障害	7 (1.5)
	頭痛	23 (5.0)
	筋緊張亢進	2 (0.4)
	感覚鈍麻	1 (0.2)
	運動低下	1 (0.2)
	嗜眠	1 (0.2)
	片頭痛	1 (0.2)
	パーキンソニズム	3 (0.6)
	鎮静	13 (2.8)
	傾眠	13 (2.8)
	振戦	6 (1.3)
精神障害	激越	30 (6.5)
	不安	10 (2.2)
	抑うつ気分	1 (0.2)

表 2.7.6.5.4-27　治験薬投与後に発現した有害事象（単盲検期：Phase B）（続き）

System organ class	Adverse event (MedDRA preferred term)	Brexpiprazole 1-4 mg (N=464) n (%)
精神障害	うつ病	1 (0.2)
	不快気分	1 (0.2)
	不眠症	56 (12.1)
	易刺激性	1 (0.2)
	リビドー減退	2 (0.4)
	リビドー亢進	1 (0.2)
	大うつ病	1 (0.2)
	中期不眠症	1 (0.2)
	無言症	1 (0.2)
	妄想症	1 (0.2)
	精神運動制止遅滞	1 (0.2)
	精神病性障害	5 (1.1)
	落ち着きのなさ	3 (0.6)
	統合失調症	28 (6.0)
	統合失調症、妄想型	1 (0.2)
	自殺念慮	8 (1.7)
	自殺企図	1 (0.2)
	脱線思考	1 (0.2)
	思考異常	1 (0.2)
腎および尿路障害	尿路結石	1 (0.2)
	排尿困難	1 (0.2)
	腎結石症	1 (0.2)
	頻尿	1 (0.2)
	尿失禁	2 (0.4)
生殖系および乳房障害	無月経	2 (0.4)
	良性前立腺肥大症	1 (0.2)
	射精不能	1 (0.2)
	勃起不全	1 (0.2)
	月経過多	1 (0.2)
	不正子宮出血	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	1 (0.2)
	咳嗽	5 (1.1)
	呼吸困難	1 (0.2)
	鼻閉	3 (0.6)
	口腔咽頭痛	4 (0.9)
	鼻漏	1 (0.2)
	睡眠時無呼吸症候群	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	2 (0.4)
	皮膚乾燥	1 (0.2)
	湿疹	1 (0.2)
	内方発育毛	1 (0.2)
	そう痒症	2 (0.4)
	全身性そう痒症	2 (0.4)
	発疹	2 (0.4)
	紅斑性皮疹	1 (0.2)
	全身性皮疹	1 (0.2)
	皮膚病変	1 (0.2)
血管障害	高血圧	4 (0.9)

MedDRA Version 17.0

＜資料番号 5.3.5.1-04：CT-8.2.2.2 より作成＞

表 2.7.6.5.4-28　治験薬投与後に発現した有害事象（治療期：Phase C）

		Phase C treatment		
		Brexpiprazole	Placebo	Total
	Adverse event	(N=97)	(N=104)	(N=201)
System organ class	(MedDRA preferred term)	n (%)	n (%)	n (%)
TOTAL		42 (43.3)	58 (55.8)	100 (49.8)
血液およびリンパ系障害	鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
心臓障害	不安定狭心症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	不整脈	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	徐脈	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	心室内伝導障害	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	動悸	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	洞性徐脈	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	洞性頻脈	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	上室性期外収縮	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
胃腸障害	腹部不快感	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	上腹部痛	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.0)
	便秘	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.0)
	齲歯	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	歯不快感	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	下痢	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (1.5)
	心窩部不快感	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	胃炎	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
	口唇水疱	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	悪心	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
	直腸ポリープ	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	歯痛	3 (3.1)	1 (1.0)	4 (2.0)
	嘔吐	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	疲労	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
	非心臓性胸痛	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
	疼痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
肝胆道系障害	非アルコール性脂肪性肝炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
免疫系障害	薬物過敏症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	気管支炎	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.0)
	チクングニヤウイルス感染	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	せつ	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	胃腸炎	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
	ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	インフルエンザ	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.0)
	鼻咽頭炎	3 (3.1)	7 (6.7)	10 (5.0)
	外耳炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	細菌性咽頭炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	鼻炎	3 (3.1)	4 (3.8)	7 (3.5)
	皮下組織膿瘍	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	上気道感染	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)
	尿路感染	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.0)
	ウイルス感染	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	節足動物咬傷	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	上顆炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	顔面損傷	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	足骨折	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	熱射病	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	靱帯捻挫	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	四肢損傷	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	筋損傷	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	肋骨骨折	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.5.4-28　治験薬投与後に発現した有害事象（治療期：Phase C）（続き）

		Phase C treatment		
		Brexpiprazole	Placebo	Total
	Adverse event	(N=97)	(N=104)	(N=201)
System organ class	(MedDRA preferred term)	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血圧上昇	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	肝酵素上昇	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	体重減少	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.0)
	体重増加	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	食欲減退	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.0)
	高コレステロール血症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	高血糖	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	背部痛	2 (2.1)	4 (3.8)	6 (3.0)
	筋肉疲労	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	筋痙縮	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.0)
	筋骨格痛	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)
	変形性関節症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	重感	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害	アカシジア	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
	舞踏病アテトーゼ	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	浮動性めまい	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (1.5)
	ジスキネジア	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	ジストニア	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	錐体外路障害	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
	頭痛	6 (6.2)	10 (9.6)	16 (8.0)
	失神	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	遅発性ジスキネジア	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	緊張性頭痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	振戦	3 (3.1)	0 (0.0)	3 (1.5)
精神障害	激越	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
	無感情	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	抑うつ気分	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	不眠症	5 (5.2)	8 (7.7)	13 (6.5)
	リビドー減退	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	パニック発作	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	精神病性障害	1 (1.0)	6 (5.8)	7 (3.5)
	落ち着きのなさ	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	統合失調症	3 (3.1)	7 (6.7)	10 (5.0)
	自殺念慮	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.0)
腎および尿路障害	血尿	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	無月経	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	射精遅延	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	腟出血	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	咳嗽	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.0)
	呼吸困難	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	鼻閉	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	副鼻腔うっ血	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.5.4-28　治験薬投与後に発現した有害事象（治療期：Phase C）（続き）

		Phase C treatment		
		Brexpiprazole	Placebo	Total
	Adverse event	(N=97)	(N=104)	(N=201)
System organ class	(MedDRA preferred term)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	湿疹	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	汗疹	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	そう痒症	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.0)
	発疹	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
	皮膚刺激	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
血管障害	高血圧	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)

MedDRA Version 17.0

＜資料番号 5.3.5.1-04：CT-8.2.2.1 より作成＞

(2) 重症度別有害事象

表 2.7.6.5.4-29　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（単盲検期：Phase B）

		Brexpiprazole 1-4 mg (N=464)			
	Adverse event	Mild	Moderate	Severe	Total
System organ class	(MedDRA preferred term)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血液およびリンパ系障害	貧血	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	白血球増加症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	好中球増加症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	血小板増加症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心臓障害	第一度房室ブロック	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	動悸	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
内分泌障害	甲状腺腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	甲状腺機能低下症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼障害	結膜充血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	眼そう痒症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	霧視	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)
胃腸障害	腹部不快感	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
	腹部膨満	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	腹痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	下腹部痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	上腹部痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	便秘	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
	齲歯	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
	下痢	6 (1.3)	3 (0.6)	0 (0.0)	9 (1.9)
	口内乾燥	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.1)
	消化不良	4 (0.9)	3 (0.6)	0 (0.0)	7 (1.5)
	排便回数増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	胃炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	胃食道逆流性疾患	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)
	痔核	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	口唇水疱	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	口唇腫脹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	弛緩歯	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	悪心	9 (1.9)	3 (0.6)	0 (0.0)	12 (2.6)
	舌突出	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	流涎過多	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	歯痛	4 (0.9)	3 (0.6)	0 (0.0)	7 (1.5)
	嘔吐	7 (1.5)	4 (0.9)	0 (0.0)	11 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	疲労	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
	インフルエンザ様疾患	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	倦怠感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	疼痛	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	発熱	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	不活発	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
免疫系障害	食物アレルギー	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	四肢膿瘍	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	気管支炎	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)
	結膜炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	耳感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	せつ	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.6)
	胃腸炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	ウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.4-29　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（単盲検期：Phase B）（続き）

		Brexpiprazole 1-4 mg (N=464)			
	Adverse event	Mild	Moderate	Severe	Total
System organ class	(MedDRA preferred term)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症	単径部膿瘍	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	インフルエンザ	4 (0.9)	2 (0.4)	0 (0.0)	6 (1.3)
	鼻咽頭炎	12 (2.6)	4 (0.9)	0 (0.0)	16 (3.4)
	咽頭炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	肺炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	気道感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	ウイルス性気道感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	鼻炎	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)
	卵管炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	性行為感染症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	副鼻腔炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	軟部組織感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	皮下組織膿瘍	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	足部白癬	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	歯膿瘍	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	上気道感染	6 (1.3)	4 (0.9)	0 (0.0)	10 (2.2)
	尿路感染	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)
	腟感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	ウイルス感染	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	第2度熱傷	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	挫傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	擦過傷	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)
	銃創	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	頭部損傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	裂傷	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	靭帯捻挫	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)
	四肢損傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	多発性外傷	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	肉離れ	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	外傷後頚部症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	橈骨骨折	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	交通事故	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	軟部組織損傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	創傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	血中ビリルビン増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (0.9)	2 (0.4)	0 (0.0)	6 (1.3)
	血圧上昇	2 (0.4)	3 (0.6)	0 (0.0)	5 (1.1)
	血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	血中尿素増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	心電図QT延長	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	心拍数増加	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	肝酵素上昇	0 (0.0)	4 (0.9)	0 (0.0)	4 (0.9)
	リンパ球百分率増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	好中球数減少	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	好中球百分率減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	体重減少	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.9)
	体重増加	13 (2.8)	11 (2.4)	0 (0.0)	24 (5.2)

表 2.7.6.5.4-29　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（単盲検期：Phase B）（続き）

		Brexpiprazole 1-4 mg (N=464)			
	Adverse event	Mild	Moderate	Severe	Total
System organ class	(MedDRA preferred term)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
代謝および栄養障害	食欲減退	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	糖尿病	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	高血糖	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	高尿酸血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	低血糖症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	低カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	食欲亢進	4 (0.9)	3 (0.6)	0 (0.0)	7 (1.5)
	2型糖尿病	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	3 (0.6)	3 (0.6)	0 (0.0)	6 (1.3)
	関節炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	背部痛	5 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	7 (1.5)
	関節硬直	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	筋肉疲労	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	筋固縮	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
	筋痙縮	4 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (1.1)
	筋緊張	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	筋骨格系胸痛	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	筋骨格硬直	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	頚部痛	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
	変形性関節症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	四肢痛	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	開口障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	子宮平滑筋腫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経系障害	アカシジア	20 (4.3)	22 (4.7)	0 (0.0)	42 (9.1)
	痙攣	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	浮動性めまい	8 (1.7)	2 (0.4)	0 (0.0)	10 (2.2)
	よだれ	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	構語障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	味覚異常	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	ジスキネジア	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.9)
	ジストニア	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	錐体外路障害	4 (0.9)	3 (0.6)	0 (0.0)	7 (1.5)
	頭痛	17 (3.7)	6 (1.3)	0 (0.0)	23 (5.0)
	筋緊張亢進	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	感覚鈍麻	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	運動低下	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	嗜眠	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	片頭痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	パーキンソニズム	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
	鎮静	11 (2.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	13 (2.8)
	傾眠	8 (1.7)	5 (1.1)	0 (0.0)	13 (2.8)
	振戦	4 (0.9)	2 (0.4)	0 (0.0)	6 (1.3)
精神障害	激越	15 (3.2)	12 (2.6)	3 (0.6)	30 (6.5)
	不安	3 (0.6)	7 (1.5)	0 (0.0)	10 (2.2)
	抑うつ気分	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	うつ病	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	不快気分	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	不眠症	34 (7.3)	19 (4.1)	3 (0.6)	56 (12.1)
	易刺激性	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.4-29　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（単盲検期：Phase B）（続き）

		Brexpiprazole 1-4 mg (N=464)			
	Adverse event	Mild	Moderate	Severe	Total
System organ class	(MedDRA preferred term)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害	リビドー減退	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	リビドー亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	大うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	中期不眠症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	無言症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	妄想症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	精神運動制止遅滞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	精神病性障害	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.4)	5 (1.1)
	落ち着きのなさ	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)
	統合失調症	6 (1.3)	17 (3.7)	5 (1.1)	28 (6.0)
	統合失調症、妄想型	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	自殺念慮	4 (0.9)	2 (0.4)	2 (0.4)	8 (1.7)
	自殺企図	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	脱線思考	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	思考異常	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎および尿路障害	尿路結石	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	排尿困難	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	腎結石症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	頻尿	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	尿失禁	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)
生殖系および乳房障害	無月経	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	良性前立腺肥大症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	射精不能	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	勃起不全	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	月経過多	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	不正子宮出血	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	咳嗽	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.1)
	呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	鼻閉	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)
	口腔咽頭痛	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
	鼻漏	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	睡眠時無呼吸症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	皮膚乾燥	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	湿疹	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	内方発育毛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	そう痒症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	全身性そう痒症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	発疹	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	紅斑性皮疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	全身性皮疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	皮膚病変	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血管障害	高血圧	1 (0.2)	3 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.9)

MedDRA Version 17.0

＜資料番号 5.3.5.1-04：CT-8.2.3.2 より作成＞

表 2.7.6.5.4-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（治療期：Phase C）

		Phase C treatment											
		Brexpiprazole (N=97)				Placebo (N=104)				Total (N=201)			
	Adverse event	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
System organ class	(MedDRA preferred term)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血液およびリンパ系障害	鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
心臓障害	不安定狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	心室内伝導障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	洞性頻脈	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	上室性期外収縮	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害	腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)
	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)
	齲歯	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	歯不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	3 (2.9)	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	3 (1.5)
	心窩部不快感	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	胃炎	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	口唇水疱	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	悪心	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)
	直腸ポリープ	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	歯痛	1 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	3 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.5)	0 (0.0)	4 (2.0)
	嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	疲労	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)
	非心臓性胸痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.5.4-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（治療期：Phase C）（続き）

		Phase C treatment											
		Brexpiprazole (N=97)				Placebo (N=104)				Total (N=201)			
	Adverse event	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
System organ class	(MedDRA preferred term)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
肝胆道系障害	非アルコール性脂肪性肝炎	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
免疫系障害	薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)
	チクングニヤウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	せつ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	胃腸炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)
	ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)
	鼻咽頭炎	1 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	3 (3.1)	4 (3.8)	3 (2.9)	0 (0.0)	7 (6.7)	5 (2.5)	5 (2.5)	0 (0.0)	10 (5.0)
	外耳炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	細菌性咽頭炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	鼻炎	3 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.1)	4 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.8)	7 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.5)
	皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	上気道感染	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	3 (2.9)	2 (1.0)	3 (1.5)	0 (0.0)	5 (2.5)
	尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	ウイルス感染	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	上顎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	顔面損傷	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	熱射病	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	靭帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	四肢損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	筋損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	肋骨骨折	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.5.4-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（治療期：Phase C）（続き）

		Phase C treatment											
		Brexpiprazole (N=97)				Placebo (N=104)				Total (N=201)			
	Adverse event	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
System organ class	(MedDRA preferred term)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	血圧上昇	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	肝酵素上昇	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	体重増加	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	食欲減退	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
	高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	背部痛	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	4 (3.8)	3 (1.5)	3 (1.5)	0 (0.0)	6 (3.0)
	筋肉疲労	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	筋痙縮	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	筋骨格痛	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)
	変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	重感	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害	アカシジア	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)
	舞踏病アテトーゼ	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.5)
	ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	ジストニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	錐体外路障害	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.5)
	頭痛	5 (5.2)	1 (1.0)	0 (0.0)	6 (6.2)	9 (8.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	10 (9.6)	14 (7.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	16 (8.0)
	失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	遅発性ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	緊張性頭痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	振戦	2 (2.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.5)

表 2.7.6.5.4-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（治療期：Phase C）（続き）

		Phase C treatment											
		Brexpiprazole (N=97)				Placebo (N=104)				Total (N=201)			
	Adverse event	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
System organ class	(MedDRA preferred term)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害	激越	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.9)	1 (0.5)	3 (1.5)	0 (0.0)	4 (2.0)
	無感情	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	抑うつ気分	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	不眠症	2 (2.1)	2 (2.1)	1 (1.0)	5 (5.2)	3 (2.9)	5 (4.8)	0 (0.0)	8 (7.7)	5 (2.5)	7 (3.5)	1 (0.5)	13 (6.5)
	リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	パニック発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	精神病性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (2.9)	1 (1.0)	6 (5.8)	2 (1.0)	3 (1.5)	2 (1.0)	7 (3.5)
	落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	統合失調症	0 (0.0)	3 (3.1)	0 (0.0)	3 (3.1)	0 (0.0)	7 (6.7)	0 (0.0)	7 (6.7)	0 (0.0)	10 (5.0)	0 (0.0)	10 (5.0)
	自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
腎および尿路障害	血尿	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	無月経	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	射精遅延	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	腟出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	鼻閉	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	副鼻腔うっ血	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	湿疹	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	汗疹	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	そう痒症	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	発疹	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	皮膚刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血管障害	高血圧	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (2.9)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	4 (2.0)

MedDRA Version 17.0

＜資料番号 5.3.5.1-04：CT-8.2.3.1 より作成＞

(3) 副作用

表 2.7.6.5.4-31　治験薬投与後に発現した副作用（単盲検期：Phase B）

System organ class	Adverse event (MedDRA preferred term)	Brexpiprazole 1-4 mg (N=464) n (%)
TOTAL		154 (33.2)
血液およびリンパ系障害	貧血	1 (0.2)
眼障害	結膜充血	1 (0.2)
	眼そう痒症	1 (0.2)
	霧視	2 (0.4)
胃腸障害	腹部不快感	1 (0.2)
	腹部膨満	1 (0.2)
	便秘	1 (0.2)
	下痢	2 (0.4)
	口内乾燥	4 (0.9)
	消化不良	2 (0.4)
	排便回数増加	1 (0.2)
	胃食道逆流性疾患	1 (0.2)
	悪心	8 (1.7)
	舌突出	1 (0.2)
	流涎過多	2 (0.4)
	嘔吐	6 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	2 (0.4)
	疲労	2 (0.4)
	不活発	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	咽頭炎	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	裂傷	1 (0.2)
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.4)
	血圧上昇	2 (0.4)
	心電図QT延長	2 (0.4)
	心拍数増加	2 (0.4)
	肝酵素上昇	2 (0.4)
	体重減少	2 (0.4)
	体重増加	22 (4.7)
代謝および栄養障害	食欲減退	2 (0.4)
	糖尿病	1 (0.2)
	食欲亢進	7 (1.5)
	2型糖尿病	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	関節硬直	1 (0.2)
	筋固縮	2 (0.4)
	筋痙縮	1 (0.2)
	筋骨格硬直	1 (0.2)
	開口障害	2 (0.4)
神経系障害	アカシジア	38 (8.2)
	痙攣	1 (0.2)
	浮動性めまい	9 (1.9)
	よだれ	1 (0.2)
	構語障害	1 (0.2)
	味覚異常	1 (0.2)
	ジスキネジア	4 (0.9)
	ジストニア	1 (0.2)
	錐体外路障害	7 (1.5)
	頭痛	10 (2.2)
	筋緊張亢進	2 (0.4)

表 2.7.6.5.4-31　治験薬投与後に発現した副作用（単盲検期：Phase B）（続き）

System organ class	Adverse event (MedDRA preferred term)	Brexpiprazole 1-4 mg (N=464) n (%)
神経系障害	感覚鈍麻	1 (0.2)
	運動低下	1 (0.2)
	嗜眠	1 (0.2)
	片頭痛	1 (0.2)
	パーキンソニズム	3 (0.6)
	鎮静	11 (2.4)
	傾眠	12 (2.6)
	振戦	5 (1.1)
精神障害	激越	10 (2.2)
	不安	4 (0.9)
	抑うつ気分	1 (0.2)
	不眠症	27 (5.8)
	易刺激性	1 (0.2)
	リビドー減退	2 (0.4)
	リビドー亢進	1 (0.2)
	無言症	1 (0.2)
	精神運動制止遅滞	1 (0.2)
	落ち着きのなさ	3 (0.6)
	統合失調症	4 (0.9)
	思考異常	1 (0.2)
腎および尿路障害	排尿困難	1 (0.2)
	尿失禁	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	無月経	2 (0.4)
	射精不能	1 (0.2)
	勃起不全	1 (0.2)
	月経過多	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	湿疹	1 (0.2)
	そう痒症	1 (0.2)
	全身性そう痒症	1 (0.2)
	発疹	1 (0.2)
血管障害	高血圧	1 (0.2)

MedDRA Version 17.0

＜資料番号 5.3.5.1-04：CT-8.3.2.2 より作成＞

表 2.7.6.5.4-32　治験薬投与後に発現した副作用（治療期：Phase C）

System organ class	Adverse event (MedDRA preferred term)	Phase C treatment Brexpiprazole (N=97) n (%)	Placebo (N=104) n (%)	Total (N=201) n (%)
TOTAL		14 (14.4)	25 (24.0)	39 (19.4)
心臓障害	心室内伝導障害	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	動悸	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
胃腸障害	上腹部痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	便秘	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	悪心	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
臨床検査	血圧上昇	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
	体重減少	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	食欲減退	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	重感	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害	アカシジア	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
	舞踏病アテトーゼ	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	浮動性めまい	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (1.5)
	ジスキネジア	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	ジストニア	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	錐体外路障害	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.0)
	頭痛	2 (2.1)	4 (3.8)	6 (3.0)
	失神	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	緊張性頭痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	振戦	3 (3.1)	0 (0.0)	3 (1.5)
精神障害	激越	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	抑うつ気分	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	不眠症	2 (2.1)	2 (1.9)	4 (2.0)
	リビドー減退	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	精神病性障害	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
	落ち着きのなさ	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	統合失調症	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
生殖系および乳房障害	無月経	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	射精遅延	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
血管障害	高血圧	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)

MedDRA Version 17.0

＜資料番号 5.3.5.1-04：CT-8.3.2.1 より作成＞

(4) 重症度別副作用

表 2.7.6.5.4-33　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（単盲検期：Phase B）

		Brexpiprazole 1-4 mg (N=464)			
	Adverse event	Mild	Moderate	Severe	Total
System organ class	(MedDRA preferred term)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血液およびリンパ系障害	貧血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼障害	結膜充血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	眼そう痒症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	霧視	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
胃腸障害	腹部不快感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	腹部膨満	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	便秘	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	下痢	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	口内乾燥	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
	消化不良	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	排便回数増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	悪心	7 (1.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	8 (1.7)
	舌突出	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	流涎過多	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	嘔吐	3 (0.6)	3 (0.6)	0 (0.0)	6 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	疲労	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	不活発	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	咽頭炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	裂傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	血圧上昇	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	心電図QT延長	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	心拍数増加	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	肝酵素上昇	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)
	体重減少	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	体重増加	11 (2.4)	11 (2.4)	0 (0.0)	22 (4.7)
代謝および栄養障害	食欲減退	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	糖尿病	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	食欲亢進	4 (0.9)	3 (0.6)	0 (0.0)	7 (1.5)
	2型糖尿病	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	関節硬直	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	筋固縮	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	筋痙縮	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	筋骨格硬直	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	開口障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
神経系障害	アカシジア	17 (3.7)	21 (4.5)	0 (0.0)	38 (8.2)
	痙攣	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	浮動性めまい	8 (1.7)	1 (0.2)	0 (0.0)	9 (1.9)
	よだれ	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	構語障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	味覚異常	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	ジスキネジア	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.9)
	ジストニア	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	錐体外路障害	5 (1.1)	2 (0.4)	0 (0.0)	7 (1.5)
	頭痛	7 (1.5)	3 (0.6)	0 (0.0)	10 (2.2)
	筋緊張亢進	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)

表 2.7.6.5.4-33　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（単盲検期：Phase B）（続き）

		Brexpiprazole 1-4 mg (N=464)			
	Adverse event	Mild	Moderate	Severe	Total
System organ class	(MedDRA preferred term)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害	感覚鈍麻	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	運動低下	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	嗜眠	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	片頭痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	パーキンソニズム	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
	鎮静	10 (2.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	11 (2.4)
	傾眠	8 (1.7)	4 (0.9)	0 (0.0)	12 (2.6)
	振戦	3 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	5 (1.1)
精神障害	激越	5 (1.1)	5 (1.1)	0 (0.0)	10 (2.2)
	不安	0 (0.0)	4 (0.9)	0 (0.0)	4 (0.9)
	抑うつ気分	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	不眠症	13 (2.8)	11 (2.4)	3 (0.6)	27 (5.8)
	易刺激性	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	リビドー減退	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	リビドー亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	無言症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	精神運動制止遅滞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	落ち着きのなさ	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)
	統合失調症	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.9)
	思考異常	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎および尿路障害	排尿困難	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	尿失禁	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	無月経	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	射精不能	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	勃起不全	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	月経過多	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	湿疹	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	そう痒症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	全身性そう痒症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	発疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血管障害	高血圧	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA Version 17.0

＜資料番号 5.3.5.1-04：CT-8.3.3.2＞

表 2.7.6.5.4-34　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（治療期：Phase C）

		Phase C treatment											
		Brexpiprazole (N=97)				Placebo (N=104)				Total (N=201)			
	Adverse event	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
System organ class	(MedDRA preferred term)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
心臓障害	心室内伝導障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害	上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
臨床検査	血圧上昇	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	食欲減退	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	重感	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害	アカシジア	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)
	舞踏病アテトーゼ	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.5)
	ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	ジストニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	錐体外路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)
	頭痛	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	4 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.8)	6 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.0)
	失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	緊張性頭痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	振戦	2 (2.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.5)

表 2.7.6.5.4-34　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（治療期：Phase C）（続き）

		Phase C treatment											
		Brexpiprazole (N=97)				Placebo (N=104)				Total (N=201)			
	Adverse event	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
System organ class	(MedDRA preferred term)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害	激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	抑うつ気分	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	不眠症	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	4 (2.0)
	リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	精神病性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)	3 (1.5)
	落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	統合失調症	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.5)	0 (0.0)	3 (1.5)
生殖系および乳房障害	無月経	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
	射精遅延	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血管障害	高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)

MedDRA Version 17.0

＜資料番号 5.3.5.1-04：CT-8.3.3.1 より作成＞

2.7.6.5.5　統合失調症患者を対象とした用量検討試験（外国人：331-07-203 試験，添付資料番号 5.3.5.1-05）【参考資料】

2.7.6.5.5.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	統合失調症の治療薬としてブレクスピプラゾールの至適用量を，6 週間投与での有効性，安全性及び忍容性に基づき確立する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較
対象	統合失調症患者
選択基準	以下の選択基準を満たす患者を選択した。 1) 本治験の開始前に，文書による同意（治験審査委員会又は独立倫理委員会により必要とされている）が得られた患者 2) 治験の内容を理解し，治験実施計画書（用法用量，錠剤服用及び併用禁止薬の中止を含む）を遵守し，評価尺度により確実に評価される能力があると治験責任医師により判断された患者 3) 外来の場合は，本人，又は家族，友人，又は介護士の連絡先を提供可能な生活環境が安定している患者 4) 同意取得時に 18 歳以上 65 歳以下の男性又は女性で，DSM-Ⅳ-TR 診断基準に基づき統合失調症と診断され，それが M.I.N.I.で確認された患者 5) 治験への登録時点で統合失調症の急性再発のために，最近（スクリーニング検査前 14 日未満）入院した患者，又は入院が必要であると判断された患者 6) 精神病症状の急性増悪及び日常機能の顕著な低下が認められ，スクリーニング検査時及びベースライン時に，PANSS 総スコアが 80 以上かつ CGI-S スコアが 4（中等度）以上の患者 7) 適切な期間，適切な用量の抗精神病薬の治療を外来患者として受け，抗精神病薬治療（クロザピンを除く）に対し最近 12 ヵ月間に反応を示したと治験責任医師により判断された患者 8) 抗精神病薬の投与を受けていない間に，症状が再発又は増悪したことがある患者 9) 同意文書への署名時点を起点として治験期間中に，すべての併用禁止薬（向精神薬）を中止する意思がある患者
除外基準	以下の除外基準に抵触する患者は除外した。 **性別及び生殖状態** 1) 性的に活動的な男性の場合，治験期間中及び治験薬の最終投与後 90 日間まで，2 種類の方法による避妊を実施できない患者又は本人が禁欲状態を継続する意思がない患者。性的に活動的で妊娠可

項目	内容
	能な女性の場合，治験期間中及び治験薬の最終投与後 30 日間まで，2 種類の方法による避妊を実施できない患者又は本人が禁欲状態を継続する意思がない患者。 避妊を実施する場合，精管切除術，卵管結紮術，ペッサリー，子宮内避妊器具，経口避妊薬，避妊薬のデポ剤，埋込式避妊具，コンドーム，殺精子剤つき避妊スポンジのうち 2 つを用いた。 2) 授乳婦又は本治験の治験薬投与前の妊娠検査が陽性の女性の患者 **対象疾患** 3) 統合失調症の初回エピソードを呈していると治験責任医師により医学的に判断された患者 4) スクリーニング検査時で急性エピソードのために 14 日間以上入院している患者（社会的理由による入院期間は除く） 5) 抗精神病薬に対して抵抗性又は難治性であると病歴に基づいて判断された患者，クロザピンが無効であった患者，又はクロザピンのみに反応した患者 6) DSM-IV-TR の I 軸診断にて，統合失調症以外の疾患と診断された患者（統合失調感情障害，大うつ病性障害，双極性障害，せん妄，認知症，健忘性障害，他の認知障害など）。又は，パーソナリティ障害（境界性，妄想性，演技性，失調型，ジゾイド，反社会性）を有する患者 7) 過去 30 日以内に急性抑うつ症状が発現し，抗うつ薬による治療が必要であると治験責任医師により判断された患者 8) 暴力行為を行う危険性が高い患者，最近 6 ヵ月以内に自殺念慮又は最近 2 年以内に自殺行動を示し，自殺の危険性がある患者，又は自殺の危険性が高いと治験責任医師により医学的に判断された患者 9) 登録時に臨床的に重要な遅発性ジスキネジアを呈しており，スクリーニング検査時に AIMS の項目 8 のスコアが 3 以上の患者 **既往歴及び合併症** 10) DSM-IV-TR 診断基準に基づき，180 日以内にアルコール及びベンゾジアゼピン類を含む物質乱用又は物質依存に該当した患者（カフェイン及びニコチンは含まない） 11) 甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を合併する患者（薬物治療により過去 90 日間以上病態が安定している場合を除く）又はスクリーニング検査時に遊離チロキシン（FT_4）が異常値を示した患者。FT_4 の異常値に基づき除外された患者について，治験責

項目	内容
	任医師により本治験の対象として適当な患者と判断された場合は，患者の適格性についてメディカルモニターと協議した。 12) 臨床的に重要な神経系，肝臓，腎臓，代謝系，血液系，免疫系，心血管系，肺，又は消化器系の疾患（心筋梗塞，うっ血性心不全，ヒト免疫不全ウイルス陽性又は後天性免疫不全症候群，慢性 B 型肝炎又は慢性 C 型肝炎の既往など）を有する患者 ただし，病状が軽微又はコントロール良好であり，治験期間中に患者を重大な有害事象が発現する危険にさらさない又は安全性及び有効性の評価が妨げられないと考えられる場合，組入れ可能とした。患者の病状の安定及び治験参加に対する病状の潜在的影響に対して，治験責任医師が確信を持てない場合には，メディカルモニターに連絡した。 13) インスリン依存性糖尿病の患者 ただし，インスリン非依存性糖尿病の患者で，以下の基準をすべて満たすことにより病状が安定していると考えられる場合，組入れ可能とした。 • HbA_{1c} が 7.0%未満 • スクリーニング検査時の随時血糖値が 200 mg/dL（11.1 mmol/L）未満［随時血糖値が 200 mg/dL（11.1 mmol/L）以上の場合は，空腹時に再検査し，空腹時血糖値が 125 mg/dL（6.94 mmol/L）以下とした］ • スクリーニング検査前 28 日以上，経口糖尿病治療薬の一定の用法・用量で維持されている患者又は糖尿病が食事によりコントロール良好な患者 • スクリーニング検査前 12 ヵ月以内に糖尿病又は糖尿病の合併症のために入院していない患者 • 本治験のスクリーニング検査期間中に新たに糖尿病と診断されていない患者 14) コントロール不良高血圧（拡張期血圧が 95 mmHg 超），症状を伴う低血圧又は起立性低血圧（3 分間以上起立した後の血圧が，起立前の仰臥位の値と比較して，収縮期血圧で 30 mmHg 以上又は拡張期血圧で 20 mmHg 以上の低下を示す場合と定義した）の患者又は症状が出現している患者 15) 虚血性心疾患を合併する患者。又は心筋梗塞，うっ血性心不全（コントロール良好・不良を問わず），血管形成術，ステント留置術，又は冠動脈バイパス術の既往を有する患者

項目	内容
	16) てんかんを合併する又は発作の既往を有する患者。ただし，小児発熱性発作，外傷性発作，アルコール離脱発作などの単発性発作を除く。 **診察及び臨床検査結果** 17) コカイン又は他の薬物（刺激剤，他の医療用医薬品，マリファナを除く）乱用の薬物検査結果が陽性の患者。ただし，マリファナ，バルビツール酸類又はアヘン類の薬物検査結果が陽性となった場合で，物質の乱用又は依存に関する DSM-IV-TR 診断基準に抵触しないとの治験責任医師の判断が文書化され，陽性の結果は被験者の安全性又は治験結果の解釈に影響を及ぼす臨床症状を示さないとの治験責任医師の判断が文書化され，治験薬投与前にメディカルモニターの承諾が得られた患者は除外されない。 18) 以下の臨床検査値及び心電図パラメータを有する患者 • 血小板数：75000/mm^3 以下又は 75×10^9/L 以下 • ヘモグロビン：9 g/dL 以下又は 90 g/L 以下 • 好中球絶対数：1000/mm^3 又は 1×10^9/L 以下 • AST：基準範囲上限の 2 倍超 • ALT：基準範囲上限の 2 倍超 • クレアチニン：2 mg/dL 以上又は 176.8 μmol/L 以上 • HbA_{1c}：7.0%以上 • FT_4 の異常値，ただし，協議のうえメディカルモニターが許可した場合を除く［FT_4 は甲状腺刺激ホルモン（TSH）が異常値を示した場合のみ測定］ • QTcF 又は QTcB が 450 msec 以上 また，治験責任医師により医学的に重要で，被験者の安全性又は治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性があると判断された，その他の臨床検査値，バイタルサイン又は心電図パラメータの異常を有する患者は，除外した。患者の病歴及び臨床所見に応じて潜在的に医学的に重要となる可能性のある結果について，治験責任医師の評価を補助するための基準を治験実施計画書に示した。上記の基準に基づいて患者を除外する前に，異常が認められた検査の再検査を実施し，異常の再現性を確認した。 **併用禁止薬及び併用禁止療法** 19) 無作為化前に以下に示すような併用禁止薬を使用した患者，又は治験期間中に併用禁止薬（資料番号 5.3.5.1-05，16.1.1 Table 4.1-2）を使用すると予想される患者（ただし，併用禁止薬は以下に限定

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>しない）

<table>
<tr><td>薬剤</td><td>必要とされるウォッシュアウト期間</td></tr>
<tr><td>抗精神病薬
アリピプラゾール（経口剤）
その他の経口剤
デポ剤</td><td>
14 日間
3 日間
1.5 サイクル</td></tr>
<tr><td>抗うつ薬
Fluoxetine 又は Symbyax®
モノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAOI）
Citalopram 及びエスシタロプラム
Venlafaxine 及び Desvenlafaxine
他のすべての抗うつ薬</td><td>
28 日間
14 日間
8 日間
3 日間
14 日間</td></tr>
<tr><td>気分安定薬（リチウム又は抗てんかん薬）</td><td>7 日間</td></tr>
<tr><td>バレニクリン</td><td>5 日間</td></tr>
<tr><td>ベンゾジアゼピン類
ロラゼパム又は Oxazepam
（ウォッシュアウト期間中に救済療法として使用）
アルプラゾラム
（ウォッシュアウト期間中に救済療法として使用）
ジアゼパム又はクロナゼパム
（ウォッシュアウト期間中に救済療法として使用）
他のベンゾジアゼピン類</td><td>14 日間
評価前 8 時間

評価前 12 時間

評価前 12 時間

14 日間</td></tr>
<tr><td>CYP2B6 阻害剤，CYP2D6 阻害剤，CYP3A4 阻害剤，及び CYP3A4 誘導剤</td><td>14 日間</td></tr>
</table>
20) 登録前 60 日以内に電気痙攣療法を受けた患者
21) 治験でブレクスピプラゾールの投与を受けたことがある患者
アレルギー及び副作用
22) 悪性症候群の既往を有する患者
23) 2 剤以上の薬剤に対しアレルギー反応（すなわち，不耐性ではない）の既往を有する患者
その他
24) 服役者，又は精神疾患又は身体的疾患（例えば，感染症）のいずれかの治療目的で強制的に拘留されている患者
25) 180 日以内に他の治験に参加した患者，又は過去 1 年以内に 3 つ以上の治験に参加した患者
26) 治験責任医師により本治験に参加すべきでないと判断された患者</td></tr>
<tr><td>使用薬剤，
ロット番号</td><td>被験薬
ブレクスピプラゾール錠（0.25 mg）：[redacted]
ブレクスピプラゾール錠（1 mg）：[redacted]
ブレクスピプラゾール錠（5 mg）：[redacted]
対照薬
ブレクスピプラゾールプラセボ錠：[redacted]，[redacted]
アリピプラゾール錠（10 mg）：[redacted]</td></tr>
</table>

項目	内容
	アリピプラゾール錠（15 mg）：[redacted] アリピプラゾールプラセボ錠：[redacted]，[redacted]，[redacted]
用量及び投与方法	（1）二重盲検下投与 適格性が確認された被験者を，以下の 6 つの投与群のうちのいずれかに無作為に割付けた。 • ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群（0.25 mg/日） • ブレクスピプラゾール低用量群（開始用量 1.0 mg/日 ± 0.5 mg/日） • ブレクスピプラゾール中用量群（開始用量 2.5 mg/日 ± 0.5 mg/日） • ブレクスピプラゾール高用量群（開始用量 5.0 mg/日 ± 1.0 mg/日） • プラセボ群 • アリピプラゾール群（開始用量 15 mg/日 ± 5 mg/日） すべての被験者に，1 日 1 回，治験薬 6 錠（ブレクスピプラゾール実薬又はプラセボ錠 4 錠及びアリピプラゾール実薬又はプラセボ錠 2 錠）を，食事を考慮せず，経口投与した。 ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群及びプラセボ群では，割付けられた用量を変更しないこととした。 ブレクスピプラゾール低用量群，中用量群，高用量群，アリピプラゾール群では有効性又は忍容性を考慮した用量調整を可とした。これらの群では，ベースライン時（Day 1）には各群に割付けられた開始用量（それぞれ 1.0 mg/日，2.5 mg/日，5.0 mg/日，15 mg/日）を投与するが，最低 2 週間投与した後の規定の評価日（Week 2 評価日及びそれ以降のすべての治験薬を処方する評価日）には，臨床的判断に基づき，有効性を考慮して増量可とした。また，これらの群では，いつでも（規定の評価日か否かを問わず），忍容性を考慮して減量可とした。忍容性に問題があって初回の用量調整時に減量した被験者では，その減量した用量（すなわち最低用量：それぞれ 0.5 mg/日，2.0 mg/日，4.0 mg/日，10 mg/日）で忍容性に問題があった場合には，治験を中止することとした。初回の用量調整時に増量した被験者では，その増量した用量（すなわち最高用量：それぞれ 1.5 mg/日，3.0 mg/日，6.0 mg/日，20 mg/日）から最低用量に達するまで 2 回減量可とした。初回に減量し，その後の評価日に増量した被験者では，もう 1 回減量可とした。 なお，被験者は Week 3 までは入院下におかれ，安定していれば，以降は Week 6 まで外来で継続できるものとした。 （2）非盲検下投与 Week 3 までに十分な反応を示さなかった被験者（Non-responder：CGI-I スコアが 4 を超える被験者と定義）では，もう 1 週間，二重盲検下での

項目	内容
	治験薬投与を継続し，入院を継続することとした。Week 4 の評価日にも十分な反応を示さなかった被験者（上記と同じ定義による Non-responder）は，本治験に引き続き参加できるものとした。該当する被験者には，治験責任医師の指示の下，非盲検下で，ブレクスピプラゾールを治験実施計画書の規定（開始用量 2.5 mg/日とし，以降は 2 mg/日に減量又は 3 mg/日に増量可）に従って Week 6 まで投与した。 Non-responder のうち，治験責任医師が Week 4 の評価日後も二重盲検下投与を継続した被験者の場合は，Week 5 の評価日に非盲検下投与を開始してもよいこととした。 非盲検下投与へ移行した Non-responder には，1 日 1 回，用量に応じた錠数のブレクスピプラゾール（実薬）を，食事を考慮せず，経口投与した。
投与期間	6 週間
目標被験者数	無作為化例数 450 例（ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群 45 例，ブレクスピプラゾール低用量群 90 例，ブレクスピプラゾール中用量群 90 例，ブレクスピプラゾール高用量群 90 例，プラセボ群 90 例，アリピプラゾール群 45 例）
目標被験者数の設定根拠	実薬投与 5 群のうちブレクスピプラゾール可変用量 3 群（低用量群，中用量群，高用量群）とプラセボ群との比較を，有効性主要評価項目の主要な解析とした。多重性の調整は Hochberg の方法を用いた。PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 までの変化量（LOCF）について，ブレクスピプラゾール可変用量の各群とプラセボ群との群間差を −11.5，標準偏差を 23 と仮定し，有意水準を 0.0167（両側）で，80%の検出力を得るには，ブレクスピプラゾール可変用量の各群 90 例，プラセボ群 90 例と算出された。無作為割付比を 1 : 2 : 2 : 2 : 2 : 1（ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群：低用量群：中用量群：高用量群：プラセボ群：アリピプラゾール群）として，目標とする無作為割付例数を 6 群全体で計 450 例とした。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬（食品も含む）** 除外基準 19)にて必要なウォッシュアウト期間が規定されている薬剤以外のすべての併用禁止薬は，二重盲検下での初回の治験薬投与 24 時間前には中止することとした。ただし，以下の 8)に該当する食品は，治験薬投与 72 時間前から摂取を禁止した。 1) 下記を含む（これに限定しない）すべての向精神薬 • 抗精神病薬（デポ剤を含む） • 抗うつ薬（MAOI を含む）

項目	内容
	• Symbyax® • 気分安定薬（リチウム又は抗てんかん薬） • ベンゾジアゼピン類（救済療法として使用する場合を除く） 2) 非ベンゾジアゼピン系睡眠補助薬（不眠治療に限定して使用する場合を除く） 3) 抗ヒスタミン薬 4) バレニクリン 5) サプリメント及び一般用漢方薬（メディカルモニターが事前に許可した場合を除く） 6) CYP2B6 阻害剤，CYP2D6 阻害剤，CYP3A4 阻害剤及び CYP3A4 誘導剤 7) 開発中の他の治験薬 8) グレープフルーツ，グレープフルーツ製品，セビリアオレンジ，又はセビリアオレンジ果汁を含有する飲食物 **併用禁止療法** • 電気痙攣療法（スクリーニング前 60 日以内から禁止した） • 新たな精神療法（入院集団療法を除く。スクリーニング前 6 週間以上定期的に実施していた精神療法のみ併用可とし，メディカルモニターの許可なしに頻度を変更しないこととした）
評価項目	**有効性** **主要評価項目** PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 又は中止時までの変化量（LOCF） **副次評価項目** key secondary； 以下の変数のベースラインから Week 6 又は中止時までの変化量 • PANSS 陽性尺度スコア • PANSS 陰性尺度スコア • 個人的・社会的機能遂行度尺度（PSP）スコア • CGI-S スコア その他の副次評価項目； • Week 6 又は中止時での平均 CGI-I スコア • Week 6 又は中止時での反応率［ベースラインから PANSS 総スコアが 30%以上減少，又は Week 6 又は中止時に CGI-I スコアが 1（著名改善）又は 2（中等度改善）］

項目	内容
	• 中止率（効果不十分による中止，又は本治験中の Non-responder を対象としたブレクスピプラゾール非盲検下投与への移行） **薬物動態** ブレクスピプラゾール及び代謝物の血漿中濃度 **遺伝子検査** CYP2D6 及び CYP2C19 遺伝子型 **安全性** 有害事象，バイタルサイン，身体所見，体重，臨床検査，心電図，ウエスト周囲径，BMI，SAS，AIMS，BARS，C-SSRS **その他** • CogState コンピュータ化認知機能検査バッテリー • 4-item Morisky Medication Adherence Scale（MMAS-4）
解析方法	ブレクスピプラゾール可変用量 3 群（低用量群，中用量群，高用量群）とプラセボ群との比較を主要な解析の比較とした。PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 までの変化量（LOCF）について，PANSS 総スコアのベースライン値を共変量, 投与群及び施設を主効果とする共分散分析（ANCOVA）モデル（ANCOVA-1 モデル）を用いて解析した。 3 つの比較の多重性を考慮し，Hochberg の方法を用いて，全体の第一種の過誤率を 0.05（両側）に制御した。3 つのすべての比較が $p \leq 0.05$ であった場合には 3 つの比較について有意差ありと判定し，3 つのうち 2 つの比較が $p \leq 0.025$ であった場合にはその 2 つの比較について有意差ありと判定し，3 つのうち 1 つの比較が $p \leq 0.0167$ であった場合にはその 1 つの比較について有意差ありと判定することとした。 主要評価項目の感度分析として，OC データに基づく Mixed Model Repeated Measures（MMRM）解析を実施した。ここで固定効果は投与群，時期，施設，投与群と時期の交互作用，共変量は PANSS 総スコアのベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし, 時期に対する分散 - 共分散行列は unstructured とした。 ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群とプラセボ群との比較を副次解析の比較とした。この副次解析については，Hochberg の方法でブレクスピプラゾール可変用量の各群とプラセボ群とを比較して 3 つのすべての比較で有意差が認められた場合にのみ実施することとした。この副次解析の有意水準は 0.0167 とした。PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 までの変化量（LOCF）について，PANSS 総スコアのベースライン値を共変量とし，投与群を主効果とする ANCOVA モデル（ANCOVA-2 モデル）を用いて解析した。 また，分析感度を評価するために，アリピプラゾール群とプラセボ群と

項目	内容
	の比較を，ANCOVA-2 を用いて行った。この比較は多重性を考慮しなかった。
治験依頼者	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.
治験実施医療機関	ブルガリア，クロアチア，インド，フィリピン，ルーマニア，ロシア，セルビア，スロバキア，韓国，台湾，ウクライナ，米国，合計 74 施設
治験期間	2009 年 7 月 21 日～2010 年 9 月 16 日

2.7.6.5.5.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.5.5-1 に示した。

表 2.7.6.5.5-1　　治験スケジュール

評価	スクリーニング[a]	ベースライン (Day 1)[a]	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6 /中止時[b]	後観察[c]
選択基準									
同意取得[d]	X								
選択・除外基準	X	X							
病歴	X								
人口統計学的特性	X								
精神医学的病歴	X								
M.I.N.I.	X								
前治療薬のウォッシュアウト[e]	X								
HIV，HBs抗原，抗HCV抗体	X								
有効性									
PANSS	X	X	X	X	X	X	X	X	
CGI-S	X	X	X	X	X	X	X	X	
CGI-I			X	X	X	X	X	X	
PSP		X			X			X	
安全性									
身体所見[f]	X		X		X			X	
ウエスト周囲径	X	X	X	X	X	X	X	X	
バイタルサイン[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	
12誘導心電図[h]	X	X	X		X			X	
臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）[i]	X	X	X		X			X	
TSH，FT_4（TSHが異常値の場合のみ）[i]	X[j]				X			X	
HbA_{1c}[i]	X[j]	X						X	
PT，APTT，PT-INR[i]	X	X						X	
ACTH，コルチゾール[i]		X			X			X	
妊娠検査（尿）[k]	X	X	X		X			X	
薬物検査・血中アルコール検査[l]	X	X	X		X			X	

表 2.7.6.5.5-1　　治験スケジュール（続き）

評価	スクリーニング[a]	ベースライン (Day 1)[a]	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6 /中止時[b]	後観察[c]
呼気中アルコール検査[m]						<----------	----------	---------->	
SAS		X	X	X	X	X	X	X	
AIMS	X[n]	X	X	X	X	X	X	X	
BARS		X	X	X	X	X	X	X	
C-SSRS[o]		X	X	X	X	X	X	X	
薬物濃度測定用採血[p]		X			X				
有害事象[q]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬[r]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
その他									
MMAS-4		X						X	
認知機能検査バッテリー（操作の練習）[s]	X	X							
認知機能検査バッテリー		X			X			X	
外来治療への移行の可否判断[t]					X	X	X		
Non-responder対象非盲検下投与への移行の要否判断[u]						X	X		
IVRS/IWRSへの登録	X	X	X	X	X	X	X	X	
治験薬の交付[v]		X	X	X	X	X	X		
治験薬の服薬状況			X	X	X	X	X	X	

[a]：スクリーニングは，Day −14～Day −1 の間に実施した。ただし，無作為化前に臨床検査結果を入手するために十分な時間を当ててスクリーニング検査を開始した。ベースライン時の選択及び除外基準の確認は，スクリーニング期間中に実施した評価に基づいて実施した。

[b]：Week 6 より前に中止した被験者では，Week 6 と同一の手順を中止時に完了した。

[c]：治験薬最終投与後 30（+ 2）日目の安全性評価のための電話連絡又は来院（治験責任医師の判断に基づく）からなり，非盲検継続投与試験に移行しなかった被験者のみに実施した。

[d]：あらゆる治験手順に先立ち，同意を取得した。

[e]：併用禁止薬のウォッシュアウトは同意取得後，直ちに開始した。ウォッシュアウトを必要とする薬剤の詳細を治験実施計画書に示した。併用禁止薬の一覧を治験実施計画書に示した。

[f]：身長測定はスクリーニング検査時のみ。

[g]：バイタルサインには，体重，体温，収縮期血圧，拡張期血圧及び心拍数を含む。血圧及び心拍数は，仰臥位，座位，立位の順で測定を行い，各姿勢を 3 分間維持した後に測定した。採血と同日に実施する場合，血液採取前にバイタルサイン測定を実施した。

[h]：12 誘導心電図は，被験者を仰臥位にして 5 分以上安静にした後に実施した。被験者の適格性を判断するため，また，安全性をモニターするために，治験実施医療機関で心電図所見を評価した。スクリーニング検査時の心電図検査で臨床的に問題となる異常が認められた場合には，被験者を治験から除外する前に異常所見の確認のため再検査した。安全性解析での心電図解釈を統一するため，すべての心電図の評価を中央心電図解析機関で実施した。採血と同日に実施する場合，血液採取前に心電図検査を実施した。

[i]：スクリーニング時の臨床検査のための採血前には，10 時間以上絶食した。治験への適格性判断のための最初の採血を非絶食下で実施した場合は，ベースライン時の治験薬投与前には必ず絶食下で採血した。その他の評価時点の臨床検査では，可能であれば絶食下で採血し，ただし，Week 6/中止時では必ず 10 時間以上の絶食後に採血した。バイタルサイン測定及び心電図検査は，血液採取前に実施した。

[j]：スクリーニング検査で HbA_{1c} が 7.0%以上又は FT_4 が異常値を示した被験者は治験から除外した。FT_4 の異常値に基づき除外された患者について，治験責任医師により本治験の対象として適当な患者と判断された場合は，患者の適格性についてメディカルモニターと協議した。治験期間中は，TSH が異常値を示した場合のみ FT_4 を測定した。

[k]：妊娠可能な女性のみ実施。妊娠検査について，尿検査で陽性の場合は血清検査により確認した。スクリーニング時に尿及び血清による妊娠検査が陽性の場合は組入れなかった。治験期間中に尿及び血清による妊娠検査が陽性となった場合は治験薬の投与を中止し，治験を中止した。妊娠が疑われた場合には，妊娠検査をいつでも実施した。

[l]：尿中薬物検査及び血中アルコール検査は規定の評価時点を必須としたが，いずれか又は両方の検査を治験責任医師の判断に基づいて治験期間中いつでも実施した。尿中薬物検査は，管理下での外出が許可された被験者に対して，帰院した都度に実施した。管理下での外出から帰院した被験者が尿中薬物検査で陽性となった場合には，治験を中止した。

[m]：呼気中アルコール検査は，管理下での外出が許可された被験者に対して，帰院した都度に実施した。呼気中アルコール検査で陽性の場合は血中アルコール検査を実施した。管理下での外出から帰院した被験者が血中アルコール検査で陽性となった場合には，治験を中止した。

[n]：AIMS の項目 8 のスコアが 3 以上（異常運動の重症度が中等度又は高度）の患者は治験から除外した。

[o]：ベースライン時は，すべての被験者に対して「ベースライン評価」の C-SSRS フォームを記入し，それ以外の評価時点では「前回の評価以来」の C-SSRS フォームを記入した。

[p]：薬物濃度測定用採血は，ベースライン（無作為化/Day 1）及び Week 3（ただし，Week 3 より前に退院した被験者では退院時）に実施した。薬物濃度測定用として治験薬投与後 0.5～2 時間，3～7 時間，10～15 時間及び 20～24 時間に各 1 検体，計 8 検体（Day 1 評価用 4 検体及び Week 3 評価用 4 検体）を各被験者から採血した。被験者は，毎日同時刻に治験薬を服用した。薬物濃度測定用採血日には，治験薬投与時刻及び各採血時刻を正確に記録した。バイタルサイン測定及び心電図検査は，血液採取前に実施した。

[q]：有害事象の記録は同意取得後に開始した。

[r]：治験薬投与開始前 30 日以内に使用したすべての薬剤を記録した。また，治験期間中に使用したすべての医療用及び一般用医薬品を併用薬として記録した。併用禁止薬及び併用制限薬の詳細は治験実施計画書に示した。

[s]：認知機能検査の操作に慣れるため，被験者はベースライン評価を実施する前に 2 回の練習を受けた。これらの練習は，スクリーニング期間の別の評価日でも同日でもよいとした。同日に練習を実施する場合は，1 回目と 2 回目の練習の間を 15 分以上あけた。必要な場合，1 回又は 2 回の練習をベースライン評価と同日に実施したが，この場合は，1 回目と 2 回目の練習の間を 15 分以上あけ，2 回目の練習とベースライン評価の間を 15 分以上あけた。2 回目の練習とベースライン評価の間隔は最長で 10 日とした。

[t]：治験責任医師は，被験者の臨床反応に基づき，退院及び以降の治験で外来治療が適切か否かを判断した。Week 3 に退院した被験者に対し，治験責任医師は，Week 3 のすべての評価（薬物動態学的評価を含む）が退院前に実施されていることを保証した。早期の臨床反応から Week 3 より前に外来治療が適当だと判断される場合，治験責任医師はメディカルモニターに相談した。Week 3 より前に退院した被験者では，退院前に Week 3 の薬物濃度測定用検体をすべて採取するよう調整した。その他の Week 3 の評価を実施するために，規定どおりの Week 3 評価日に被験者を来院させた。

2.7.6　個々の試験のまとめ

[u]：Week 3 に治療に対する反応を示さなかった被験者（Non-responder：CGI-I スコアが 4 を超える被験者と定義）では，もう 1 週間，二重盲検下での治験薬投与を継続し，入院を継続した。Week 4 評価日にも十分な反応を示さなかった被験者（上記と同じ定義による Non-responder）は，本治験に引き続き参加できるものとした。該当する被験者には，治験責任医師の指示の下，非盲検下で，ブレクスピプラゾールを治験実施計画書の規定（開始用量 2.5 mg/日とし，以降は 2 mg/日に減量又は 3 mg/日に増量可）に従って Week 6 まで投与した。Non-responder のうち，治験責任医師が Week 4 評価日後も二重盲検下投与を継続した被験者の場合は，Week 5 評価日に非盲検下投与を開始してもよいとした。Week 4 評価日後も入院を継続する被験者は，緊急の用件がある場合には，病状が十分に安定しており（すなわち，Non-responder の基準に合致しておらず），かつ，帰院時に検査（尿中薬物検査，呼気中アルコール検査及び場合によっては血中アルコール検査）を受けることに合意する者に限り，治験責任医師の判断に基づいて管理下での外出を可能とした。

[v]：治験薬は被験者が入院している間は毎日投与され，退院後（該当する場合）は来院時に処方された。

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 5.6-1＞

2.7.6.5.5.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.5-2 に示した。

スクリーニングを受けた 635 例のうち, 459 例が無作為化され, 治験薬が 1 回以上投与された。無作為化された被験者の投与群別の内訳は，ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群 42 例，ブレクスピプラゾール 1.0 ± 0.5 mg 群 89 例，ブレクスピプラゾール 2.5 ± 0.5 mg 群 90 例，ブレクスピプラゾール 5.0 ± 1.0 mg 群 93 例, アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群 50 例及びプラセボ群 95 例であった。

全体として 459 例中 268 例（58.4%）が二重盲検下投与を完了した。Non-responder には，本治験の Week 4 の初めからブレクスピプラゾールの非盲検下投与を可とした。治験責任医師の判断により，459 例中 65 例（14.2%）が，Non-responder を対象としたブレクスピプラゾール非盲検下投与に移行した。Non-responder 対象非盲検下投与に移行した被験者の割合は, プラセボ群（15.8%）とブレクスピプラゾール各投与群（0.25 mg 群 16.7%, 1.0 ± 0.5 mg 群 19.1%, 2.5 ± 0.5 mg 群 12.2%, 5.0 ± 1.0 mg 群 11.8%）で類似しており，アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群では 8.0%であった。

表 2.7.6.5.5-2　　被験者の内訳

No of subjects	Brexpiprazole				Aripiprazole	Placebo	Total
	0.25 mg (N=42) n (%)	1.0 ± 0.5 mg (N=89) n (%)	2.5 ± 0.5 mg (N=90) n (%)	5.0 ± 1.0 mg (N=93) n (%)	15 ± 5 mg (N=50) n (%)	(N=95) n (%)	(N=459) n (%)
Screened	- -	- -	- -	- -	- -	- -	635 -
Randomized	42 -	89 -	90 -	93 -	50 -	95 -	459 -
Double-blind							
Entered	42 (100.0)	89 (100.0)	90 (100.0)	93 (100.0)	50 (100.0)	95 (100.0)	459 (100.0)
Completed	20 (47.6)	52 (58.4)	53 (58.9)	56 (60.2)	34 (68.0)	53 (55.8)	268 (58.4)
Discontinued	15 (35.7)	20 (22.5)	26 (28.9)	26 (28.0)	12 (24.0)	27 (28.4)	126 (27.5)
Switched to Open-label	7 (16.7)	17 (19.1)	11 (12.2)	11 (11.8)	4 (8.0)	15 (15.8)	65 (14.2)
Analyzed for Safety[a]	42 (100.0)	89 (100.0)	90 (100.0)	93 (100.0)	50 (100.0)	95 (100.0)	459 (100.0)
Analyzed for Efficacy[b]	41 (97.6)	88 (98.9)	90 (100.0)	92 (98.9)	50 (100.0)	93 (97.9)	454 (98.9)
Open-label							
Entered	7 (100.0)	17 (100.0)	11 (100.0)	11 (100.0)	4 (100.0)	15 (100.0)	65 (100.0)
Completed	7 (100.0)	14 (82.4)	10 (90.9)	10 (90.9)	4 (100.0)	14 (93.3)	59 (90.8)
Discontinued	0 (0.0)	3 (17.6)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (6.7)	6 (9.2)
Analyzed for Safety[a]	7 (100.0)	17 (100.0)	11 (100.0)	11 (100.0)	4 (100.0)	15 (100.0)	65 (100.0)
Analyzed for Efficacy[b]	7 (100.0)	17 (100.0)	11 (100.0)	11 (100.0)	4 (100.0)	15 (100.0)	65 (100.0)

[a]：治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性解析の対象とした。

[b]：無作為化され，治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン時と治験薬投与開始後に臨床反応について観察された被験者とした。

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 8.1-1＞

二重盲検下投与中には 459 例中 126 例（27.5%）が治験を中止した。二重盲検下投与中の中止理由は多かった順に，同意撤回（61/459 例，13.3%），有害事象（31/459 例，6.8%），効果不十分（30/459 例，6.5%），治験実施計画書からの逸脱（2/459 例，0.4%），追跡不能（2/459 例，0.4%）であった。中止例の割合は, ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群で最も高く（15/42 例, 35.7%），

ブレクスピプラゾール 1.0 ± 0.5 mg 群で最も低かった（20/89 例，22.5%）。ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群で最も多かった中止理由は効果不十分（6/42 例, 14.3%）であった（資料番号 5.3.5.1-05, CT-2.1 参照）。

Non-responder 対象非盲検下投与に移行した 65 例中 59 例（90.8%）が治験を完了した。非盲検下投与中の中止理由は，同意撤回及び効果不十分が最も多く（各 2/65 例，3.1%），次いで追跡不能及び有害事象（各 1/65 例，1.5%）であった（資料番号 5.3.5.1-05，CT-2.2 参照）。

(2) 解析したデータセット

安全性解析対象には，二重盲検下で治験薬を 1 回以上投与された 459 例全例が採用された。このうち 65 例は Non-responder 対象非盲検下投与に移行し，非盲検下でブレクスピプラゾールを 1 回以上投与された。

有効性解析対象には 454 例が採用された。その投与群別の内訳は，ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群 41 例, ブレクスピプラゾール 1.0 ± 0.5 mg 群 88 例, ブレクスピプラゾール 2.5 ± 0.5 mg 群 90 例，ブレクスピプラゾール 5.0 ± 1.0 mg 群 92 例，アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群 50 例及びプラセボ群 93 例であった。

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.5.5-3 に示した。

人口統計学的特性は各投与群で同様であった。被験者全体の平均年齢は 39.1 歳，平均体重は 75.2 kg, 平均 BMI は 26 kg/m^2 であった。被験者全体の 62.5%が男性であり , 人種別では白人 62.5%, アジア人 20.0%，黒人又はアフリカ系アメリカ人 16.8%であった。また，民族別ではヒスパニック系又はラテン系が 5.2%であった。

表 2.7.6.5.5-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性

Demographic characteristic	Brexpiprazole (mg)				Aripiprazole	Placebo	Total
	0.25 (N=42)	1.0 ± 0.5 (N=89)	2.5 ± 0.5 (N=90)	5.0 ± 1.0 (N=93)	15 ± 5 mg (N=50)	(N=95)	(N=459)
Age (years)							
Mean (SD)	40.4 (9.1)	39.2 (10.3)	37.4 (10)	39.5 (11.1)	40.8 (11)	38.8 (11.4)	39.1 (10.6)
Range	23 - 61	19 - 64	18 - 61	19 - 58	19 - 61	18 - 62	18 - 64
Gender, n (%)							
Male	27 (64.3)	53 (59.6)	60 (66.7)	55 (59.1)	34 (68.0)	58 (61.1)	287 (62.5)
Female	15 (35.7)	36 (40.4)	30 (33.3)	38 (40.9)	16 (32.0)	37 (38.9)	172 (37.5)
Race, n (%)							
White	26 (61.9)	51 (57.3)	56 (62.2)	60 (64.5)	34 (68.0)	60 (63.2)	287 (62.5)
Black/African American	9 (21.4)	18 (20.2)	16 (17.8)	13 (14.0)	6 (12.0)	15 (15.8)	77 (16.8)
American Indian or Alaska Native	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Asian	6 (14.3)	20 (22.5)	18 (20.0)	20 (21.5)	9 (18.0)	19 (20.0)	92 (20.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.1)	2 (0.4)
Ethnicity, n (%)							
Hispanic or Latino	3 (7.1)	3 (3.4)	9 (10.0)	4 (4.3)	3 (6.0)	2 (2.1)	24 (5.2)
Not Hispanic or Latino	39 (92.9)	86 (96.6)	81 (90.0)	89 (95.7)	47 (94.0)	93 (97.9)	435 (94.8)
Weight (kg)							
Mean (SD)	76.3 (21.3)	78.3 (23.4)	75.3 (18.3)	72.1 (18.4)	72.9 (17.3)	76.2 (17.8)	75.2 (19.5)
Range	45.9 - 153.2	43 - 158.9	40 - 141	31.7 - 140.9	46.5 - 113.6	40.5 - 137.1	31.7 - 158.9
Height (cm)							
Mean (SD)	168.5 (8.5)	169.5 (10.2)	170.2 (9.4)	168.8 (10.2)	171.4 (9.5)	169.8 (8.2)	169.7 (9.4)
Range	149 - 184	145 - 191	145 - 191	131 - 192	152 - 192	150 - 188	131 - 192
BMI (kg/m^2)							
Mean (SD)	26.7 (6.5)	27 (7.1)	25.9 (5.5)	25.3 (6.3)	24.7 (4.8)	26.3 (5.4)	26 (6)
Range	19.8 - 50	17 - 56.3	17 - 43	15.7 - 57.2	17.1 - 36.7	15.7 - 41.3	15.7 - 57.2

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 8.2-1＞

登録時の精神医学的病歴を表 2.7.6.5.5-4 に示した。

精神医学的病歴は，各投与群で同様であった。被験者全体で，統合失調症の初発年齢［平均値（範囲）］は 26.3（9～60）歳，今回のエピソードの罹病期間（平均値）は 0.6 ヵ月間であり，被験者 459 例全例（100%）が総合失調症の過去のエピソードに対する治療を受けていた。

表 2.7.6.5.5-4　　登録時の精神医学的病歴

History	Brexpiprazole				Aripiprazole	Placebo	Total
	0.25 mg (N=42)	1.0 ± 0.5 mg (N=89)	2.5 ± 0.5 mg (N=90)	5.0 ± 1.0 mg (N=93)	15 ± 5 mg (N=50)	(N=95)	(N=459)
Age at First Diagnosis of Schizophrenia (years)							
Mean (SD)	27.1 (8.4)	26.4 (8.8)	25.9 (9.0)	26.9 (9.6)	26.8 (8.4)	25.5 (7.7)	26.3 (8.7)
Range	14 - 48	9 - 52	11 - 60	11 - 53	10 - 52	14 - 48	9 - 60
Duration of Current Episode (months)							
Mean (SD)	0.6 (0.6)	0.6 (0.6)	0.6 (0.7)	0.5 (0.6)	0.6 (0.7)	0.7 (0.8)	0.6 (0.7)
Range	0 - 2	0 - 2	0 - 3	0 - 2	0 - 3	0 - 4	0 - 4
Treatment Given for Previous Episode, n (%)							
Yes	42 (100.0)	89 (100.0)	90 (100.0)	93 (100.0)	50 (100.0)	95 (100.0)	459 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 8.3-1＞

ベースライン時の精神医学的評価を表 2.7.6.5.5-5 に示した。

ベースライン時の PANSS 総スコア，PANSS 陽性尺度スコア，PANSS 陰性尺度スコア，CGI-S

スコア及び PSP スコアは，各投与群で同様であった。ベースライン時の各スコア（平均値 ± 標準偏差）は，PANSS 総スコア 97.5 ± 10.2，PANSS 陽性尺度スコア 25.5 ± 3.7，PANSS 陰性尺度スコア 24.9 ± 4.5，CGI-S スコア 4.9 ± 0.6，PSP スコア 45.8 ± 11.2 であった。

表 2.7.6.5.5-5　　ベースライン時の精神医学的評価

Scale	Brexpiprazole (mg)				Aripiprazole	Placebo	Total
	0.25 (N=42)	1.0 ± 0.5 (N=89)	2.5 ± 0.5 (N=90)	5.0 ± 1.0 (N=93)	15 ± 5 mg (N=50)	(N=95)	(N=459)
PANSS Total Score							
Mean (SD)	97.1 (8.5)	96.3 (9.9)	98.6 (10.5)	97.8 (11.0)	97.1 (10.7)	97.6 (9.9)	97.5 (10.2)
Range	84 - 117	80 - 119	81 - 127	81 - 127	82 - 130	80 - 125	80 - 130
PANSS Positive Subscale Score							
Mean (SD)	25.4 (3.4)	25.0 (3.7)	25.4 (3.8)	25.5 (3.8)	25.9 (3.7)	25.7 (3.6)	25.5 (3.7)
Range	18 - 33	14 - 34	15 - 35	15 - 35	18 - 37	17 - 35	14 - 37
PANSS Negative Subscale Score							
Mean (SD)	24.0 (4.5)	24.5 (4.1)	25.8 (4.6)	25.1 (5.0)	23.9 (4.2)	25.0 (4.5)	24.9 (4.5)
Range	14 - 35	14 - 36	16 - 44	14 - 39	17 - 37	17 - 40	14 - 44
CGI–S Score							
Mean (SD)	4.8 (0.6)	4.8 (0.6)	5.0 (0.6)	5.0 (0.6)	4.9 (0.7)	5.0 (0.6)	4.9 (0.6)
Range	4 - 6	4 - 6	4 - 7	4 - 6	4 - 7	4 - 6	4 - 7
PSP Score							
Mean (SD)	47.7 (12.1)	45.8 (10.6)	44.8 (12.3)	45.1 (11.6)	46.7 (9.4)	46.1 (10.9)	45.8 (11.2)
Range	15 - 72	23 - 68	24 - 89	20 - 70	20 - 65	25 - 75	15 - 89

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 8.2-2＞

(4)　有効性

有効性の主要評価項目（PANSS 総スコア）及び key secondary の副次評価項目（PANSS 陽性尺度スコア，PANSS 陰性尺度スコア，CGI-S スコア，PSP スコア）のベースラインから Week 6 までの変化量（LOCF）を表 2.7.6.5.5-6 に示した。

二重盲検下投与で，これらの評価項目の平均スコアは，プラセボ群よりもブレクスピプラゾール可変用量の各群（1.0 ± 0.5 mg 群，2.5 ± 0.5 mg 群，5.0 ± 1.0 mg 群）及びアリピプラゾール 15 ± 5 mg 群で数値的に改善を示した。ただし，プラセボ効果が高かったため，ブレクスピプラゾール（いずれの用量でも）及びアリピプラゾールはプラセボと比較して統計学的に有意な改善効果を示さなかった。

有効性の結果の詳細は評価項目ごとに以下の各項に要約した。主要な解析の有意差判定基準を満たさなかったことから，有効性の結果は，2.7.6.5.5.1 試験方法の概略の解析方法の項に述べた階層的な検定アルゴリズムに関わらず提示した。

表 2.7.6.5.5-6　二重盲検下投与例での PANSS 総スコア，陽性尺度スコア，陰性尺度スコア，PSP スコア，CGI-S スコアのベースラインから Week 6 までの変化量（LOCF）

Efficacy variable	Brexpiprazole				Aripiprazole	Placebo
	0.25 mg (N = 41)	1.0 ± 0.5 mg (N = 88)	2.5 ± 0.5 mg (N = 90)	5.0 ± 1.0 mg (N = 92)	15 ± 5 mg (N = 50)	(N = 93)
PANSS Total Score (Primary Endpoint)						
Baseline mean (SD)	97.07 (8.54)	96.33 (9.93)	98.59 (10.50)	97.76 (10.99)	97.12 (10.68)	97.62 (9.91)
LSM change at Week 6	−9.76	−18.47	−15.22	−17.64	−18.02	−13.77\−14.38
Treatment difference[a]	4.62	−4.70	−1.44	−3.86	−3.64	-
(95% CI)	(−2.89, 12.12)	(−10.2, 0.82)	(−6.96, 4.07)	(−9.32, 1.59)	(−10.7, 3.38)	-
p-value[b]	0.2263	0.0949\0.2846[c]	0.6066\0.6066[c]	0.1646\0.3293[c]	0.3074	-
PANSS Positive Subscale Score						
Baseline mean (SD)	25.36 (3.39)	25.03 (3.73)	25.44 (3.79)	25.48 (3.78)	25.86 (3.73)	25.68 (3.63)
LSM change at Week 6	−3.21	−5.86	−4.59	−5.70	−6.61	−4.46\−4.82
Treatment difference[a]	1.61	−1.41	−0.13	−1.24	−1.79	-
(95% CI)	(−0.75, 3.97)	(−3.24, 0.42)	(−1.96, 1.69)	(−3.05, 0.56)	(−4.00, 0.42)	-
p-value[b]	0.1807	0.1313	0.8879	0.1764	0.1111	-
PANSS Negative Subscale Score						
Baseline mean (SD)	24.02 (4.46)	24.52 (4.11)	25.84 (4.62)	25.14 (4.99)	23.92 (4.20)	24.96 (4.53)
LSM change at Week 6	−2.03	−3.73	−3.47	−3.85	−3.18	−3.12\−3.03
Treatment difference[a]	1.00	−0.61	−0.35	−0.73	−0.15	-
(95% CI)	(−0.86, 2.86)	(−1.94, 0.72)	(−1.69, 0.99)	(−2.05, 0.59)	(−1.90, 1.59)	-
p-value[b]	0.2896	0.3701	0.6074	0.2777	0.8611	-
PSP Score						
N	39	86	84	90	50	90
Baseline mean (SD)	47.71 (12.05)	45.80 (10.57)	44.79 (12.30)	45.05 (11.56)	46.72 (9.41)	46.11 (10.94)
LSM change at Week 6	5.01	11.40	9.81	11.47	10.62	7.61\7.37
Treatment difference[a]	−2.36	3.80	2.20	3.86	3.25	-
(95% CI)	(−7.57, 2.85)	(−0.26, 7.85)	(−1.92, 6.32)	(−0.16, 7.89)	(−1.53, 8.03)	-
p-value[b]	0.3726	0.0664	0.2944	0.0596	0.1819	-
CGI–S Score						
Baseline mean (SD)	4.81 (0.63)	4.84 (0.64)	4.99 (0.61)	5.02 (0.61)	4.90 (0.71)	5.00 (0.60)
LSM change at Week 6	−0.42	−1.04	−0.81	−1.05	−1.01	−0.77\−0.80
Treatment difference[a]	0.38	−0.28	−0.04	−0.28	−0.21	-
(95% CI)	(−0.03, 0.79)	(−0.60, 0.05)	(−0.37, 0.28)	(−0.60, 0.04)	(−0.59, 0.18)	-
p-value[b]	0.0685	0.0989	0.8006	0.0898	0.2851	-

注：プラセボ群の列では，ベースラインから Week 6 までの変化量（最小二乗平均値）として，ANCOVA-1（投与群及び施設を主効果とし，ベースライン値を共変量とする）により求めた値と ANCOVA-2（投与群を主効果とし，ベースライン値を共変量とする）により求めた値の 2 つを示した。

[a]：ブレクスピプラゾール各投与群とプラセボ群の調整済み平均変化量，又は，アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群 − プラセボ群の調整済み平均変化量

[b]：ブレクスピプラゾール可変用量群とプラセボ群の比較では ANCOVA-1 により算出した。ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群とプラセボ群又はアリピプラゾール 15 ± 5 mg 群とプラセボ群の比較では ANCOVA-2 により算出した。

[c]：Hochberg の方法による調整 p 値

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 9-1＞

(a) 主要評価項目

i) PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 又は中止時までの変化量（LOCF）のブレクスピプラゾール可変用量 3 群とプラセボ群との比較

二重盲検下投与例の PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 又は中止時までの変化量（LOCF）のブレクスピプラゾール可変用量 3 群とプラセボ群との比較を表 2.7.6.5.5-7 に示した。

6 週間の二重盲検下投与での PANSS 総スコアの改善（ベースラインからの減少）の程度は，ブレクスピプラゾール 1.0 ± 0.5 mg 群，2.5 ± 0.5 mg 群及び 5.0 ± 1.0 mg 群ではプラセボ群と比較して数値的に大きかったものの，プラセボ群でのベースラインからの変化量が−13.77 と大きかったことから，ブレクスピプラゾール可変用量のいずれの投与群もプラセボ群との有意な差は示されなかった。

表 2.7.6.5.5-7　二重盲検下投与例の PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 又は中止時までの変化量（最小二乗平均値，LOCF）のブレクスピプラゾール可変用量 3 群とプラセボ群との比較（ANCOVA-1）

Efficacy variable	Brexpiprazole			Placebo
	1.0 ± 0.5 mg (N = 88)	2.5 ± 0.5 mg (N = 90)	5.0 ± 1.0 mg (N = 92)	(N = 93)
Baseline mean (SD)	96.33 (9.93)	98.59 (10.50)	97.76 (10.99)	97.62 (9.91)
LSM change at Week 6[a]	−18.47	−15.22	−17.64	−13.77
Treatment Difference[b]	−4.70	−1.44	−3.86	-
(95% CI)	(−10.2, 0.82)	(−6.96, 4.07)	(−9.32, 1.59)	-
p-value[a]	0.0949\0.2846[c]	0.6066\0.6066[c]	0.1646\0.3293[c]	-

[a]：ANCOVA-1 モデルにより算出した。
[b]：ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の調整済み平均変化量の差
[c]：Hochberg の方法による調整 p 値
＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 9.3-1＞

ii) PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 又は中止時までの変化量（LOCF）のブレクスピプラゾール 0.25 mg 群及びアリピプラゾール 15 ± 5 mg 群とプラセボ群との比較

二重盲検下投与例の PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 又は中止時までの変化量（LOCF）のブレクスピプラゾール 0.25 mg 群及びアリピプラゾール 15 ± 5 mg 群とプラセボ群との比較を表 2.7.6.5.5-8 に示した。

PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 又は中止時までの変化量は，固定用量のブレクスピプラゾール 0.25 mg 群では−9.76 であり，プラセボ群の−14.38 と比較して，6 週間の二重盲検下投与での PANSS 総スコアの改善（ベースラインからの減少）の程度は小さかった。分析感度の確認のために設定したアリピプラゾール 15 ± 5 mg 群では，変化量は−18.02 であり，改善の程度はブレクスピプラゾール可変用量 3 群（表 2.7.6.5.5-7）と同程度であった。ただし，

主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 又は中止時までの変化量について，プラセボ群のベースラインからの変化量が−14.38 と大きかったことから，アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群もプラセボ群との有意な差は示されなかった。

表 2.7.6.5.5-8　二重盲検下投与例の PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 又は中止時までの変化量（最小二乗平均値，LOCF）のブレクスピプラゾール 0.25 mg 群及びアリピプラゾール 15 ± 5 mg 群とプラセボ群との比較（ANCOVA-2）

Efficacy variable	Brexpiprazole 0.25 mg (N = 41)	Aripiprazole 15 ± 5 mg (N = 50)	Placebo (N = 93)
Baseline mean (SD)	97.07 (8.54)	97.12 (10.68)	97.62 (9.91)
LSM change at Week 6[a]	−9.76	−18.02	−14.38
Treatment Difference[b]	4.62	−3.64	-
(95% CI)	(−2.89, 12.12)	(−10.7, 3.38)	-
p-value[a]	0.2263	0.3074	-

[a]：ANCOVA-2 モデルにより算出した。
[b]：ブレクスピプラゾール群又はアリピプラゾール群とプラセボ群の調整済み平均変化量の差
＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 9.3-2＞

(b)　副次評価項目

i)　PANSS 陽性尺度スコア及び陰性尺度スコアのベースラインから Week 6 又は中止時までの変化量（key secondary）

二重盲検下投与例の PANSS 陽性尺度スコア及び陰性尺度スコアのベースラインから Week 6 又は中止時までの変化量（LOCF）の実薬群とプラセボ群との比較を表 2.7.6.5.5-9 に示した。

PANSS 陽性尺度スコア及び陰性尺度スコアのベースラインから Week 6 又は中止時までの変化量（LOCF）は，主要評価項目と同様であった。PANSS 陽性尺度スコア及び陰性尺度スコアの改善（ベースラインからの減少）の程度は，ブレクスピプラゾール可変用量 3 群では，プラセボ群と比較して数値的に大きく，アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群とはほぼ同程度であったものの，プラセボ群でのベースラインからの変化量が大きかったことから，ブレクスピプラゾール可変用量のいずれの投与群もプラセボ群との有意な差は示されず，アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群もプラセボ群との有意な差は示されなかった。ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群では，PANSS 陽性尺度スコア及び陰性尺度スコアのいずれの改善の程度も，プラセボ群と比較して数値的に小さかった。OC 解析の結果は，LOCF 解析の結果と同様であった（資料番号 5.3.5.1-05，CT-5.3.1.2 及び CT-5.4.1.2 参照）。

表 2.7.6.5.5-9　二重盲検下投与例の PANSS 陽性尺度スコア及び陰性尺度スコアのベースラインから Week 6 又は中止時までの変化量（最小二乗平均値，LOCF）の実薬群とプラセボ群との比較

Efficacy variable	Brexpiprazole				Aripiprazole	Placebo
	0.25 mg (N = 41)	1.0 ± 0.5 mg (N = 88)	2.5 ± 0.5 mg (N = 90)	5.0 ± 1.0 mg (N = 92)	15 ± 5 mg (N = 50)	(N = 93)
PANSS Positive Subscale Score						
Baseline mean (SD)	25.36 (3.39)	25.03 (3.73)	25.44 (3.79)	25.48 (3.78)	25.86 (3.73)	25.68 (3.63)
LSM change at Week 6	–3.21[a]	–5.86[b]	–4.59[b]	–5.70[b]	–6.61[a]	–4.46[b]\–4.82[a]
Treatment difference[c]	1.61	–1.41	–0.13	–1.24	–1.79	-
(95% CI)	(–0.75, 3.97)	(–3.24, 0.42)	(–1.96, 1.69)	(–3.05, 0.56)	(–4.00, 0.42)	-
p-value	0.1807	0.1313	0.8879	0.1764	0.1111	-
PANSS Negative Subscale Score						
Baseline mean (SD)	24.02 (4.46)	24.52 (4.11)	25.84 (4.62)	25.14 (4.99)	23.92 (4.20)	24.96 (4.53)
LSM change at Week 6	–2.03[a]	–3.73[b]	–3.47[b]	–3.85[b]	–3.18[a]	–3.12[b]\–3.03[a]
Treatment difference[c]	1.00	–0.61	–0.35	–0.73	–0.15	-
(95% CI)	(–0.86, 2.86)	(–1.94, 0.72)	(–1.69, 0.99)	(–2.05, 0.59)	(–1.90, 1.59)	-
p-value	0.2896	0.3701	0.6074	0.2777	0.8611	-

[a]：ANCOVA-2 モデルにより算出した。
[b]：ANCOVA-1 モデルにより算出した。
[c]：ブレクスピプラゾール群又はアリピプラゾール群とプラセボ群の調整済み平均変化量の差
＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 9.4.1-1＞

ii)　PSP スコアのベースラインから Week 6 又は中止時までの変化量（key secondary）

二重盲検下投与例の PSP スコアのベースラインから Week 6 又は中止時までの変化量（LOCF）の実薬群とプラセボ群との比較を表 2.7.6.5.5-10 に示した。

Week 6 又は中止時の時点で，PSP スコアの改善（ベースラインからの増加）の程度は，ブレクスピプラゾール可変用量 3 群では，プラセボ群と比較して数値的に大きく，アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群とはほぼ同程度であった。ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群では，PSP スコアの改善の程度はプラセボ群と比較して数値的に小さかった。Week 6 又は中止時の時点で，ブレクスピプラゾール（いずれの用量でも）及びアリピプラゾールの各実薬群とプラセボ群との有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.5.5-10　二重盲検下投与例の PSP スコアのベースラインから Week 6 又は中止時までの変化量（最小二乗平均値，LOCF）の実薬群とプラセボ群との比較

Efficacy variable	Brexpiprazole				Aripiprazole	Placebo
	0.25 mg (N = 41)	1.0 ± 0.5 mg (N = 88)	2.5 ± 0.5 mg (N = 90)	5.0 ± 1.0 mg (N = 92)	15 ± 5 mg (N = 50)	(N = 93)
N	39	86	84	90	50	90
Baseline mean (SD)	47.71 (12.05)	45.80 (10.57)	44.79 (12.30)	45.05 (11.56)	46.72 (9.41)	46.11 (10.94)
LSM change at Week 6	5.01[a]	11.40[b]	9.81[b]	11.47[b]	10.62[a]	7.61[b]\7.37[a]
Treatment difference[c]	–2.36	3.80	2.20	3.86	3.25	-
(95% CI)	(–7.57, 2.85)	(–0.26, 7.85)	(–1.92, 6.32)	(–0.16, 7.89)	(–1.53, 8.03)	-
p-value	0.3726	0.0664	0.2944	0.0596	0.1819	-

[a]：ANCOVA-2 モデルにより算出した。
[b]：ANCOVA-1 モデルにより算出した。
[c]：ブレクスピプラゾール群又はアリピプラゾール群とプラセボ群の調整済み平均変化量の差
＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 9.4.2-1＞

iii)　CGI-S スコアのベースラインから Week 6 又は中止時までの変化量（key secondary）

二重盲検下投与例の CGI-S スコアのベースラインから Week 6 又は中止時までの変化量（LOCF）の実薬群とプラセボ群との比較を表 2.7.6.5.5-11 に示した。

Week 6 又は中止時の時点で，CGI-S スコアの改善（ベースラインからの減少）の程度は，ブレクスピプラゾール 1.0 ± 0.5 mg 群及び 5.0 ± 1.0 mg 群では，プラセボ群と比較して数値的に大きく，アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群とほぼ同程度であった。ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群では，CGI-S スコアの改善の程度はプラセボ群と比較して数値的に小さかった。Week 6 又は中止時の時点で，ブレクスピプラゾール（いずれの用量でも）及びアリピプラゾールの各実薬群とプラセボ群との有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.5.5-11　二重盲検下投与例の CGI-S スコアのベースラインから Week 6 又は中止時までの変化量（最小二乗平均値，LOCF）の実薬群とプラセボ群との比較

Efficacy variable	Brexpiprazole				Aripiprazole	Placebo
	0.25 mg (N = 41)	1.0 ± 0.5 mg (N = 88)	2.5 ± 0.5 mg (N = 90)	5.0 ± 1.0 mg (N = 92)	15 ± 5 mg (N = 50)	(N = 93)
Baseline mean (SD)	4.81 (0.63)	4.84 (0.64)	4.99 (0.61)	5.02 (0.61)	4.90 (0.71)	5.00 (0.60)
LSM change at Week 6	–0.42[a]	–1.04[b]	–0.81[b]	–1.05[b]	–1.01[a]	–0.77[b]\–0.80[a]
Treatment difference[c]	0.38	–0.28	–0.04	–0.28	–0.21	-
(95% CI)	(–0.03, 0.79)	(–0.60, 0.05)	(–0.37, 0.28)	(–0.60, 0.04)	(–0.59, 0.18)	-
p-value	0.0685	0.0989	0.8006	0.0898	0.2851	-

[a]：ANCOVA-2 モデルにより算出した。
[b]：ANCOVA-1 モデルにより算出した。
[c]：ブレクスピプラゾール群又はアリピプラゾール群とプラセボ群の調整済み平均変化量の差
＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 9.4.3-1＞

iv) Week 6 又は中止時での CGI-I スコア

二重盲検下投与例の Week 6 又は中止時での CGI-I スコアを表 2.7.6.5.5-12 に示した。

Week 6 又は中止時の時点で，CGI-I スコアは，ブレクスピプラゾール 1.0 ± 0.5 mg 群及び 5.0 ± 1.0 mg 群とアリピプラゾール 15 ± 5 mg 群で同程度であった。これらの投与群では，プラセボ群と比較して数値的には低かった（スコアが低いほど改善度が高いことを示す）が，統計学的に有意な差は認められなかった。ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群の CGI-I スコアは，プラセボ群のスコアよりも高かった。

表 2.7.6.5.5-12　二重盲検下投与例の Week 6 又は中止時での CGI-I スコア（平均値，LOCF）

Efficacy variable	Brexpiprazole				Aripiprazole	Placebo
	0.25 mg	1.0 ± 0.5 mg	2.5 ± 0.5 mg	5.0 ± 1.0 mg	15 ± 5 mg	
	(N = 41)	(N = 88)	(N = 90)	(N = 92)	(N = 50)	(N = 93)
Mean at Week 6 (SD)	3.66 (1.48)	3.08 (1.58)	3.17 (1.45)	3.04 (1.50)	3.04 (1.52)	3.34 (1.54)
Probability[a]	0.4626	0.5669	0.5257	0.5545	0.5687	-
(95% CI)	(0.351, 0.575)	(0.485, 0.649)	(0.448, 0.604)	(0.475, 0.634)	(0.468, 0.670)	-
p-value	0.4008	0.1117	0.2739	0.1045	0.1149	-

[a]：プラセボ群よりも統合失調症状が改善する確率を，施設で調整した Cochran-Mantel-Haenszel row mean scores differ 検定を用いて算出した。

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 9.5.1-1＞

v) Week 6 又は中止時での反応率

Week 6 又は中止時での反応率の定義は，ベースラインから PANSS 総スコアが 30%以上減少，又は Week 6 又は中止時に CGI-I スコアが 1（著名改善）又は 2（中等度改善）に該当する反応例の割合とした。二重盲検下投与例の Week 6 又は中止時での反応率（LOCF）を表 2.7.6.5.5-13 に示した。

ブレクスピプラゾール群の Week 6 又は中止時での反応率（LOCF）は，40.5%（0.25 mg 群）～57.3%（1.0 ± 0.5 mg 群）の範囲であった。一方でプラセボ群の Week 6 又は中止時での反応率（LOCF）が 49.5%と高かったことから，ブレクスピプラゾール群又はアリピプラゾール群ではプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.5.5-13　二重盲検下投与例の Week 6 又は中止時での反応率（LOCF）

Treatment group	Value			Treatment comparisons		
	N	n	(%)	Relative risk[a]	(95% CI)	p-value[a]
Brexpiprazole 0.25 mg	42	17	(40.5)	0.89	(0.57, 1.40)	0.6200
Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg	89	51	(57.3)	1.19	(0.95, 1.48)	0.1501
Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg	90	42	(46.7)	0.91	(0.66, 1.25)	0.5271
Brexpiprazole 5.0 ± 1.0 mg	93	48	(51.6)	1.02	(0.78, 1.34)	0.8670
Aripiprazole 15 ± 5 mg	50	30	(60.0)	1.15	(0.85, 1.56)	0.3892
Placebo	95	47	(49.5)	-	-	-

[a]：施設で層化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて算出した。

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 9.5.2-1＞

vi)　中止率

二重盲検下投与例の中止率（効果不十分による中止，又は本治験中の Non-responder 対象非盲検下投与への移行の割合）を表 2.7.6.5.5-14 に示した。

中止率は，ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群（31.0%）及びプラセボ群（24.2%）で高かった。

表 2.7.6.5.5-14　二重盲検下投与例の中止率（効果不十分による中止，又はブレクスピプラゾール非盲検下投与への移行）

Treatment group	Value			Treatment comparisons		
	N	n	(%)	Relative risk[a]	(95% CI)	p-value[a]
Brexpiprazole 0.25 mg	42	13	(31.0)	1.06	(0.59, 1.88)	0.8540
Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg	89	20	(22.5)	0.82	(0.49, 1.38)	0.4492
Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg	90	16	(17.8)	0.67	(0.36, 1.23)	0.1854
Brexpiprazole 5.0 ± 1.0 mg	93	15	(16.1)	0.61	(0.33, 1.10)	0.0946
Aripiprazole 15 ± 5 mg	50	8	(16.0)	0.63	(0.30, 1.34)	0.2133
Placebo	95	23	(24.2)	-	-	-

[a]：施設で層化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて算出した。

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 9.5.3-1＞

(c)　非盲検下投与例での有効性

i)　PANSS 総スコア，陽性尺度スコア及び陰性尺度スコア

Non-responder 対象非盲検下投与例の PANSS 総スコア，陽性尺度スコア及び陰性尺度スコアのベースラインから二重盲検下投与の最終評価時及び非盲検下投与の最終評価時での変化量を表 2.7.6.5.5-15 に示した。

Non-responder 対象非盲検下投与例（二重盲検下投与を中止して Non-responder 対象非盲検下投与へ移行した被験者）65 例では，二重盲検下投与の最終評価時での平均 PANSS 総スコアは 100.65，ベースラインからの平均変化量は 2.55 と，スコアの増加が認められた。非盲検下投与中には，これらの非盲検下投与例の PANSS 総スコアは減少（改善）し，非盲検下投与の最終評価時でのベースラインからの平均変化量は−11.68 であった。PANSS 陽性尺度スコア及び陰性尺度スコアの結果も同様であり，平均して，二重盲検下投与の最終評価時にはベースラインよりも増加していたが，非盲検下投与の最終評価時にはベースラインよりも減少した。

表 2.7.6.5.5-15　Non-responder 対象非盲検下投与例の PANSS 総スコア，陽性尺度スコア及び陰性尺度スコアのベースラインから二重盲検下投与の最終評価時及び非盲検下投与の最終評価時での平均変化量

Treatment group	N	Mean change at last double-blind visit	Mean change at last open-label visit (Week 6/ET)
PANSS Total Score			
Brexpiprazole 0.25 mg	7	9.86	−14.86
Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg	17	3.12	−8.47
Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg	11	1.55	−9.27
Brexpiprazole 5.0 ± 1.0 mg	11	0.64	−12.73
Aripiprazole 15 ± 5 mg	4	5.25	−13.25
Placebo	15	−0.07	−14.40
Total	65	2.55	−11.68
PANSS Positive Subscale Score			
Brexpiprazole 0.25 mg	7	0.71	−5.71
Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg	17	1.18	−3.47
Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg	11	0.91	−2.09
Brexpiprazole 5.0 ± 1.0 mg	11	−0.36	−3.73
Aripiprazole 15 ± 5 mg	4	2.00	−4.75
Placebo	15	−0.33	−4.53
Total	65	0.52	−3.85
PANSS Negative Subscale Score			
Brexpiprazole 0.25 mg	7	3.29	−2.43
Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg	17	0.76	−1.18
Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg	11	0.00	−1.27
Brexpiprazole 5.0 ± 1.0 mg	11	0.73	−2.18
Aripiprazole 15 ± 5 mg	4	0.50	−4.25
Placebo	15	0.73	−3.27
Total	65	0.88	−2.17

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 9.6.1-1＞

ii)　PSP スコア

Non-responder 対象非盲検下投与例の PSP スコアのベースラインから Week 6 までの変化量を表 2.7.6.5.5-16 に示した。

ブレクスピプラゾール非盲検下投与中に，平均して，PSP スコアは改善（ベースラインから増加）した。

表 2.7.6.5.5-16　Non-responder 対象非盲検下投与例の PSP スコアのベースラインから Week 6 までの平均変化量

Treatment group	N	Mean change at week 6
Brexpiprazole 0.25 mg	7	12.71
Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg	15	5.33
Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg	11	6.00
Brexpiprazole 5.0 ± 1.0 mg	11	8.73
Aripiprazole 15 ± 5 mg	4	6.50
Placebo	15	11.93
Total	63	8.51

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 9.6.2-1＞

iii)　CGI-S スコア

Non-responder 対象非盲検下投与例の CGI-S スコアのベースラインから二重盲検下投与の最終評価時及び非盲検下投与の最終評価時点までの変化量を表 2.7.6.5.5-17 に示した。

ブレクスピプラゾール非盲検下投与中に，平均して，CGI-S スコアは改善（ベースラインから減少）した。

表 2.7.6.5.5-17　Non-responder 対象非盲検下投与例の CGI-S スコアのベースラインから二重盲検下投与の最終評価時及び非盲検下投与の最終評価時までの平均変化量

Treatment group	N	Mean change at last double-blind visit	Mean change at last open-label visit (Week 6/ET)
Brexpiprazole 0.25 mg	7	0.14	-1.00
Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg	17	0.24	-0.47
Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg	11	0.27	-0.45
Brexpiprazole 5.0 ± 1.0 mg	11	0.00	-0.82
Aripiprazole 15 ± 5 mg	4	0.00	-1.00
Placebo	15	0.13	-0.93
Total	65	0.15	−0.72

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 9.6.3-1＞

iv)　CGI-I スコア

Non-responder 対象非盲検下投与例の二重盲検下投与の最終評価時及び非盲検下投与の最終評価時での CGI-I スコアを表 2.7.6.5.5-18 に示した。

ブレクスピプラゾール非盲検下投与中に，平均して，CGI-I スコアは改善（低値へ推移）した。

表 2.7.6.5.5-18　Non-responder 対象非盲検下投与例の二重盲検下投与の最終評価時及び非盲検下投与の最終評価時での CGI-I スコア（平均値）

Treatment group	N	Mean at last double-blind visit	Mean at last open-label visit (Week 6/ET)
Brexpiprazole 0.25 mg	7	5.14	3.00
Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg	17	5.00	3.53
Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg	11	4.82	3.45
Brexpiprazole 5.0 ± 1.0 mg	11	5.09	3.36
Aripiprazole 15 ± 5 mg	4	5.00	2.25
Placebo	15	4.93	2.87
Total	65	4.98	3.20

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 9.6.4-1＞

v)　反応率

Non-responder 対象非盲検下投与例の Week 6 での反応率は，65 例全体では 30.8%であった（資料番号 5.3.5.1-05，CT-6.2.2 参照）。最初に割付けられた二重盲検下投与での投与群別の Week 6 での反応率には，ブレクスピプラゾール 2.5 ± 0.5 mg 群の 9.09%からアリピプラゾール 15 ± 5 mg 群の 75.0%まで，ばらつきが認められた。

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.5.5-19 に示した。

二重盲検下投与での平均 1 日用量は，以下のとおりであった：

- ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群（固定用量群）　：0.25 mg
- ブレクスピプラゾール 1.0 ± 0.5 mg 群　：1.30 mg
- ブレクスピプラゾール 2.5 ± 0.5 mg 群　：2.74 mg
- ブレクスピプラゾール 5.0 ± 1.0 mg 群　：5.45 mg
- アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群　：16.58 mg

二重盲検下投与に加え，全体で 65 例が Non-responder 対象非盲検下投与に移行し，非盲検下で 21 日以下の期間，ブレクスピプラゾールを投与された。Non-responder 対象非盲検下投与例の過半数（40/65 例，61.5%）がブレクスピプラゾールを 15～21 日間投与された。非盲検下投与での平均 1 日用量は，2.79 mg であった（資料番号 5.3.5.1-05，CT-7.2.2 参照）。

表 2.7.6.5.5-19　治験薬の曝露状況

Study week	Treatment group	N	Mean average daily dose	Dose		
				Decrease n[a] (%)	Unchange n[a] (%)	Increase n[a] (%)
Randomization	Brexpiprazole 0.25 mg	42	0.25			
	Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg	89	1.00			
	Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg	90	2.50			
	Brexpiprazole 5.0 ± 1.0 mg	93	4.99			
	Placebo	95	0.00			
	Aripiprazole 15 ± 5 mg	50	14.98			
Week 1	Brexpiprazole 0.25 mg	38	0.25	0 (0.0)	38 (100.0)	0 (0.0)
	Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg	88	1.00	0 (0.0)	88 (100.0)	0 (0.0)
	Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg	85	2.49	2 (2.4)	83 (97.6)	0 (0.0)
	Brexpiprazole 5.0 ± 1.0 mg	88	4.99	1 (1.1)	87 (98.9)	0 (0.0)
	Placebo	92	0.00	0 (0.0)	92 (100.0)	0 (0.0)
	Aripiprazole 15 ± 5 mg	47	15.00	0 (0.0)	47 (100.0)	0 (0.0)
Week 2	Brexpiprazole 0.25 mg	36	0.25	0 (0.0)	36 (100.0)	0 (0.0)
	Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg	84	1.25	1 (1.2)	39 (46.4)	44 (52.4)
	Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg	77	2.71	2 (2.6)	43 (55.8)	33 (42.9)
	Brexpiprazole 5.0 ± 1.0 mg	82	5.40	4 (4.9)	44 (53.7)	36 (43.9)
	Placebo	84	0.00	0 (0.0)	84 (100.0)	0 (0.0)
	Aripiprazole 15 ± 5 mg	42	16.31	2 (4.8)	27 (64.3)	13 (31.0)
Week 3	Brexpiprazole 0.25 mg	31	0.25	0 (0.0)	31 (100.0)	0 (0.0)
	Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg	78	1.31	1 (1.3)	26 (33.3)	51 (65.4)
	Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg	71	2.77	0 (0.0)	32 (45.1)	39 (54.9)
	Brexpiprazole 5.0 ± 1.0 mg	74	5.53	4 (5.4)	26 (35.1)	44 (59.5)
	Placebo	75	0.00	0 (0.0)	75 (100.0)	0 (0.0)
	Aripiprazole 15 ± 5 mg	40	16.89	2 (5.0)	21 (52.5)	18 (45.0)
Week 4	Brexpiprazole 0.25 mg	22	0.25	0 (0.0)	22 (100.0)	0 (0.0)
	Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg	57	1.31	1 (1.8)	20 (35.1)	36 (63.2)
	Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg	56	2.79	1 (1.8)	22 (39.3)	33 (58.9)
	Brexpiprazole 5.0 ± 1.0 mg	56	5.47	4 (7.1)	21 (37.5)	32 (57.1)
	Placebo	56	0.00	0 (0.0)	56 (100.0)	0 (0.0)
	Aripiprazole 15 ± 5 mg	36	16.96	3 (8.3)	17 (47.2)	17 (47.2)
Week 5	Brexpiprazole 0.25 mg	20	0.25	0 (0.0)	20 (100.0)	0 (0.0)
	Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg	53	1.28	2 (3.8)	19 (35.8)	32 (60.4)
	Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg	54	2.79	2 (3.7)	19 (35.2)	33 (61.1)
	Brexpiprazole 5.0 ± 1.0 mg	56	5.42	4 (7.1)	23 (41.1)	29 (51.8)
	Placebo	53	0.00	0 (0.0)	53 (100.0)	0 (0.0)
	Aripiprazole 15 ± 5 mg	34	16.91	3 (8.8)	15 (44.1)	16 (47.1)
Week 6	Brexpiprazole 5.0 ± 1.0 mg	1	5.00	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
Last visit	Brexpiprazole 0.25 mg	42	0.25			
	Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg	89	1.30			
	Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg	90	2.74			
	Brexpiprazole 5.0 ± 1.0 mg	93	5.45			
	Placebo	95	0.00			
	Aripiprazole 15 ± 5 mg	50	16.58			

[a]：無作為化時に処方されたブリスターカードと比較して，減量，変更せず，又は増量に該当する用量を 1 週間に服用した被験者数

＜資料番号 5.3.5.1-05：CT-7.2.1＞

(b) 有害事象

i) 二重盲検下投与での有害事象

二重盲検下投与で治験薬投与後にいずれかのブレクスピプラゾール群で 2%以上，かつプラセボ群より高い割合で発現した有害事象を表 2.7.6.5.5-20 に示した。また二重盲検下投与で治験薬投与後に発現した重症度別有害事象を表 2.7.6.5.5-30 に示した。

二重盲検下投与例全体で発現割合 5%以上の有害事象は，発現割合の高い順に，不眠症（11.8%，54/459 例），頭痛（10.2%，47/459 例），不安（9.4%，43/459 例），アカシジア（7.0%，32/459 例），激越，体重増加（各 6.1%，28/459 例），消化不良，便秘（各 5.0%，23/459 例）であった。

ブレクスピプラゾール群で発現した有害事象のうち，ブレクスピプラゾールの用量の増加に伴って発現割合が高くなる傾向にあった事象は，アカシジア及び傾眠であった。これらの有害事象のブレクスピプラゾール群での発現割合は，ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群，1.0 ± 0.5 mg 群，2.5 ± 0.5 mg 群，5.0 ± 1.0 mg 群の順に，アカシジアが 2.4%（1/42 例），6.7%（6/89 例），5.6%（5/90 例），15.1%（14/93 例），傾眠が 0.0%（0/42 例），3.4%（3/89 例），3.3%（3/90 例），5.4%（5/93 例）であった。アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群及びプラセボ群での発現割合は，アカシジアがそれぞれ 4.0%（2/50 例）及び 4.2%（4/95 例），傾眠がそれぞれ 0.0%（0/50 例）及び 2.1%（2/95 例）であった。

表 2.7.6.5.5-20 治験薬投与後にいずれかのブレクスピプラゾール群で 2%以上，かつプラセボ群より高い割合で発現した有害事象（二重盲検下投与例）

System organ class Preferred term	Brexpiprazole				Aripiprazole	Placebo	Total
	0.25 mg (N=42) n (%)	1.0 ± 0.5 mg (N=89) n (%)	2.5 ± 0.5 mg (N=90) n (%)	5.0 ± 1.0 mg (N=93) n (%)	15 ± 5 mg (N=50) n (%)	(N=95) n (%)	(N=459) n (%)
Total	32 (76.2)	60 (67.4)	57 (63.3)	70 (75.3)	35 (70.0)	67 (70.5)	321 (69.9)
胃腸障害							
下痢	3 (7.1)	5 (5.6)	1 (1.1)	4 (4.3)	4 (8.0)	3 (3.2)	20 (4.4)
悪心	1 (2.4)	4 (4.5)	7 (7.8)	6 (6.5)	1 (2.0)	2 (2.1)	21 (4.6)
歯痛	2 (4.8)	1 (1.1)	3 (3.3)	1 (1.1)	1 (2.0)	2 (2.1)	10 (2.2)
臨床検査							
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (2.2)	5 (5.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	9 (2.0)
体重増加	1 (2.4)	6 (6.7)	9 (10.0)	6 (6.5)	3 (6.0)	3 (3.2)	28 (6.1)
筋骨格系および結合組織障害							
背部痛	3 (7.1)	2 (2.2)	3 (3.3)	3 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	12 (2.6)
神経系障害							
アカシジア	1 (2.4)	6 (6.7)	5 (5.6)	14 (15.1)	2 (4.0)	4 (4.2)	32 (7.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	4 (4.5)	3 (3.3)	5 (5.4)	1 (2.0)	3 (3.2)	16 (3.5)
鎮静	2 (4.8)	1 (1.1)	3 (3.3)	4 (4.3)	2 (4.0)	0 (0.0)	12 (2.6)
傾眠	0 (0.0)	3 (3.4)	3 (3.3)	5 (5.4)	0 (0.0)	2 (2.1)	13 (2.8)
振戦	1 (2.4)	4 (4.5)	3 (3.3)	3 (3.2)	2 (4.0)	3 (3.2)	16 (3.5)
精神障害							
激越	4 (9.5)	4 (4.5)	4 (4.4)	7 (7.5)	5 (10.0)	4 (4.2)	28 (6.1)

MedDRA Version11.1

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.3.1-1＞

ii) 非盲検下投与での有害事象

Non-responder 対象非盲検下投与で治験薬投与後に発現したすべての有害事象を表 2.7.6.5.5-21 に，重症度別有害事象を表 2.7.6.5.5-31 に示した。

Non-responder 対象非盲検下投与で発現した有害事象のうち，全体で 2 例以上に発現した有害事象は，不眠症（3/65 例，4.6%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加，体重増加，アカシジア（各 2/65 例，3.1%）であった。

表 2.7.6.5.5-21 治験薬投与後に発現した有害事象（最初に割り付けられた二重盲検下投与での投与群別，Non-responder 対象非盲検下投与例）

System organ class Preferred term	Brexpiprazole				Aripiprazole	Placebo	Total
	0.25 mg (N=7) n (%)	1.0 ± 0.5 mg (N=17) n (%)	2.5 ± 0.5 mg (N=11) n (%)	5.0 ± 1.0 mg (N=11) n (%)	15 ± 5 mg (N=4) n (%)	(N=15) n (%)	(N=65) n (%)
Total	3 (42.9)	8 (47.1)	4 (36.4)	1 (9.1)	0 (0.0)	5 (33.3)	21 (32.3)
心臓障害							
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
内分泌障害							
高プロラクチン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
眼障害							
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
胃腸障害							
口内乾燥	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
胃炎	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
悪心	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
歯痛	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
全身障害および投与局所様態							
歩行障害	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
感染症および寄生虫症							
上気道感染	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
臨床検査							
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (3.1)
体重増加	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)
代謝および栄養障害							
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害							
背部痛	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
筋固縮	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
神経系障害							
アカシジア	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (3.1)
錐体外路障害	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
頭痛	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
パーキンソニズム	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
精神運動亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
神経系障害							
鎮静	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
傾眠	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
振戦	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)

表 2.7.6.5.5-21　治験薬投与後に発現した有害事象（最初に割り付けられた二重盲検下投与での投与群別，Non-responder 対象非盲検下投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Brexpiprazole				Aripiprazole	Placebo	Total
	0.25 mg	1.0 ± 0.5 mg	2.5 ± 0.5 mg	5.0 ± 1.0 mg	15 ± 5 mg		
	(N=7)	(N=17)	(N=11)	(N=11)	(N=4)	(N=15)	(N=65)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害							
異常な夢	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
不眠症	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.6)
精神病性障害	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
腎および尿路障害							
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)

MedDRA Version11.1
＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.3.2-1＞

(c)　治験薬の関連性が否定できない有害事象（副作用）

i)　二重盲検下投与での副作用

二重盲検下投与で治験薬投与後にいずれかの投与群で 2%以上の割合で発現した副作用を表 2.7.6.5.5-22 に示した。また二重盲検下投与で治験薬投与後に発現した重症度別副作用を表 2.7.6.5.5-32 に示した。

二重盲検下投与での副作用の発現割合は，ブレクスピプラゾール群全体 45.9%（144/314 例），プラセボ群 42.1%（40/95 例），アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群 42.0%（21/50 例）であった。投与群別では，ブレクスピプラゾール 5.0 ± 1.0 mg 群で 55.9%（52/93 例）と最も高かった。

二重盲検下投与例全体で発現割合が 5%以上の副作用は，発現割合の高い順に，アカシジア 6.8%（31/459 例），頭痛 5.7%（26/459 例），体重増加 5.2%（24/459 例），不眠症 5.0%（23/459 例）であった。ブレクスピプラゾール群全体で発現割合が最も高かった副作用はアカシジア（8.0%, 25/314 例）であり，プラセボ群では不眠症（8.4%, 8/95 例），アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群では体重増加，落ち着きのなさ（各 6.0%，3/50 例）であった。

表 2.7.6.5.5-22　治験薬投与後にいずれかの投与群で 2%以上の割合で発現した副作用（二重盲検下投与例）

System organ class	Brexpiprazole				Aripiprazole	Placebo	Total
Preferred term	0.25 mg	1.0 ± 0.5 mg	2.5 ± 0.5 mg	5.0 ± 1.0 mg	15 ± 5 mg		
	(N=42)	(N=89)	(N=90)	(N=93)	(N=50)	(N=95)	(N=459)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	17 (40.5)	41 (46.1)	34 (37.8)	52 (55.9)	21 (42.0)	40 (42.1)	205 (44.7)
心臓障害							
上室性期外収縮	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.1)	3 (0.7)
胃腸障害							
上腹部痛	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
便秘	2 (4.8)	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (4.3)	0 (0.0)	6 (6.3)	16 (3.5)
下痢	2 (4.8)	3 (3.4)	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (2.1)	10 (2.2)
口内乾燥	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.1)
消化不良	2 (4.8)	3 (3.4)	2 (2.2)	2 (2.2)	0 (0.0)	4 (4.2)	13 (2.8)
鼓腸	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
胃食道逆流性疾患[a]	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
悪心	0 (0.0)	4 (4.5)	6 (6.7)	6 (6.5)	1 (2.0)	1 (1.1)	18 (3.9)
流涎過多	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
胃不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
嘔吐	1 (2.4)	2 (2.2)	5 (5.6)	2 (2.2)	1 (2.0)	4 (4.2)	15 (3.3)
全身障害および投与局所様態							
無力症	2 (4.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
疲労	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (0.9)
易刺激性	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
臨床検査							
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (0.9)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (0.9)
プロトロンビン量増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (0.4)
体重増加	1 (2.4)	5 (5.6)	8 (8.9)	5 (5.4)	3 (6.0)	2 (2.1)	24 (5.2)
代謝および栄養障害							
食欲減退	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (2.1)	7 (1.5)
食欲亢進	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	5 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害							
背部痛	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (0.9)
筋固縮	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (4.0)	1 (1.1)	6 (1.3)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	3 (0.7)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	1 (1.1)	3 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害							
筋肉痛	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
横紋筋融解	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
神経系障害							
アカシジア	1 (2.4)	6 (6.7)	4 (4.4)	14 (15.1)	2 (4.0)	4 (4.2)	31 (6.8)
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (4.3)	1 (2.0)	2 (2.1)	11 (2.4)
錐体外路障害	0 (0.0)	3 (3.4)	2 (2.2)	6 (6.5)	2 (4.0)	2 (2.1)	15 (3.3)
頭痛	3 (7.1)	7 (7.9)	8 (8.9)	3 (3.2)	1 (2.0)	4 (4.2)	26 (5.7)
ミオクローヌス	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
鎮静	2 (4.8)	1 (1.1)	3 (3.3)	4 (4.3)	2 (4.0)	0 (0.0)	12 (2.6)
傾眠	0 (0.0)	3 (3.4)	3 (3.3)	5 (5.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	12 (2.6)
振戦	1 (2.4)	4 (4.5)	3 (3.3)	3 (3.2)	2 (4.0)	3 (3.2)	16 (3.5)

表 2.7.6.5.5-22　治験薬投与後にいずれかの投与群で 2%以上の割合で発現した副作用（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Brexpiprazole				Aripiprazole	Placebo	Total
	0.25 mg	1.0 ± 0.5 mg	2.5 ± 0.5 mg	5.0 ± 1.0 mg	15 ± 5 mg		
	(N=42)	(N=89)	(N=90)	(N=93)	(N=50)	(N=95)	(N=459)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害							
激越	2 (4.8)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (3.2)	2 (4.0)	2 (2.1)	12 (2.6)
不安	2 (4.8)	1 (1.1)	2 (2.2)	5 (5.4)	2 (4.0)	4 (4.2)	16 (3.5)
不眠症	1 (2.4)	6 (6.7)	2 (2.2)	4 (4.3)	2 (4.0)	8 (8.4)	23 (5.0)
リビドー亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
悪夢	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
精神病性障害	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	2 (2.1)	5 (1.1)
統合失調症	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.1)	2 (0.4)
腎および尿路障害							
頻尿	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	5 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
咳嗽	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸困難	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA Version11.1
[a]：MedDRA Version 11.1 下層語
＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.4.1-1＞

ii)　非盲検下投与での副作用

Non-responder 対象非盲検下投与で治験薬投与後に発現したすべての副作用を表 2.7.6.5.5-23 に，重症度別副作用を表 2.7.6.5.5-33 に示した。

Non-responder 対象非盲検下投与での副作用の発現割合は全体で 20.0%（13/65 例）であった。Non-responder 対象非盲検下投与で発現した副作用のうち，2 例以上に発現した副作用は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，体重増加（各 2/65 例，3.1%）のみであった。

表 2.7.6.5.5-23　治験薬投与後に発現した副作用（最初に割り付けられた二重盲検下投与での投与群別，Non-responder 対象非盲検下投与例）

System organ class Preferred term	Brexpiprazole				Aripiprazole	Placebo	Total
	0.25 mg	1.0 ± 0.5 mg	2.5 ± 0.5 mg	5.0 ± 1.0 mg	15 ± 5 mg		
	(N=7)	(N=17)	(N=11)	(N=11)	(N=4)	(N=15)	(N=65)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	3 (42.9)	4 (23.5)	3 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	13 (20.0)
心臓障害							
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
内分泌障害							
高プロラクチン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
眼障害							
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
胃腸障害							
口内乾燥	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
胃炎	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
悪心	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
全身障害および投与局所様態							
歩行障害	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
臨床検査							
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (3.1)
体重増加	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)
代謝および栄養障害							
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害							
背部痛	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
筋固縮	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
神経系障害							
アカシジア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
錐体外路障害	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
鎮静	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
傾眠	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
振戦	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
精神障害							
異常な夢	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
腎および尿路障害							
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)

MedDRA Version11.1
＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.4.2-1＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験では二重盲検下投与で 1 例の死亡が報告された。死亡に至った有害事象を表 2.7.6.5.5-24 に示した。なお，Non-responder 対象非盲検下投与では死亡は報告されなかった。

死亡した 1 例は，被験者番号 012-S0002-0051，48 歳の黒人女性で，ブレクスピプラゾール 5.0 ± 1.0 mg/日の投与を Day 42 に完了し，本治験終了後 11 日（治験薬最終投与後 12 日）に当たる Day 54 に死亡した。被験者は胸部不快感を訴え，その後，反応がなくなった（資料番号 5.3.5.1-05，17.1 参照）。この死亡について，治験責任医師は治験薬との関連性を Unlikely related と判断した。

表 2.7.6.5.5-24　死亡に至った有害事象（二重盲検下投与例）

System organ class Preferred term	Brexpiprazole 0.25 mg (N=42) n (%)	 1.0 ± 0.5 mg (N=89) n (%)	 2.5 ± 0.5 mg (N=90) n (%)	 5.0 ± 1.0 mg (N=93) n (%)	Placebo (N=95) n (%)	Aripiprazole 15 ± 5 mg (N=50) n (%)	Total (N=459) n (%)
Total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
全身障害および投与局所様態							
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA Version11.1

＜資料番号 5.3.5.1-05：CT-8.4.2.1 より作成＞

ii)　その他の重篤な有害事象

【二重盲検下投与での重篤な有害事象】

二重盲検下投与で治験薬投与後に発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.5.5-25 に示した。

全体で最も発現例数の多かった重篤な有害事象は統合失調症であり，ブレクスピプラゾール群 3 例及びプラセボ群 1 例に発現した。更にブレクスピプラゾール群の 2 例について，妄想型統合失調症の増悪（有害事象名：統合失調症，妄想型）が発現し，重篤と判断された。これらの重篤な有害事象はすべて，治験薬との関連性は Not related 又は Unlikely related と判断された。

二重盲検下投与で治験薬との関連性が Possibly related と判断された重篤な有害事象は 4 例に発現し，ブレクスピプラゾール 2.5 ± 0.5 mg 群で発現した横紋筋融解，浮動性めまい，及びアリピプラゾール 15 ± 5 mg 群で発現した横紋筋融解，複雑部分発作であった。

表 2.7.6.5.5-25　治験薬投与後に発現した重篤な有害事象（二重盲検下投与例）

System organ class Preferred term	Brexpiprazole 0.25 mg (N=42) n (%)	 1.0 ± 0.5 mg (N=89) n (%)	 2.5 ± 0.5 mg (N=90) n (%)	 5.0 ± 1.0 mg (N=93) n (%)	Aripiprazole 15 ± 5 mg (N=50) n (%)	Placebo (N=95) n (%)	Total (N=459) n (%)
Total	0 (0.0)	3 (3.4)	5 (5.6)	4 (4.3)	2 (4.0)	3 (3.2)	17 (3.7)
全身障害および投与局所様態							
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症							
足関節部骨折	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
代謝および栄養障害							
低血糖症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害							
横紋筋融解	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
神経系障害							
複雑部分発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
精神障害							
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.2)
精神病性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (0.4)
統合失調症	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (0.9)
統合失調症、妄想型	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)

MedDRA Version11.1

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.6.1-1＞

【非盲検下投与での重篤な有害事象】

Non-responder 対象非盲検下投与で治験薬投与後に発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.5.5-26 に示した。

重篤な有害事象は Non-responder 対象非盲検下投与例 65 例のうち 2 例（3.1%）に発現し，それぞれ精神病性障害，精神運動亢進であった。いずれの重篤な有害事象もブレクスピプラゾールとの関連性は否定できる（それぞれ Unlikely related，Not related）と判断されたが，精神運動亢進を発現した被験者は，治験薬の投与中止に至った。

表 2.7.6.5.5-26　治験薬投与後に発現した重篤な有害事象（最初に割り付けられた二重盲検下投与での投与群別，Non-responder 対象非盲検下投与例）

System organ class Preferred term	Brexpiprazole				Aripiprazole	Placebo	Total
	0.25 mg	1.0 ± 0.5 mg	2.5 ± 0.5 mg	5.0 ± 1.0 mg	15 ± 5 mg		
	(N=7)	(N=17)	(N=11)	(N=11)	(N=4)	(N=15)	(N=65)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (3.1)
神経系障害							
精神運動亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
精神障害							
精神病性障害	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)

MedDRA Version11.1

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.6.2-1＞

(e)　投与中止に至った有害事象

i)　二重盲検下投与で投与中止に至った有害事象

二重盲検下投与で治験薬投与後に発現した投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.5.5-27 に示した。

二重盲検下投与例全体の 459 例のうち 31 例（6.8%）が投与中止に至った有害事象を発現した。ブレクスピプラゾール群全体で投与中止に至った有害事象の発現割合は 7.3%（23/314 例），アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群では 6.0%（3/50 例），プラセボ群では 5.3%（5/95 例）であった。ブレクスピプラゾール可変用量 3 群間では，用量が高いほど二重盲検下投与で投与中止に至った有害事象の発現割合が高かった（ブレクスピプラゾール 1.0 ± 0.5 mg 群 4.5%, 2.5 ± 0.5 mg 群 5.6%及び 5.0 ± 1.0 mg 群 11.8%）。

二重盲検下投与で投与中止に至った有害事象のうち，二重盲検下投与例全体で 2 例以上に発現した有害事象は，統合失調症（10/459 例，2.2%），精神病性障害（4/459 例，0.9%），激越（2/459 例，0.4%），横紋筋融解（2/459 例，0.4%）であった。統合失調症又は精神病性障害により二重盲検下投与での治験薬の投与中止に至ったすべての被験者は，本治験を中止し，Non-responder 対象非盲検下投与に移行しなかった。

表 2.7.6.5.5-27　治験薬投与後に発現した投与中止に至った有害事象（二重盲検下投与例）

System organ class Preferred term	Brexpiprazole				Aripiprazole	Placebo	Total
	0.25 mg (N=42) n (%)	1.0 ± 0.5 mg (N=89) n (%)	2.5 ± 0.5 mg (N=90) n (%)	5.0 ± 1.0 mg (N=93) n (%)	15 ± 5 mg (N=50) n (%)	(N=95) n (%)	(N=459) n (%)
Total	3 (7.1)	4 (4.5)	5 (5.6)	11 (11.8)	3 (6.0)	5 (5.3)	31 (6.8)
血液およびリンパ系障害							
葉酸欠乏性貧血	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
全身障害および投与局所様態							
易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症							
足関節部骨折	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
臨床検査							
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.2)
代謝および栄養障害							
低血糖症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害							
横紋筋融解	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
神経系障害							
アカシジア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
複雑部分発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
精神障害							
激越	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
精神病性障害	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (0.9)
統合失調症	1 (2.4)	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (3.2)	0 (0.0)	3 (3.2)	10 (2.2)

MedDRA Version11.1
＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.7.1-1＞

ii)　非盲検下投与で投与中止に至った有害事象

Non-responder 対象非盲検下投与で治験薬投与後に発現した投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.5.5-28 に示した。

Non-responder 対象非盲検下投与例 65 例中 1 例（1.5%）が投与中止に至った有害事象を発現した。この有害事象は高度の精神運動亢進であり，重篤と判断され，ブレクスピプラゾールとの関連性は Not related と判断された。

表 2.7.6.5.5-28　治験薬投与後に発現した投与中止に至った有害事象（最初に割り付けられた二重盲検下投与での投与群別，Non-responder 対象非盲検下投与例）

System organ class Preferred term	Brexpiprazole				Aripiprazole	Placebo	Total
	0.25 mg (N=7) n (%)	1.0 ± 0.5 mg (N=17) n (%)	2.5 ± 0.5 mg (N=11) n (%)	5.0 ± 1.0 mg (N=11) n (%)	15 ± 5 mg (N=4) n (%)	(N=15) n (%)	(N=65) n (%)
Total	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
神経系障害							
精神運動亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)

MedDRA Version11.1

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.7.2-1＞

(f)　錐体外路系有害事象

i)　錐体外路系有害事象

二重盲検下投与で治験薬投与後に発現した錐体外路系有害事象を表 2.7.6.5.5-29 に示した。

二重盲検下投与での錐体外路系有害事象全般の発現割合は，ブレクスピプラゾール群全体で 16.9%（53/314 例）であった。投与群別の錐体外路系有害事象全般の発現割合は，ブレクスピプラゾール 5.0 ± 1.0 mg 群で最も高く 24.7%（23/93 例）であり，その他の投与群では，ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群 7.1%（3/42 例），ブレクスピプラゾール 1.0 ± 0.5 mg 群 15.7%（14/89 例），ブレクスピプラゾール 2.5 ± 0.5 mg 群 14.4%（13/90 例），アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群 12.0%（6/50 例），プラセボ群 13.7%（13/95 例）であった。

二重盲検下投与例全体で最も発現割合の高かった錐体外路系有害事象は，アカシジア症状（基本語「アカシジア」及び「精神運動亢進」の合計）及びパーキンソン症状（基本語「錐体外路障害」及び「振戦」の合計）であり，いずれも二重盲検下投与例全体の 7.2%（33/459 例）であった。

アカシジアの発現割合は，ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群，1.0 ± 0.5 mg 群，2.5 ± 0.5 mg 群，5.0 ± 1.0 mg 群の順にそれぞれ 2.4%（1/42 例），6.7%（6/89 例），5.6%（5/90 例），15.1%（14/93 例）であった。これらに対して，プラセボ群 4.2%（4/95 例），アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群 4.0%（2/50 例）であった。

アカシジアの重症度は，1 例を除いて軽度又は中等度であった。高度と判定されたアカシジアは，ブレクスピプラゾール 5.0 ± 1.0 mg 群で Week 2 に発現した。この高度と判定されたアカシジアは非重篤で，治験薬の投与中止には至らなかった。治験責任医師は，治験薬との関連性を Related と判断した。

アカシジアは 6 週間の二重盲検下投与の期間を通して報告されたが，多くが最初の 2 週間に発現した（資料番号 5.3.5.1-05，CT-8.2.5 参照）。

表 2.7.6.5.5-29　治験薬投与後に発現した錐体外路系有害事象（二重盲検下投与例）

EPS class Preferred term	Brexpiprazole 0.25 mg (N=42) n (%)	 1.0 ± 0.5 mg (N=89) n (%)	 2.5 ± 0.5 mg (N=90) n (%)	 5.0 ± 1.0 mg (N=93) n (%)	Aripiprazole 15 ± 5 mg (N=50) n (%)	Placebo (N=95) n (%)	Total (N=459) n (%)
Total	3 (7.1)	14 (15.7)	13 (14.4)	23 (24.7)	6 (12.0)	13 (13.7)	72 (15.7)
アカシジア症状							
Total EPS Class[a]	1 (2.4)	6 (6.7)	5 (5.6)	15 (16.1)	2 (4.0)	4 (4.2)	33 (7.2)
アカシジア	1 (2.4)	6 (6.7)	5 (5.6)	14 (15.1)	2 (4.0)	4 (4.2)	32 (7.0)
精神運動亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
ジスキネジア症状							
Total EPS Class[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.2)
遅発性ジスキネジー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.2)
ジストニア症状							
Total EPS Class[a]	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (3.3)	3 (3.2)	2 (4.0)	2 (2.1)	12 (2.6)
ジストニー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋固縮	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)	2 (4.0)	1 (1.1)	7 (1.5)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	4 (0.9)
パーキンソン症状							
Total EPS Class[a]	1 (2.4)	7 (7.9)	6 (6.7)	9 (9.7)	3 (6.0)	7 (7.4)	33 (7.2)
錐体外路障害	0 (0.0)	3 (3.4)	3 (3.3)	6 (6.5)	2 (4.0)	4 (4.2)	18 (3.9)
振戦	1 (2.4)	4 (4.5)	3 (3.3)	3 (3.2)	2 (4.0)	3 (3.2)	16 (3.5)
残遺症状							
Total EPS Class[a]	1 (2.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
筋攣縮	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
ミオクローヌス	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA Version11.1

[a]：各 EPS class 内の複数の有害事象を発現した被験者は，各 EPS class の合計例数では 1 例として集計した。

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.8.1-1＞

ii)　SAS，AIMS，BARS

二重盲検下投与での各投与群の平均 SAS 総スコア及び平均 AIMS スコアは，ブレクスピプラゾール 5.0 ± 1.0 mg 群の平均 SAS 総スコアを除いて低下した。ただし，ブレクスピプラゾール 5.0 ± 1.0 mg 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-05，それぞれ Table 11.15.4.1-1 及び Table 11.15.4.2-1 参照）。

BARS Global スコアのベースラインから二重盲検下投与の終了時の変化量は，ブレクスピプラゾール 5.0 ± 1.0 mg 群以外の各投与群では，マイナスの値又は無視できる程度に小さい値であった。ブレクスピプラゾール 5.0 ± 1.0 mg 群の平均変化量は 0.22 ポイントと増加を示し，プラセボ群の平均変化量 0.0 ポイントとの間に統計学的な有意差が認められた（0.22 ポイント，p = 0.0079；資料番号 5.3.5.1-05，Table 11.15.4.3-1 参照）。

SAS 総スコア，AIMS スコア及び BARS Global スコアのベースラインから Non-responder 対象非盲検下投与の終了時の変化量はいずれも小さく，それぞれ−0.14 ポイント，−0.06 ポイント及び−0.08 ポイントであった（資料番号 5.3.5.1-05, それぞれ CT-13.1.2, CT-13.3.2 及び CT-13.2.2 参照）。

(g) 自殺リスク評価

自殺に関連した有害事象（自殺行動，自殺企図，又は自殺念慮）は，二重盲検下投与中及び非盲検下投与中ともに発現しなかった。

(h) 臨床検査

血液学的検査項目のうち，二重盲検下投与のブレクスピプラゾール群で，臨床的に重要な臨床検査値の変動が認められた被験者の割合が高かった項目は，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少であった。二重盲検下投与でヘマトクリット減少が認められた被験者の割合はブレクスピプラゾール群全体で 5.5%（17/310 例），プラセボ群 4.4%（4/91 例）であり，ヘモグロビン減少の割合はブレクスピプラゾール群全体で 2.3%（7/310 例），プラセボ群 0%（0/92 例）であった（資料番号 5.3.5.1-05，CT-10.3.1 参照）。Non-responder 対象非盲検下投与で認められた血液学的検査項目の変動はヘマトクリット減少で，1 例（1/59 例，1.7%）に認められた（資料番号 5.3.5.1-05，CT-10.3.2 参照）。

血液生化学的検査項目のうち，二重盲検下投与で，臨床的に重要な臨床検査値の変動が認められた被験者の割合が最も高かった項目は，トリグリセリド増加であった。二重盲検下投与例全体でトリグリセリド増加が認められた被験者の割合は 12.3%（54/440 例）であり，各投与群では，ブレクスピプラゾール群全体で 12.0%（36/301 例），プラセボ群 12.2%（11/90 例），アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群 14.3%（7/49 例）と同程度であった。臨床的に重要な HDL コレステロール減少が認められた被験者の割合も，ブレクスピプラゾール群全体で 5.0%（15/301 例），プラセボ群 5.6%（5/90 例），アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群 4.1%（2/49 例）と同程度であった。臨床的に重要な CPK 上昇が認められた被験者の割合は，ブレクスピプラゾール群全体で 7.1%（22/311 例），プラセボ群 4.3%（4/93 例），アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群 6.0%（3/50 例）であった（資料番号 5.3.5.1-05，CT-10.3.1 参照）。Non-responder 対象非盲検下投与で認められた血液生化学的検査項目の変動は，発現割合の高い順に，CPK 上昇 6.3%（4/63 例），空腹時血中ブドウ糖値上昇 3.4%（2/58 例），トリグリセリド増加 3.4%（2/58 例），HDL コレステロール減少 1.7%（1/58 例）であった（資料番号 5.3.5.1-05，CT-10.3.2 参照）。

ベースラインから最終評価時までのプロラクチンの平均変化量は，二重盲検下投与及び Non-responder 対象非盲検下投与のいずれでもプラセボ群を含むすべての投与群で減少したことが示された。

(i) バイタルサイン，体重

バイタルサインの検査項目のうち，二重盲検下投与で臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合が最も高かった項目は，立位心拍数増加で，ブレクスピプラゾール群全体で 1.9%（6/311 例），プラセボ群 1.1%（1/93 例），アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群 2.0%（1/50 例）に認められた（資料番号 5.3.5.1-05，CT-11.3.1 参照）。Non-responder 対象非盲検下投与で認められたバイタルサインの異常変動は，起立性低血圧のみで，1 例に認められた（資料番号 5.3.5.1-05, CT-11.3.2 参照）。

二重盲検下投与の終了時点で，臨床的に重要な体重増加（ベースラインから 7%以上の体重増

加）が認められた被験者の割合は，ブレクスピプラゾール群全体では 10.7%（29/270 例）であり，プラセボ群 7.5%（7/93 例）又はアリピプラゾール 15 ± 5 mg 群 4.0%（2/50 例）と比較して高かった。Non-responder 対象非盲検下投与の終了時点では，ベースラインから 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合は 9.4%（6/64 例）であった（資料番号 5.3.5.1-05，CT-11.5.2 参照）。

ブレクスピプラゾール 2.5 ± 0.5 mg 群及び 5.0 ± 1.0 mg 群では，二重盲検下投与の終了時点での体重の平均変化量のプラセボ群との投与群間差は有意に大きく，それぞれ 1.21 kg（p = 0.0070）及び 0.94 kg（p = 0.0351）であった（資料番号 5.3.5.1-05，Table 11.15.1-1 参照）。

(j) 心電図検査

心電図検査項目のうち，二重盲検下投与中で臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合が最も高かった項目は，QTc 延長（QTcB 又は QTcF が 450 msec を超える）であった。ブレクスピプラゾール各投与群で QTc 延長が認められた被験者の割合は，ブレクスピプラゾール 5.0 ± 1.0 mg 群［QTcB が 450 msec 超：12.1%（11/91 例）］を除いて，プラセボ群［QTcB が 450 msec 超：7.7%（7/91 例）］と変わらなかった。本治験中に QTc（QTcB，QTcF 及び QTcN，以下同様）の値が 500 msec を超えた被験者はいなかった。ベースラインから 60 msec 以上の QTc 延長は，ブレクスピプラゾール 5.0 ± 1.0 mg 群の 1 例に発現した（資料番号 5.3.5.1-05，Table 11.13-1 参照）。

Non-responder 対象非盲検下投与で臨床的に重要な変動が認められた項目は，450 msec を超える QTcB 延長のみで，4.8%（3/63 例）の被験者に認められた（資料番号 5.3.5.1-05，CT-12.3.2 参照）。

(6) 結論

- Week 6 又は中止時（LOCF）での主要評価項目及び副次評価項目について，ブレクスピプラゾール及びアリピプラゾールのいずれも，プラセボとの統計学的な有意差はなかったものの，有効性の評価尺度スコアの数値的な改善が認められ，その程度は，ブレクスピプラゾール可変用量 3 群（1.0 ± 0.5 mg 群，2.5 ± 0.5 mg 群，5.0 ± 1.0 mg 群）とアリピプラゾール群とで同程度であった。固定用量のブレクスピプラゾール 0.25 mg 群では，二重盲検下投与終了時の数値的な改善の程度はプラセボ群と比較して小さかったことから，統合失調症の治療で，ブレクスピプラゾール 0.25 mg/日は無効用量であると考えられた。
- 性別，年齢及び人種などの背景因子が有効性の結果に一定の影響を及ぼす傾向は認められなかった。ただし，本治験では，各サブグループの項目内の被験者数が小さくなったものが多かったことから，背景因子の影響について結論付けることはできなかった。
- 本治験で得られた有効性データから，統合失調症の治療でブレクスピプラゾールが活性を示す用量範囲は 1～6 mg/日であることが示唆された。
- 急性増悪した統合失調症患者を対象に 6 週間投与したときのブレクスピプラゾールの忍容性は，用量 5.0 ± 1.0 mg/日まで認められた。
- 二重盲検下でブレクスピプラゾール，プラセボ又はアリピプラゾールを投与された被験者

間で，有害事象の発現割合に違いはなかった［ブレクスピプラゾール群全体 69.7%（219/314 例），プラセボ群 70.5%（67/95 例），アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群 70.0%（35/50 例）］。

- 重篤な有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群全体 3.8%（12/314 例）とプラセボ群 3.2%（3/95 例）で，違いはなかった。
- 二重盲検下投与及び Non-responder 対象非盲検下投与のいずれでも，自殺に関連した有害事象は認められなかった。
- 二重盲検下投与で投与中止に至った有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 5.0 ± 1.0 mg 群（11/93 例, 11.8%）で最も高く，ブレクスピプラゾール群全体では 7.3%（23/314 例），プラセボ群では 5.3%（5/95 例）であった。
- ブレクスピプラゾール投与の結果，臨床検査値，バイタルサイン（心拍数又は血圧）又は心電図パラメータについて，臨床的に重要な一定の変動は認められなかった。ブレクスピプラゾール 2.5 ± 0.5 mg 群及び 5.0 ± 1.0 mg 群では，体重がプラセボ群と比較して増加した。

2.7.6.5.5.4　付録

(1)　重症度別有害事象

表 2.7.6.5.5-30　　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）

【ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群，1.0 ± 0.5 mg 群，2.5 ± 0.5 mg 群】

System organ class	Brexpiprazole 0.25 mg (N=42)				Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg (N=89)				Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg (N=90)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血液およびリンパ系障害												
無顆粒球症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)
葉酸欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害												
徐脈	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
右脚ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
起立性頻脈症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性期外収縮	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
耳および迷路障害												
耳閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
内分泌障害												
高プロラクチン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害												
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
瞬目過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class	Brexpiprazole 0.25 mg (N=42)				Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg (N=89)				Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg (N=90)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼障害												
流涙増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
近視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
眼球回転発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
胃腸障害												
腹部膨満	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	4 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.5)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯不快感	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	2 (4.8)	1 (2.4)	0 (0.0)	3 (7.1)	4 (4.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (5.6)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	3 (7.1)	1 (2.4)	0 (0.0)	4 (9.5)	4 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.5)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.3)
おくび	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
排便回数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃潰瘍	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	4 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.5)	6 (6.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	7 (7.8)
口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class	Brexpiprazole 0.25 mg (N=42)				Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg (N=89)				Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg (N=90)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害												
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
歯の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.3)
嘔吐	1 (2.4)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (4.8)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)	5 (5.6)	1 (1.1)	0 (0.0)	6 (6.7)
全身障害および投与局所様態												
無力症	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
活力増進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
疲労	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
歩行障害	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
易刺激性	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
疼痛	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
肝胆道系障害												
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症												
口腔膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アメーバ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
胸壁膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class	Brexpiprazole 0.25 mg (N=42)				Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg (N=89)				Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg (N=90)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症												
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
中耳炎	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
股部白癬	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管気管支炎	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	1 (2.4)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
腟感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
外陰部腟カンジダ症	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症												
肛門損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷後疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class	Brexpiprazole 0.25 mg (N=42)				Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg (N=89)				Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg (N=90)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査												
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
血中プロラクチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
単球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
プロトロンビン量増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遊離サイロキシン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	4 (4.5)	2 (2.2)	0 (0.0)	6 (6.7)	7 (7.8)	1 (1.1)	1 (1.1)	9 (10.0)
代謝および栄養障害												
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
拒食	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
低血糖症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
過小食	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (3.3)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class	Brexpiprazole 0.25 mg (N=42)				Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg (N=89)				Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg (N=90)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害												
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	2 (4.8)	1 (2.4)	0 (0.0)	3 (7.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	3 (3.3)
側腹部痛	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
筋固縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
筋緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
四肢痛	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
横紋筋融解	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
神経系障害												
アカシジア	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (3.4)	3 (3.4)	0 (0.0)	6 (6.7)	2 (2.2)	3 (3.3)	0 (0.0)	5 (5.6)
複雑部分発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (4.5)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (3.3)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
ジストニー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
錐体外路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.4)	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	3 (3.3)
しかめ面	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
頭痛	6 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (14.3)	6 (6.7)	2 (2.2)	0 (0.0)	8 (9.0)	8 (8.9)	5 (5.6)	0 (0.0)	13 (14.4)
過眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class	Brexpiprazole 0.25 mg (N=42)				Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg (N=89)				Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg (N=90)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害												
不随意性筋収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ミオクローヌス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠の質低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神運動亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎮静	1 (2.4)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (4.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遅発性ジスキネジー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌の麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	4 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.5)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)
精神障害												
異常な夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
攻撃性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
激越	1 (2.4)	2 (4.8)	1 (2.4)	4 (9.5)	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)	4 (4.5)	3 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (4.4)
不安	5 (11.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (11.9)	5 (5.6)	1 (1.1)	1 (1.1)	7 (7.9)	3 (3.3)	3 (3.3)	0 (0.0)	6 (6.7)
抑うつ症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠異常	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感情的苦悩	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻聴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
衝動行為	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	3 (7.1)	1 (2.4)	0 (0.0)	4 (9.5)	5 (5.6)	7 (7.9)	0 (0.0)	12 (13.5)	5 (5.6)	4 (4.4)	0 (0.0)	9 (10.0)
リビドー亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神状態変化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪夢	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妄想症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神病性障害	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class	Brexpiprazole 0.25 mg (N=42)				Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg (N=89)				Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg (N=90)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害												
統合失調症	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	3 (3.4)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.3)
統合失調症、妄想型	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
腎および尿路障害												
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
生殖系および乳房障害												
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳汁漏出症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
性器出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
咳嗽	2 (4.8)	1 (2.4)	0 (0.0)	3 (7.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
呼吸困難	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
口腔咽頭痛	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害												
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嵌入爪	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
全身性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状皮疹	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class	Brexpiprazole 0.25 mg (N=42)				Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg (N=89)				Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg (N=90)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚および皮下組織障害												
皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
血管障害												
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

【ブレクスピプラゾール 5.0 ± 1.0 mg 群，プラセボ群，アリピプラゾール 15 ± 5 mg】

System organ class	Brexpiprazole 5.0±1.0 mg (N=93)				Placebo (N=95)				Aripiprazole 15 ± 5 mg (N=50)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血液およびリンパ系障害												
無顆粒球症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
葉酸欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害												
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
右脚ブロック	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性頻脈症候群	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性不整脈	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性徐脈	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
耳および迷路障害												
耳閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害												
高プロラクチン血症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害												
アレルギー性結膜炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
瞬目過多	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涙増加	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
近視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼球回転発作	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class	Brexpiprazole 5.0±1.0 mg (N=93)				Placebo (N=95)				Aripiprazole 15 ± 5 mg (N=50)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼障害												
網膜血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害												
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
上腹部痛	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	5 (5.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	6 (6.5)	7 (7.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	8 (8.4)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
齲歯	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯不快感	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	4 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.3)	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	4 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.0)
口内乾燥	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	2 (2.2)	2 (2.2)	0 (0.0)	4 (4.3)	5 (5.3)	2 (2.1)	0 (0.0)	7 (7.4)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
おくび	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	5 (5.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	6 (6.5)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
口の錯感覚	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
流涎過多	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃不快感	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class	Brexpiprazole 5.0±1.0 mg (N=93)				Placebo (N=95)				Aripiprazole 15 ± 5 mg (N=50)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害												
歯の障害	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
嘔吐	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	6 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (6.3)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)
全身障害および投与局所様態												
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
活力増進	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
易刺激性	3 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (4.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
発熱	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害												
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症												
口腔膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
アメーバ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸壁膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性結膜炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class	Brexpiprazole 5.0±1.0 mg (N=93)				Placebo (N=95)				Aripiprazole 15 ± 5 mg (N=50)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症												
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
股部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
歯膿瘍	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
腟感染	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症												
肛門損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂傷	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷後疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査												
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (3.2)	2 (2.2)	0 (0.0)	5 (5.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class	Brexpiprazole 5.0±1.0 mg (N=93)				Placebo (N=95)				Aripiprazole 15 ± 5 mg (N=50)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査												
血中プロラクチン増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図ＱＴ延長	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球数減少	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
プロトロンビン量増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
赤血球数減少	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遊離サイロキシン減少	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	5 (5.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	6 (6.5)	1 (1.1)	2 (2.1)	0 (0.0)	3 (3.2)	2 (4.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (6.0)
代謝および栄養障害												
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.1)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
拒食	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高コレステロール血症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過小食	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害												
関節痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class	Brexpiprazole 5.0±1.0 mg (N=93)				Placebo (N=95)				Aripiprazole 15 ± 5 mg (N=50)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害												
関節硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋固縮	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋緊張	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
筋肉痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
四肢痛	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
顎痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨膜炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
横紋筋融解	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
神経系障害												
アカシジア	10 (10.8)	3 (3.2)	1 (1.1)	14 (15.1)	2 (2.1)	2 (2.1)	0 (0.0)	4 (4.2)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
複雑部分発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
浮動性めまい	3 (3.2)	2 (2.2)	0 (0.0)	5 (5.4)	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジストニー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錐体外路障害	5 (5.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	6 (6.5)	4 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.2)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
しかめ面	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	3 (3.2)	4 (4.3)	0 (0.0)	7 (7.5)	7 (7.4)	3 (3.2)	0 (0.0)	10 (10.5)	2 (4.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (6.0)
過眠症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不随意性筋収縮	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ミオクローヌス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠の質低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神運動亢進	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎮静	1 (1.1)	3 (3.2)	0 (0.0)	4 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class	Brexpiprazole 5.0±1.0 mg (N=93)				Placebo (N=95)				Aripiprazole 15 ± 5 mg (N=50)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害												
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	4 (4.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (5.4)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遅発性ジスキネジー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌の麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	3 (3.2)	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
精神障害												
異常な夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
攻撃性	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
激越	4 (4.3)	1 (1.1)	2 (2.2)	7 (7.5)	0 (0.0)	4 (4.2)	0 (0.0)	4 (4.2)	3 (6.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	5 (10.0)
不安	7 (7.5)	3 (3.2)	0 (0.0)	10 (10.8)	5 (5.3)	5 (5.3)	0 (0.0)	10 (10.5)	5 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.0)
抑うつ症状	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感情的苦悩	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻聴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
衝動行為	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	6 (6.5)	3 (3.2)	0 (0.0)	9 (9.7)	8 (8.4)	8 (8.4)	0 (0.0)	16 (16.8)	4 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.0)
リビドー亢進	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
精神状態変化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妄想症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神病性障害	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (4.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (6.0)
統合失調症	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	3 (3.2)	1 (1.1)	3 (3.2)	1 (1.1)	5 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
統合失調症、妄想型	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
腎および尿路障害												
頻尿	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class	Brexpiprazole 5.0±1.0 mg (N=93)				Placebo (N=95)				Aripiprazole 15 ± 5 mg (N=50)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
生殖系および乳房障害												
勃起不全	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳汁漏出症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性器出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
咳嗽	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
口腔咽頭痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害												
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嵌入爪	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class	Brexpiprazole 5.0±1.0 mg (N=93)				Placebo (N=95)				Aripiprazole 15 ± 5 mg (N=50)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血管障害												
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

【二重盲検下投与例全体】

System organ class Preferred term	Total (N=459) Mild n (%)	 Moderate n (%)	 Severe n (%)	 Total n (%)
血液およびリンパ系障害				
無顆粒球症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
貧血	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
葉酸欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
鉄欠乏性貧血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
白血球減少症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
リンパ球増加症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
心臓障害				
徐脈	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
右脚ブロック	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
動悸	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
起立性頻脈症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
洞性不整脈	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
洞性徐脈	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
上室性期外収縮	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
頻脈	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.9)
耳および迷路障害				
耳閉	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
内分泌障害				
高プロラクチン血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
眼障害				
アレルギー性結膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼乾燥	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
瞬目過多	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
流涙増加	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)
近視	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼球回転発作	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Total (N=459)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)
眼障害				
網膜血管障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
霧視	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.1)
胃腸障害				
腹部膨満	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
腹痛	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
上腹部痛	5 (1.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (1.3)
便秘	20 (4.4)	3 (0.7)	0 (0.0)	23 (5.0)
齲歯	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯不快感	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)
下痢	18 (3.9)	2 (0.4)	0 (0.0)	20 (4.4)
口内乾燥	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.1)
十二指腸潰瘍	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
消化不良	17 (3.7)	6 (1.3)	0 (0.0)	23 (5.0)
おくび	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼓腸	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.9)
排便回数増加	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃潰瘍	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯肉痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯肉炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
痔核	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
悪心	17 (3.7)	4 (0.9)	0 (0.0)	21 (4.6)
口の錯感覚	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯周炎	3 (0.7)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)
流涎過多	3 (0.7)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)
胃不快感	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Total (N=459)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)
胃腸障害				
歯の障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯痛	9 (2.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	10 (2.2)
嘔吐	18 (3.9)	3 (0.7)	0 (0.0)	21 (4.6)
全身障害および投与局所様態				
無力症	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
胸部不快感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
活力増進	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.9)
疲労	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.1)
歩行障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
易刺激性	7 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	8 (1.7)
倦怠感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
非心臓性胸痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
末梢性浮腫	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
疼痛	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
発熱	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
肝胆道系障害				
胆石症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症				
口腔膿瘍	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
アメーバ症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
気管支炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
胸壁膿瘍	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染性結膜炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
膀胱炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
耳感染	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)
インフルエンザ	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Total (N=459)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
中耳炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
副鼻腔炎	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)
股部白癬	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
足部白癬	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
歯膿瘍	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
気管気管支炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
上気道感染	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
尿路感染	7 (1.5)	2 (0.4)	0 (0.0)	9 (2.0)
腟感染	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症				
肛門損傷	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
足関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
節足動物咬傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
挫傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
擦過傷	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
裂傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
四肢損傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋挫傷	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
外傷後疼痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
サンバーン	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
臨床検査				
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (0.7)	5 (1.1)	1 (0.2)	9 (2.0)
血中ブドウ糖増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血圧上昇	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Total (N=459)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)
臨床検査				
血中プロラクチン増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
心電図ＱＴ延長	4 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (1.1)
ヘモグロビン減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心拍数増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
単球数減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
プロトロンビン量増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
赤血球数減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
遊離サイロキシン減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
体重減少	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)
体重増加	20 (4.4)	7 (1.5)	1 (0.2)	28 (6.1)
代謝および栄養障害				
食欲減退	6 (1.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	8 (1.7)
糖尿病	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
拒食	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
高コレステロール血症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
高トリグリセリド血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
低血糖症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
低カリウム血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
低ナトリウム血症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
過小食	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
食欲亢進	4 (0.9)	2 (0.4)	1 (0.2)	7 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	4 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (1.1)
関節炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
背部痛	6 (1.3)	6 (1.3)	0 (0.0)	12 (2.6)
側腹部痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Total (N=459) Mild n (%)	 Moderate n (%)	 Severe n (%)	 Total n (%)
筋骨格系および結合組織障害				
関節硬直	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋固縮	6 (1.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	7 (1.5)
筋痙縮	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
筋緊張	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
筋攣縮	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格痛	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
筋骨格硬直	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
筋肉痛	6 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.3)
四肢痛	10 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (2.2)
顎痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
骨膜炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
横紋筋融解	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.7)
神経系障害				
アカシジア	18 (3.9)	13 (2.8)	1 (0.2)	32 (7.0)
複雑部分発作	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
浮動性めまい	12 (2.6)	3 (0.7)	1 (0.2)	16 (3.5)
体位性めまい	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
ジストニー	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
錐体外路障害	13 (2.8)	5 (1.1)	0 (0.0)	18 (3.9)
しかめ面	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
頭痛	32 (7.0)	15 (3.3)	0 (0.0)	47 (10.2)
過眠症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
嗜眠	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
運動障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
不随意性筋収縮	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
ミオクローヌス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
睡眠の質低下	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
精神運動亢進	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
鎮静	8 (1.7)	4 (0.9)	0 (0.0)	12 (2.6)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Total (N=459)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)
神経系障害				
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
傾眠	12 (2.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	13 (2.8)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
遅発性ジスキネジー	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
舌の麻痺	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
振戦	13 (2.8)	3 (0.7)	0 (0.0)	16 (3.5)
精神障害				
異常な夢	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
攻撃性	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.7)
激越	12 (2.6)	11 (2.4)	5 (1.1)	28 (6.1)
不安	30 (6.5)	12 (2.6)	1 (0.2)	43 (9.4)
抑うつ症状	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
睡眠異常	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
感情的苦悩	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
幻聴	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
衝動行為	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
不眠症	31 (6.8)	23 (5.0)	0 (0.0)	54 (11.8)
リビドー亢進	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
精神状態変化	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
悪夢	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
妄想症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
精神病性障害	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (0.7)	6 (1.3)
落ち着きのなさ	4 (0.9)	3 (0.7)	0 (0.0)	7 (1.5)
統合失調症	5 (1.1)	9 (2.0)	1 (0.2)	15 (3.3)
統合失調症、妄想型	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
緊張	0 (0.0)	4 (0.9)	0 (0.0)	4 (0.9)
腎および尿路障害				
頻尿	4 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (1.1)
尿失禁	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Total (N=459)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)
生殖系および乳房障害				
勃起不全	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
乳汁漏出症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
性器出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
前立腺炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	4 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (1.1)
咽喉乾燥	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸困難	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
鼻閉	3 (0.7)	2 (0.4)	0 (0.0)	5 (1.1)
口腔咽頭痛	6 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.3)
皮膚および皮下組織障害				
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚乾燥	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
湿疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
嵌入爪	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
寝汗	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚疼痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
発疹	6 (1.3)	2 (0.4)	0 (0.0)	8 (1.7)
全身性皮疹	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
斑状皮疹	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
そう痒性皮疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚病変	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
蕁麻疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.5-30　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Total (N=459)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)
血管障害				
出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
高血圧	1 (0.2)	5 (1.1)	0 (0.0)	6 (1.3)
低血圧	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
起立性低血圧	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.7)

MedDRA Version11.1

＜資料番号 5.3.5.1-05：CT-8.2.3.1 より作成＞

表 2.7.6.5.5-31　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（Non-responder 対象非盲検下投与例）

【最初に割り付けられた二重盲検下投与での投与群別：ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群，1.0 ± 0.5 mg 群，2.5 ± 0.5 mg 群】

System organ class Preferred term	Double blind treatment group											
	Brexpiprazole 0.25 mg (N=7)				Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg (N=17)				Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg (N=11)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)
心臓障害												
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
内分泌障害												
高プロラクチン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害												
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害												
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態												
歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症												
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査												
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
代謝および栄養障害												
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
筋骨格系および結合組織障害												
背部痛	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋固縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-31　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（Non-responder 対象非盲検下投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Double blind treatment group											
	Brexpiprazole 0.25 mg (N=7)				Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg (N=17)				Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg (N=11)			
	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害												
アカシジア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錐体外路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
パーキンソニズム	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神運動亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎮静	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害												
異常な夢	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
精神病性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害												
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-31　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（Non-responder 対象非盲検下投与例）（続き）

【最初に割り付けられた二重盲検下投与での投与群別：ブレクスピプラゾール 5.0 ± 1.0 mg 群，プラセボ群，アリピプラゾール 15 ± 5 mg】

System organ class Preferred term	Double blind treatment group											
	Brexpiprazole 5.0 ± 1.0 mg (N=11)				Placebo (N=15)				Aripiprazole 15 ± 5 mg (N=4)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)
心臓障害												
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害												
高プロラクチン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害												
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害												
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態												
歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症												
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査												
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害												
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害												
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋固縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-31　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（Non-responder 対象非盲検下投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Double blind treatment group											
	Brexpiprazole 5.0 ± 1.0 mg (N=11)				Placebo (N=15)				Aripiprazole 15 ± 5 mg (N=4)			
	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害												
アカシジア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錐体外路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
パーキンソニズム	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神運動亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎮静	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害												
異常な夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
激越	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神病性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害												
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-31　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（Non-responder 対象非盲検下投与例）（続き）

【Non-responder 対象非盲検下投与例全体】

System organ class Preferred term	Double blind treatment group Total (N=65)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)
心臓障害				
頻脈	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
内分泌障害				
高プロラクチン血症	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
眼障害				
結膜充血	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
胃腸障害				
口内乾燥	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
消化不良	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
胃炎	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
悪心	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
歯痛	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
全身障害および投与局所様態				
歩行障害	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)
感染症および寄生虫症				
上気道感染	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
臨床検査				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (3.1)
体重増加	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	2 (3.1)
代謝および栄養障害				
食欲亢進	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)
筋固縮	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)

表 2.7.6.5.5-31　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（Non-responder 対象非盲検下投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Double blind treatment group Total (N=65)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)
神経系障害				
アカシジア	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	2 (3.1)
錐体外路障害	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
頭痛	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
パーキンソニズム	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)
精神運動亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)
鎮静	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)
傾眠	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
振戦	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
精神障害				
異常な夢	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
激越	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
不眠症	2 (3.1)	1 (1.5)	0 (0.0)	3 (4.6)
精神病性障害	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)
腎および尿路障害				
頻尿	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)

MedDRA Version11.1

注：Non-responder 対象非盲検下投与での有害事象のみを集計した。

＜資料番号 5.3.5.1-05：CT-8.2.3.2 より作成＞

(2) 重症度別副作用

表 2.7.6.5.5-32　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（二重盲検下投与例）

【ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群，1.0 ± 0.5 mg 群，2.5 ± 0.5 mg 群】

System organ class	Brexpiprazole 0.25 mg (N=42)				Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg (N=89)				Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg (N=90)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血液およびリンパ系障害												
無顆粒球症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害												
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
起立性頻脈症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性期外収縮	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
眼障害												
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
瞬目過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涙増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
眼球回転発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
胃腸障害												
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)
下痢	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	1 (2.4)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (4.8)	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)

表 2.7.6.5.5-32　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class	Brexpiprazole 0.25 mg (N=42)				Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg (N=89)				Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg (N=90)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害												
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
排便回数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.5)	6 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (6.7)
口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
嘔吐	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)	5 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (5.6)
全身障害および投与局所様態												
無力症	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
活力増進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
疲労	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
易刺激性	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
臨床検査												
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中プロラクチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
プロトロンビン量増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-32　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class	Brexpiprazole 0.25 mg (N=42)				Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg (N=89)				Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg (N=90)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査												
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	4 (4.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (5.6)	6 (6.7)	1 (1.1)	1 (1.1)	8 (8.9)
代謝および栄養障害												
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害												
背部痛	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (2.2)
関節硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
筋固縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
横紋筋融解	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
神経系障害												
アカシジア	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (3.4)	3 (3.4)	0 (0.0)	6 (6.7)	2 (2.2)	2 (2.2)	0 (0.0)	4 (4.4)
複雑部分発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
ジストニー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
錐体外路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)
しかめ面	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
頭痛	3 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.1)	5 (5.6)	2 (2.2)	0 (0.0)	7 (7.9)	5 (5.6)	3 (3.3)	0 (0.0)	8 (8.9)

表 2.7.6.5.5-32　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class	Brexpiprazole 0.25 mg (N=42)				Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg (N=89)				Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg (N=90)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害												
過眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ミオクローヌス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎮静	1 (2.4)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (4.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)
遅発性ジスキネジー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌の麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	4 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.5)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)
精神障害												
異常な夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
攻撃性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
激越	1 (2.4)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
不安	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)
抑うつ症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感情的苦悩	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻聴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.1)	5 (5.6)	0 (0.0)	6 (6.7)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)
リビドー亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神状態変化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪夢	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妄想症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神病性障害	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
統合失調症	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-32　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class	Brexpiprazole 0.25 mg (N=42)				Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg (N=89)				Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg (N=90)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腎および尿路障害												
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
生殖系および乳房障害												
乳汁漏出症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
咳嗽	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
呼吸困難	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害												
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
血管障害												
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

表 2.7.6.5.5-32　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（二重盲検下投与例）（続き）

【ブレクスピプラゾール 5.0 ± 1.0 mg 群，プラセボ群，アリピプラゾール 15 ± 5 mg】

System organ class	Brexpiprazole 5.0 ± 1.0 mg (N=93)				Placebo (N=95)				Aripiprazole 15 ± 5 mg (N=50)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血液およびリンパ系障害												
無顆粒球症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害												
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性頻脈症候群	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性不整脈	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性徐脈	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
眼障害												
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
瞬目過多	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涙増加	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼球回転発作	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害												
腹痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	4 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.3)	5 (5.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	6 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (3.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-32　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class	Brexpiprazole 5.0 ± 1.0 mg (N=93)				Placebo (N=95)				Aripiprazole 15 ± 5 mg (N=50)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害												
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	5 (5.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	6 (6.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
口の錯感覚	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涎過多	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃不快感	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	4 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.2)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
全身障害および投与局所様態												
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
活力増進	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
易刺激性	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査												
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中プロラクチン増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図ＱＴ延長	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
プロトロンビン量増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	4 (4.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (5.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (4.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (6.0)

表 2.7.6.5.5-32　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class	Brexpiprazole 5.0 ± 1.0 mg (N=93)				Placebo (N=95)				Aripiprazole 15 ± 5 mg (N=50)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
代謝および栄養障害												
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.1)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害												
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋固縮	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋緊張	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
筋肉痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
四肢痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
横紋筋融解	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
神経系障害												
アカシジア	10 (10.8)	3 (3.2)	1 (1.1)	14 (15.1)	2 (2.1)	2 (2.1)	0 (0.0)	4 (4.2)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
複雑部分発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
浮動性めまい	2 (2.2)	2 (2.2)	0 (0.0)	4 (4.3)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジストニー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錐体外路障害	5 (5.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	6 (6.5)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
しかめ面	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	3 (3.2)	2 (2.1)	2 (2.1)	0 (0.0)	4 (4.2)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
過眠症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不随意性筋収縮	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ミオクローヌス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-32　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class	Brexpiprazole 5.0 ± 1.0 mg (N=93)				Placebo (N=95)				Aripiprazole 15 ± 5 mg (N=50)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害												
鎮静	1 (1.1)	3 (3.2)	0 (0.0)	4 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
傾眠	4 (4.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (5.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遅発性ジスキネジー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌の麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	3 (3.2)	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
精神障害												
異常な夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
攻撃性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
激越	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (3.2)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
不安	3 (3.2)	2 (2.2)	0 (0.0)	5 (5.4)	3 (3.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (4.2)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
抑うつ症状	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感情的苦悩	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻聴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	2 (2.2)	2 (2.2)	0 (0.0)	4 (4.3)	4 (4.2)	4 (4.2)	0 (0.0)	8 (8.4)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
リビドー亢進	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
精神状態変化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妄想症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神病性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (4.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (6.0)
統合失調症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
腎および尿路障害												
頻尿	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害												
乳汁漏出症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-32　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class	Brexpiprazole 5.0 ± 1.0 mg (N=93)				Placebo (N=95)				Aripiprazole 15 ± 5 mg (N=50)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害												
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害												
高血圧	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-32　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（二重盲検下投与例）（続き）

【二重盲検下投与例全体】

System organ class Preferred term	Total (N=459)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)
血液およびリンパ系障害				
無顆粒球症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
白血球減少症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
リンパ球増加症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
心臓障害				
徐脈	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
動悸	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
起立性頻脈症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
洞性不整脈	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
洞性徐脈	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
上室性期外収縮	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
頻脈	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.7)
眼障害				
眼乾燥	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
瞬目過多	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
流涙増加	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)
眼球回転発作	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
霧視	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
胃腸障害				
腹痛	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
上腹部痛	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
便秘	14 (3.1)	2 (0.4)	0 (0.0)	16 (3.5)
下痢	9 (2.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	10 (2.2)
口内乾燥	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.1)
消化不良	9 (2.0)	4 (0.9)	0 (0.0)	13 (2.8)
鼓腸	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
排便回数増加	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.5-32　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Total (N=459)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)
胃腸障害				
胃炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
悪心	17 (3.7)	1 (0.2)	0 (0.0)	18 (3.9)
口の錯感覚	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
流涎過多	3 (0.7)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)
胃不快感	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
歯痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
嘔吐	14 (3.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	15 (3.3)
全身障害および投与局所様態				
無力症	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
活力増進	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.9)
疲労	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
易刺激性	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
末梢性浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
疼痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
臨床検査				
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (0.7)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)
血中ブドウ糖増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中プロラクチン増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
心電図ＱＴ延長	3 (0.7)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)
プロトロンビン量増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
体重減少	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)
体重増加	18 (3.9)	5 (1.1)	1 (0.2)	24 (5.2)

表 2.7.6.5.5-32　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Total (N=459) Mild n (%)	 Moderate n (%)	 Severe n (%)	 Total n (%)
代謝および栄養障害				
食欲減退	5 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	7 (1.5)
食欲亢進	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	5 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	0 (0.0)	4 (0.9)	0 (0.0)	4 (0.9)
関節硬直	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋固縮	6 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.3)
筋痙縮	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
筋緊張	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
筋攣縮	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格硬直	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
筋肉痛	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
四肢痛	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
顎痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
横紋筋融解	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.4)
神経系障害				
アカシジア	18 (3.9)	12 (2.6)	1 (0.2)	31 (6.8)
複雑部分発作	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
浮動性めまい	8 (1.7)	2 (0.4)	1 (0.2)	11 (2.4)
体位性めまい	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
ジストニー	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
錐体外路障害	11 (2.4)	4 (0.9)	0 (0.0)	15 (3.3)
しかめ面	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
頭痛	16 (3.5)	10 (2.2)	0 (0.0)	26 (5.7)
過眠症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
嗜眠	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
運動障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
不随意性筋収縮	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
ミオクローヌス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.5-32　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Total (N=459)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)
神経系障害				
鎮静	8 (1.7)	4 (0.9)	0 (0.0)	12 (2.6)
傾眠	11 (2.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	12 (2.6)
遅発性ジスキネジー	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
舌の麻痺	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
振戦	13 (2.8)	3 (0.7)	0 (0.0)	16 (3.5)
精神障害				
異常な夢	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
攻撃性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
激越	5 (1.1)	6 (1.3)	1 (0.2)	12 (2.6)
不安	11 (2.4)	5 (1.1)	0 (0.0)	16 (3.5)
抑うつ症状	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
感情的苦悩	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
幻聴	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
不眠症	11 (2.4)	12 (2.6)	0 (0.0)	23 (5.0)
リビドー亢進	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
精神状態変化	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
悪夢	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
妄想症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
精神病性障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
落ち着きのなさ	4 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (1.1)
統合失調症	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.7)
緊張	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)
腎および尿路障害				
頻尿	4 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (1.1)
尿失禁	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害				
乳汁漏出症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.5-32　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（二重盲検下投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Total (N=459)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
咽喉乾燥	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸困難	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼻閉	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害				
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
発疹	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
血管障害				
高血圧	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.7)
低血圧	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
起立性低血圧	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)

MedDRA Version11.1

＜資料番号 5.3.5.1-05：CT-8.3.3.1 より作成＞

表 2.7.6.5.5-33　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（Non-responder 対象非盲検下投与例）

【最初に割り付けられた二重盲検下投与での投与群別：ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群，1.0 ± 0.5 mg 群，2.5 ± 0.5 mg 群】

System organ class Preferred term	Double blind treatment group											
	Brexpiprazole 0.25 mg (N=7)				Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg (N=17)				Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg (N=11)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)
心臓障害												
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
内分泌障害												
高プロラクチン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害												
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害												
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態												
歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査												
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
代謝および栄養障害												
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
筋骨格系および結合組織障害												
背部痛	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋固縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害												
アカシジア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錐体外路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎮静	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-33　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（Non-responder 対象非盲検下投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Double blind treatment group											
	Brexpiprazole 0.25 mg (N=7)				Brexpiprazole 1.0 ± 0.5 mg (N=17)				Brexpiprazole 2.5 ± 0.5 mg (N=11)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)
精神障害												
異常な夢	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害												
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-33　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（Non-responder 対象非盲検下投与例）（続き）

【最初に割り付けられた二重盲検下投与での投与群別：ブレクスピプラゾール 5.0 ± 1.0 mg 群，プラセボ群，アリピプラゾール 15 ± 5 mg】

System organ class Preferred term	Double blind treatment group											
	Brexpiprazole 5.0 ± 1.0 mg (N=11)				Placebo (N=15)				Aripiprazole 15 ± 5 mg (N=4)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)
心臓障害												
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害												
高プロラクチン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害												
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害												
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態												
歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査												
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害												
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害												
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋固縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害												
アカシジア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錐体外路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎮静	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-33　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（Non-responder 対象非盲検下投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Double blind treatment group											
	Brexpiprazole 5.0 ± 1.0 mg (N=11)				Placebo (N=15)				Aripiprazole 15 ± 5 mg (N=4)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)
精神障害												
異常な夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害												
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5-33　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（Non-responder 対象非盲検下投与例）（続き）

【Non-responder 対象非盲検下投与例全体】

System organ class Preferred term	Double blind treatment group Total (N=65)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)
心臓障害				
頻脈	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
内分泌障害				
高プロラクチン血症	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
眼障害				
結膜充血	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
胃腸障害				
口内乾燥	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
胃炎	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
悪心	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
全身障害および投与局所様態				
歩行障害	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
臨床検査				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (3.1)
体重増加	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	2 (3.1)
代謝および栄養障害				
食欲亢進	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)
筋固縮	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)
神経系障害				
アカシジア	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
錐体外路障害	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
鎮静	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)
傾眠	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
振戦	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)

表 2.7.6.5.5-33　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（Non-responder 対象非盲検下投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Double blind treatment group Total (N=65)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)
精神障害				
異常な夢	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
腎および尿路障害				
頻尿	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)

MedDRA Version11.1

注：Non-responder 対象非盲検下投与での有害事象のみを集計した。

＜資料番号 5.3.5.1-05：CT-8.3.3.2 より作成＞

2.7.6.5.6　統合失調症患者を対象とした可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験（外国人：14644A 試験，添付資料番号 5.3.5.1-06）【参考資料】

2.7.6.5.6.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主要目的： 統合失調症患者を対象に,ブレクスピプラゾール 2～4 mg/日の有効性をプラセボと比較する。 副次目的： 臨床全般印象尺度，精神症状，反応率，個人的・社会的機能遂行度に対するブレクスピプラゾール 2～4 mg/日の有効性をプラセボと比較する。 探索目的： 退院準備，薬への構え，認知機能，眠気，QOL に対するブレクスピプラゾール 2～4 mg/日の有効性を探索的にプラセボと比較する。 薬物動態学的目的： ブレクスピプラゾール 2～4 mg/日投与後のブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の母集団薬物動態解析を実施する。 遺伝子学的目的： CYP2D6 による代謝プロファイルを評価する。 安全性目的： ブレクスピプラゾール 2～4 mg/日の安全性及び忍容性の評価並びにブレクスピプラゾール 2～4 mg/日及びプラセボの自殺傾向に対する影響を探索的に比較する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較
対象	統合失調症患者
選択基準	1) 治験担当の施設スタッフとコミュニケーションがとれる患者 2) 同意説明文書を読み，内容が理解できる患者 3) 同意説明文書に署名をした患者 4) 18 歳以上 65 歳以下の男女 5) DSM-IV-TR 診断基準に基づき統合失調症と診断され，それが M.I.N.I.で確認された患者 6) 精神症状の急性増悪及び日常機能の顕著な低下が認められ，スクリーニング検査時及びベースライン時に以下の基準をすべて満たす患者 • PANSS 総スコアが 80 以上 • PANSS の 4 項目（幻覚による行動，不自然な思考内容，概念の統合障害，猜疑心）のうち 2 項目以上が 4（中等度）以上

項目	内容
	• CGI-S スコアが 4（中等度）以上 7) スクリーニング検査時から Week 6 の間，入院する意思のある患者 8) 治験への登録時点で統合失調症の急性再発のために入院している患者，又は入院が必要であると判断された患者 9) 外来の場合は，本人，又は家族，友人，又は介護士の連絡先を提供可能な，生活環境が安定している患者 10) 抗精神病薬の投与を受けていない間に，症状が再発又は増悪したことがある患者（現在のエピソードは除く） 11) 治験開始前及び治験期間中に必要なウォッシュアウト期間を満たすために，すべての併用禁止薬（向精神薬）を中止する意思のある患者 12) 適切な期間（少なくとも 6 週間），適切な用量（統合失調症治療での添付文書の最小推奨用量）の抗精神病薬の治療を外来患者として受け，抗精神病薬治療（クロザピンを除く）に対し最近 12 ヵ月間に反応を示したと治験責任医師により判断された患者 13) 女性患者の場合は， • 治験中の妊娠を避けることに同意する者 • 継続して正しく使用すると，十分効果が高い避妊法（年間 1%未満の避妊失敗率で定義）を使用する者：埋込式避妊具，避妊薬のデポ剤の使用，経口避妊薬と二重の避妊の併用，子宮内避妊具の使用，禁欲状態の維持，精管切除術を施されたパートナー • スクリーニング検査前に最終月経から 24 ヵ月以上経過した者 • スクリーニング検査前に外科的に避妊した者 • スクリーニング検査前に子宮摘出術を行った者 14) 男性患者の場合は， • パートナーが妊娠する可能性がある場合に，ベースライン時から治験薬の最終投与後 3 ヵ月の間，2 種類の方法による避妊を実施する者 • スクリーニング検査前に外科的に避妊した者 15) 規定の来院を規定の許容範囲内で行う意思があり可能な患者
除外基準	**一般** 1) 過去に本治験のスクリーニング検査を受けたことがある，又はブレクスピプラゾールの投与を受けたことがある患者 2) スクリーニング検査前 180 日未満に他の治験に参加した患者

項目	内容
	3) 本治験に従事する者又はその肉親，又は治験従事者の部下又はその肉親である者 4) 妊婦又は授乳婦 5) 重度の薬物アレルギー又は薬剤過敏症の病歴がある，又は治験薬又はその他の含有成分に対する過敏症がある患者 6) 何らかの疾患を有する又は薬剤を服用していて，それが安全性，忍容性及び有効性の評価又は治験の実施及び解釈に影響を及ぼすと治験責任医師が判断した患者 7) 規定された併用禁止薬を使用している又は最近使用した，又は治験期間中にこれらの併用禁止薬を使用すると予想される患者 8) 治験責任医師により治験実施計画書に規定された評価を完了できない又は何らかの理由で本治験に参加すべきでないと判断された患者 **精神症状** 9) M.I.N.I.を用いた DSM-IV-TR の I 軸診断にて，統合失調症以外の疾患（統合失調感情障害，大うつ病性障害，双極性障害，外傷後ストレス障害，不安障害，せん妄，認知症，健忘性障害，他の認知障害など）と診断された患者 10) DSM-IV-TR の II 軸診断にて，第 II 軸の障害（境界性，妄想性，演技性，失調型，シゾイド，反社会性などのパーソナリティ障害など）と診断された患者 11) 精神遅滞，器質性精神障害，一般身体疾患による精神疾患（DSM-IV-TR 診断基準）を有する患者 12) DSM-IV-TR 診断基準に基づき，180 日以内にアルコール及びベンゾジアゼピン類を含む物質乱用又は物質依存に該当した患者（カフェイン及びニコチンは含まない） 13) ベースライン時で精神病の急性エピソードのために 22 日間以上入院している患者 14) 統合失調症の初回エピソードを呈していると治験責任医師により医学的に判断された患者 15) 過去に抗精神病薬に対して抵抗性と判断された患者，クロザピンが無効であった患者，又はクロザピンのみに反応した患者 16) 過去 30 日以内に急性抑うつ症状が発現し，抗うつ薬による治療が必要であると治験責任医師により判断された患者 17) 暴力行為を行う危険性が高いと治験責任医師により医学的に判断された患者 18) 自殺の危険性が高いと治験責任医師により判断された患者，又は

項目	内容
	以下に該当する患者 • C-SSRS の自殺念慮項目 4（最近 6 ヵ月以内の自殺念慮）に「はい」と回答した患者 • C-SSRS の自殺念慮項目 5（自殺念慮の具体的な計画及び実行する意思あり）に「はい」と回答し，又は最近 6 ヵ月以内で直近のエピソードがこの項目の基準に合致する患者 • C-SSRS の 5 つの自殺行動項目（自殺企図, 中断された自殺企図, 中断した自殺企図，予備行動，自殺行動）のうちいずれかに「はい」と回答し，最近 2 年以内で直近のエピソードがこの基準に合致する患者 19) 登録時に臨床的に重要な遅発性ジスキネジアを呈しており，スクリーニング検査時に AIMS の項目 8 のスコアが 3（中等度）以上の患者 20) スクリーニング検査時又はベースライン時の BARS のアカシジアの包括的臨床評価のスコアが 5（重度のアカシジア）の患者 21) スクリーニング検査前 60 日以内に電気痙攣療法を受けた患者 22) 悪性症候群の既往を有する患者 **診察** 23) てんかんを合併する又は発作の既往を有する患者。ただし，小児熱性発作，外傷性発作，アルコール離脱発作などの単発性発作を除く。 24) 治験責任医師により，中枢神経系の機能に影響すると考えられる中等度及び高度の頭部外傷，他の神経障害又は全身内科疾患の病歴がある患者 25) 臨床的に重要な神経系，肝臓，腎臓，代謝系，血液系，免疫系，心血管系，肺，又は消化器系の疾患（心筋梗塞，うっ血性心不全，ヒト免疫不全ウイルス陽性又は後天性免疫不全症候群，慢性 B 型肝炎又は慢性 C 型肝炎の既往など）を有する患者 ただし，病状が軽微又はコントロール良好であり，治験期間中に患者を重大な有害事象が発現する危険にさらさない又は安全性及び有効性の評価が妨げられないと考えられる場合，組入れ可能とした。患者の病状の安定及び治験参加に対する病状の潜在的影響に対して治験責任医師が確信を持てない場合には，メディカルモニターに連絡した。 26) 統合失調症治療よりも優先される，又は治験薬の投与や服薬遵守を妨げるような他の疾患を有する患者 27) インスリンによる糖尿病の治療を受けている患者

項目	内容
	ただし，インスリン以外の糖尿病治療薬で治療中の患者は，以下の基準をすべて満たすことにより病状が安定していると考えられる場合，組入れ可能とした。 • HbA_{1c} が 7.0%未満の患者 • スクリーニング検査時の空腹時血糖値が 125 mg/dL（6.94 mmol/L）以下，又は随時血糖値が 200 mg/dL（11.1 mmol/L）未満の患者［随時血糖値が 200 mg/dL（11.1 mmol/L）以上の場合は，空腹時に再検査し，再検査時の空腹時血糖値が 125 mg/dL（6.94 mmol/L）以下とした］ • スクリーニング検査前 28 日以上，経口糖尿病治療薬の一定の用法・用量で維持されている患者又は糖尿病が食事療法によりコントロール良好な患者 • スクリーニング検査前 12 ヵ月以内に糖尿病又は糖尿病の合併症のために入院していない患者 • スクリーニング検査時に新たに糖尿病と診断されていない患者 28) スクリーニング検査時に臨床的に意味のあるバイタルサインの異常が認められた患者 29) 以下の基準のいずれかに該当する又は症状が出現している患者 • コントロール不良高血圧（拡張期血圧：95 mmHg 超，測定体位を問わない） • 症状を伴う低血圧 • 3 分間以上起立した後の血圧が，起立前の仰臥位の値と比較して，収縮期血圧で 30 mmHg 以上又は拡張期血圧で 20 mmHg 以上の低下を示す起立性低血圧 30) スクリーニング検査時に採取した血液又は尿検体で被験者の安全性の潜在的なリスクとなる以下の基準範囲外の臨床検査結果を認めた患者 • 血小板数：75000/mm^3 以下又は 75×10^9/L 以下 • ヘモグロビン：9 g/dL 以下 • 好中球絶対数：1000/mm^3 以下又は 1×10^9/L 以下 • CPK：基準範囲上限の 3 倍超 • HbA_{1c}：7.0%以上 • FT_4 の異常値（FT_4 は TSH が異常値を示した場合のみ測定） • 血清クレアチニン：基準範囲上限の 1.5 倍超

項目	内容
	• 血清総ビリルビン：基準範囲上限の 1.5 倍超 • AST 又は ALT：基準範囲上限の 2 倍超 • また，治験責任医師により医学的に重要で，被験者の安全性又は治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性があると判断された，その他の臨床検査値の異常を有する患者は，除外した。 31) 甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を合併する患者（薬物治療により過去 90 日間以上病態が安定している場合を除く）又はスクリーニング検査時に FT_4 が異常値を示した患者 32) スクリーニング検査時に以下の心電図所見を認めた患者 • 治験責任医師により臨床的に意味があると判断された心電図の異常 • PR 間隔：250 msec 超 • QRS 間隔：130 msec 超 • QTcF：男性で 450 msec 超，女性で 470 msec 超 • また，治験責任医師により医学的に重要で，被験者の安全性又は治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性があると判断された，その他の心電図の異常を有する患者は，除外した。 33) オピオイド系薬剤，メサドン，コカイン，エクスタシーを含むアンフェタミン，バルビツール酸系薬剤を現在使用している，又は薬物検査で陽性と判定された患者 34) 現在定期的にカンナビノイドを使用し，薬物検査で陽性と判定された患者 35) 癌（基底細胞癌又はステージ I の皮膚の扁平上皮癌を除く）の既往があり，ブレクスピプラゾールの初回投与日前 5 年超の寛解がない患者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** ブレクスピプラゾール錠（1 mg）：[redacted] ブレクスピプラゾール錠（2 mg）：[redacted] ブレクスピプラゾール錠（3 mg）：[redacted] ブレクスピプラゾール錠（4 mg）：[redacted] **対象薬** プラセボ錠：[redacted] プラセボカプセル：[redacted] クエチアピン徐放錠（300 mg）：[redacted] クエチアピン徐放錠（400 mg）：[redacted]

項目	内容
	[redacted], [redacted]
用量及び投与方法	ブレクスピプラゾール群に割付けられた被験者に投与開始日は 1 mg/日，2 日目は 2 mg/日，3 日目は 3 mg/日を投与した。4 日目以降は治療効果と忍容性に応じて，ブレクスピプラゾールの用量を 2，3，4 mg/日のいずれかに調整可能とした。用量の増減は規定来院又は規定外の来院に行い，変更は 1 mg ごとで 1 日 1 回を超えないこととした。 クエチアピン群に割付けられた被験者に投与開始日は 300 mg/日，2，3 日目は 600 mg/日を投与した。4 日目以降は治療効果と忍容性に応じて，クエチアピンの用量を 400，600，800 mg/日のいずれかに調整可能とした。用量の増減は規定来院又は規定外の来院に行い，変更は 200 mg ごとで 1 日 1 回を超えないこととした。 プラセボ群に割付けられた被験者はプラセボを投与開始日から 6 週間投与された。
投与期間	6 週間
目標被験者数	無作為割付例数 465 例（ブレクスピプラゾール群 155 例，クエチアピン群 155 例，プラセボ群 155 例）
目標被験者数の設定根拠	本治験の目標被験者数設定のために，有意水準 5%，主要評価項目の標準偏差を 20, ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の差を 7.5 と見積もった。この仮定の基，約 90%の検出力でブレクスピプラゾールがプラセボより統計学的に優れていることを示すためには，各群 150 例，合計 450 例の被験者が必要となった。3%の被験者が解析に採用されないことを想定し，合計 465 例（各群 155 例）を組入れることとした。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬** • すべての治験薬 • 抗うつ薬 - Fluoxetine：ベースライン前の 28 日以内 - Symbyax：ベースライン前の 28 日以内 - MAOI：ベースライン前の 14 日以内 - Citalopram，エスシタロプラム：ベースライン前の 8 日以内 - Venlafaxine，Desvenlafaxine：ベースライン前の 3 日以内 - その他のすべての抗うつ薬：ベースライン前の 14 日以内 • 抗ヒスタミン薬（ロラタジン及びセチリジンを除く） • 抗精神病薬 - アリピプラゾールの経口剤又は即効性注射剤：ベースラインの前 14 日以内

項目	内容
	- その他の抗精神病薬：ベースライン前の 7 日以内 - 持続性注射剤：ベースライン前 1.5 サイクル以内，1 サイクルの長さは添付文書を参照 • ベンゾジアゼピン - ロラゼパム，Oxazepam，ジアゼパム，クロナゼパム：ベースライン前の 7 日以内 - その他のすべてのベンゾジアゼピン系薬剤は救済療法以外の使用を禁止 • CYP2D6 阻害剤：セレコキシブ，chloroquine，クロルフェニラミン，クレマスチン，クロミプラミン，ジフェンヒドラミン，fluoxetine，halofantrine，ヒドロキシジン，メサドン，moclobemide，パロキセチン，pyrilamine，キニジン，テルビナフィン，tripelennamine • CYP3A4 阻害剤：アミオダロン，amprenavir，アプレピタント，クロラムフェニコール，シメチジン，クラリスロマイシン，クロトリマゾールの経口投与，delavirdine，ジルチアゼム，エリスロマイシン，フルコナゾール，フルボキサミン，インジナビル，イトラコナゾール，ケトコナゾール，nefazodone，ネルフィナビル，キヌプリスチン/ダルホプリスチン，リトナビル，サキナビル，troleandomycin，ベラパミル • CYP3A4 誘導剤：カルバマゼピン，デキサメタゾン，エファビレンツ，ネビラピン，oxcarbazepine，フェノバルビタール，フェニトイン，プリミドン，リファンピシン，セントジョーンズワート，troglitazone • 気分安定薬：ベースライン前の 7 日以内 • 非ベンゾジアゼピン系睡眠補助薬：救済療法以外の使用を禁止 • バレニクリン：ベースライン前の 5 日以内 • ビタミン剤，他のサプリメント及び一般用漢方薬：メディカルモニターが許可した場合を除いて禁止
評価項目	**有効性** 主要評価項目： • 精神症状 - PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 までの変化量 副次的評価項目： • 臨床全般印象尺度

2.7.6　個々の試験のまとめ

項目	内容
	- key secondary ; CGI-S スコアのベースラインから Week 6 までの変化量 その他の副次的評価項目： • 臨床全般印象尺度 - Week 6 での CGI-I スコア • 精神症状 - PANSS 陽性尺度スコアのベースラインから Week 6 までの変化量 - PANSS 陰性尺度スコアのベースラインから Week 6 までの変化量 - PANSS 総合精神病理尺度スコアのベースラインから Week 6 までの変化量 - PEC スコアのベースラインから Week 6 までの変化量 - PANSS Marder Factor スコアのベースラインから Week 6 までの変化量：陰性症状，陽性症状，思考解体，制御されない敵意/興奮，不安/抑うつ - 効果不十分による中止 • Week 6 での反応率（Week 6 にベースラインから PANSS 総スコアが 30%以上減少，又は CGI-I スコアが 1 又は 2） • 個人的・社会的機能遂行度 - PSP スコアのベースラインから Week 6 までの変化量 - Week 6 での PSP 機能的寛解（PSP 総スコアが 71 以上） - Week 6 での PSP 機能的反応（ベースラインから PSP 総スコアが 10 以上改善） - Week 6 での PSP のドメイン D：不穏及び攻撃的な行動 • 攻撃的（軽度，明らかな，著しい，高度，かなり高度） • 非攻撃的（なし） 探索的評価項目： • 退院準備 - RDQ での退院準備までの時間 • 薬への構え - DAI-10 総スコアのベースラインから Week 6 までの変化量 - DAI-10 の反応（DAI-10 総スコアが 0 以上）

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目	内容
	• 認知機能 - Composite Z スコアのベースラインから Week 6 までの変化量 - グロトン迷路学習タスクのベースラインから Week 6 までの変化量 - 検出課題のベースラインから Week 6 までの変化量 - 識別課題のベースラインから Week 6 までの変化量 - カード記憶学習タスクのベースラインから Week 6 までの変化量 • QOL - S-QOL 総スコアのベースラインから Week 6 までの変化量 - S-QOL 心理的 well-being のベースラインから Week 6 までの変化量 - S-QOL 自尊感情のベースラインから Week 6 までの変化量 - S-QOL 家族関係のベースラインから Week 6 までの変化量 - S-QOL 友人関係のベースラインから Week 6 までの変化量 - S-QOL 回復力のベースラインから Week 6 までの変化量 - S-QOL 身体的 well-being のベースラインから Week 6 までの変化量 - S-QOL 自主性のベースラインから Week 6 までの変化量 - S-QOL 感情的生活のベースラインから Week 6 までの変化量 • 眠気 - KSS 総スコアのベースラインから Week 6 までの変化量 **安全性** 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，体重，BMI，ウエスト周囲径，心電図，身体所見，C-SSRS，SAS，BARS，AIMS
解析方法	有効性主要評価項目は，MMRM を用いて解析した。ここで固定効果は施設，時期，投与群，共変量は PANSS 総スコアのベースライン値とし，投与群と時期の交互作用，ベースライン値と時期の交互作用を含めた。 主要解析のサブグループ解析は以下のサブグループにて実施した。 • 年齢（55 歳未満，55 歳以上） • 性別（男性，女性） • 人種（白人，白人以外） • 地域（米国，欧州）

項目	内容
	• 初回診断からの時間（5 年未満，5 年以上 10 年未満，10 年以上） 感度分析は以下を用いて実施した。 • 有害事象，効果不十分，有害事象又は効果不十分により中止した被験者が δ だけ効果が小さくなると仮定したデルタ法 • 有害事象，効果不十分，有害事象又は効果不十分により中止した被験者がプラセボ投与時と同じ軌跡を描くと仮定したプラセボに基づいた多重補完法 • 投与中止後のフォローアップデータを含めた MMRM 解析 • Week 6 での主要評価項目に対する，施設及び投与群を固定効果，ベースライン値を共変量とする共分散分析（OC 及び LOCF）
治験依頼者	H.Lundbeck A/S（Lundbeck）
治験実施医療機関	エストニア 2 施設，フランス 1 施設，ポーランド 4 施設，ルーマニア 10 施設，ロシア連邦 11 施設，セルビア 4 施設，スロバキア 2 施設，ウクライナ 9 施設，米国 19 施設，合計 62 施設
治験期間	2013 年 3 月 25 日～2014 年 12 月 17 日

2.7.6.5.6.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.5.6-1 に示した。

表 2.7.6.5.6-1　　治験スケジュール

Visit	[1] スクリーニング	2 ベースライン	3	4	5	6	7	8	9 完了/中止[a]	9b 中止時後観察[b]	10 安全性後観察
Week	-2 ~ -1	0		1	2	3	4	5	6	6	10
Day	-14 ~ -1	0	4	7	14	21	28	35	42	42	72
スクリーニング及びベースライン時の検査											
同意取得	X										
被験者背景及び身長	X										
M.I.N.I.及び診断	X										
社会歴，病歴，精神病歴，神経学的病歴	X										
精神病の家族歴	X										
喫煙及びアルコールの摂取	X										
HIV検査，HBs抗原及び抗HCV抗体検査	X										
CogState認知機能検査バッテリーの訓練	X										
前治療薬のウォッシュアウト	X	X									
選択基準及び除外基準	X	X									
CYP2D6遺伝子検査用採血[c]		X									
無作為割付		X									
有効性評価											
PANSS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
CGI-S	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
CGI-I			X	X	X	X	X	X	X		
PSP		X				X			X	X	
RDQ		X	X	X	X	X	X	X	X		
DAI-10		X				X			X		
CogState認知機能検査バッテリー		X							X		
S-QOL		X							X		
KSS		X				X			X		
薬物動態評価											
血漿中ブレクスピプラゾール及び主要代謝物DM-3411濃度測定用採血[c]						X			X		
安全性評価											
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
血液学的検査，生化学的検査，尿検査[d]	X	X				X			X		
TSH，異常な場合はFT_4も測定，HbA_{1c}，PT，aPTT，INR	X								X		
プロラクチン		X				X			X		
バイタルサイン及び体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
ウエスト周囲径	X	X		X	X	X	X	X	X		
心電図	X	X				X			X		
身体所見	X			X		X			X		
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
SAS		X	X	X	X	X	X	X	X		
BARS及びAIMS	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
その他の評価											
治験薬の処方		X	X	X	X	X	X	X			
治験薬の用量変更			X	X	X	X	X	X			
治験薬の服薬状況			X	X	X	X	X	X	X		
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
入院	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
薬物検査及びアルコール検査	X	X		X		X			X		
妊娠検査[e]	X	X		X		X			X		

[a]：治験を中止した被験者は中止時検査を実施し，安全性後観察に規定される評価を行った。

[b]：治験完了評価日の 3 日より前に治験を中止した被験者は，Week 6 に中止時後観察を行った。

[c]：測定結果は別々に報告される。

[d]：スクリーニング検査時の臨床検査結果はベースライン時の適格性確認の際に確認された。

[e]：妊娠能のある女性のみ実施した。

＜資料番号 5.3.5.1-06：Panel 5＞

2.7.6.5.6.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.6-2 に示した。

本治験では 468 例が無作為化され，464 例に二重盲検下で治験薬が 1 回以上投与された。このうち，343 例（73.9%）が治験を完了した。中止例の割合は，プラセボ群［32.9%（53/161 例）］で最も高く，最も多かった中止理由は，効果不十分［14.9%（24/161 例）］であった。

表 2.7.6.5.6-2　　被験者の内訳

	Placebo n %	Brexpiprazole n %	Quetiapine n %	Total n %
All Patients Randomised Set	163	151	154	468
All Patients Treated Set	161	150	153	464
Completed	108 (67.1)	113 (75.3)	122 (79.7)	343 (73.9)
Withdrawn	53 (32.9)	37 (24.7)	31 (20.3)	121 (26.1)
Primary Reason				
Adverse Event(s)	11 (6.8)	14 (9.3)	4 (2.6)	29 (6.3)
Lack of Efficacy	24 (14.9)	10 (6.7)	11 (7.2)	45 (9.7)
Protocol Violation	1 (0.6)	0	1 (0.7)	2 (0.4)
Withdrawal of Consent	6 (3.7)	0	6 (3.9)	12 (2.6)
Administrative or other reason(s)	11 (6.8)	13 (8.7)	9 (5.9)	33 (7.1)

＜資料番号 5.3.5.1-06：Panel 11 及び Panel 12 から作成＞

(2)　解析したデータセット

安全性解析対象集団には，無作為化され，治験薬を 1 回以上投与された 464 例（プラセボ群 161 例，ブレクスピプラゾール群 150 例，クエチアピン群 153 例）が採用された。有効性解析対象は，PANSS 総スコアがベースラインと治験薬投与開始後 1 回以上評価された 459 例（プラセボ群 159 例，ブレクスピプラゾール群 150 例，クエチアピン群 150 例）とした。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5.6-3 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は，各投与群で同様であった。平均年齢は 40.56 歳，性別は男性（56.9%）がわずかに女性（43.1%）よりも多かった。各投与群の約 4 分の 3 が，白人であった。平均体重は 79.31 kg，平均 BMI は 26.99 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.5.6-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性

		Placebo	Brexpiprazole	Quetiapine	Total
Number of Patients		161	150	153	464
Age (years)	N	161	150	153	464
	Mean	40.85	39.68	41.12	40.56
	SD	10.56	10.87	10.91	10.77
	Min	21.00	18.00	20.00	18.00
	Max	63.00	65.00	65.00	65.00
	Median	40.00	41.00	42.00	41.00
Sex n (%)	M	91 (56.5)	84 (56.0)	89 (58.2)	264 (56.9)
	F	70 (43.5)	66 (44.0)	64 (41.8)	200 (43.1)
Race n (%)	White	123 (76.4)	113 (75.3)	113 (73.9)	349 (75.2)
	Black or African American	35 (21.7)	33 (22.0)	38 (24.8)	106 (22.8)
	Asian	2 (1.2)	1 (0.7)	0	3 (0.6)
	American Indian or Alaska Native	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.6)	0	1 (0.7)	2 (0.4)
	Other	0	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (0.6)

＜資料番号 5.3.5.1-06：Panel 15＞

被験者の精神医学的病歴を表 2.7.6.5.6-4 に示した。

登録時の精神医学的病歴は，各投与群で同様であった。被験者全体で，統合失調症の初発からの期間（平均値，以下同様）は 13.62 年，統合失調症治療薬の初回投与からの期間は 14.08 年であった。大部分の被験者（77.8%）が統合失調症と診断されてから 5 年以上が経過していた。

表 2.7.6.5.6-4　　精神医学的病歴

		Placebo	Brexpiprazole	Quetiapine	Total
Number of Patients		161	150	153	464
Time since schizophrenia diagnosis (years)	N	161	150	153	464
	Mean	14.15	12.88	13.78	13.62
	SD	9.35	9.43	9.49	9.42
	Min	1.30	0.70	0.90	0.70
	Max	44.80	39.70	45.50	45.50
	Median	13.40	10.70	12.70	12.20
Time since schizophrenia diagnosis n (%)	Less Than 5 Years	30 (18.6)	38 (25.3)	35 (22.9)	103 (22.2)
	At Least 5 Years	131 (81.4)	112 (74.7)	118 (77.1)	361 (77.8)
Time since first antipsychotic treatment (years)	N	161	150	152	463
	Mean	14.48	13.43	14.31	14.08
	SD	8.98	9.19	9.34	9.16
	Min	1.40	0.80	0.70	0.70
	Max	44.80	39.70	45.50	45.50
	Median	13.50	11.95	12.80	12.80

＜資料番号 5.3.5.1-06：Panel 16＞

ベースライン時の精神医学的評価を表 2.7.6.5.6-5 に示した。

ベースライン時の統合失調症の重症度は，各投与群で同様であり，被験者全体で，PANSS 総スコア（平均値，以下同様）は 98.34，CGI-S スコアは 4.96 であった。

表 2.7.6.5.6-5　　ベースライン時の精神医学的評価

		Placebo	Brexpiprazole	Quetiapine
Number of Patients		159	150	150
PANSS Total Score	N	159	150	150
	Mean	98.38	97.82	98.82
	SD	10.30	10.25	10.83
	Min	81.00	81.00	81.00
	Max	133.00	136.00	137.00
	Median	97.00	96.00	98.00
CGI-S Score	N	159	150	150
	Mean	4.94	4.96	4.98
	SD	0.57	0.59	0.57
	Min	4.00	4.00	4.00
	Max	6.00	6.00	6.00
	Median	5.00	5.00	5.00
PSP Total Score	N	159	150	150
	Mean	43.92	42.83	43.39
	SD	10.67	10.35	11.06
	Min	21.00	21.00	21.00
	Max	91.00	80.00	71.00
	Median	44.00	43.00	43.00
S-QOL Total Score	N	158	148	148
	Mean	44.72	43.69	44.61
	SD	17.82	18.90	19.01
	Min	2.19	4.17	0.00
	Max	90.42	93.54	94.38
	Median	44.35	43.67	44.97

＜資料番号 5.3.5.1-06：Panel 17＞

(4)　有効性

(a)　主要評価項目

i)　PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 までの変化量

PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 までの変化量に対する MMRM 解析結果を表 2.7.6.5.6-6 に，PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.5.6-1 に示した。

Week 6 での PANSS 総スコアのベースラインからの変化量はブレクスピプラゾール群で -20.0，プラセボ群で-15.9 であり，プラセボ群と比較して数値的に改善したが，統計学的に有意な差は認められなかった（p = 0.0560）。Week 2，3，4 での PANSS 総スコアのベースラインからの変化量はブレクスピプラゾール群でプラセボ群より有意に大きかった（p < 0.05）。

クエチアピン群では，Week 6 での PANSS 総スコアのベースラインからの変化量はプラセボより大きく（-24.0），プラセボ群と差が認められた。

ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の比較についての感度分析の結果，LOCF 及び OC を用いた共分散分析では p = 0.025 及び p = 0.026 であり，missing at random を仮定した多重補完法では p = 0.0496 であった。その他の感度分析では，p > 0.05 であった（資料番号 5.3.5.1-06，

Panel 23 参照）。

表 2.7.6.5.6-6　　PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 までの変化量（MMRM）

	Baseline						Comparison to Placebo				
									95% CI		
Treatment Group	N	Mean	Day	N	Mean	SE	Diff.	SE	Lower	Upper	p-value
Placebo	159	98.4	4	158	-3.9	0.4					
			7	157	-6.0	0.6					
			14	148	-8.6	0.9					
			21	137	-9.9	1.0					
			28	126	-12.2	1.2					
			35	115	-15.0	1.3					
			42	111	-15.9	1.5					
Brexpiprazole	150	97.8	4	150	-4.1	0.4	-0.2	0.6	-1.3	0.9	0.7272
			7	145	-7.7	0.6	-1.7	0.9	-3.4	0.0	0.0550
			14	140	-11.7	0.9	-3.1	1.2	-5.5	-0.7	0.0125
			21	132	-13.6	1.1	-3.7	1.5	-6.6	-0.8	0.0129
			28	124	-16.1	1.2	-3.9	1.7	-7.3	-0.5	0.0229
			35	115	-18.0	1.3	-3.1	1.9	-6.8	0.6	0.0986
			42	114	-20.0	1.5	-4.1	2.1	-8.2	0.1	0.0560
Quetiapine	150	98.8	4	150	-4.4	0.4	-0.5	0.6	-1.7	0.6	0.3756
			7	148	-8.7	0.6	-2.7	0.9	-4.4	-0.9	0.0025
			14	142	-12.8	0.9	-4.2	1.2	-6.7	-1.8	0.0006
			21	136	-16.8	1.1	-6.9	1.5	-9.8	-4.0	<.0001
			28	131	-19.5	1.2	-7.3	1.7	-10.7	-3.9	<.0001
			35	126	-21.1	1.3	-6.2	1.8	-9.8	-2.5	0.0010
			42	123	-24.0	1.5	-8.0	2.1	-12.2	-3.9	0.0002

＜資料番号 5.3.5.1-06：Panel 21＞

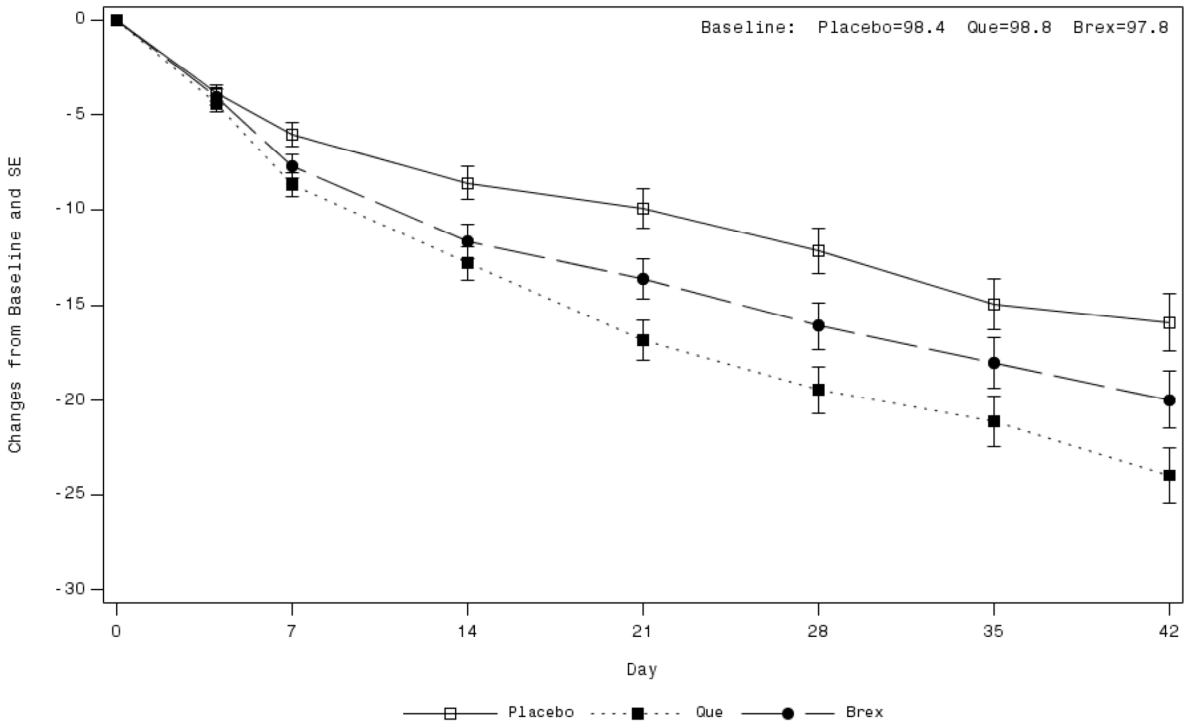


図 2.7.6.5.6-1　　PANSS 総スコアの各時期のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）（FAS，MMRM）

＜資料番号 5.3.5.1-06：Panel 22＞

(b)　副次的評価項目

i)　CGI-S スコアのベースラインから Week 6 までの変化量（key secondary）

key secondary である CGI-S スコアのベースラインから Week 6 までの変化量の推移を図 2.7.6.5.6-2 に示した。Week 6 での CGI-S スコアはブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較して大きく改善した（最小二乗平均値の差 = -0.3，p = 0.014，資料番号 5.3.5.1-06，Table 102 参照）。ブレクスピプラゾール群の CGI-S スコアのベースラインからの変化量は，Week 4 と Week 6 においてプラセボ群と差が認められた。

クエチアピン群の CGI-S スコアのベースラインから Week 6 までの変化量も，プラセボ群と差が認められた。

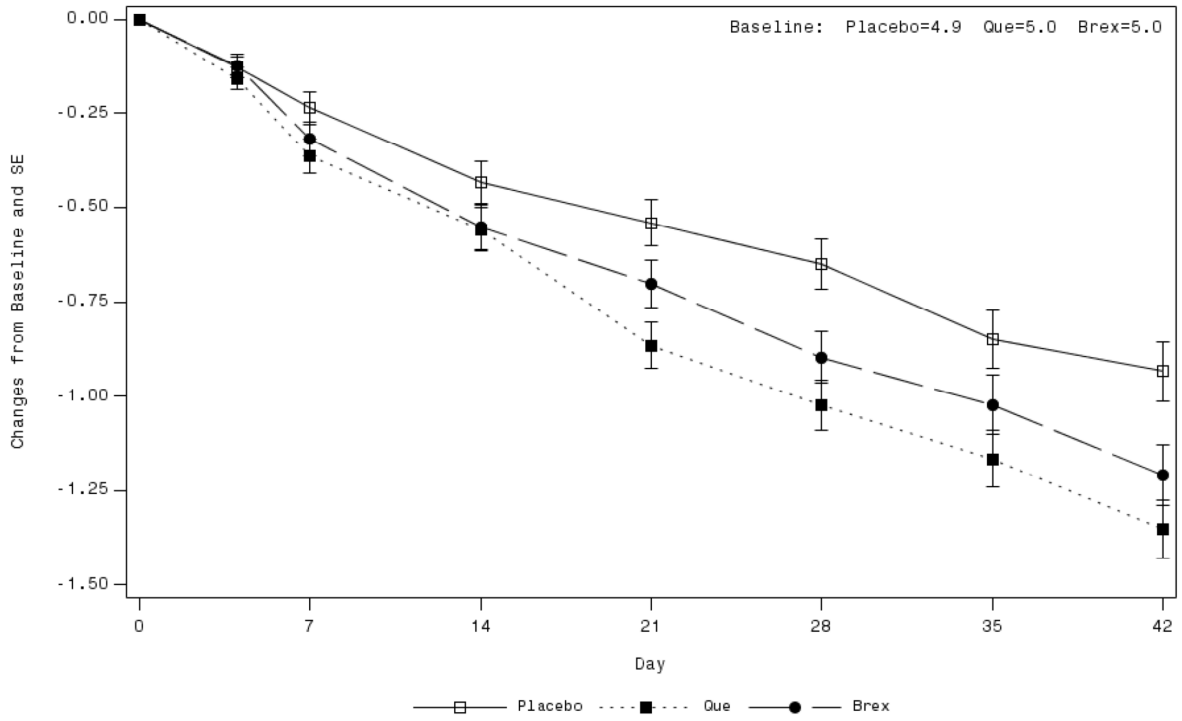


図 2.7.6.5.6-2　　CGI-S スコアの各時期のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）（FAS，MMRM）

＜資料番号 5.3.5.1-06：Panel 25＞

ii)　精神症状

PANSS 下位尺度及び Marder Factor スコアのベースラインから Week 6 までの変化量を表 2.7.6.5.6-7 に示した。

Week 6 での PANSS 陽性尺度スコアは，ブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較して-1.6 改善した。Week 6 での PANSS Marder Factor スコアの陽性症状スコアはブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較して-1.4 改善した。

クエチアピン群はいずれの PANSS 下位尺度及び Marder Factor スコアの項目でもプラセボ群と比較して改善した。

表 2.7.6.5.6-7　　PANSS 下位尺度及び Marder Factor スコアのベースラインから Week 6 までの変化量

	Brexpiprazole		Quetiapine	
	Diff to Placebo	p-value	Diff to Placebo	p-value
PANSS Positive Subscale Score	-1.6	0.018	-2.7	<0.001
PANSS Negative Subscale Score	-0.6	0.250	-1.4	0.008
PANSS General Psychopathology Subscale Score	-1.7	0.104	-3.4	<0.001
PANSS Excited Component Score	-0.8	0.085	-1.3	0.004
PANSS Marder Factor Scores: Negative Symptoms	-0.7	0.158	-1.2	0.019
PANSS Marder Factor Scores: Positive Symptoms	-1.4	0.042	-2.7	<0.001
PANSS Marder Factor Scores: Disorganized Thought	-0.8	0.131	-1.6	0.001
PANSS Marder Factor Scores: Uncontrolled Hostility/Excitement	-0.7	0.088	-1.1	0.007
PANSS Marder Factor Scores: Anxiety/Depression	-0.3	0.373	-0.7	0.020

<資料番号 5.3.5.1-06：Panel 26>

iii) 効果不十分による中止

効果不十分により中止となった被験者の割合は，プラセボ群で 14.91%，ブレクスピプラゾール群で 6.67%及びクエチアピン群で 7.19%であった。ハザードは，ブレクスピプラゾール群よりもプラセボ群で高かった（ハザード比 = 0.44，p = 0.0270）（資料番号 5.3.5.1-06，Table 134 参照）。

iv) Week 6 での CGI-I スコア

Week 6 での CGI-I スコアの平均値は，ブレクスピプラゾール群でプラセボ群より小さかった。Week 6 でのブレクスピプラゾール群とプラセボ群の差は-0.3（p = 0.0295）であった（資料番号 5.3.5.1-06，Table 136 参照）。ブレクスピプラゾール群とプラセボ群は Week 1～4 及び Week 6 で差が認められた。

クエチアピン群も同様に Week 6 で CGI-I スコアのプラセボ群との差が認められた。

v) Week 6 での反応率

Week 6 において，欠損した結果を最終評価時点の結果で補完して解析した結果，反応率はプラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で高かった（ブレクスピプラゾール群 48.7%，プラセボ群 32.1%，p = 0.0032，資料番号 5.3.5.1-06，Table 140 参照）。OC を用いて解析した際にも同様の結果が認められ（ブレクスピプラゾール群 61.4%, プラセボ群 44.1%, p = 0.0095，資料番号 5.3.5.1-06，Table 141 参照），Week 6 の欠損に無応答を補完した解析でも同様であった（ブレクスピプラゾール群 46.7%，プラセボ群 30.8%，p = 0.0046，資料番号 5.3.5.1-06，Table 142 参照）。いずれの補完法でも，反応率のオッズ比は，プラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で約 2 倍であった（p < 0.01）。

クエチアピン群の被験者も Week 6 において反応率はプラセボ群と比較して高かった。

vi) PSP スコア

PSP スコアはブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較して大きく改善した（最小二乗平均値の差 = 3.6，p = 0.0101，MMRM）。

PSP の機能的寛解が認められた被験者の割合は，投与期間を通じて増加した［ブレクスピプラゾール群：3.8%（Week 3）から 11.4%（Week 6），プラセボ群：3.6%（Week 3）から 8.0%（Week 6），OC］。OC を用いてロジスティック回帰分析を行った結果，ブレクスピプラゾール群及びクエチアピン群はプラセボと差はなかった。Week 6 の欠損に無応答を補完した場合でも同様に，ブレクスピプラゾール群はプラセボと差がなかった。クエチアピン群はプラセボ群と差が認められた。

PSP の機能的反応が認められた被験者の割合は，投与期間を通じて増加した［ブレクスピプラゾール群：37.6%（Week 3）から 63.2%（Week 6），プラセボ群：28.1%（Week 3）から 48.2%（Week 6），OC］。OC，最終評価時点の結果を補完及び無応答を補完したデータによるロジ

スティック回帰分析の結果いずれも，Week 6 においてブレクスピプラゾール群及びクエチアピン群はプラセボと差が認められた。

PSP の不穏及び攻撃的な行動の評価にて，ブレクスピプラゾール群で攻撃的な行動を示した被験者の割合は減少した［55.3%（ベースライン），27.2%（Week 6）］。クエチアピン群でも同様の結果が認められた。

(5) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.5.6-8 に示した。

73.9%（プラセボ群）から 83.0%（クエチアピン群）の被験者が治験薬を 29 日～50 日投与された。治験薬投与期間の平均値は 34 日～37 日（約 5 週間）であった。ブレクスピプラゾールの 1 日平均用量の平均値は 3.53 mg であった。クエチアピンの 1 日平均用量の平均値は 674.44 mg であった（資料番号 5.3.5.1-06，Table 34 参照）。

表 2.7.6.5.6-8　　治験薬の曝露状況

		Brexpiprazole	Quetiapine	Placebo
Number of Patients		150	153	161
Patients Treated	1 - 7 Days n (%)	8 (5.3)	7 (4.6)	8 (5.0)
	8 - 14 Days n (%)	11 (7.3)	7 (4.6)	14 (8.7)
	15 - 28 Days n (%)	16 (10.7)	12 (7.8)	20 (12.4)
	29 - 50 Days n (%)	115 (76.7)	127 (83.0)	119 (73.9)
Days Exposed to IMP	N	150	153	161
	Mean	35	37	34
	Median	42	42	41
	SD	12	11	12
	Min	3	2	2
	Max	43	43	43
Patient Years of Exposure	Sum	14	15	15

＜資料番号 5.3.5.1-06：Panel 18＞

(b) 有害事象

治験薬投与後にいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.5.6-9 に，治験薬投与後に発現したすべての有害事象を表 2.7.6.5.6-13 に，治験薬投与後に発現した重症度別有害事象を表 2.7.6.5.6-14 に示した。

有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群で 54.0%（81/150 例），プラセボ群で 54.7%（88/161 例），クエチアピン群で 66.60%（101/153 例）であった。

発現割合がブレクスピプラゾール群で 5%以上かつプラセボ群よりも高かった有害事象は，不眠症，アカシジア，体重増加であった。発現割合がクエチアピン群で 5%以上かつプラセボ群よりも高かった有害事象は，体重増加，傾眠，浮動性めまい，鎮静，口内乾燥であった。

有害事象の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。重症度が高度な有害事象の発現割合

は，ブレクスピプラゾール群で 8.7%，プラセボ群で 5.6%，及びクエチアピン群で 3.9%であった。ブレクスピプラゾール群で 2 例以上に発現した高度な有害事象は統合失調症と激越であった。

表 2.7.6.5.6-9　治験薬投与後にいずれかの投与群で 5%以上の割合で発現した有害事象

	Brexpiprazole		Quetiapine		Placebo	
Preferred Term	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Number of Patients	150		153		161	
Women	66		64		70	
Men	84		89		91	
Patient Years of Exposure	14		15		15	
Patients with TEAEs	81 (54.0)	202	101 (66.0)	295	88 (54.7)	178
不眠症	13 (8.7)	14	4 (2.6)	4	10 (6.2)	10
アカシジア	9 (6.0)	9	6 (3.9)	7	4 (2.5)	4
統合失調症	9 (6.0)	9	5 (3.3)	5	15 (9.3)	15
頭痛	8 (5.3)	9	9 (5.9)	9	11 (6.8)	12
体重増加	8 (5.3)	8	20 (13.1)	20	6 (3.7)	6
傾眠	7 (4.7)	7	34 (22.2)	44	8 (5.0)	8
浮動性めまい	4 (2.7)	4	18 (11.8)	21	1 (0.6)	1
鎮静	4 (2.7)	4	8 (5.2)	8	5 (3.1)	5
口内乾燥	2 (1.3)	2	13 (8.5)	13	2 (1.2)	2

E：発現件数

MedDRA Version 16.1

＜資料番号 5.3.5.1-06：Panel 31＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

治験薬投与後に発現したすべての副作用を表 2.7.6.5.6-15 に，治験薬投与後に発現した重症度別副作用を表 2.7.6.5.6-16 に示した。

副作用の発現割合は，ブレクスピプラゾール群で 42.0%（63/150 例），プラセボ群で 34.2%（55/161 例），クエチアピン群で 53.6%（82/153 例）であった。

発現割合が 6%より高い副作用はブレクスピプラゾール群及びプラセボ群で認められなかった。ブレクスピプラゾール群で発現割合が高かった副作用（4%以上かつプラセボ群より高い発現割合）はアカシジア，不眠症，頭痛，体重増加であった。

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.5.6-10 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群で 4.7%（7/150 例），プラセボ群で

3.7%（6/161 例），クエチアピン群で 1.3%（2/153 例）であった。

いずれの投与群でも発現した重篤な有害事象は統合失調症であった（ブレクスピプラゾール群 3 例，プラセボ群 4 例，クエチアピン群 1 例）。

ブレクスピプラゾール群で発現した重篤な有害事象のうち，自殺企図，2 型糖尿病，大発作痙攣が Possibly related，血管浮腫が Probably related と判断された。統合失調症の 3 例はいずれも Not related と判断された。

表 2.7.6.5.6-10　治験薬投与後に発現した重篤な有害事象

	Brexpiprazole		Quetiapine		Placebo	
System Organ Class Preferred Term	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Number of patients	150		153		161	
Women	66		64		70	
Men	84		89		91	
Patient Years of Exposure	14		15		15	
Patients with Treatment-emergent SAEs	7 (4.7)	7	2 (1.3)	2	6 (3.7)	7
精神障害	4 (2.7)	4	2 (1.3)	2	6 (3.7)	7
統合失調症	3 (2.0)	3	1 (0.7)	1	4 (2.5)	4
自殺企図	1 (0.7)	1	0	0	0	0
不安	0	0	0	0	1 (0.6)	1
精神病性障害	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.6)	1
統合失調症、妄想型	0	0	0	0	1 (0.6)	1
代謝および栄養障害	1 (0.7)	1	0	0	0	0
2型糖尿病	1 (0.7)	1	0	0	0	0
神経系障害	1 (0.7)	1	0	0	0	0
大発作痙攣	1 (0.7)	1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	1	0	0	0	0
血管浮腫	1 (0.7)	1	0	0	0	0

E：発現件数

MedDRA Version 16.1

＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 275＞

(e)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.5.6-11 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群とブレクスピプラゾール群で同様で，クエチアピン群で低かった（ブレクスピプラゾール群：10.0%，プラセボ群：10.6%，クエチアピン群：2.6%）。

いずれかの投与群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は，統合失調症（ブレクスピプラゾール群：4.7%，プラセボ群：6.2%，クエチアピン群：2.0%），精神病性障害（ブレクスピプラゾール群：0%，プラセボ群：1.9%，クエチアピン群：0%）であった。

表 2.7.6.5.6-11　　投与中止に至った有害事象

	Brexpiprazole		Quetiapine		Placebo	
System Organ Class Preferred Term	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Number of patients	150		153		161	
Women	66		64		70	
Men	84		89		91	
Patient Years of Exposure	14		15		15	
Patients with TEAEs Leading to Withdrawal	15 (10.0)	16	4 (2.6)	4	17 (10.6)	19
精神障害	10 (6.7)	11	4 (2.6)	4	15 (9.3)	17
統合失調症	7 (4.7)	7	3 (2.0)	3	10 (6.2)	10
激越	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.6)	1
不安	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	1 (0.6)	1
不眠症	1 (0.7)	1	0	0	0	0
自殺企図	1 (0.7)	1	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1
精神病性障害	0	0	0	0	3 (1.9)	3
統合失調症、妄想型	0	0	0	0	1 (0.6)	1
神経系障害	3 (2.0)	3	0	0	1 (0.6)	1
大発作痙攣	1 (0.7)	1	0	0	0	0
精神運動亢進	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.6)	1
振戦	1 (0.7)	1	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7)	1	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.7)	1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	1	0	0	0	0
血管浮腫	1 (0.7)	1	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (0.6)	1
C型肝炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1

E：発現件数

MedDRA Version 16.1

＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 278＞

(f)　錐体外路系有害事象

i)　錐体外路系有害事象

治験薬投与後に発現した錐体外路系有害事象を表 2.7.6.5.6-12 に示した。

錐体外路系有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群で 10.7%，プラセボ群で 6.2%，クエチアピン群で 9.2%であった。

各投与群で 2%以上に認められた錐体外路系有害事象は，ブレクスピプラゾール群のアカシジア（6.0%），振戦（3.3%），プラセボ群のアカシジア（2.5%），クエチアピン群の振戦（4.6%），アカシジア（3.9%）であった。

表 2.7.6.5.6-12　治験薬投与後に発現した錐体外路系有害事象

	Brexpiprazole		Quetiapine		Placebo	
EPS Category Preferred Term	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Number of Patients	150		153		161	
Women	66		64		70	
Men	84		89		91	
Patient Years of Exposure	14		15		15	
Patients with EPS Related TEAEs	16 (10.7)	19	14 (9.2)	17	10 (6.2)	13
AKATHISIA ADVERSE EVENTS	10 (6.7)	10	6 (3.9)	7	5 (3.1)	7
アカシジア	9 (6.0)	9	6 (3.9)	7	4 (2.5)	4
精神運動亢進	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.6)	3
PARKINSONIAN ADVERSE EVENTS	6 (4.0)	6	8 (5.2)	8	1 (0.6)	1
振戦	5 (3.3)	5	7 (4.6)	7	1 (0.6)	1
錐体外路障害	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
DYSTONIC ADVERSE EVENTS	1 (0.7)	3	1 (0.7)	1	3 (1.9)	3
筋痙縮	1 (0.7)	3	1 (0.7)	1	0	0
ジストニー	0	0	0	0	3 (1.9)	3
DYSKINETIC ADVERSE EVENTS	0	0	0	0	1 (0.6)	1
遅発性ジスキネジー	0	0	0	0	1 (0.6)	1
RESIDUAL ADVERSE EVENTS	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.6)	1
筋攣縮	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.6)	1

E：発現件数

MedDRA Version 16.1

＜資料番号 5.3.5.1-06：Panel 32＞

ii)　SAS，AIMS，BARS

SAS，AIMS 及び BARS スコアのベースラインからの変化量は，いずれの投与群でも臨床的に意味のあるものではなかった（資料番号 5.3.5.1-06，Table 314～333 参照）。

(g)　自殺リスク評価

ブレクスピプラゾール群の 1 例が重篤な有害事象の自殺企図を発現した。

C-SSRS の評価より，ブレクスピプラゾール群及びプラセボ群の各 4 例とクエチアピン群の 2 例に自殺念慮が認められたが，最も軽度な「死んでしまいたい」に分類された。

(h)　臨床検査

プロラクチンの Week 6 でのベースラインからの平均変化量はプラセボ群及びクエチアピン群で減少した（45.31 mIU/L 及び 129.53 mIU/L）が，ブレクスピプラゾール群では 13.76 mIU/L 増加した。ブレクスピプラゾール群に臨床的に意味のある臨床検査値の変化は認められなかった。臨床的に重要な臨床検査値の変動の割合は，いずれの項目でもプラセボ群とブレクスピプラゾール群で類似していた（資料番号 5.3.5.1-06，Table 281 参照）。

(i)　バイタルサイン，体重

臨床的に意味のあるバイタルサインの変化は認められなかった。

臨床的に意味のある体重の変化は認められなかった。

体重のベースラインから Week 6 までの平均値の増加量は, ブレクスピプラゾール群（1.6 kg）又はプラセボ群（0.5 kg）よりクエチアピン群（2.5 kg）で大きかった。

(j) 心電図検査

臨床的に意味のある心電図の変化は認められなかった。

(6) 結論

- MMRM 解析では，主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 までの変化量でブレクスピプラゾールの投与ではプラセボと比較して統計学的な差が認められなかった。ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の比較についての感度分析の結果，LOCF 及び OC を用いた共分散分析では $p = 0.025$ 及び $p = 0.026$ であり，missing at random を仮定した多重補完法では $p = 0.0496$ であった。その他の感度分析では，$p > 0.05$ であった。
- 参照薬であるクエチアピン群はプラセボ群と PANSS 総スコアに差が認められたことから，本治験手法と被験者集団の妥当性が示された。
- Week 6 での PANSS 陽性尺度スコア, PANSS Marder Factor スコアの陽性症状スコア, CGI-S スコア，CGI-I スコア，反応率，PSP スコアでブレクスピプラゾール群とプラセボ群に差が認められたことは，ブレクスピプラゾールの治療効果を支持していた。
- 本治験より得られたデータ全体から，被験者は統合失調症の症状の軽減や心理社会的機能及び健康に関連した QOL の改善を認めたことから, プラセボに対するブレクスピプラゾールの治療効果が示唆された。
- C-SSRS 及び有害事象の発現状況から, ブレクスピプラゾール群はプラセボ群と比較して自殺のリスクはなかった。
- 統合失調症患者でのブレクスピプラゾールの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.5.6.4　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.5.6-13　　治験薬投与後に発現した有害事象

	Brexpiprazole		Quetiapine		Placebo	
System Organ Class Preferred Term	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Number of Patients	150		153		161	
Women	66		64		70	
Men	84		89		91	
Patient Years of Exposure	14		15		15	
Patients with TEAEs	81 (54.0)	202	101 (66.0)	295	88 (54.7)	178
神経系障害	38 (25.3)	43	62 (40.5)	102	30 (18.6)	43
アカシジア	9 (6.0)	9	6 (3.9)	7	4 (2.5)	4
頭痛	8 (5.3)	9	9 (5.9)	9	11 (6.8)	12
傾眠	7 (4.7)	7	34 (22.2)	44	8 (5.0)	8
振戦	5 (3.3)	5	7 (4.6)	7	1 (0.6)	1
浮動性めまい	4 (2.7)	4	18 (11.8)	21	1 (0.6)	1
鎮静	4 (2.7)	4	8 (5.2)	8	5 (3.1)	5
よだれ	1 (0.7)	1	0	0	0	0
錐体外路障害	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
大発作痙攣	1 (0.7)	1	0	0	0	0
口下顎ジストニー	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
精神運動亢進	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.6)	3
ジストニー	0	0	0	0	3 (1.9)	3
過眠症	0	0	1 (0.7)	1	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (0.6)	1
嗜眠	0	0	2 (1.3)	2	1 (0.6)	1
神経圧迫	0	0	0	0	1 (0.6)	1
神経根圧迫	0	0	0	0	1 (0.6)	1
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	1 (0.6)	1
失神	0	0	1 (0.7)	1	0	0
遅発性ジスキネジー	0	0	0	0	1 (0.6)	1
精神障害	33 (22.0)	48	23 (15.0)	28	38 (23.6)	47
不眠症	13 (8.7)	14	4 (2.6)	4	10 (6.2)	10
統合失調症	9 (6.0)	9	5 (3.3)	5	15 (9.3)	15
激越	7 (4.7)	13	5 (3.3)	5	7 (4.3)	7
不安	6 (4.0)	6	4 (2.6)	5	7 (4.3)	7
落ち着きのなさ	2 (1.3)	2	3 (2.0)	3	0	0
歯ぎしり	1 (0.7)	1	0	0	0	0
抑うつ症状	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
言葉もれ	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
自殺企図	1 (0.7)	1	0	0	0	0
異常な夢	0	0	1 (0.7)	1	0	0
無オルガズム症	0	0	0	0	1 (0.6)	1
精神障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1
悪夢	0	0	1 (0.7)	1	0	0
精神病性障害	0	0	1 (0.7)	1	4 (2.5)	4
統合失調症、妄想型	0	0	0	0	1 (0.6)	1
睡眠障害	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.6)	1
胃腸障害	17 (11.3)	35	31 (20.3)	47	14 (8.7)	17
下痢	5 (3.3)	6	2 (1.3)	2	1 (0.6)	1
便秘	4 (2.7)	6	7 (4.6)	9	1 (0.6)	1
悪心	4 (2.7)	4	4 (2.6)	4	4 (2.5)	4
腹部不快感	3 (2.0)	5	3 (2.0)	3	2 (1.2)	2
消化不良	3 (2.0)	3	4 (2.6)	4	1 (0.6)	1
口内乾燥	2 (1.3)	2	13 (8.5)	13	2 (1.2)	2
鼓腸	2 (1.3)	2	0	0	0	0

表 2.7.6.5.6-13　治験薬投与後に発現した有害事象（続き）

	Brexpiprazole		Quetiapine		Placebo	
System Organ Class Preferred Term	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Number of Patients	150		153		161	
Women	66		64		70	
Men	84		89		91	
胃腸障害	17 (11.3)	35	31 (20.3)	47	14 (8.7)	17
流涎過多	2 (1.3)	2	0	0	0	0
嘔吐	2 (1.3)	2	2 (1.3)	2	1 (0.6)	1
消化器痛	1 (0.7)	2	0	0	0	0
腸管嚢胞	1 (0.7)	1	0	0	0	0
腹痛	0	0	1 (0.7)	1	0	0
上腹部痛	0	0	1 (0.7)	1	0	0
口唇のひび割れ	0	0	0	0	1 (0.6)	1
嚥下障害	0	0	1 (0.7)	1	0	0
硬便	0	0	1 (0.7)	1	0	0
胃潰瘍	0	0	1 (0.7)	1	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1 (0.6)	1
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.6)	1
口唇乾燥	0	0	0	0	1 (0.6)	1
歯痛	0	0	5 (3.3)	5	1 (0.6)	1
臨床検査	14 (9.3)	15	23 (15.0)	30	9 (5.6)	11
体重増加	8 (5.3)	8	20 (13.1)	20	6 (3.7)	6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.3)	2	1 (0.7)	1	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1	3 (2.0)	3	1 (0.6)	1
血圧上昇	1 (0.7)	1	0	0	0	0
収縮期血圧低下	1 (0.7)	1	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
体重減少	1 (0.7)	1	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.7)	1	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.7)	1	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	1 (0.6)	1
心電図Ｔ波振幅減少	0	0	1 (0.7)	1	0	0
心電図Ｔ波逆転	0	0	1 (0.7)	1	0	0
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	1 (0.6)	1
心拍数増加	0	0	1 (0.7)	1	0	0
起立時心拍数増加	0	0	0	0	2 (1.2)	2
感染症および寄生虫症	9 (6.0)	10	9 (5.9)	10	9 (5.6)	9
鼻咽頭炎	2 (1.3)	2	2 (1.3)	2	1 (0.6)	1
気管支炎	1 (0.7)	1	0	0	0	0
膀胱炎	1 (0.7)	1	0	0	0	0
毛包炎	1 (0.7)	1	0	0	0	0
せつ	1 (0.7)	1	0	0	0	0
細菌性喉頭炎	1 (0.7)	1	0	0	0	0
上気道感染	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
尿路感染	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	1 (0.6)	1
ウイルス感染	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.6)	1
胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1
ウイルス性消化管感染	0	0	1 (0.7)	1	0	0
C型肝炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1
インフルエンザ	0	0	1 (0.7)	2	0	0
急性腎盂腎炎	0	0	1 (0.7)	1	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	1 (0.6)	1
鼻炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1
歯感染	0	0	1 (0.7)	1	0	0
腟感染 (SS)	0	0	1 (1.6)	1	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1
外陰腟真菌感染 (SS)	0	0	0	0	1 (1.4)	1

表 2.7.6.5.6-13　治験薬投与後に発現した有害事象（続き）

System Organ Class Preferred Term	Brexpiprazole n (%)	E	Quetiapine n (%)	E	Placebo n (%)	E
Number of Patients	150		153		161	
Women	66		64		70	
Men	84		89		91	
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (5.3)	9	16 (10.5)	17	4 (2.5)	4
疲労	3 (2.0)	3	7 (4.6)	8	2 (1.2)	2
無力症	2 (1.3)	2	4 (2.6)	4	1 (0.6)	1
非心臓性胸痛	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
疼痛	1 (0.7)	2	1 (0.7)	1	1 (0.6)	1
発熱	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
易刺激性	0	0	1 (0.7)	1	0	0
穿刺部位疼痛	0	0	1 (0.7)	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	8 (5.3)	17	7 (4.6)	8	11 (6.8)	13
四肢痛	4 (2.7)	7	0	0	2 (1.2)	2
筋骨格硬直	2 (1.3)	2	0	0	1 (0.6)	2
背部痛	1 (0.7)	1	0	0	2 (1.2)	3
筋痙縮	1 (0.7)	3	1 (0.7)	1	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.7)	2	0	0	1 (0.6)	1
筋骨格痛	1 (0.7)	1	2 (1.3)	2	1 (0.6)	1
頚部痛	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	1 (0.6)	1
関節痛	0	0	0	0	1 (0.6)	1
椎間板変性症	0	0	1 (0.7)	1	0	0
筋緊張	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.6)	1
筋攣縮	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.6)	1
筋肉痛	0	0	1 (0.7)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (3.3)	7	5 (3.3)	5	2 (1.2)	2
発疹	2 (1.3)	3	2 (1.3)	2	0	0
皮膚刺激	2 (1.3)	2	0	0	0	0
ざ瘡	1 (0.7)	1	0	0	0	0
血管浮腫	1 (0.7)	1	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	1 (0.7)	1	0	0
湿疹	0	0	1 (0.7)	1	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	1 (0.6)	1
紅斑性皮疹	0	0	0	0	1 (0.6)	1
皮膚灼熱感	0	0	1 (0.7)	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (2.0)	3	4 (2.6)	9	3 (1.9)	5
裂傷	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
熱傷	1 (0.7)	1	0	0	0	0
創傷	1 (0.7)	1	0	0	0	0
挫傷	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.6)	1
上顆炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1
擦過傷	0	0	1 (0.7)	4	0	0
転倒	0	0	1 (0.7)	1	2 (1.2)	2
靭帯捻挫	0	0	0	0	1 (0.6)	1
肉離れ	0	0	1 (0.7)	1	0	0
歯牙破折	0	0	1 (0.7)	1	0	0
腎および尿路障害	3 (2.0)	3	0	0	0	0
尿意切迫	1 (0.7)	1	0	0	0	0
頻尿	1 (0.7)	1	0	0	0	0
尿閉	1 (0.7)	1	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.0)	4	5 (3.3)	5	9 (5.6)	9
咳嗽	1 (0.7)	1	2 (1.3)	2	0	0
鼻閉	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	1 (0.6)	1
口腔咽頭痛	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	2 (1.2)	2
扁桃肥大	1 (0.7)	1	0	0	0	0
喘息	0	0	0	0	1 (0.6)	1

表 2.7.6.5.6-13　治験薬投与後に発現した有害事象（続き）

System Organ Class Preferred Term	Brexpiprazole n (%)	E	Quetiapine n (%)	E	Placebo n (%)	E
Number of Patients	150		153		161	
Women	66		64		70	
Men	84		89		91	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.0)	4	5 (3.3)	5	9 (5.6)	9
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	1 (0.6)	1
咽喉乾燥	0	0	0	0	1 (0.6)	1
鼻出血	0	0	0	0	1 (0.6)	1
上気道分泌増加	0	0	0	0	1 (0.6)	1
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1
鼻漏	0	0	1 (0.7)	1	0	0
生殖系および乳房障害	2 (1.3)	2	1 (0.7)	1	0	0
自発陰茎勃起 (SS)	1 (1.2)	1	0	0	0	0
乳房圧痛	1 (0.7)	1	0	0	0	0
勃起不全 (SS)	0	0	1 (1.1)	1	0	0
血管障害	2 (1.3)	3	9 (5.9)	9	6 (3.7)	6
高血圧	2 (1.3)	2	3 (2.0)	3	6 (3.7)	6
起立性低血圧	1 (0.7)	1	4 (2.6)	4	0	0
潮紅	0	0	1 (0.7)	1	0	0
低血圧	0	0	1 (0.7)	1	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
白血球増加症	1 (0.7)	1	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (0.7)	1	0	0
内分泌障害	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
高プロラクチン血症	1 (0.7)	1	0	0	0	0
甲状腺腫	0	0	1 (0.7)	1	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.7)	1	6 (3.9)	8	2 (1.2)	3
2型糖尿病	1 (0.7)	1	0	0	0	0
食欲減退	0	0	0	0	1 (0.6)	2
高コレステロール血症	0	0	1 (0.7)	1	0	0
高血糖	0	0	2 (1.3)	2	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	2 (1.3)	2	0	0
食欲亢進	0	0	3 (2.0)	3	1 (0.6)	1
心臓障害	0	0	9 (5.9)	10	3 (1.9)	3
冠動脈疾患	0	0	1 (0.7)	1	0	0
心筋虚血	0	0	1 (0.7)	1	0	0
起立性頻脈症候群	0	0	2 (1.3)	2	0	0
洞性頻脈	0	0	2 (1.3)	2	1 (0.6)	1
頻脈	0	0	3 (2.0)	4	2 (1.2)	2
耳および迷路障害	0	0	1 (0.7)	2	1 (0.6)	1
耳不快感	0	0	1 (0.7)	1	0	0
耳痛	0	0	1 (0.7)	1	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	1 (0.6)	1
眼障害	0	0	2 (1.3)	2	3 (1.9)	3
眼瞼痙攣	0	0	0	0	1 (0.6)	1
眼乾燥	0	0	0	0	1 (0.6)	1
霧視	0	0	2 (1.3)	2	1 (0.6)	1
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1
慢性胆嚢炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	1 (0.6)	1
下垂体の良性腫瘍	0	0	0	0	1 (0.6)	1

E：発現件数

SS：性別特異的

MedDRA Version 16.1

＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 268＞

(2) 重症度別有害事象

表 2.7.6.5.6-14　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象

Preferred Term	Intensity	Brexpiprazole n (%)	Quetiapine n (%)	Placebo n (%)
Number of patients		150	153	161
Men		84	89	91
Women		66	64	70
Patient Years of Exposure		14	15	15
Patients with TEAEs	Mild	43 (28.7)	60 (39.2)	44 (27.3)
	Moderate	25 (16.7)	35 (22.9)	35 (21.7)
	Severe	13 (8.7)	6 (3.9)	9 (5.6)
不眠症	Mild	6 (4.0)	1 (0.7)	5 (3.1)
	Moderate	6 (4.0)	2 (1.3)	5 (3.1)
	Severe	1 (0.7)	1 (0.7)	0
アカシジア	Mild	7 (4.7)	4 (2.6)	2 (1.2)
	Moderate	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.2)
	Severe	0	0	0
統合失調症	Mild	0	0	2 (1.2)
	Moderate	1 (0.7)	1 (0.7)	6 (3.7)
	Severe	8 (5.3)	4 (2.6)	7 (4.3)
頭痛	Mild	5 (3.3)	8 (5.2)	9 (5.6)
	Moderate	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.2)
	Severe	1 (0.7)	0	0
体重増加	Mild	6 (4.0)	15 (9.8)	5 (3.1)
	Moderate	2 (1.3)	5 (3.3)	1 (0.6)
	Severe	0	0	0
激越	Mild	3 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.2)
	Moderate	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (2.5)
	Severe	2 (1.3)	0	1 (0.6)
傾眠	Mild	5 (3.3)	25 (16.3)	6 (3.7)
	Moderate	2 (1.3)	9 (5.9)	2 (1.2)
	Severe	0	0	0
不安	Mild	4 (2.7)	4 (2.6)	2 (1.2)
	Moderate	1 (0.7)	0	5 (3.1)
	Severe	1 (0.7)	0	0
下痢	Mild	5 (3.3)	1 (0.7)	1 (0.6)
	Moderate	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0
振戦	Mild	3 (2.0)	6 (3.9)	0
	Moderate	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.6)
	Severe	0	0	0
便秘	Mild	4 (2.7)	5 (3.3)	1 (0.6)
	Moderate	0	2 (1.3)	0
	Severe	0	0	0
浮動性めまい	Mild	4 (2.7)	16 (10.5)	1 (0.6)
	Moderate	0	2 (1.3)	0
	Severe	0	0	0
悪心	Mild	3 (2.0)	2 (1.3)	4 (2.5)
	Moderate	1 (0.7)	2 (1.3)	0
	Severe	0	0	0
四肢痛	Mild	3 (2.0)	0	2 (1.2)
	Moderate	1 (0.7)	0	0
	Severe	0	0	0
鎮静	Mild	4 (2.7)	7 (4.6)	5 (3.1)
	Moderate	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0

表 2.7.6.5.6-14　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（続き）

Preferred Term	Intensity	Brexpiprazole n (%)	Quetiapine n (%)	Placebo n (%)
Number of patients		150	153	161
Men		84	89	91
Women		66	64	70
腹部不快感	Mild	3 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.2)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
消化不良	Mild	2 (1.3)	4 (2.6)	1 (0.6)
	Moderate	1 (0.7)	0	0
	Severe	0	0	0
疲労	Mild	3 (2.0)	6 (3.9)	2 (1.2)
	Moderate	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0
無力症	Mild	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.6)
	Moderate	0	2 (1.3)	0
	Severe	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Mild	2 (1.3)	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
口内乾燥	Mild	2 (1.3)	12 (7.8)	2 (1.2)
	Moderate	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0
鼓腸	Mild	2 (1.3)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
高血圧	Mild	2 (1.3)	3 (2.0)	3 (1.9)
	Moderate	0	0	3 (1.9)
	Severe	0	0	0
筋骨格硬直	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	Severe	0	0	0
鼻咽頭炎	Mild	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
発疹	Mild	2 (1.3)	2 (1.3)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
落ち着きのなさ	Mild	2 (1.3)	3 (2.0)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
流涎過多	Mild	2 (1.3)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
皮膚刺激	Mild	2 (1.3)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
嘔吐	Mild	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.6)
	Moderate	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0
自発陰茎勃起 (SS)	Mild	1 (1.2)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
ざ瘡	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Mild	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.6)
	Moderate	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0

表 2.7.6.5.6-14　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（続き）

Preferred Term	Intensity	Brexpiprazole n (%)	Quetiapine n (%)	Placebo n (%)
Number of patients		150	153	161
Men		84	89	91
Women		66	64	70
血管浮腫	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.7)	0	0
	Severe	0	0	0
背部痛	Mild	1 (0.7)	0	2 (1.2)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
血圧上昇	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
収縮期血圧低下	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
乳房圧痛	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
気管支炎	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
歯ぎしり	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
咳嗽	Mild	1 (0.7)	2 (1.3)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
膀胱炎	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
抑うつ症状	Mild	1 (0.7)	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
よだれ	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
錐体外路障害	Mild	1 (0.7)	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
毛包炎	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
せつ	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.7)	0	0
	Severe	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	1 (0.7)	0	0
	Severe	0	0	0
消化器痛	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
大発作痙攣	Mild	0	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	1 (0.7)	0	0
高プロラクチン血症	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

表 2.7.6.5.6-14　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（続き）

Preferred Term	Intensity	Brexpiprazole n (%)	Quetiapine n (%)	Placebo n (%)
Number of patients		150	153	161
Men		84	89	91
Women		66	64	70
腸管嚢胞	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
裂傷	Mild	1 (0.7)	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
細菌性喉頭炎	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.7)	0	0
	Severe	0	0	0
白血球増加症	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
言葉もれ	Mild	1 (0.7)	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
尿意切迫	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
筋痙縮	Mild	1 (0.7)	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
筋骨格系胸痛	Mild	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
筋骨格痛	Mild	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
鼻閉	Mild	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
頚部痛	Mild	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
非心臓性胸痛	Mild	1 (0.7)	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
口下顎ジストニー	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.7)	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0
口腔咽頭痛	Mild	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.2)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
起立性低血圧	Mild	1 (0.7)	2 (1.3)	0
	Moderate	0	2 (1.3)	0
	Severe	0	0	0
疼痛	Mild	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
頻尿	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
精神運動亢進	Mild	0	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	1 (0.7)	0	1 (0.6)

表 2.7.6.5.6-14　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（続き）

Preferred Term	Intensity	Brexpiprazole n (%)	Quetiapine n (%)	Placebo n (%)
Number of patients		150	153	161
Men		84	89	91
Women		66	64	70
発熱	Mild	1 (0.7)	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
自殺企図	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.7)	0	0
	Severe	0	0	0
熱傷	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
扁桃肥大	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.7)	0	0
	Severe	0	0	0
2型糖尿病	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.7)	0	0
	Severe	0	0	0
上気道感染	Mild	1 (0.7)	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
尿閉	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
尿路感染	Mild	0	1 (0.7)	1 (0.6)
	Moderate	1 (0.7)	0	0
	Severe	0	0	0
ウイルス感染	Mild	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
体重減少	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
創傷	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
腹痛	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
上腹部痛	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
異常な夢	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
無オルガズム症	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
関節痛	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0
喘息	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

表 2.7.6.5.6-14　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（続き）

Preferred Term	Intensity	Brexpiprazole n (%)	Quetiapine n (%)	Placebo n (%)
Number of patients		150	153	161
Men		84	89	91
Women		66	64	70
眼瞼痙攣	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
血中ブドウ糖増加	Mild	0	0	0
	Moderate	0	0	1 (0.6)
	Severe	0	0	0
口唇のひび割れ	Mild	0	0	0
	Moderate	0	0	1 (0.6)
	Severe	0	0	0
慢性胆嚢炎	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
挫傷	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	1 (0.6)
	Severe	0	0	0
冠動脈疾患	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
食欲減退	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
眼乾燥	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
皮膚乾燥	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
咽喉乾燥	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
嚥下障害	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
ジストニー	Mild	0	0	2 (1.2)
	Moderate	0	0	1 (0.6)
	Severe	0	0	0
耳不快感	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
耳痛	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
湿疹	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
心電図T波振幅減少	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

表 2.7.6.5.6-14　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（続き）

Preferred Term	Intensity	Brexpiprazole n (%)	Quetiapine n (%)	Placebo n (%)
Number of patients		150	153	161
Men		84	89	91
Women		66	64	70
心電図T波逆転	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
上顎炎	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
鼻出血	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
勃起不全 (SS)	Mild	0	1 (1.1)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
擦過傷	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
硬便	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
転倒	Mild	0	1 (0.7)	1 (0.6)
	Moderate	0	0	1 (0.6)
	Severe	0	0	0
潮紅	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
胃潰瘍	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0
胃腸炎	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
ウイルス性消化管感染	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
胃食道逆流性疾患	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
グリコヘモグロビン増加	Mild	0	0	0
	Moderate	0	0	1 (0.6)
	Severe	0	0	0
甲状腺腫	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
心拍数増加	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
C型肝炎	Mild	0	0	0
	Moderate	0	0	1 (0.6)
	Severe	0	0	0
裂孔ヘルニア	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
高コレステロール血症	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

表 2.7.6.5.6-14　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（続き）

Preferred Term	Intensity	Brexpiprazole n (%)	Quetiapine n (%)	Placebo n (%)
Number of patients		150	153	161
Men		84	89	91
Women		66	64	70
高血糖	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0
過眠症	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
高トリグリセリド血症	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0
感覚鈍麻	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
低血圧	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
食欲亢進	Mild	0	3 (2.0)	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
上気道分泌増加	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
インフルエンザ	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
椎間板変性症	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0
鉄欠乏性貧血	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
易刺激性	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
嗜眠	Mild	0	2 (1.3)	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
靭帯捻挫	Mild	0	0	0
	Moderate	0	0	1 (0.6)
	Severe	0	0	0
口唇乾燥	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
精神障害	Mild	0	0	0
	Moderate	0	0	1 (0.6)
	Severe	0	0	0
肉離れ	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
筋緊張	Mild	0	1 (0.7)	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
筋攣縮	Mild	0	1 (0.7)	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

表 2.7.6.5.6-14　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（続き）

Preferred Term	Intensity	Brexpiprazole n (%)	Quetiapine n (%)	Placebo n (%)
Number of patients		150	153	161
Men		84	89	91
Women		66	64	70
筋肉痛	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
心筋虚血	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0
神経圧迫	Mild	0	0	0
	Moderate	0	0	1 (0.6)
	Severe	0	0	0
神経根圧迫	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
悪夢	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
起立時心拍数増加	Mild	0	0	2 (1.2)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
下垂体の良性腫瘍	Mild	0	0	0
	Moderate	0	0	1 (0.6)
	Severe	0	0	0
起立性頻脈症候群	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0
全身性そう痒症	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
精神病性障害	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	3 (1.9)
	Severe	0	1 (0.7)	0
穿刺部位疼痛	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
急性腎盂腎炎	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
紅斑性皮疹	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
ウイルス性気道感染	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
下肢静止不能症候群	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
鼻炎	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
アレルギー性鼻炎	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
鼻漏	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

表 2.7.6.5.6-14　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（続き）

Preferred Term	Intensity	Brexpiprazole n (%)	Quetiapine n (%)	Placebo n (%)
Number of patients		150	153	161
Men		84	89	91
Women		66	64	70
統合失調症、妄想型	Mild	0	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	1 (0.6)
洞性頻脈	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	1 (0.7)	1 (0.6)
	Severe	0	0	0
皮膚灼熱感	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
睡眠障害	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0
失神	Mild	0	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	1 (0.7)	0
頻脈	Mild	0	2 (1.3)	0
	Moderate	0	1 (0.7)	2 (1.2)
	Severe	0	0	0
遅発性ジスキネジー	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
歯牙破折	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
歯感染	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
歯痛	Mild	0	4 (2.6)	0
	Moderate	0	1 (0.7)	1 (0.6)
	Severe	0	0	0
腟感染 (SS)	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1 (1.6)	0
	Severe	0	0	0
回転性めまい	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
霧視	Mild	0	2 (1.3)	0
	Moderate	0	0	1 (0.6)
	Severe	0	0	0
外陰腟真菌感染 (SS)	Mild	0	0	0
	Moderate	0	0	1 (1.4)
	Severe	0	0	0

SS：性別特異的

重症度が不明な有害事象の重症度は高度として取り扱った。

MedDRA Version 16.1

＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 271＞

(3) 副作用

表 2.7.6.5.6-15　治験薬投与後に発現した副作用

System Organ Class Preferred Term	Brexpiprazole n (%)	E	Quetiapine n (%)	E	Placebo n (%)	E
Number of patients	150		153		161	
Women	66		64		70	
Men	84		89		91	
Patient Years of Exposure	14		15		15	
Patients with Related TEAEs	63 (42.0)	118	82 (53.6)	212	55 (34.2)	99
神経系障害	34 (22.7)	39	57 (37.3)	95	26 (16.1)	34
アカシジア	9 (6.0)	9	6 (3.9)	7	4 (2.5)	4
頭痛	7 (4.7)	8	5 (3.3)	5	7 (4.3)	8
傾眠	6 (4.0)	6	34 (22.2)	44	8 (5.0)	8
鎮静	4 (2.7)	4	8 (5.2)	8	5 (3.1)	5
振戦	4 (2.7)	4	7 (4.6)	7	1 (0.6)	1
浮動性めまい	3 (2.0)	3	16 (10.5)	19	1 (0.6)	1
よだれ	1 (0.7)	1	0	0	0	0
錐体外路障害	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
大発作痙攣	1 (0.7)	1	0	0	0	0
口下顎ジストニー	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
精神運動亢進	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.6)	2
ジストニー	0	0	0	0	3 (1.9)	3
過眠症	0	0	1 (0.7)	1	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (0.6)	1
嗜眠	0	0	2 (1.3)	2	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	1 (0.6)	1
胃腸障害	14 (9.3)	24	22 (14.4)	32	10 (6.2)	11
便秘	4 (2.7)	6	4 (2.6)	6	1 (0.6)	1
腹部不快感	3 (2.0)	5	3 (2.0)	3	2 (1.2)	2
下痢	3 (2.0)	3	1 (0.7)	1	0	0
悪心	3 (2.0)	3	3 (2.0)	3	3 (1.9)	3
口内乾燥	2 (1.3)	2	13 (8.5)	13	2 (1.2)	2
消化不良	2 (1.3)	2	2 (1.3)	2	1 (0.6)	1
流涎過多	2 (1.3)	2	0	0	0	0
鼓腸	1 (0.7)	1	0	0	0	0
腹痛	0	0	1 (0.7)	1	0	0
嚥下障害	0	0	1 (0.7)	1	0	0
硬便	0	0	1 (0.7)	1	0	0
口唇乾燥	0	0	0	0	1 (0.6)	1
嘔吐	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.6)	1
精神障害	14 (9.3)	18	12 (7.8)	14	23 (14.3)	24
不眠症	8 (5.3)	9	1 (0.7)	1	2 (1.2)	2
統合失調症	3 (2.0)	3	4 (2.6)	4	9 (5.6)	9
激越	1 (0.7)	1	3 (2.0)	3	5 (3.1)	5
不安	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	4 (2.5)	4
歯ぎしり	1 (0.7)	1	0	0	0	0
抑うつ症状	1 (0.7)	1	0	0	0	0
落ち着きのなさ	1 (0.7)	1	2 (1.3)	2	0	0
自殺企図	1 (0.7)	1	0	0	0	0
異常な夢	0	0	1 (0.7)	1	0	0
無オルガズム症	0	0	0	0	1 (0.6)	1
言葉もれ	0	0	1 (0.7)	1	0	0
精神障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1
精神病性障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1
睡眠障害	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.6)	1

表 2.7.6.5.6-15　治験薬投与後に発現した副作用（続き）

System Organ Class Preferred Term	Brexpiprazole n (%)	E	Quetiapine n (%)	E	Placebo n (%)	E
Number of patients	150		153		161	
Women	66		64		70	
Men	84		89		91	
臨床検査	10 (6.7)	11	22 (14.4)	27	7 (4.3)	8
体重増加	6 (4.0)	6	19 (12.4)	19	5 (3.1)	5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1	2 (1.3)	2	1 (0.6)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
血圧上昇	1 (0.7)	1	0	0	0	0
収縮期血圧低下	1 (0.7)	1	0	0	0	0
体重減少	1 (0.7)	1	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.7)	1	0	0
心電図T波振幅減少	0	0	1 (0.7)	1	0	0
心電図T波逆転	0	0	1 (0.7)	1	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.7)	1	0	0
心拍数増加	0	0	1 (0.7)	1	0	0
起立時心拍数増加	0	0	0	0	2 (1.2)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.7)	4	13 (8.5)	14	3 (1.9)	3
無力症	2 (1.3)	2	4 (2.6)	4	1 (0.6)	1
疲労	2 (1.3)	2	6 (3.9)	7	1 (0.6)	1
易刺激性	0	0	1 (0.7)	1	0	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.7)	1	0	0
疼痛	0	0	0	0	1 (0.6)	1
発熱	0	0	1 (0.7)	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.0)	7	3 (2.0)	3	6 (3.7)	8
筋骨格硬直	2 (1.3)	2	0	0	1 (0.6)	2
筋痙縮	1 (0.7)	3	1 (0.7)	1	0	0
四肢痛	1 (0.7)	2	0	0	1 (0.6)	1
背部痛	0	0	0	0	1 (0.6)	2
筋緊張	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.6)	1
筋攣縮	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.6)	1
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	1 (0.6)	1
腎および尿路障害	3 (2.0)	3	0	0	0	0
尿意切迫	1 (0.7)	1	0	0	0	0
頻尿	1 (0.7)	1	0	0	0	0
尿閉	1 (0.7)	1	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (1.3)	2	0	0	1 (0.6)	1
尿路感染	1 (0.7)	1	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.7)	1	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1
皮膚および皮下組織障害	2 (1.3)	2	2 (1.3)	2	2 (1.2)	2
血管浮腫	1 (0.7)	1	0	0	0	0
発疹	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	1 (0.6)	1
紅斑性皮疹	0	0	0	0	1 (0.6)	1
皮膚灼熱感	0	0	1 (0.7)	1	0	0
血管障害	2 (1.3)	3	7 (4.6)	7	2 (1.2)	2
高血圧	2 (1.3)	2	1 (0.7)	1	2 (1.2)	2
起立性低血圧	1 (0.7)	1	4 (2.6)	4	0	0
潮紅	0	0	1 (0.7)	1	0	0
低血圧	0	0	1 (0.7)	1	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	1	0	0	0	0
白血球増加症	1 (0.7)	1	0	0	0	0
内分泌障害	1 (0.7)	1	0	0	0	0
高プロラクチン血症	1 (0.7)	1	0	0	0	0

表 2.7.6.5.6-15　治験薬投与後に発現した副作用（続き）

	Brexpiprazole		Quetiapine		Placebo	
System Organ Class Preferred Term	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Number of patients	150		153		161	
Women	66		64		70	
Men	84		89		91	
代謝および栄養障害	1 (0.7)	1	6 (3.9)	8	1 (0.6)	1
2型糖尿病	1 (0.7)	1	0	0	0	0
食欲減退	0	0	0	0	1 (0.6)	1
高コレステロール血症	0	0	1 (0.7)	1	0	0
高血糖	0	0	2 (1.3)	2	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	2 (1.3)	2	0	0
食欲亢進	0	0	3 (2.0)	3	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	1	0	0	0	0
自発陰茎勃起 (SS)	1 (1.2)	1	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	2 (1.2)	2
鼻閉	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	1 (0.6)	1
咽喉乾燥	0	0	0	0	1 (0.6)	1
心臓障害	0	0	6 (3.9)	6	1 (0.6)	1
起立性頻脈症候群	0	0	2 (1.3)	2	0	0
洞性頻脈	0	0	1 (0.7)	1	0	0
頻脈	0	0	3 (2.0)	3	1 (0.6)	1
耳および迷路障害	0	0	1 (0.7)	1	1 (0.6)	1
耳不快感	0	0	1 (0.7)	1	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	1 (0.6)	1
眼障害	0	0	2 (1.3)	2	1 (0.6)	1
眼乾燥	0	0	0	0	1 (0.6)	1
霧視	0	0	2 (1.3)	2	0	0

E：発現件数

SS：性別特異的

MedDRA Version 16.1

＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 272＞

(4) 重症度別副作用

表 2.7.6.5.6-16　治験薬投与後に発現した重症度別副作用

Preferred Term	Intensity	Brexpiprazole n (%)	Quetiapine n (%)	Placebo n (%)
Number of patients		150	153	161
Men		84	89	91
Women		66	64	70
Patient Years of Exposure		14	15	15
Patients with TEAEs	Mild	38 (25.3)	51 (33.3)	27 (16.8)
	Moderate	19 (12.7)	28 (18.3)	24 (14.9)
	Severe	6 (4.0)	3 (2.0)	4 (2.5)
アカシジア	Mild	7 (4.7)	4 (2.6)	2 (1.2)
	Moderate	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.2)
	Severe	0	0	0
不眠症	Mild	4 (2.7)	0	1 (0.6)
	Moderate	4 (2.7)	1 (0.7)	1 (0.6)
	Severe	0	0	0
頭痛	Mild	4 (2.7)	5 (3.3)	5 (3.1)
	Moderate	2 (1.3)	0	2 (1.2)
	Severe	1 (0.7)	0	0
傾眠	Mild	4 (2.7)	25 (16.3)	6 (3.7)
	Moderate	2 (1.3)	9 (5.9)	2 (1.2)
	Severe	0	0	0
体重増加	Mild	4 (2.7)	14 (9.2)	4 (2.5)
	Moderate	2 (1.3)	5 (3.3)	1 (0.6)
	Severe	0	0	0
便秘	Mild	4 (2.7)	4 (2.6)	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
鎮静	Mild	4 (2.7)	7 (4.6)	5 (3.1)
	Moderate	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0
振戦	Mild	2 (1.3)	6 (3.9)	0
	Moderate	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.6)
	Severe	0	0	0
腹部不快感	Mild	3 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.2)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
下痢	Mild	3 (2.0)	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
浮動性めまい	Mild	3 (2.0)	14 (9.2)	1 (0.6)
	Moderate	0	2 (1.3)	0
	Severe	0	0	0
悪心	Mild	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (1.9)
	Moderate	1 (0.7)	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0
統合失調症	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (3.1)
	Severe	2 (1.3)	3 (2.0)	3 (1.9)
無力症	Mild	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.6)
	Moderate	0	2 (1.3)	0
	Severe	0	0	0
口内乾燥	Mild	2 (1.3)	12 (7.8)	2 (1.2)
	Moderate	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0

表 2.7.6.5.6-16　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（続き）

Preferred Term	Intensity	Brexpiprazole n (%)	Quetiapine n (%)	Placebo n (%)
Number of patients		150	153	161
Men		84	89	91
Women		66	64	70
消化不良	Mild	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.6)
	Moderate	1 (0.7)	0	0
	Severe	0	0	0
疲労	Mild	2 (1.3)	5 (3.3)	1 (0.6)
	Moderate	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0
高血圧	Mild	2 (1.3)	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	2 (1.2)
	Severe	0	0	0
筋骨格硬直	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	Severe	0	0	0
流涎過多	Mild	2 (1.3)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
自発陰茎勃起 (SS)	Mild	1 (1.2)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
激越	Mild	0	2 (1.3)	2 (1.2)
	Moderate	0	1 (0.7)	3 (1.9)
	Severe	1 (0.7)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Mild	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
血管浮腫	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.7)	0	0
	Severe	0	0	0
不安	Mild	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)
	Moderate	0	0	3 (1.9)
	Severe	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Mild	1 (0.7)	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
血圧上昇	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
収縮期血圧低下	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
歯ぎしり	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
抑うつ症状	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
よだれ	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
錐体外路障害	Mild	1 (0.7)	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
鼓腸	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

表 2.7.6.5.6-16　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（続き）

Preferred Term	Intensity	Brexpiprazole n (%)	Quetiapine n (%)	Placebo n (%)
Number of patients		150	153	161
Men		84	89	91
Women		66	64	70
大発作痙攣	Mild	0	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	1 (0.7)	0	0
高プロラクチン血症	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
白血球増加症	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
尿意切迫	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
筋痙縮	Mild	1 (0.7)	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
鼻閉	Mild	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
口下顎ジストニー	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.7)	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0
起立性低血圧	Mild	1 (0.7)	2 (1.3)	0
	Moderate	0	2 (1.3)	0
	Severe	0	0	0
四肢痛	Mild	1 (0.7)	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
頻尿	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
精神運動亢進	Mild	0	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	1 (0.7)	0	1 (0.6)
発疹	Mild	1 (0.7)	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
落ち着きのなさ	Mild	1 (0.7)	2 (1.3)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
自殺企図	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.7)	0	0
	Severe	0	0	0
2型糖尿病	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.7)	0	0
	Severe	0	0	0
尿閉	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
尿路感染	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (0.7)	0	0
	Severe	0	0	0
ウイルス感染	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

表 2.7.6.5.6-16　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（続き）

Preferred Term	Intensity	Brexpiprazole n (%)	Quetiapine n (%)	Placebo n (%)
Number of patients		150	153	161
Men		84	89	91
Women		66	64	70
体重減少	Mild	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
腹痛	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
異常な夢	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
無オルガズム症	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
背部痛	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
食欲減退	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
眼乾燥	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
咽喉乾燥	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
嚥下障害	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
ジストニー	Mild	0	0	2 (1.2)
	Moderate	0	0	1 (0.6)
	Severe	0	0	0
耳不快感	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
心電図T波振幅減少	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
心電図T波逆転	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
硬便	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
潮紅	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
胃腸炎	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

表 2.7.6.5.6-16　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（続き）

Preferred Term	Intensity	Brexpiprazole n (%)	Quetiapine n (%)	Placebo n (%)
Number of patients		150	153	161
Men		84	89	91
Women		66	64	70
心拍数増加	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
高コレステロール血症	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
高血糖	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0
過眠症	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
高トリグリセリド血症	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0
感覚鈍麻	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
低血圧	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
食欲亢進	Mild	0	3 (2.0)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
易刺激性	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
嗜眠	Mild	0	2 (1.3)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
口唇乾燥	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
言葉もれ	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
精神障害	Mild	0	0	0
	Moderate	0	0	1 (0.6)
	Severe	0	0	0
筋緊張	Mild	0	1 (0.7)	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
筋攣縮	Mild	0	1 (0.7)	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
筋骨格系胸痛	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
非心臓性胸痛	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
起立時心拍数増加	Mild	0	0	2 (1.2)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

表 2.7.6.5.6-16　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（続き）

Preferred Term	Intensity	Brexpiprazole n (%)	Quetiapine n (%)	Placebo n (%)
Number of patients		150	153	161
Men		84	89	91
Women		66	64	70
疼痛	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
起立性頻脈症候群	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0
全身性そう痒症	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
精神病性障害	Mild	0	0	0
	Moderate	0	0	1 (0.6)
	Severe	0	0	0
発熱	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
紅斑性皮疹	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
下肢静止不能症候群	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
洞性頻脈	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
皮膚灼熱感	Mild	0	1 (0.7)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
睡眠障害	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	1 (0.7)	0
	Severe	0	0	0
頻脈	Mild	0	2 (1.3)	0
	Moderate	0	1 (0.7)	1 (0.6)
	Severe	0	0	0
回転性めまい	Mild	0	0	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
霧視	Mild	0	2 (1.3)	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
嘔吐	Mild	0	1 (0.7)	1 (0.6)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

SS：性別特異的

重症度が不明な有害事象の重症度は高度として取り扱った。

MedDRA Version 16.1

＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 273＞

2.7.6.5.7　統合失調症患者を対象とした長期投与試験（日本人：331-10-003 試験，添付資料番号 5.3.5.2-01）【評価資料】

2.7.6.5.7.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	統合失調症患者を対象に，ブレクスピプラゾールを長期投与した際の安全性，有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同，非盲検
対象	統合失調症患者
選択基準	以下の選択基準を満たす患者を選択した。 **331-10-002 試験からの継続例** 1) 本治験の開始前に，文書による同意が得られた被験者 2) 331-10-002 試験において 6 週間の治療期を完了した被験者，又は 331-10-002 試験の Week 4 評価以降に中止し，以下の基準を満たした被験者（同意の撤回による中止例は除く） • 中止時とその前の規定 Visit の CGI-I が 5（軽度悪化）以上 **新規例（スクリーニング期）** 1) 本治験の開始前に，文書による同意が得られた患者 2) 同意取得時に 18 歳以上で，DSM-IV-TR 診断基準に基づき統合失調症（295.30，295.10，295.20，295.60）と診断された患者 3) 経口抗精神病薬治療（クロザピンを除く）による治療を受け，抗精神病薬による維持療法が必要と判断され，ブレクスピプラゾールの単剤治療が可能と考えられる外来患者 **新規例（第 1 期）** 4) 4 週間かけて漸増漸減法によるブレクスピプラゾールの単剤治療への切替えが可能と考えられる被験者 **新規例（第 2 期）** 5) ブレクスピプラゾール単剤（開始用量 2 mg/日）での治療が開始できる被験者
除外基準	以下の除外基準に該当する患者は除外した。 **331-10-002 試験からの継続例** 1) 治験期間中及び治験薬の最終投与後 30 日間まで，被験者本人及びパートナーの避妊が実施できない被験者 2) 授乳婦又は治験薬投与前の妊娠検査（尿）が陽性の女性の被験者 3) 331-10-002 試験において，副作用により中止となった被験者 4) 抗精神病薬に対して抵抗性/難治性と判断された被験者，クロザピン使用歴のある被験者

項目	内容
	5) DSM-IV-TR の I 軸診断において, 統合失調症以外の疾患と診断された被験者（失調感情障害，大うつ病性障害，双極性障害，外傷後ストレス障害，不安障害，せん妄，認知症，健忘性障害，他の認知障害）。又は，パーソナリティ障害（境界性，妄想性，演技性，失調型，シゾイド，反社会性），又は，精神遅滞と診断された被験者 6) 30 日以内に急性抑うつ症状が発現し, 抗うつ薬による治療が必要であると判断された被験者 7) 331-10-002 試験の Week 6/中止時に，C-SSRS の「自殺念慮」に関する質問 4（積極的な自殺念慮－実行する意思が多少あるが，具体的な計画はない），質問 5（積極的な自殺念慮－具体的な計画および実行する意思あり）に「はい」と回答，又は C-SSRS の「自殺行動」に関する 5 つの質問（自殺企図，中断された自殺企図，中断した自殺企図, 予備行動, 自殺行動）のいずれかについて「はい」と回答した被験者。又は医師の判断で自殺の危険性が高いと判断された被験者 8) 遅発性ジスキネジアを呈しており，331-10-002 試験の Week 6/中止時における AIMS の項目 8 のスコアが 3（中等度）以上の被験者 9) 331-10-002 試験の Week 6/中止時における BARS のアカシジアの包括的臨床評価のスコアが 5（重度のアカシジア）以上の被験者 10) DSM-IV-TR 診断基準に基づき, 180 日以内にアルコール及びベンゾジアゼピン類を含む物質乱用又は物質依存に該当した被験者（カフェイン及びニコチンは含まない） 11) 甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を合併する被験者（薬物治療により過去 90 日間以上病態が安定している場合を除く）。又は 331-10-002 試験の Week 6/中止時の TSH 及び FT_4 が異常値を示した被験者 12) 臨床的に問題となる神経系，肝臓，腎臓，代謝系，血液系，免疫系，心血管系，肺，又は消化器系の疾患を有する被験者 ただし，病状が軽微又はコントロール良好であり，安全性及び有効性の評価が妨げられないと考えられる場合，組入れ可能とする。 13) 糖尿病の合併又は既往のある被験者，又は 331-10-002 試験の Week 6/中止時の HbA_{1c} が国際標準値 6.5%（JDS 値 6.1%）以上，又は空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上, 又は随時血糖値が 200 mg/dL 以上の被験者

項目	内容
	14) 331-10-002 試験の Week 6/中止時に下記の基準のいずれかに該当する被験者又は症状が出現している被験者 • コントロール不良高血圧（拡張期血圧 95 mmHg 超） • 症状を伴う低血圧 • 3 分間以上起立した後の血圧が，起立前の仰臥位の値と比較して，収縮期血圧で 30 mmHg 以上又は拡張期血圧で 20 mmHg 以上の低下を示す，又は症状のある起立性低血圧 15) 虚血性心疾患，心筋梗塞又はうっ血性心不全（コントロール良好・不良を問わず）を合併する被験者。又は血管形成術，ステント留置術，又は冠動脈バイパス術を受けた被験者 16) 小児発熱性発作，外傷性発作，アルコール離脱発作などの場合を除き，てんかん又は発作の既往又は合併を有する被験者 17) コカイン又は他の薬物検査結果が陽性の被験者。ただし，コカイン以外の薬物検査結果が陽性となった場合で，物質の乱用又は依存に関する DSM-IV-TR 診断基準に抵触しないと判断され，被験者の安全性又は治験結果の解釈に影響を及ぼす臨床症状を示さない被験者は除外されない。 18) 331-10-002 試験の Week 6/中止時に以下の臨床検査値又は心電図パラメータ（中央検査機関，中央心電図解析機関の結果にて）を有する被験者 • 血小板数 75000/mm^3（/μL）以下 • ヘモグロビン 9 g/dL 以下 • 好中球絶対数 1000/mm^3 以下 • AST 基準範囲上限の 2 倍超 • ALT 基準範囲上限の 2 倍超 • CPK 基準範囲上限の 3 倍超 • クレアチニン 2 mg/dL 以上 • QTcF 450 msec 以上 19) 治験期間中に併用禁止薬が必要と予想される被験者 20) 同意取得前 60 日以内に ECT を受けた被験者 21) 悪性症候群の既往又は合併を有する被験者 22) 麻痺性イレウスの既往又は合併を有する被験者 23) 水中毒の既往又は合併を有する被験者 24) 2 剤以上の薬剤に対しアレルギーの既往又は合併を有する被験者 25) 精神保健福祉法に基づき，措置入院とされている被験者

項目	内容
	26) 治験責任又は分担医師により本治験に参加すべきでないと判断された被験者 **新規例** 1) 治験期間中及び治験薬の最終投与後 30 日間まで，患者本人及びパートナーの避妊が実施できない患者 2) 授乳婦又は治験薬投与前の妊娠検査（尿）が陽性の女性の患者 3) 過去に参加したブレクスピプラゾールの試験において副作用により中止となった患者 4) 統合失調症の初回エピソードを呈していると判断される患者 5) 抗精神病薬に対して抵抗性/難治性と判断された患者, クロザピン使用歴のある患者 6) 持効性抗精神病薬による治療を受けている患者 7) DSM-IV-TR の I 軸診断において, 統合失調症以外の疾患と診断された患者（失調感情障害，大うつ病性障害，双極性障害，外傷後ストレス障害，不安障害，せん妄，認知症，健忘性障害，他の認知障害）。又は，パーソナリティ障害（境界性，妄想性，演技性，失調型，シゾイド，反社会性），又は，精神遅滞と診断された患者 8) 同意取得前 30 日以内に急性抑うつ症状が発現し，抗うつ薬による治療が必要であると判断された患者 9) 最近 6 ヵ月以内の自殺念慮又は最近 2 年以内に自殺行動を示した患者，又は自殺の危険性が高いと判断された患者 10) 同意取得時に遅発性ジスキネジアを呈しており，スクリーニング検査時に AIMS の項目 8 のスコアが 3（中等度）以上の患者 11) スクリーニング検査時，第 1 期のベースライン評価時，第 2 期のベースライン評価時に BARS のアカシジアの包括的臨床評価のスコアが 5（重度のアカシジア）以上の患者 12) DSM-IV-TR 診断基準に基づき, 180 日以内にアルコール及びベンゾジアゼピン類を含む物質乱用又は物質依存に該当した患者（カフェイン及びニコチンは含まない） 13) 甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を合併する患者（薬物治療により過去 90 日間以上病態が安定している場合を除く）。又はスクリーニング検査時に TSH 及び FT_4 が異常値を示した患者 14) 臨床的に問題となる神経系，肝臓，腎臓，代謝系，血液系，免疫系，心血管系，肺，又は消化器系の疾患を有する患者 ただし，病状が軽微又はコントロール良好であり，安全性及び有効性の評価が妨げられないと考えられる場合，組入れ可能とす

項目	内容
	る。 15) 糖尿病の合併又は既往のある患者，又はスクリーニング検査時の HbA_{1c} が国際標準値 6.5%（JDS 値 6.1%）以上，又は空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上，又は随時血糖値が 200 mg/dL 以上の患者 16) スクリーニング検査時に下記の基準のいずれかに該当する患者又は症状が出現している患者 • コントロール不良高血圧（拡張期血圧 95 mmHg 超） • 症状を伴う低血圧 • 3 分間以上起立した後の血圧が，起立前の仰臥位の値と比較して，収縮期血圧で 30 mmHg 以上又は拡張期血圧で 20 mmHg 以上の低下を示す，又は症状のある起立性低血圧 17) 虚血性心疾患，心筋梗塞又はうっ血性心不全（コントロール良好・不良を問わず）を合併する患者。又は血管形成術，ステント留置術，又は冠動脈バイパス術を受けた患者 18) 小児発熱性発作，外傷性発作，アルコール離脱発作などの場合を除き，てんかん又は発作の既往又は合併を有する患者 19) コカイン又は他の薬物検査結果が陽性の患者。ただし，コカイン以外の薬物検査結果が陽性となった場合で，物質の乱用又は依存に関する DSM-IV-TR 診断基準に抵触しないと判断され，被験者の安全性又は治験結果の解釈に影響を及ぼす臨床症状を示さない患者は除外されない。 20) スクリーニング検査時に以下の臨床検査値又は心電図パラメータ（中央検査機関，中央心電図解析機関の結果にて）を有する患者 • 血小板数 75000/mm^3（/μL）以下 • ヘモグロビン 9 g/dL 以下 • 好中球絶対数 1000/mm^3 以下 • AST 基準範囲上限の 2 倍超 • ALT 基準範囲上限の 2 倍超 • CPK 基準範囲上限の 3 倍超 • クレアチニン 2 mg/dL 以上 • QTcF 450 msec 以上 21) 第 1 期，第 2 期開始前に下記に示す薬剤（食品を含む）に対し，必要なウォッシュアウト期間を満たさない患者。又は，治験期間中に併用禁止薬（資料番号 5.3.5.2-01，16.1.1 6.2.1 項）を使用す

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>
ると予想される患者
<table>
<tr><td rowspan="2">薬剤</td><td colspan="2">必要とされる
ウォッシュアウト期間</td></tr>
<tr><td>第 1 期</td><td>第 2 期</td></tr>
<tr><td>抗精神病薬
経口剤，即効性注射剤
持効性注射剤</td><td>なし
該当せず</td><td>漸減
該当せず</td></tr>
<tr><td>抗うつ薬</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>モノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAOI）</td><td>3 日間</td><td>該当せず</td></tr>
<tr><td>他のすべての抗うつ薬</td><td>3 日間</td><td>該当せず</td></tr>
<tr><td>気分安定薬（リチウム又は抗てんかん薬）</td><td>3 日間</td><td>該当せず</td></tr>
<tr><td>バレニクリン</td><td>5 日間</td><td>該当せず</td></tr>
<tr><td>ベンゾジアゼピン類</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>ウォッシュアウト中に救済療法として使用される経口のロラゼパム</td><td>評価前 8 時間</td><td>評価前 8 時間</td></tr>
<tr><td>ウォッシュアウト中に救済療法として使用される経口のジアゼパム</td><td>評価前 12 時間</td><td>評価前 12 時間</td></tr>
<tr><td>他のベンゾジアゼピン類（注射剤を含む）</td><td>評価前 12 時間</td><td>該当せず</td></tr>
</table>
22) 同意取得前 60 日以内に ECT を受けた患者
23) 悪性症候群の既往又は合併を有する患者
24) 麻痺性イレウスの既往又は合併を有する患者
25) 水中毒の既往又は合併を有する患者
26) 2 剤以上の薬剤に対しアレルギーの既往又は合併を有する患者
27) 精神保健福祉法に基づき，措置入院とされている患者
28) 60 日以内に他の治験（ブレクスピプラゾールを除く）に参加した患者
29) 治験責任又は分担医師により本治験に参加すべきでないと判断された患者
</td></tr>
<tr><td>使用薬剤，
ロット番号</td><td>ブレクスピプラゾール錠（1 mg）：[redacted]，[redacted]，[redacted]</td></tr>
<tr><td>用量及び投与方法</td><td>
第 1 期（切替え期：新規例のみ）
投与中の抗精神病薬から漸増漸減法によりブレクスピプラゾールへ切替えを行った。ブレクスピプラゾールは 1 日 1 回 4 週間経口投与した。
<table>
<tr><td>Visit</td><td>第 1 期
ベースライン [a]</td><td>第 1 期
Week 1</td><td>第 1 期
Week 2</td><td>第 1 期
Week 3</td><td>第 1 期
Week 4 [b]</td></tr>
<tr><td>ブレクスピプラゾール</td><td>1 mg/日</td><td>1 mg/日</td><td>1 又は 2 mg/日</td><td>2 mg/日</td><td>2 mg/日</td></tr>
<tr><td>他の抗精神病薬</td><td>変更せず</td><td>変更せず</td><td>減量</td><td>減量</td><td>中止</td></tr>
</table>
[a]：症状に合わせて（例えば，激越，不眠，嘔気）の短期的な併用薬の投与を追加した。
[b]：第 1 期 Week 4 に他の抗精神病薬を中止し，ブレクスピプラゾールの単剤投与 2 mg/日を開始した。

治験責任又は分担医師は，第 1 期 Week 4 にブレクスピプラゾールの単剤投与 2 mg/日が可能であれば，個々の被験者に応じて，4 週間の漸増
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>漸減期間の用量（ブレクスピプラゾール，他の抗精神病薬）を調整可能とした。
第 2 期（治療期）
ブレクスピプラゾールを 1 日 1 回経口投与した。投与時間は可能な限り同一時刻とした。用量は 2 mg/日から開始し，本治験で定めた Visit ごとに「CGI-I の評価が 3（軽度改善）～7（重度悪化）で忍容性に問題ないと治験責任又は分担医師が判断した場合，1 mg/日の増量を行う」の増量基準に従い増量した。
忍容性に問題があると治験責任又は分担医師が判断した場合，1 mg ずつ減量した。減量のタイミングは問わなかった。1 mg/日が忍容できない被験者は治験を中止した。治験責任又は分担医師の判断により臨床的に妥当であり，増量基準を満たす場合，減量後に再度増量できた。
予定されている来院以外のタイミングで用量調節が必要な場合は，規定外の時期に来院させ，治験責任又は分担医師の診察のもと（増量が必要な場合には CGI-I の評価を行う）用量調節をした。
ただし，331-10-002 試験における Week 6 の CGI-I が 3（軽度改善）～1（著明改善）と評価された継続例は，本治験における CGI-I が 3（軽度改善）又は 4（不変）であっても，十分に改善が認められていると治験責任又は分担医師が判断した場合は増量基準に従った増量は不要とした。

<table>
<tr><td>開始用量</td><td colspan="3">2 mg/日</td></tr>
<tr><td></td><td>用量調整前の用量</td><td>減量用量</td><td>増量用量</td></tr>
<tr><td>Week 1</td><td>2 mg/日</td><td>1 mg/日</td><td>3 mg/日</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Week 2</td><td>1 mg/日</td><td>治験中止 [a]</td><td>2 mg/日</td></tr>
<tr><td>2 mg/日</td><td>1 mg/日</td><td>3 mg/日</td></tr>
<tr><td>3 mg/日</td><td>2 mg/日</td><td>4 mg/日</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Week 4~52</td><td>1 mg/日</td><td>治験中止 [a]</td><td>2 mg/日</td></tr>
<tr><td>2 ≤ α < 3 mg/日</td><td rowspan="2">(α − 1) mg/日</td><td>3 mg/日</td></tr>
<tr><td>3 ≤ α ≤ 4 mg/日</td><td>4 mg/日</td></tr>
</table>
[a]：1 mg/日が許容できない場合は，治験を中止した。
α：用量調整前の用量</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>第 1 期：4 週間
第 2 期：52 週間</td></tr>
<tr><td>目標被験者数</td><td>完了例として 100 例程度</td></tr>
<tr><td>目標被験者数の設定根拠</td><td>3%の頻度で発現する事象を 95%以上の確率で検出するために必要な例数として，100 例が算出された。更に試験を完了した被験者の方が，より長期に渡り有害事象の発現状況を調査できるため，完了例として 100 例程度を目標症例数として設定した。</td></tr>
<tr><td>主な併用薬の規定</td><td>併用禁止薬（食品も含む）</td></tr>
</table>

項目	内容
	第 1 期，第 2 期に以下の薬剤の併用を禁止した。 1) 下記を含むすべての向精神薬 • 抗精神病薬*（持効性抗精神病薬を含む） • 抗うつ薬（MAOI を含む） • 気分安定薬（リチウム又は抗てんかん薬） • ベンゾジアゼピン類（救済療法として使用する場合を除く） *：第 1 期は除く 2) ラメルテオン，スボレキサント，非ベンゾジアゼピン系睡眠補助薬（不眠治療に限定して使用する場合を除く） 3) 抗ヒスタミン薬（精神疾患以外の合併症治療として使用されている場合及び外用剤は除く） 4) β 遮断薬（心血管系疾患に対する治療に使用する場合を除く） 5) バレニクリン 6) 中枢作動性の成分（トリプトファン，セントジョーンズワート）を含むサプリメント 7) 開発中の他の治験薬 **併用禁止療法** 第 1 期，第 2 期に以下の療法の併用を禁止した。 1) ECT 2) 新たな精神療法（入院集団療法を除く）
評価項目	**有効性** 第 1 期（切替え期：新規例のみ） • PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 • CGI-S スコアのベースラインからの変化量 第 2 期（治療期） • PANSS 総スコアの第 2 期ベースラインからの変化量 • CGI-S スコアの第 2 期ベースラインからの変化量 • CGI-I スコア • PANSS 陽性尺度スコアの第 2 期ベースラインからの変化量 • PANSS 陰性尺度スコアの第 2 期ベースラインからの変化量 • 反応率［Week 52 に第 2 期ベースラインから PANSS 総スコアが 30%以上減少，又は CGI-I スコアが 1（著明改善）又は 2（中等度改善）］ • 中止率（効果不十分による中止） • PANSS Marder Factor スコアの第 2 期ベースラインからの変化量

項目	内容
	• PEC スコアの第 2 期ベースラインからの変化量 **安全性** 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，ウエスト周囲径，体重，12 誘導心電図，DIEPSS，AIMS，BARS，C-SSRS
解析方法	**第 1 期（切替え期：新規例のみ）** PANSS 総スコア及び CGI-S スコアのベースラインからの変化量は，第 1 期ベースライン，LOCF を用いて，Week 4 の値及び第 1 期ベースラインから Week 4 の変化量の記述統計量を求めた。 **第 2 期（治療期）** • PANSS 総スコアの第 2 期ベースラインからの変化量，CGI-S スコアの第 2 期ベースラインからの変化量，PANSS 陽性尺度スコアの第 2 期ベースラインからの変化量，PANSS 陰性尺度スコアの第 2 期ベースラインからの変化量，PEC スコアの第 2 期ベースラインからの変化量，PANSS Marder Factor スコアの第 2 期ベースラインからの変化量： LOCF を用いて，第 2 期ベースライン値，Week 52 の値及び第 2 期ベースラインから Week 52 の変化量の記述統計量を求めた。同様に，OC を用いて解析した。各時期についても同様に解析した。 • Week 52 での CGI-I スコア： LOCF を用いて，Week 52 の記述統計量を求めた。同様に，OC を用いて解析した。各時期についても同様に解析した。 • Week 52 での反応率[Week 52 に，第 2 期ベースラインから PANSS 総スコアが 30%以上減少，又は CGI-I スコアが 1（著明改善）又は 2（中等度改善）]： LOCF を用いて，Week 52 の反応例数及び反応率を求めた。同様に，OC を用いて解析した。 • 中止率（効果不十分による中止）： 効果不十分により中止した被験者数及びその割合（中止率）を示した。
治験依頼者	大塚製薬株式会社
治験実施医療機関	日本，合計 89 施設
治験期間	2011 年 10 月 25 日～2015 年 6 月 25 日

2.7.6.5.7.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.5.7-1 及び表 2.7.6.5.7-2 に示した。

表 2.7.6.5.7-1　　治験スケジュール—第 1 期（切替え期）：新規例のみ

	スクリーニング	第1期ベースライン*	第1期Week 1	第1期Week 2	第1期Week 3	第1期Week 4[a] （第2期ベースライン）
許容範囲（日）	-28～-1		± 2	± 2	± 2	± 2
同意取得	●					
被験者背景	●					
選択・除外基準		●				
PANSS		●				●
CGI-S		●				●
DIEPSS		●				●
AIMS	●	●				●
BARS	●	●				●
C-SSRS		●	●	●	●	●
身体的徴候	●					●
ウエスト周囲径		●				●
身長・体重[b]	●	●	●	●	●	●
バイタルサイン	●	●	●	●	●	●
12誘導心電図	●					●
臨床検査[c]	●					●
TSH，FT_4[c]	●					●
HbA_{1C}，PT，APTT，PT-INR[c]	●	●				●
ACTH，コルチゾール[c]		●				●
尿薬物検査・ 呼気中アルコール検査	●					●
妊娠検査（尿）[d]	●					●
有害事象	←	—	—	—	—	→
DNA保存[e]		●				
漸増漸減[f]		●	●	●	●	●
服薬状況			●	●	●	●

*：治験薬投与前に実施した。

[a]：Week 4 前に中止する被験者は，第 2 期中止時評価・検査を行った。

[b]：身長はスクリーニング検査のみ実施した。
[c]：スクリーニング検査は可能な限り朝食前（8 時間以上の絶食）に行った。第 1 期 Week 4 は朝食前（8 時間以上の絶食）に行った。
[d]：妊娠の可能性のある女性のみを対象とした。尿検査で陽性の場合，血清で再検査した。
[e]：DNA 保存は被験者の任意とした。再採血が必要な場合は，治験期間中の可能な時間に採血した。
[f]：抗精神病薬を朝服薬している被験者は，Visit には用量調整のため，朝服薬せずに来院するよう依頼した。
＜資料番号 5.3.5.2-01：16.1.1 表 7.1-1＞

表 2.7.6.5.7-2　　治験スケジュール—第 2 期（治療期）：すべての被験者

	第2期ベースライン		第2期（治療期）Week Visit																後観察
	継続例[*]	新規例[*]	1	2	4	6	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	[a] 中止時	
許容範囲（日）			± 1	± 2	± 2	± 2	± 2	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7		± 5
同意取得	●																			
選択・除外基準	●	●																		
PANSS	○[b]	○[c]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
CGI-S	○[b]	○[c]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
CGI-I[d]			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
DIEPSS	○[b]	○[c]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
AIMS	○[b]	○[c]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
BARS	○[b]	○[c]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
C-SSRS	○[b]	○[c]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
身体的徴候	○[b]	○[c]	●		●		●		●		●		●		●			●	●	
ウエスト周囲径	○[b]	○[c]	●		●		●		●		●		●		●			●	●	
体重	○[b]	○[c]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
バイタルサイン	○[b]	○[c]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
12誘導心電図	○[b]	○[c]	●		●		●		●		●		●		●			●	●	
臨床検査[e,f]	○[b]	○[c]	●		●		●		●		●		●		●			●	●	
尿薬物検査・呼気中アルコール検査[g]	○[b]	○[c]	●				●		●				●					●	●	
妊娠検査（尿）[h]	○[b]	○[c]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
有害事象	←																			→
服薬状況			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	

[*]：第 2 期治験薬投与前に実施した。

[a]：中止時検査前に併用禁止薬，又は規定を超えた併用制限薬を使用した場合は，有効性評価は行わなかった。

[b]：331-10-002 試験の Week 6/中止時の評価を第 2 期のベースラインとして用いた。

[c]：第 1 期 Week 4 の評価を第 2 期のベースラインとして用いた。
[d]：継続例は 331-10-002 試験の Week 6/中止時と比較して，新規例は第 1 期 Week 4 と比較して統合失調症状の改善度を評価した。
[e]：TSH，FT_4，HbA_{1c}，PT，APTT，PT-INR，ACTH，コルチゾールも含まれた。
[f]：可能な限り朝食前（8 時間以上の絶食）に行った。継続例は第 2 期ベースライン（331-10-002 試験の Week 6/中止時）検査，新規例は第 2 期ベースライン（第 1 期 Week 4）検査，Week 52 検査は朝食前（8 時間以上の絶食）に行った。
[g]：尿薬物検査・呼気中アルコール検査は，規定された時期に行った。ただし，治験責任又は分担医師の指示のもと治験期間中いつでも実施可能であった。
[h]：妊娠の可能性のある女性のみを対象とした。尿検査で陽性の場合，血清で再検査した。
＜資料番号 5.3.5.2-01：16.1.1 表 7.1-2＞

2.7.6.5.7.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.7-3，第 1 期の中止理由を表 2.7.6.5.7-4，第 2 期の中止理由を表 2.7.6.5.7-5 に示した。

本治験では，第 1 期に新規例 250 例がスクリーニング検査を受け，適格と判断された 208 例に治験薬が投与された。このうち 184 例はブレクスピプラゾール単剤に切替え，第 1 期を完了した。中止例の最も多かった中止理由は，同意撤回（4.3%，9/208 例）であった。

第 2 期では，331-10-002 試験からの継続例 98 例，及び第 1 期を完了した新規例 184 例のうち 1 例を除く 183 例に治験薬が投与された。このうち第 2 期の Week 52 評価を実施した完了例は，新規例で 109 例（59.2%，109/184 例），継続例で 41 例（41.8%，41/98 例）であった。中止例の最も多かった中止理由は，新規例で同意撤回（23.9%，44/184 例），継続例で有害事象（22.4%，22/98 例）であった。

表 2.7.6.5.7-3　　被験者の内訳

	Brexpiprazole		
	New Subjects	Rollover Subjects	All
Number of Subjects:	n	n	n
Screened	250	99	349
Enrolled Period 1	208		208
Treated Period 1	208		208
Completed Period 1	184		184
Discontinued Period 1	24		24
Enrolled Period 2	184	98	282
Treated Period 2	183	98	281
Completed Period 2	109	41	150
Discontinued Period 2	75	57	132
Analyzed for Safety Period 1	208		208
Analyzed for Safety Period 2	183	98	281
Analyzed for Efficacy Period 1	201		201
Analyzed for FAS Period 2	182	97	279

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 10.1-1＞

表 2.7.6.5.7-4　　中止理由 - 第 1 期

	Brexpiprazole	
	New Subjects	
	(N=208)	
Number of :	n	(%)
Enrolled	208	(100.0)
Treated	208	(100.0)
Completed	184	(88.5)
Discontinued	24	(11.5)
Lost to Follow-up	0	(0.0)
Adverse Events	6	(2.9)
Sponsor Discontinued Study	0	(0.0)
Subject Met (Protocol Specified) Withdrawal Criteria	5	(2.4)
Subject was Withdrawn from Participation by the Investigator	3	(1.4)
Subject Withdrew Consent to Participate	9	(4.3)
Protocol Deviation	1	(0.5)
Lack of Efficacy	0	(0.0)

割合は適格と判断された被験者の例数に基づく。
＜資料番号 5.3.5.2-01：表 10.1-2＞

表 2.7.6.5.7-5　　中止理由 - 第 2 期

	Brexpiprazole					
	New Subjects		Rollover Subjects		All	
	(N=184)		(N=98)		(N=282)	
Number of :	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Enrolled	184	(100.0)	98	(100.0)	282	(100.0)
Treated	183	(99.5)	98	(100.0)	281	(99.6)
Completed	109	(59.2)	41	(41.8)	150	(53.2)
Discontinued	75	(40.8)	57	(58.2)	132	(46.8)
Lost to Follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Adverse Events	19	(10.3)	22	(22.4)	41	(14.5)
Sponsor Discontinued Study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subject Met (Protocol Specified) Withdrawal Criteria	2	(1.1)	4	(4.1)	6	(2.1)
Subject Was Withdrawn from Participation by the Investigator	5	(2.7)	3	(3.1)	8	(2.8)
Subject Withdrew Consent to Participate	44	(23.9)	17	(17.3)	61	(21.6)
Protocol Deviation	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
Lack of Efficacy	4	(2.2)	11	(11.2)	15	(5.3)

割合は適格と判断された被験者の例数に基づく。
＜資料番号 5.3.5.2-01：表 10.1-3＞

(2)　解析したデータセット

表 2.7.6.5.7-3 に示したとおり，第 1 期安全性解析対象集団には，治験薬を投与された新規例全例 208 例が採用された。第 1 期有効性解析対象集団には 201 例が採用された。

第 2 期安全性解析対象集団には，第 2 期で治験薬を投与された 281 例全例（新規例 183 例，継続例 98 例）が採用された。FAS には新規例 182 例，継続例 97 例，計 279 例が採用された。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

第 1 期の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5.7-21，第 2 期の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5.7-6 に示した。

第 1 期は新規例 208 例であり，男女の割合は同程度で男性 46.6%，女性 53.4%，年齢（平均値，以下同様）は 45.4 歳で，65 歳以上の被験者が 33 例含まれていた。BMI は 24.46 kg/m^2 であった。ベースライン時の PANSS 総スコアの分布では，80 未満が最も多く（66.3%），次いで 80 以上 100 未満が多かった（25.0%）。ベースライン時に使用されていた抗精神病薬の薬剤数は，2 剤以上の被験者もいたが（16.8%），1 剤の被験者が多かった（80.3%）。ベンゾジアゼピン類（ロラゼパム，ジアゼパム）を第 1 期で併用した被験者の割合は 59.1%であった。非ベンゾジアゼピン系睡眠補助薬，及び錐体外路症状の治療を目的とした抗コリン性抗パーキンソン薬を第 1 期で併用した被験者の割合は 5.3%及び 16.3%であった。

第 2 期は新規例 184 例，継続例 98 例であり，新規例は男女の割合が同程度で男性 48.9%，女性 51.1%，継続例は女性がやや多く，男性 40.8%，女性 59.2%であった。年齢は新規例で 45.5 歳，継続例で 42.5 歳であり，新規例には 65 歳以上の被験者が 29 例含まれていた。BMI は新規例で 24.36 kg/m^2，継続例で 22.48 kg/m^2 であった。ベースライン時の PANSS 総スコアの分布では，いずれも 80 未満が最も多く，新規例で 67.9%，継続例で 42.9%であり，次いで 80 以上 100 未満が多く，新規例で 26.6%，継続例で 33.7%であった。ベンゾジアゼピン類（ロラゼパム，ジアゼパム）を第 2 期で併用した被験者の割合は，新規例で 64.7%，継続例で 77.6%であった。非ベンゾジアゼピン系睡眠補助薬を第 2 期で併用した被験者の割合は，新規例で 10.3%，継続例で 7.1%であった。錐体外路症状の治療を目的とした抗コリン性抗パーキンソン薬を第 2 期で併用した被験者の割合は，新規例で 15.8%，継続例で 14.3%であった。

表 2.7.6.5.7-6　　人口統計学的及び他の基準値の特性 - 第 2 期

Baseline Characteristics		Brexpiprazole		
		New Subjects (N=184)	Rollover Subjects (N=98)	All (N=282)
Age (years)	>= 18 - < 55	134 (72.8)	77 (78.6)	211 (74.8)
	55 <=	50 (27.2)	21 (21.4)	71 (25.2)
	< 65	155 (84.2)	98 (100.0)	253 (89.7)
	65 <=	29 (15.8)	0 (0.0)	29 (10.3)
	N	184	98	282
	Mean	45.5	42.5	44.4
	SD	14.7	12.5	14.0
	Median	42.0	41.0	41.0
	Min	21	18	18
	Max	79	64	79
Gender	Male	90 (48.9)	40 (40.8)	130 (46.1)
	Female	94 (51.1)	58 (59.2)	152 (53.9)
Height (cm)	N	184	98	282
	Mean	162.93	162.36	162.73
	SD	9.11	8.64	8.94
	Median	163.20	162.55	163.00
	Min	138.0	140.8	138.0
	Max	183.7	180.0	183.7
Weight (kg)	N	184	98	282
	Mean	65.01	59.33	63.04
	SD	14.46	12.06	13.92
	Median	63.55	58.00	61.15
	Min	34.9	35.6	34.9
	Max	108.6	101.0	108.6
BMI (kg/m^2)	< 25	107 (58.2)	74 (75.5)	181 (64.2)
	25 <=	77 (41.8)	24 (24.5)	101 (35.8)
	N	184	98	282
	Mean	24.36	22.48	23.71
	SD	4.46	4.12	4.43
	Median	24.15	21.85	23.25
	Min	16.2	14.8	14.8
	Max	43.4	37.3	43.4
Waist Cir. (cm)	N	184	98	282
	Mean	86.10	81.61	84.54
	SD	11.91	11.39	11.90
	Median	85.50	81.00	84.00
	Min	59.0	53.0	53.0
	Max	128.0	124.0	128.0
PANSS Total at Baseline	< 80	125 (67.9)	42 (42.9)	167 (59.2)
	>= 80 - < 100	49 (26.6)	33 (33.7)	82 (29.1)
	>= 100 - < 120	10 (5.4)	17 (17.3)	27 (9.6)
	120 <=	0 (0.0)	6 (6.1)	6 (2.1)

表 2.7.6.5.7-6　　人口統計学的及び他の基準値の特性 - 第 2 期（続き）

Baseline Characteristics		Brexpiprazole New Subjects (N=184)	Brexpiprazole Rollover Subjects (N=98)	Brexpiprazole All (N=282)
Benzodiazepine Used in Period 2 (Lorazepam, Diazepam)	Yes	119 (64.7)	76 (77.6)	195 (69.1)
	No	65 (35.3)	22 (22.4)	87 (30.9)
Nonbenzodiazepine Used in Period 2	Yes	19 (10.3)	7 (7.1)	26 (9.2)
	No	165 (89.7)	91 (92.9)	256 (90.8)
Anticholinergic antiparkinsonian Drugs Used in Period 2	Yes	29 (15.8)	14 (14.3)	43 (15.2)
	No	155 (84.2)	84 (85.7)	239 (84.8)

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 11.2-1 より作成＞

スクリーニング検査時の精神医学的病歴を表 2.7.6.5.7-7 に示した。

統合失調症の初発年齢（平均値）は，新規例で 28.5 歳，継続例で 27.8 歳であった。

表 2.7.6.5.7-7　　精神医学的病歴

History		Brexpiprazole New Subjects (N=208)	Brexpiprazole Rollover Subjects (N=98)	Brexpiprazole All (N=306)
Age of First Diagnosis for Schizophrenia (years)	N	208	98	306
	Mean	28.5	27.8	28.3
	SD	10.5	10.7	10.5
	Median	26.5	25.0	26.0
	Min	12	12	12
	Max	75	59	75

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 11.2-2＞

第 1 期ベースライン時の精神医学的評価を表 2.7.6.5.7-22，第 2 期ベースライン時の精神医学的評価を表 2.7.6.5.7-8 に示した。

第 1 期は新規例 208 例で，第 1 期ベースライン時の PANSS 総スコア（平均値，以下同様）は 69.9，CGI-S スコアは 3.4 であった。

第 2 期は新規例 184 例，継続例 98 例であり，第 2 期ベースライン時の PANSS 総スコアは新規例で 67.1，継続例で 83.0，CGI-S スコアは新規例で 3.3，継続例で 3.8 であった。

表 2.7.6.5.7-8　　ベースライン時の精神医学的評価 - 第 2 期

Baseline Characteristics		Brexpiprazole New Subjects (N=184)	Brexpiprazole Rollover Subjects (N=98)	Brexpiprazole All (N=282)
PANSS Total Score	N	184	98	282
	Mean	67.1	83.0	72.7
	SD	20.4	22.1	22.3
	Median	68.0	81.5	71.0
	Min	33	38	33
	Max	115	133	133
CGI Severity Score	N	184	98	282
	Mean	3.3	3.8	3.5
	SD	1.0	1.1	1.1
	Median	3.0	4.0	3.0
	Min	1	1	1
	Max	6	6	6
PANSS Positive Subscale Score	N	184	98	282
	Mean	14.3	18.6	15.8
	SD	5.5	6.0	6.0
	Median	13.0	18.0	15.0
	Min	7	7	7
	Max	28	32	32
PANSS Negative Subscale Score	N	184	98	282
	Mean	18.9	22.0	20.0
	SD	6.5	7.0	6.8
	Median	19.0	22.0	19.0
	Min	7	8	7
	Max	42	39	42
PANSS Excited Component Score	N	184	98	282
	Mean	8.5	11.4	9.5
	SD	3.0	4.2	3.8
	Median	8.0	11.0	9.0
	Min	5	5	5
	Max	17	25	25

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 11.2-3＞

(4)　有効性

OC 及び LOCF に基づく第 2 期の有効性結果を表 2.7.6.5.7-9 及び表 2.7.6.5.7-10 に示した。

(a)　PANSS 総スコアのベースラインからの変化量

PANSS 総スコア（平均値，以下同様）は，第 1 期ベースラインに 69.62 で，Week 4（OC）に 67.17 となり，その変化量は−2.28 であった（資料番号 5.3.5.2-01 Table 14.1.1.2-1 参照）。

PANSS 総スコアの第 2 期ベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.5.7-1 に示した。

PANSS 総スコアの第 2 期ベースラインは新規例で 66.93 であり，第 2 期ベースラインからの変化量（OC）は Week 24 に−5.31 となり，その後 Week 52 まで−7.01～−5.86 の範囲で安定して推移し，Week 52 の変化量（LOCF）は−3.11 であった。継続例の PANSS 総スコアの第 2 期ベースラインは 83.24 であり，第 2 期ベースラインからの変化量（OC）は Week 24 に−7.20 となり，

その後 Week 52 まで−9.93～−5.84 の範囲で安定して推移し，Week 52 の変化量（LOCF）は−2.58 であった（資料番号 5.3.5.2-01 Table 14.1.1.2-3，Table 14.1.1.2-4 参照）。

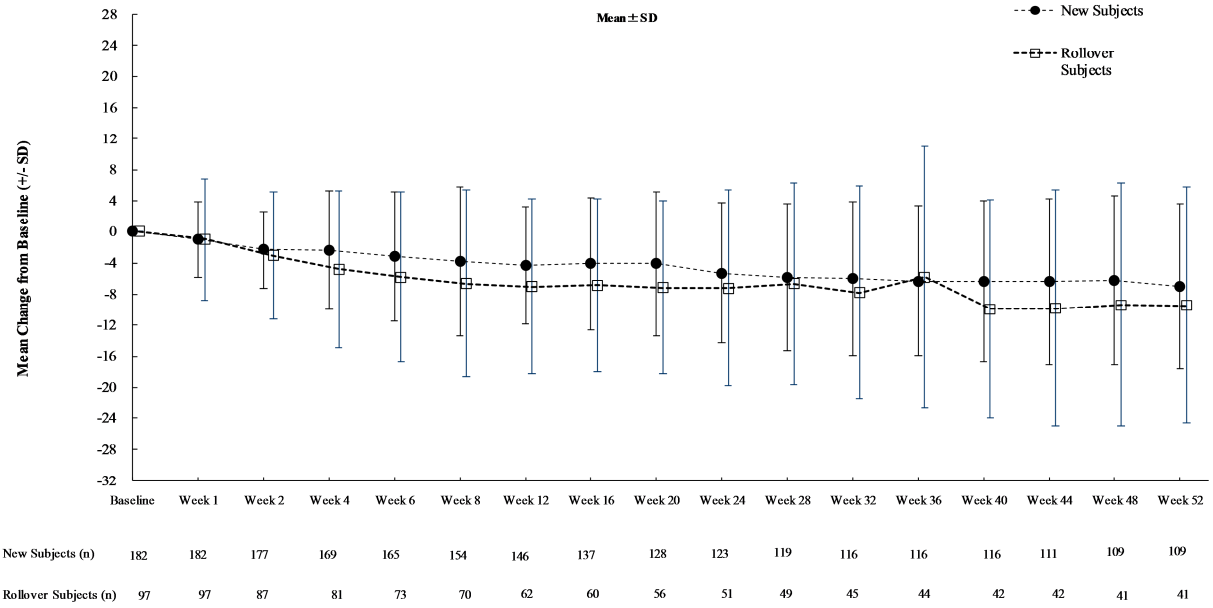


図 2.7.6.5.7-1　　PANSS 総スコアの第 2 期ベースラインからの変化量

＜資料番号 5.3.5.2-01：図 11.4.1.1-1＞

なお，65 歳以上の被験者 29 例の PANSS 総スコアの第 2 期ベースラインから Week 52 の変化量（LOCF）は−5.69 で，65 歳未満の被験者 153 例では−2.62 であり，65 歳以上の被験者も 65 歳未満の被験者と同様に効果が維持された（資料番号 5.3.5.2-01 Table 14.1.1.2-31 参照）。

(b)　CGI-S スコア

CGI-S スコア（平均値，以下同様）は，第 1 期ベースラインに 3.43 で，Week 4（OC）に 3.35 となり，その変化量は−0.06 であった（資料番号 5.3.5.2-01 Table 14.1.1.2-5 参照）。

CGI-S スコアの第 2 期ベースラインは新規例で 3.33 であり，第 2 期ベースラインから Week 24 及び Week 52 の変化量（OC）は−0.26 及び−0.28 で安定して推移し，Week 52 の変化量（LOCF）は−0.13 であった。継続例の CGI-S スコアの第 2 期ベースラインは 3.84 であり，第 2 期ベースラインから Week 24 及び Week 52 の変化量（OC）は−0.20 及び−0.15 で安定して推移し，Week 52 の変化量（LOCF）は 0.03 であった。

(c)　その他の有効性評価項目

CGI-I スコア（平均値，以下同様）は，Week 52（LOCF）で新規例 3.48，継続例 3.86 であった。

PANSS 陽性尺度スコアの第 2 期ベースラインから Week 52 の変化量（LOCF）は新規例−0.19，

継続例 0.24 であった。PANSS 陰性尺度スコアの第 2 期ベースラインから Week 52 の変化量（LOCF）は新規例−1.43，継続例−0.89 であった。

PEC スコアの第 2 期ベースラインから Week 52 の変化量（LOCF）は新規例 0.09，継続例 0.05 であった。PANSS Marder Factor 各スコア（陽性症状スコア，陰性症状スコア，思考解体スコア，制御されない敵意/興奮スコア，不安/抑うつスコア）の第 2 期ベースラインから Week 52 の変化量（LOCF）の範囲は新規例で−1.48～0.15，継続例で−1.16～0.18 であった。

CGI-I スコア，PANSS 陽性尺度スコア，PANSS 陰性尺度スコア，PEC スコア，PANSS Marder Factor スコアは，いずれも 52 週後まで安定して推移した。

Week 52 での反応率［Week 52 に，第 2 期ベースラインから PANSS 総スコアが 30%以上減少，又は CGI-I スコアが 1（著明改善）又は 2（中等度改善）の被験者の割合と定義，LOCF］は，新規例 23.6%（43/182 例），継続例 14.4%（14/97 例）であった。有害事象（統合失調症の悪化）による中止例も効果不十分によるものと考え，効果不十分による中止率，及び効果不十分又は統合失調症の悪化による中止率を示した。効果不十分による中止率（OC）は，新規例 2.2%（4/182 例），継続例 11.3%（11/97 例）であり，効果不十分又は統合失調症の悪化による中止率（OC）は，新規例 11.0%（20/182 例），継続例 26.8%（26/97 例）であった。

表 2.7.6.5.7-9　　有効性結果のまとめ（OC） - 第 2 期

	Brexpiprazole								
	New Subjects			Rollover Subjects			All		
Variable	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
PANSS Total Score									
Baseline	182	66.93	(20.42)	97	83.24	(22.12)	279	72.60	(22.38)
Change at Week 24	123	-5.31	(9.00)	51	-7.20	(12.59)	174	-5.86	(10.18)
Change at Week 52	109	-7.01	(10.56)	41	-9.44	(15.16)	150	-7.67	(11.99)
CGI-S									
Baseline	182	3.33	(1.04)	97	3.84	(1.10)	279	3.51	(1.08)
Change at Week 24	123	-0.26	(0.71)	51	-0.20	(0.75)	174	-0.24	(0.72)
Change at Week 52	109	-0.28	(0.67)	41	-0.15	(0.82)	150	-0.25	(0.71)
CGI-I									
Week 24	123	3.09	(0.94)	51	3.16	(0.90)	174	3.11	(0.93)
Week 52	109	3.09	(0.91)	41	3.22	(0.99)	150	3.13	(0.93)
PANSS Positive									
Baseline	182	14.15	(5.40)	97	18.64	(6.00)	279	15.71	(6.00)
Change at Week 24	123	-1.09	(2.27)	51	-1.53	(3.40)	174	-1.22	(2.64)
Change at Week 52	109	-1.13	(2.73)	41	-1.61	(4.41)	150	-1.26	(3.27)
PANSS Negative									
Baseline	182	18.89	(6.56)	97	22.03	(7.03)	279	19.98	(6.88)
Change at Week 24	123	-1.64	(3.22)	51	-1.49	(3.84)	174	-1.60	(3.40)
Change at Week 52	109	-2.27	(3.85)	41	-2.02	(4.47)	150	-2.20	(4.01)
PANSS Excited Component Score									
Baseline	182	8.46	(3.03)	97	11.47	(4.24)	279	9.51	(3.78)
Change at Week 24	123	-0.48	(1.55)	51	-0.94	(2.44)	174	-0.61	(1.86)
Change at Week 52	109	-0.69	(1.59)	41	-1.20	(2.64)	150	-0.83	(1.94)
PANSS Marder Positive Symptoms Score									
Baseline	182	17.91	(6.70)	97	23.27	(6.71)	279	19.77	(7.16)
Change at Week 24	123	-1.43	(2.99)	51	-2.00	(3.54)	174	-1.60	(3.17)
Change at Week 52	109	-1.61	(3.36)	41	-2.46	(4.89)	150	-1.84	(3.84)
PANSS Marder Negative Symptoms Score									
Baseline	182	18.39	(6.63)	97	21.39	(6.82)	279	19.43	(6.84)
Change at Week 24	123	-1.89	(3.48)	51	-1.94	(4.44)	174	-1.90	(3.77)
Change at Week 52	109	-2.33	(3.93)	41	-2.39	(5.36)	150	-2.35	(4.35)
PANSS Marder Disorganized thought Score									
Baseline	182	15.99	(5.61)	97	20.30	(6.34)	279	17.49	(6.21)
Change at Week 24	123	-1.09	(2.43)	51	-1.96	(2.84)	174	-1.34	(2.58)
Change at Week 52	109	-1.74	(2.86)	41	-2.61	(3.78)	150	-1.98	(3.15)
PANSS Marder Uncontrolled Hostility/Excitement Score									
Baseline	182	6.55	(2.56)	97	8.97	(3.59)	279	7.39	(3.17)
Change at Week 24	123	-0.28	(1.21)	51	-0.78	(1.88)	174	-0.43	(1.45)
Change at Week 52	109	-0.43	(1.24)	41	-0.90	(2.01)	150	-0.56	(1.49)
PANSS Marder Anxiety/Depression Score									
Baseline	182	8.09	(2.91)	97	9.31	(2.98)	279	8.52	(2.99)
Change at Week 24	123	-0.62	(1.73)	51	-0.51	(2.38)	174	-0.59	(1.94)
Change at Week 52	109	-0.90	(2.22)	41	-1.07	(2.64)	150	-0.95	(2.33)
Variable	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)
Response Rate									
	109	32	(29.4)	41	10	(24.4)	150	42	(28.0)
Discontinuation Rate Due to Lack of Efficacy									
	182	4	(2.2)	97	11	(11.3)	279	15	(5.4)
Discontinuation Rate for Worsening of Schizophrenia or Lack of Efficacy									
	182	20	(11.0)	97	26	(26.8)	279	46	(16.5)

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 11.4.1-1＞

表 2.7.6.5.7-10　有効性結果のまとめ（LOCF） - 第 2 期

	Brexpiprazole								
	New Subjects			Rollover Subjects			All		
Variable	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
PANSS Total Score									
Baseline	182	66.93	(20.42)	97	83.24	(22.12)	279	72.60	(22.38)
Change at Week 24	182	-2.49	(11.42)	97	-2.74	(13.42)	279	-2.58	(12.13)
Change at Week 52	182	-3.11	(12.76)	97	-2.58	(15.56)	279	-2.92	(13.77)
CGI-S									
Baseline	182	3.33	(1.04)	97	3.84	(1.10)	279	3.51	(1.08)
Change at Week 24	182	-0.12	(0.80)	97	-0.06	(0.80)	279	-0.10	(0.80)
Change at Week 52	182	-0.13	(0.81)	97	0.03	(0.92)	279	-0.08	(0.85)
CGI-I									
Week 24	182	3.45	(1.20)	97	3.71	(1.20)	279	3.54	(1.20)
Week 52	182	3.48	(1.22)	97	3.86	(1.27)	279	3.61	(1.25)
PANSS Positive									
Baseline	182	14.15	(5.40)	97	18.64	(6.00)	279	15.71	(6.00)
Change at Week 24	182	-0.21	(3.71)	97	-0.11	(4.18)	279	-0.18	(3.87)
Change at Week 52	182	-0.19	(3.96)	97	0.24	(4.83)	279	-0.04	(4.28)
PANSS Negative									
Baseline	182	18.89	(6.56)	97	22.03	(7.03)	279	19.98	(6.88)
Change at Week 24	182	-1.14	(3.34)	97	-0.78	(3.63)	279	-1.01	(3.45)
Change at Week 52	182	-1.43	(3.85)	97	-0.89	(3.92)	279	-1.24	(3.88)
PANSS Excited Component Score									
Baseline	182	8.46	(3.03)	97	11.47	(4.24)	279	9.51	(3.78)
Change at Week 24	182	0.08	(2.24)	97	-0.11	(3.11)	279	0.01	(2.57)
Change at Week 52	182	0.09	(2.37)	97	0.05	(3.36)	279	0.08	(2.75)
PANSS Marder Positive Symptoms Score									
Baseline	182	17.91	(6.70)	97	23.27	(6.71)	279	19.77	(7.16)
Change at Week 24	182	-0.63	(3.92)	97	-0.63	(3.97)	279	-0.63	(3.93)
Change at Week 52	182	-0.67	(4.15)	97	-0.43	(4.96)	279	-0.59	(4.44)
PANSS Marder Negative Symptoms Score									
Baseline	182	18.39	(6.63)	97	21.39	(6.82)	279	19.43	(6.84)
Change at Week 24	182	-1.31	(3.65)	97	-1.09	(3.98)	279	-1.23	(3.76)
Change at Week 52	182	-1.48	(4.03)	97	-1.16	(4.33)	279	-1.37	(4.13)
PANSS Marder Disorganized thought Score									
Baseline	182	15.99	(5.61)	97	20.30	(6.34)	279	17.49	(6.21)
Change at Week 24	182	-0.45	(2.92)	97	-0.91	(3.32)	279	-0.61	(3.07)
Change at Week 52	182	-0.80	(3.32)	97	-0.99	(3.96)	279	-0.87	(3.55)
PANSS Marder Uncontrolled Hostility/Excitement Score									
Baseline	182	6.55	(2.56)	97	8.97	(3.59)	279	7.39	(3.17)
Change at Week 24	182	0.13	(1.82)	97	-0.02	(2.53)	279	0.08	(2.09)
Change at Week 52	182	0.15	(1.91)	97	0.18	(2.73)	279	0.16	(2.23)
PANSS Marder Anxiety/Depression Score									
Baseline	182	8.09	(2.91)	97	9.31	(2.98)	279	8.52	(2.99)
Change at Week 24	182	-0.24	(1.98)	97	-0.09	(2.48)	279	-0.19	(2.16)
Change at Week 52	182	-0.31	(2.33)	97	-0.16	(2.76)	279	-0.26	(2.48)
Variable	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)
Response Rate									
	182	43	(23.6)	97	14	(14.4)	279	57	(20.4)

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 11.4.1-2＞

(5) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

i) 第 1 期

第 1 期での治験薬の曝露状況を表 2.7.6.5.7-23 に示した。

第 1 期では 208 例の被験者にブレクスピプラゾールが投与され，ほとんどの被験者で投与期間は 4 週間であった。第 1 期終了時点でのブレクスピプラゾールの 1 日平均投与量は，1.84 mg であった。

ii) 第 2 期

第 2 期での治験薬の曝露状況を表 2.7.6.5.7-11 に示した。

第 2 期では新規例 183 例，継続例 98 例，全体 281 例にブレクスピプラゾールが投与された。26 週間（6 ヵ月間）以上投与された被験者は，新規例 119 例，継続例 50 例，全体 169 例，52 週間（1 年間）以上投与された被験者は，新規例 93 例，継続例 37 例，全体 130 例で，平均投与日数（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は新規例 255.9 ± 141.7 日，継続例 199.0 ± 153.1 日，全体 236.0 ± 148.0 日であった。

1 日平均投与量は，新規例 3.11 ± 0.83 mg，継続例 3.02 ± 0.77 mg，全体 3.08 ± 0.81 mg であった。投与された被験者数が最も多かった最頻用量は，新規例 4 mg（97 例，53.0%），継続例 4 mg（49 例，50.0%），全体 4 mg（146 例，52.0%）であった。被験者数が最も多かった最終用量も 4 mg（それぞれ 92 例，50.3%，56 例，57.1%，148 例，52.7%）であった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-6，Table 14.1.1.3-7，Table 14.1.1.3-8 参照）。

表 2.7.6.5.7-11　治験薬の曝露状況 - 第 2 期

		Brexpiprazole					
		New Subjects (N =183)		Rollover Subjects (N =98)		All (N =281)	
Days of Exposure[a]	N	183		98		281	
	Mean	255.9		199.0		236.0	
	SD	141.7		153.1		148.0	
	Max	371		371		371	
	Median	360.0		187.0		357.0	
	Min	1		1		1	
Exposure[a]		n	(%)	n	(%)	n	(%)
>= 1 Day		183	(100.0)	98	(100.0)	281	(100.0)
>= 1 Week		179	(97.8)	92	(93.9)	271	(96.4)
>= 4 Weeks		171	(93.4)	79	(80.6)	250	(89.0)
>= 8 Weeks		153	(83.6)	69	(70.4)	222	(79.0)
>= 14 Weeks		140	(76.5)	60	(61.2)	200	(71.2)
>= 26 Weeks		119	(65.0)	50	(51.0)	169	(60.1)
>= 38 Weeks		116	(63.4)	42	(42.9)	158	(56.2)
>= 52 Weeks		93	(50.8)	37	(37.8)	130	(46.3)
Subject Years of Drug Exposure[b]		128.2		53.4		181.6	

[a]：投与期間は，第 2 期の投与終了日 － 第 2 期の投与開始日 ＋1 より算出した。
[b]：（第 2 期の投与終了日 － 第 2 期の投与開始日 ＋1）/365.25 の合計とした。
＜資料番号 5.3.5.2-01：表 12.1-1＞

(b)　有害事象

i)　第 1 期

第 1 期の治験薬投与後に発現した有害事象を表 2.7.6.5.7-24 に，治験薬投与後に発現した重症度別有害事象を表 2.7.6.5.7-25 に示した。

第 1 期での有害事象の発現割合は 46.6%（97/208 例）であった。最も発現割合が高かった有害事象は鼻咽頭炎 9.1%（19/208 例）であった。高度な有害事象の発現割合は 1.0%（2/208 例）であり，2 例共に統合失調症であった。

ii)　第 2 期

第 2 期の新規例，継続例又は全体のいずれかで 2%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.5.7-12 に，すべての有害事象を表 2.7.6.5.7-26 に，重症度別有害事象を表 2.7.6.5.7-27 に示した。

第 2 期での有害事象の発現割合は，新規例 85.2%（156/183 例），継続例 80.6%（79/98 例），全体 83.6%（235/281 例）であった。最も発現割合が高かった有害事象は，新規例で鼻咽頭炎 25.1%（46/183 例），継続例で統合失調症 26.5%（26/98 例），全体で鼻咽頭炎 23.1%（65/281 例）であった。また，全体で 5%以上に発現した事象は，鼻咽頭炎を除き，統合失調症 22.4%（63/281 例），アカシジア 8.5%（24/281 例），頭痛 7.8%（22/281 例），体重増加 6.8%（19/281 例），背部痛 6.0%（17/281 例），不眠症 6.0%（17/281 例），傾眠 5.7%（16/281 例）であった。

高度な有害事象の発現割合は，新規例 4.4%（8/183 例），継続例 7.1%（7/98 例），全体 5.3%（15/281 例）であった。全体で 2 例以上に発現した高度な有害事象は，統合失調症 11 例（3.9%，新規例 7 例，継続例 4 例）であった。

また，第 2 期安全性解析対象全体で，65 歳以上は 29 例，65 歳未満は 252 例であった。各年齢グループで発現した有害事象全体の発現割合は，65 歳以上の被験者で 82.8%（24 例），65 歳未満の被験者で 83.7%（211 例）であり，両グループで同程度であった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-70 参照）。

表 2.7.6.5.7-12　いずれかのグループで2%以上の被験者に発現した有害事象 - 第2期

	Brexpiprazole					
Adverse Event	New Subjects		Rollover Subjects		All	
System Organ Class	(N =183)		(N =98)		(N =281)	
MedDRA Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total	156	(85.2)	79	(80.6)	235	(83.6)
内分泌障害	7	(3.8)	2	(2.0)	9	(3.2)
高プロラクチン血症	5	(2.7)	1	(1.0)	6	(2.1)
胃腸障害	54	(29.5)	25	(25.5)	79	(28.1)
便秘	9	(4.9)	4	(4.1)	13	(4.6)
下痢	10	(5.5)	3	(3.1)	13	(4.6)
齲歯	7	(3.8)	4	(4.1)	11	(3.9)
悪心	8	(4.4)	2	(2.0)	10	(3.6)
腹痛	5	(2.7)	3	(3.1)	8	(2.8)
嘔吐	5	(2.7)	2	(2.0)	7	(2.5)
腹部不快感	3	(1.6)	3	(3.1)	6	(2.1)
流涎過多	2	(1.1)	2	(2.0)	4	(1.4)
口内炎	1	(0.5)	3	(3.1)	4	(1.4)
歯痛	4	(2.2)	0	(0.0)	4	(1.4)
消化不良	1	(0.5)	2	(2.0)	3	(1.1)
痔核	1	(0.5)	2	(2.0)	3	(1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(7.1)	6	(6.1)	19	(6.8)
発熱	4	(2.2)	3	(3.1)	7	(2.5)
肝胆道系障害	7	(3.8)	4	(4.1)	11	(3.9)
肝機能異常	4	(2.2)	3	(3.1)	7	(2.5)
免疫系障害	4	(2.2)	2	(2.0)	6	(2.1)
季節性アレルギー	4	(2.2)	1	(1.0)	5	(1.8)
感染症および寄生虫症	66	(36.1)	27	(27.6)	93	(33.1)
鼻咽頭炎	46	(25.1)	19	(19.4)	65	(23.1)
インフルエンザ	9	(4.9)	0	(0.0)	9	(3.2)
足部白癬	3	(1.6)	3	(3.1)	6	(2.1)
胃腸炎	4	(2.2)	1	(1.0)	5	(1.8)
気管支炎	4	(2.2)	0	(0.0)	4	(1.4)
外耳炎	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.7)
傷害、中毒および処置合併症	25	(13.7)	12	(12.2)	37	(13.2)
挫傷	7	(3.8)	3	(3.1)	10	(3.6)
擦過傷	2	(1.1)	3	(3.1)	5	(1.8)
熱傷	4	(2.2)	0	(0.0)	4	(1.4)

表 2.7.6.5.7-12　いずれかのグループで2%以上の被験者に発現した有害事象 - 第2期（続き）

	Brexpiprazole					
Adverse Event	New Subjects		Rollover Subjects		All	
System Organ Class	(N =183)		(N =98)		(N =281)	
MedDRA Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	40	(21.9)	21	(21.4)	61	(21.7)
体重増加	9	(4.9)	10	(10.2)	19	(6.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9	(4.9)	4	(4.1)	13	(4.6)
血中プロラクチン増加	6	(3.3)	0	(0.0)	6	(2.1)
心電図ＱＴ延長	2	(1.1)	2	(2.0)	4	(1.4)
代謝および栄養障害	13	(7.1)	6	(6.1)	19	(6.8)
食欲減退	5	(2.7)	2	(2.0)	7	(2.5)
脱水	2	(1.1)	2	(2.0)	4	(1.4)
筋骨格系および結合組織障害	32	(17.5)	10	(10.2)	42	(14.9)
背部痛	13	(7.1)	4	(4.1)	17	(6.0)
四肢痛	6	(3.3)	3	(3.1)	9	(3.2)
筋肉痛	2	(1.1)	4	(4.1)	6	(2.1)
関節痛	5	(2.7)	0	(0.0)	5	(1.8)
神経系障害	64	(35.0)	27	(27.6)	91	(32.4)
アカシジア	16	(8.7)	8	(8.2)	24	(8.5)
頭痛	19	(10.4)	3	(3.1)	22	(7.8)
傾眠	13	(7.1)	3	(3.1)	16	(5.7)
振戦	4	(2.2)	8	(8.2)	12	(4.3)
浮動性めまい	4	(2.2)	4	(4.1)	8	(2.8)
錐体外路障害	8	(4.4)	0	(0.0)	8	(2.8)
ジスキネジー	2	(1.1)	2	(2.0)	4	(1.4)
鎮静	0	(0.0)	3	(3.1)	3	(1.1)
精神障害	60	(32.8)	35	(35.7)	95	(33.8)
統合失調症	37	(20.2)	26	(26.5)	63	(22.4)
不眠症	15	(8.2)	2	(2.0)	17	(6.0)
自殺念慮	4	(2.2)	3	(3.1)	7	(2.5)
不安	5	(2.7)	0	(0.0)	5	(1.8)
自傷行動	1	(0.5)	2	(2.0)	3	(1.1)
幻聴	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.7)
生殖系および乳房障害	9	(4.9)	4	(4.1)	13	(4.6)
月経困難症	1	(0.5)	2	(2.0)	3	(1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	(7.7)	6	(6.1)	20	(7.1)
口腔咽頭痛	3	(1.6)	2	(2.0)	5	(1.8)
上気道の炎症	3	(1.6)	2	(2.0)	5	(1.8)
皮膚および皮下組織障害	26	(14.2)	20	(20.4)	46	(16.4)
湿疹	5	(2.7)	6	(6.1)	11	(3.9)
発疹	2	(1.1)	3	(3.1)	5	(1.8)
脂漏性皮膚炎	2	(1.1)	3	(3.1)	5	(1.8)
ざ瘡	2	(1.1)	2	(2.0)	4	(1.4)
皮膚びらん	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.7)
血管障害	6	(3.3)	3	(3.1)	9	(3.2)
高血圧	5	(2.7)	1	(1.0)	6	(2.1)

MedDRA/J Version16.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 12.2.2.1-2＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

i)　第 1 期

第 1 期の治験薬投与後に発現した副作用を表 2.7.6.5.7-28 に示し，治験薬投与後に発現した重症度別副作用を表 2.7.6.5.7-29 に示した。

第 1 期での副作用の発現割合は 21.2%（44/208 例）であった。最も発現割合が高かった副作用は悪心 2.4%（5/208 例）であった。高度な副作用は統合失調症 1 例（0.5%）のみであった。

ii)　第 2 期

第 2 期の新規例，継続例又は全体のいずれかで 2%以上に発現した副作用を表 2.7.6.5.7-13 に，すべての副作用を表 2.7.6.5.7-30 に，重症度別副作用を表 2.7.6.5.7-31 に示した。

第 2 期での副作用の発現割合は，新規例 51.9%（95/183 例），継続例 38.8%（38/98 例），全体 47.3%（133/281 例）であった。最も発現割合が高かった副作用は，新規例でアカシジア 8.2%（15/183 例），継続例で振戦 8.2%（8/98 例），全体でアカシジア 7.8%（22/281 例）であった。高度な副作用の発現割合は，新規例 2.7%（5/183 例），継続例 2.0%（2/98 例），全体 2.5%（7/281 例）であった。全体で 2 例以上に発現した高度な副作用は，統合失調症 6 例（新規例 4 例，継続例 2 例）であった。

表 2.7.6.5.7-13　いずれかのグループで2%以上の被験者に発現した副作用 - 第２期

	Brexpiprazole					
Adverse Event	New Subjects		Rollover Subjects		All	
System Organ Class	(N =183)		(N =98)		(N =281)	
MedDRA Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total	95	(51.9)	38	(38.8)	133	(47.3)
内分泌障害	7	(3.8)	2	(2.0)	9	(3.2)
高プロラクチン血症	5	(2.7)	1	(1.0)	6	(2.1)
胃腸障害	12	(6.6)	2	(2.0)	14	(5.0)
流涎過多	1	(0.5)	2	(2.0)	3	(1.1)
肝胆道系障害	5	(2.7)	3	(3.1)	8	(2.8)
肝機能異常	2	(1.1)	2	(2.0)	4	(1.4)
臨床検査	24	(13.1)	8	(8.2)	32	(11.4)
体重増加	8	(4.4)	6	(6.1)	14	(5.0)
血中プロラクチン増加	5	(2.7)	0	(0.0)	5	(1.8)
代謝および栄養障害	8	(4.4)	4	(4.1)	12	(4.3)
食欲減退	2	(1.1)	2	(2.0)	4	(1.4)
神経系障害	45	(24.6)	20	(20.4)	65	(23.1)
アカシジア	15	(8.2)	7	(7.1)	22	(7.8)
振戦	4	(2.2)	8	(8.2)	12	(4.3)
傾眠	8	(4.4)	3	(3.1)	11	(3.9)
錐体外路障害	7	(3.8)	0	(0.0)	7	(2.5)
頭痛	5	(2.7)	0	(0.0)	5	(1.8)
ジスキネジー	2	(1.1)	2	(2.0)	4	(1.4)
浮動性めまい	1	(0.5)	2	(2.0)	3	(1.1)
精神障害	19	(10.4)	6	(6.1)	25	(8.9)
統合失調症	12	(6.6)	3	(3.1)	15	(5.3)
不眠症	6	(3.3)	1	(1.0)	7	(2.5)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.5)	2	(2.0)	3	(1.1)
発疹	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.7)

MedDRA/J Version16.0
＜資料番号 5.3.5.2-01：表 12.2.2.2-1＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

(1) 第 1 期

第 1 期で死亡は認められなかった。

(2) 第 2 期

第 2 期で死亡は認められなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象の叙述を「2.7.6.5.7.4(9)ブレクスピプラゾール群で発現した重篤な有害事象の叙述」に示した。

(1) 第 1 期

第 1 期の治験薬投与後に発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.5.7-32 に示した。

第 1 期での重篤な有害事象の発現割合は，3.4%（7/208 例）であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は統合失調症（5/208 例，2.4%）であった。治験薬との関連性が Related と判断された重篤な有害事象は，統合失調症，悪心，嘔吐がそれぞれ 1 例であった。第 1 期で発現した重篤な有害事象のうち，統合失調症の 2 例が第 1 期終了時に未回復であった以外は，軽快又は回復した（表 2.7.4.7-24：Table 14.1.1.3-39 参照）。

(2) 第 2 期

第 2 期で発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.5.7-14 に示した。

第 2 期での重篤な有害事象の発現割合は，新規例 10.4%（19/183 例），継続例 18.4%（18/98 例），全体 13.2%（37/281 例）であった。全体で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は統合失調症 30 例（新規例 17 例，継続例 13 例，以下同様），脱水 2 例（1 例，1 例），アカシジア 2 例（1 例，1 例）であった。治験薬との関連性が Related と判断された重篤な有害事象は，統合失調症 8 例（5 例，3 例），アカシジア 2 例（1 例，1 例），錐体外路障害 1 例（新規例）であった。第 2 期で発現した重篤な有害事象のうち，治験終了時に未回復であったのは統合失調症 20 例であった（表 2.7.4.7-24：Table 14.1.1.3-39 参照）。

表 2.7.6.5.7-14　　重篤な有害事象 - 第 2 期

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole New Subjects (N =183)		Rollover Subjects (N =98)		All (N =281)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total	19	(10.4)	18	(18.4)	37	(13.2)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
胃腸出血	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
無菌性髄膜炎	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.7)
熱中症	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
各種物質毒性	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
代謝および栄養障害	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
脱水	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
神経系障害	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
アカシジア	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
錐体外路障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
精神障害	17	(9.3)	13	(13.3)	30	(10.7)
統合失調症	17	(9.3)	13	(13.3)	30	(10.7)

MedDRA/J Version16.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 12.3.1.2-1＞

(e)　投与中止に至った有害事象

i)　第 1 期

第 1 期の治験薬投与後に発現した投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.5.7-33 に示した。

第 1 期での投与中止に至った有害事象の発現割合は 2.9%（6/208 例）であった。最も発現例数が多かった投与中止に至った有害事象は，統合失調症 4 例（1.9%）であった。治験薬との関連性が Related と判断された投与中止に至った有害事象は，統合失調症 2 例，眼球回転発作 1 例，口渇 1 例であった（表 2.7.4.7-39：Table 14.1.1.3-40 参照）。

ii)　第 2 期

第 2 期で発現した投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.5.7-15 に示した。

第 2 期での投与中止に至った有害事象の発現割合は，新規例 10.9%（20/183 例），継続例 23.5%（23/98 例），全体 15.3%（43/281 例）であった。第 2 期の各グループで最も発現例数が多かった投与中止に至った有害事象は，新規例，継続例及び全体のいずれも統合失調症であった（新規例 16 例，8.7%，継続例 16 例，16.3%，全体 32 例，11.4%）。治験薬との関連性が Related と判断された投与中止に至った有害事象は，統合失調症 10 例（新規例 7 例，継続例 3 例，以下同様），アカシジア 3 例（2 例，1 例），不眠症 2 例（1 例，1 例），傾眠 1 例（新規例），肝機能異常 1 例（継続例）であった（表 2.7.4.7-39：Table 14.1.1.3-40 参照）。

表 2.7.6.5.7-15　投与中止に至った有害事象 - 第 2 期

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole New Subjects (N =183)		Rollover Subjects (N =98)		All (N =281)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total	20	(10.9)	23	(23.5)	43	(15.3)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
胃腸出血	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
肝機能異常	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
各種物質毒性	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
臨床検査	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
心電図ＱＴ延長	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
神経系障害	3	(1.6)	1	(1.0)	4	(1.4)
アカシジア	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
傾眠	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
精神障害	17	(9.3)	18	(18.4)	35	(12.5)
統合失調症	16	(8.7)	16	(16.3)	32	(11.4)
不眠症	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
自傷行動	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)

MedDRA/J Version16.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 12.3.1.3-1＞

(f)　減量に至った有害事象

i)　第 1 期

第 1 期の治験薬投与後に発現した減量に至った有害事象を表 2.7.6.5.7-34 に示した。

第 1 期での減量に至った有害事象の発現割合は 5.3%（11/208 例）であった。最も発現例数が多かった減量に至った有害事象は倦怠感 2 例（1.0%），錐体外路障害 2 例（1.0%）であった。減量に至った有害事象のうち，胃腸炎 1 例以外はすべて治験薬との関連性が Related と判断された（表 2.7.4.7-40：Table 14.1.1.3-193 参照）。

ii)　第 2 期

第 2 期で発現した減量に至った有害事象を表 2.7.6.5.7-16 に示した。

第 2 期での減量に至った有害事象の発現割合は，新規例 21.9%（40/183 例），継続例 16.3%（16/98 例），全体 19.9%（56/281 例）であった。最も発現例数が多かった減量に至った有害事象は，新規例ではアカシジア 7 例（3.8%），継続例では傾眠 3 例（3.1%），振戦 3 例（3.1%），全体ではアカシジア 9 例（3.2%）であった。減量に至った有害事象のうち，統合失調症 2 例（新規例 1 例，継続例 1 例），不安 1 例（新規例），早朝覚醒型不眠症 1 例（新規例），疲労 1 例（継続例），悪心 1 例（新規例）が治験薬との関連性を Not Related と判断され，その他はすべて Related と判断された（表 2.7.4.7-40：Table 14.1.1.3-193 参照）。

表 2.7.6.5.7-16　減量に至った有害事象 - 第 2 期

	Brexpiprazole					
Adverse Event	New Subjects		Rollover Subjects		All	
System Organ Class	(N =183)		(N =98)		(N =281)	
MedDRA Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total	40	(21.9)	16	(16.3)	56	(19.9)
胃腸障害	3	(1.6)	1	(1.0)	4	(1.4)
便秘	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
下痢	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
悪心	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
流涎過多	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(2.2)	1	(1.0)	5	(1.8)
疲労	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
倦怠感	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
口渇	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝胆道系障害	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
肝機能異常	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
肝障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
臨床検査	4	(2.2)	0	(0.0)	4	(1.4)
血中プロラクチン増加	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
体重増加	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
代謝および栄養障害	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
食欲減退	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
筋骨格系および結合組織障害	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
筋固縮	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
筋肉痛	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
重感	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
神経系障害	24	(13.1)	9	(9.2)	33	(11.7)
アカシジア	7	(3.8)	2	(2.0)	9	(3.2)
傾眠	4	(2.2)	3	(3.1)	7	(2.5)
振戦	2	(1.1)	3	(3.1)	5	(1.8)
頭痛	4	(2.2)	0	(0.0)	4	(1.4)
錐体外路障害	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
パーキンソニズム	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
浮動性めまい	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
体位性めまい	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
ジスキネジー	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
頭部不快感	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
過眠症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
精神障害	7	(3.8)	2	(2.0)	9	(3.2)
不安	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
統合失調症	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
早朝覚醒型不眠症	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
無為	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
不眠症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
睡眠障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

MedDRA/J Version16.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 12.3.1.4-1＞

(g) 錐体外路系有害事象

i) 錐体外路系有害事象

(1) 第 1 期

第 1 期の治験薬投与後に発現した錐体外路系有害事象を表 2.7.6.5.7-35 に示した。

第 1 期での錐体外路系有害事象の発現割合は 6.3%（13/208 例）であった。発現割合が最も高かった錐体外路系有害事象は，パーキンソン症状 3.8%（8 例）であった。

(2) 第 2 期

第 2 期で発現した錐体外路系有害事象を表 2.7.6.5.7-17 に示した。

第 2 期での錐体外路系有害事象の発現割合は，新規例 18.6%（34/183 例），継続例 17.3%（17/98 例），全体 18.1%（51/281 例）であった。全体で発現割合が最も高かった錐体外路系有害事象はパーキンソン症状 9.6%（27/281 例）で，次いでアカシジア症状 8.5%（24/281 例）であった。アカシジア症状に分類される事象ではアカシジアのみが発現し，発現割合は新規例 8.7%（16/183 例），継続例 8.2%（8/98 例），全体 8.5%（24/281 例）であった。

表 2.7.6.5.7-17　治験薬投与後に発現した錐体外路系有害事象 - 第 2 期

		Brexpiprazole					
		New Subjects		Rollover Subjects		All	
	Adverse Event	(N =183)		(N =98)		(N =281)	
EPS Class	MedDRA Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with Any Adverse Events		34	(18.6)	17	(17.3)	51	(18.1)
Subjects with Any Adverse Events Resulting in Discontinuatio		2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
Akathisia Events	Total EPS Class	16	(8.7)	8	(8.2)	24	(8.5)
	アカシジア	16	(8.7)	8	(8.2)	24	(8.5)
Dyskinetic Events	Total EPS Class	2	(1.1)	2	(2.0)	4	(1.4)
	ジスキネジー	2	(1.1)	2	(2.0)	4	(1.4)
Dystonic Events	Total EPS Class	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
	ジストニー	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	筋固縮	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	筋痙縮	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
Parkinsonian Events	Total EPS Class	16	(8.7)	11	(11.2)	27	(9.6)
	振戦	4	(2.2)	8	(8.2)	12	(4.3)
	錐体外路障害	8	(4.4)	0	(0.0)	8	(2.8)
	パーキンソニズム	3	(1.6)	1	(1.0)	4	(1.4)
	運動緩慢	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
	パーキンソン歩行	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)

MedDRA/J Version16.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 12.3.1.5-1＞

ii) DIEPSS，BARS，AIMS

(1) 第 1 期

第 1 期では，DIEPSS，BARS 及び AIMS スコアのいずれでも臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-155，Table 14.1.1.3-158，Table 14.1.1.3-161，Table 14.1.1.3-163 参照）。

(2) 第 2 期

第 2 期では，DIEPSS，BARS 及び AIMS スコアのいずれでも臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-156，Table 14.1.1.3-157，Table 14.1.1.3-159，Table 14.1.1.3-160，Table 14.1.1.3-162，Table 14.1.1.3-164，Table 14.1.1.3-165 参照）。

(h) 自殺リスク評価

i) 第 1 期

第 1 期の C-SSRS では，投与後に認められた「自殺念慮」の割合は 1.4%（3/208 例）であった。「自殺行動」は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-183 参照）。

第 1 期では自殺に関連した有害事象は発現しなかった（表 2.7.6.5.7-24）。

ii) 第 2 期

第 2 期の C-SSRS では，投与後に継続例 98 例の 1 例で「自殺行動」が認められた。「自殺念慮」は新規例 183 例で 8.7%（16 例），継続例で 6.1%（6 例），全体 281 例で 7.8%（22 例）に認められた（資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-184 参照）。

第 2 期では有害事象として，自殺念慮，自傷行動，故意の自傷行為が発現した。全体で最も発現割合が高かった事象は自殺念慮で，新規例で 2.2%（4/183 例），継続例で 3.1%（3/98 例），全体で 2.5%（7/281 例）に発現した（表 2.7.6.5.7-26）。自殺念慮，自傷行動，故意の自傷行為はいずれも軽度又は中等度であった（表 2.7.6.5.7-27）。重篤と判断された事象はなく，投与中止に至った事象は継続例で発現した自傷行動 1 例であった（表 2.7.6.5.7-14，表 2.7.6.5.7-15）。

(i) 臨床検査

i) 第 1 期

第 1 期の臨床検査値では，第 1 期ベースラインから第 1 期の最終評価時までの変化に，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-88，Table 14.1.1.3-91，Table 14.1.1.3-94，Table 14.1.1.3-97 参照）。臨床的に重要な臨床検査値の変動が認められた被験者の割合が 10%以上であった項目は空腹時血糖 12.8%（11/86 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-84 参照）。

プロラクチンの第 1 期ベースラインから第 1 期の最終評価時までの変化量の平均値は，男女共に低下した。臨床的に重要なプロラクチンの変動で，投与後のプロラクチンが基準値上限の 1 倍超となった被験者の割合は男女共に 10%未満であった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-86，Table 14.1.1.3-100 参照）。

第 1 期では Hy's Law の基準に合致する被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-81，Table 14.1.1.3-83 参照）。

ii) 第 2 期

第 2 期の臨床検査値では，新規例，継続例，及び全体の第 2 期ベースラインから最終評価時までの変化に，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-89，Table 14.1.1.3-90，Table 14.1.1.3-92，Table 14.1.1.3-93，Table 14.1.1.3-95，Table 14.1.1.3-96, Table 14.1.1.3-98, Table 14.1.1.3-99 参照）。臨床的に重要な臨床検査値の変動では，新規例，継続例，及び全体のいずれかのグループで変動が認められた被験者の割合が 10%以上であった項目は，空腹時コレステロール，空腹時血糖，空腹時 HDL コレステロール，空腹時 LDL コレステロール, 空腹時トリグリセライド, ヘマトクリットであった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-85 参照）。

プロラクチンの第 2 期ベースラインから最終評価時までの変化は, 男女共に臨床的に意味のある変化ではなかった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-101，Table 14.1.1.3-102 参照）。臨床的に重要なプロラクチンの変動で, 投与後のプロラクチンが基準値上限の 1 倍超となった被験者の割合は，女性では，新規例 25.8%（24/93 例），継続例 19.0%（11/58 例），全体 23.2%（35/151 例），男性では，新規例 11.1%（10/90 例），継続例 15.4%（6/39 例），全体 12.4%（16/129 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-87 参照）。

第 2 期では Hy’s Law の基準に合致する被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01, Table 14.1.1.3-82，Table 14.1.1.3-83 参照）。

(j) バイタルサイン，体重

i) 第 1 期

第 1 期のバイタルサイン（体温，血圧，心拍数）及び体重では，第 1 期ベースラインから第 1 期の最終評価時までの変化に，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-131，Table 14.1.1.3-166 参照）。臨床的に重要なバイタルサインの変動及び 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合は，いずれの項目も 3%未満であった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-134，Table 14.1.1.3-136 参照）。

ii) 第 2 期

第 2 期のバイタルサイン（体温，血圧，心拍数）では，新規例，継続例，及び全体の第 2 期ベースラインから最終評価時までの変化に，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-132，Table 14.1.1.3-133 参照）。体重の第 2 期ベースラインから最終評価時までの平均変化量（LOCF）は, 新規例で 0.34 kg, 継続例で 2.02 kg, 全体で 0.93 kg であった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-167，Table 14.1.1.3-168 参照）。また，臨床的に重要なバイタルサインの変動が認められた被験者の割合は，いずれの項目も 8%未満であった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-135 参照）。臨床的に重要な 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合は，新規例で 20.8%（38/183 例），継続例で 30.6%（30/98 例），全体で 24.2%（68/281 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-139 参照）。

(k)　心電図検査

i)　第 1 期

第 1 期の心電図パラメータでは, 第 1 期ベースラインから第 1 期の最終評価時までの変化に, 臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-145 参照）。また，臨床的に重要な心電図所見の変化が認められた被験者の割合は，いずれの項目も 7%未満であり，QT 間隔のカテゴリカル解析で 60 msec を超えるベースラインからの変化，及び 500 msec を超える延長はいずれの補正値でも認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-143，Table 14.1.1.3-148 参照）。

ii)　第 2 期

第 2 期の心電図パラメータの第 2 期ベースラインから Week 52 及び最終評価時までの変化量を表 2.7.6.5.7-18 に示した。

第 2 期の新規例，継続例，及び全体では，心電図パラメータの第 2 期ベースラインから最終評価時までの変化量はいずれも小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.5.7-18　心電図パラメータの第 2 期ベースラインから Week 52 及び最終評価時点までの変化量 - 第 2 期

						Change from Baseline			
						Baseline			
Parameter (Units)	Brexpiprazole	Visit[a]	N[b]	Mean	SD	N[c]	Mean	Mean	SD
Ventricular Rate (beats/min)	New Subjects	Baseline Period 2	183	66.2	12.6				
		Week 52	110	65.1	12.9	110	64.5	0.6	8.2
		Last Visit	183	67.4	12.9	183	66.2	1.2	10.7
	Rollover Subjects	Baseline Period 2	98	68.6	11.1				
		Week 52	41	68.0	11.4	41	68.0	-0.1	11.6
		Last Visit	98	70.5	13.2	98	68.6	1.9	12.7
	All	Baseline Period 2	281	67.0	12.2				
		Week 52	151	65.9	12.5	151	65.5	0.4	9.2
		Last Visit	281	68.4	13.0	281	67.0	1.4	11.4
PR Interval (msec)	New Subjects	Baseline Period 2	183	162.7	21.9				
		Week 52	110	162.9	22.9	110	164.7	-1.8	10.5
		Last Visit	183	160.3	22.4	183	162.7	-2.4	12.2
	Rollover Subjects	Baseline Period 2	98	157.5	19.6				
		Week 52	41	157.6	17.2	41	157.8	-0.2	14.3
		Last Visit	98	156.6	18.1	98	157.5	-0.9	12.4
	All	Baseline Period 2	281	160.9	21.3				
		Week 52	151	161.4	21.6	151	162.8	-1.4	11.6
		Last Visit	281	159.0	21.1	281	160.9	-1.9	12.3
QRS Interval (msec)	New Subjects	Baseline Period 2	183	94.8	10.9				
		Week 52	110	95.3	12.9	110	94.8	0.5	8.5
		Last Visit	183	94.7	12.0	183	94.8	0.0	7.8
	Rollover Subjects	Baseline Period 2	98	93.6	9.8				
		Week 52	41	91.1	7.9	41	92.7	-1.6	4.7
		Last Visit	98	92.8	10.2	98	93.6	-0.9	5.3
	All	Baseline Period 2	281	94.4	10.6				
		Week 52	151	94.1	11.9	151	94.2	-0.1	7.7
		Last Visit	281	94.0	11.4	281	94.4	-0.3	7.0
QT Interval (msec)	New Subjects	Baseline Period 2	183	400.7	31.8				
		Week 52	110	404.1	32.2	110	405.4	-1.2	19.6
		Last Visit	183	396.8	32.7	183	400.7	-3.9	26.5
	Rollover Subjects	Baseline Period 2	98	391.2	28.6				
		Week 52	41	393.0	27.9	41	387.1	5.9	26.3
		Last Visit	98	392.9	32.8	98	391.2	1.6	29.9
	All	Baseline Period 2	281	397.4	31.0				
		Week 52	151	401.1	31.4	151	400.4	0.7	21.7
		Last Visit	281	395.4	32.7	281	397.4	-2.0	27.8

表 2.7.6.5.7-18　心電図パラメータの第 2 期ベースラインから Week 52 及び最終評価時点までの変化量 - 第 2 期（続き）

						Change from Baseline			
						Baseline			
Parameter (Units)	Brexpiprazole	Visit[a]	N[b]	Mean	SD	N[c]	Mean	Mean	SD
QTc Interval, Bazett (msec)	New Subjects	Baseline Period 2	183	416.4	22.2				
		Week 52	110	416.6	22.3	110	415.9	0.7	19.1
		Last Visit	183	416.0	21.2	183	416.4	-0.4	19.2
	Rollover Subjects	Baseline Period 2	98	415.0	20.4				
		Week 52	41	415.1	21.0	41	408.9	6.3	18.7
		Last Visit	98	421.3	22.8	98	415.0	6.3	18.8
	All	Baseline Period 2	281	415.9	21.5				
		Week 52	151	416.2	21.9	151	414.0	2.2	19.1
		Last Visit	281	417.9	21.9	281	415.9	1.9	19.3
QTc Interval, Fridericia (msec)	New Subjects	Baseline Period 2	183	410.7	18.6				
		Week 52	110	412.0	19.2	110	412.0	0.0	15.2
		Last Visit	183	409.1	18.9	183	410.7	-1.6	16.0
	Rollover Subjects	Baseline Period 2	98	406.6	17.7				
		Week 52	41	407.3	17.8	41	401.2	6.1	14.9
		Last Visit	98	411.1	19.9	98	406.6	4.6	16.3
	All	Baseline Period 2	281	409.3	18.4				
		Week 52	151	410.7	18.9	151	409.0	1.7	15.3
		Last Visit	281	409.8	19.3	281	409.3	0.5	16.3
QTcN Interval (msec)	New Subjects	Baseline Period 2	183	411.9	18.7				
		Week 52	110	413.0	19.2	110	412.8	0.2	15.7
		Last Visit	183	410.6	18.7	183	411.9	-1.3	16.2
	Rollover Subjects	Baseline Period 2	98	408.4	17.7				
		Week 52	41	409.0	18.0	41	402.9	6.1	15.1
		Last Visit	98	413.3	19.8	98	408.4	4.9	16.0
	All	Baseline Period 2	281	410.7	18.4				
		Week 52	151	411.9	18.9	151	410.1	1.8	15.7
		Last Visit	281	411.5	19.1	281	410.7	0.8	16.3
RR Interval (msec)	New Subjects	Baseline Period 2	183	938.6	172.5				
		Week 52	110	953.3	169.7	110	964.3	-11.0	118.4
		Last Visit	183	921.1	166.2	183	938.6	-17.4	145.7
	Rollover Subjects	Baseline Period 2	98	898.3	151.6				
		Week 52	41	905.6	142.9	41	904.8	0.8	147.4
		Last Visit	98	881.1	164.8	98	898.3	-17.2	157.7
	All	Baseline Period 2	281	924.5	166.4				
		Week 52	151	940.3	163.8	151	948.1	-7.8	126.5
		Last Visit	281	907.2	166.5	281	924.5	-17.4	149.7

[a]：ベースラインは治験薬投与開始前の直近の値とし，最終評価時は治験実施計画書で規定した来院時の最後の値とした。
[b]：各パラメータが 1 回以上得られた被験者数。
[c]：各パラメータの投与前後の値が 1 回以上得られた被験者数。
＜資料番号 5.3.5.2-01：表 12.5.3.1-1＞

第 2 期の臨床的に重要な心電図所見の変化を表 2.7.6.5.7-19 に，QT 間隔のカテゴリカル解析を表 2.7.6.5.7-20 に示した。

第 2 期の新規例，継続例，及び全体で，臨床的に重要な心電図所見の変化が認められた項目のうち，最も割合が高かった項目は，いずれのグループも ST-T 波変化のうちの QTcB の延長

で，被験者の割合は，新規例 16.9%（31/183 例），継続例 28.6%（28/98 例），全体 21.0%（59/281 例）であった。

QT 間隔のカテゴリカル解析では，QTcF で 60 msec を超えるベースラインからの変化が継続例に 1 例，全体に 1 例認められた。QTcB では 60 msec を超えるベースラインからの変化が，継続例に 3 例，全体に 3 例認められた。QTcN では 60 msec を超えるベースラインからの変化が，継続例に 1 例，全体に 1 例認められた。しかし，いずれの補正値でも 500 msec を超える延長は認められなかった。

表 2.7.6.5.7-19　臨床的に重要な心電図所見の変化 - 第 2 期

		Brexpiprazole								
		New Subjects (N =183)			Rollover Subjects (N =98)			All (N =281)		
Type	Abnormality	N[a]	n[b]	(%)	N[a]	n[b]	(%)	N[a]	n[b]	(%)
Rate	Tachycardia	183	0	(0.0)	98	0	(0.0)	281	0	(0.0)
	Bradycardia	183	5	(2.7)	98	2	(2.0)	281	7	(2.5)
Rhythm	Sinus Tachycardia	183	0	(0.0)	98	0	(0.0)	281	0	(0.0)
	Sinus Bradycardia	183	5	(2.7)	98	2	(2.0)	281	7	(2.5)
	Supraventricular Premature Beat	183	1	(0.5)	98	1	(1.0)	281	2	(0.7)
	Ventricular Premature Beat	183	0	(0.0)	98	0	(0.0)	281	0	(0.0)
	Supraventricular Tachycardia	183	0	(0.0)	98	0	(0.0)	281	0	(0.0)
	Ventricular Tachycardia	183	0	(0.0)	98	0	(0.0)	281	0	(0.0)
	Atrial Fibrillation	183	0	(0.0)	98	0	(0.0)	281	0	(0.0)
	Atrial Flutter	183	0	(0.0)	98	0	(0.0)	281	0	(0.0)
Conduction	1° Atrioventricular Block	183	0	(0.0)	98	0	(0.0)	281	0	(0.0)
	2° Atrioventricular Block	183	0	(0.0)	98	0	(0.0)	281	0	(0.0)
	3° Atrioventricular Block	183	0	(0.0)	98	0	(0.0)	281	0	(0.0)
	Left Bundle-Branch Block	183	0	(0.0)	98	0	(0.0)	281	0	(0.0)
	Right Bundle-Branch Block	183	2	(1.1)	98	1	(1.0)	281	3	(1.1)
	Pre-Excitation Syndrome	183	0	(0.0)	98	0	(0.0)	281	0	(0.0)
	Other Intraventricular Conduction Block	183	3	(1.6)	98	0	(0.0)	281	3	(1.1)
Infarction	Acute or Subacute	183	0	(0.0)	98	0	(0.0)	281	0	(0.0)
	Old	183	0	(0.0)	98	0	(0.0)	281	0	(0.0)
ST/T Morphological	Myocardial Ischemia	183	0	(0.0)	98	0	(0.0)	281	0	(0.0)
	Symmetrical T-Wave Inversions	183	0	(0.0)	98	0	(0.0)	281	0	(0.0)
	Increase in QTcF	183	6	(3.3)	98	5	(5.1)	281	11	(3.9)
	Increase in QTcB	183	31	(16.9)	98	28	(28.6)	281	59	(21.0)

注：臨床的に重要な心電図所見の変化の基準（資料番号 5.3.5.2-02，Table 14.1.1.3-140 参照）が設定されている検査項目のみとした。

[a]：N は，ベースライン後に 1 回以上，心電図検査結果が得られた被験者数を示した。

[b]：n は，臨床的に重要な心電図所見の変化が認められた被験者数を示した。割合を算出する際の分母は N とした。

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 12.5.3.2-1＞

表 2.7.6.5.7-20　QT 間隔のカテゴリカル解析 - 第 2 期

		Brexpiprazole								
		New Subjects (N =183)			Rollover Subjects (N =98)			All (N =281)		
Classification	Category	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)
QT	New Onset (> 450 msec)[a]	173	19	(11.0)	96	13	(13.5)	269	32	(11.9)
QTcB	New Onset (> 450 msec)[a]	172	22	(12.8)	94	22	(23.4)	266	44	(16.5)
	New Onset (> 480 msec)[a]	183	0	(0.0)	98	2	(2.0)	281	2	(0.7)
	New Onset (> 500 msec)[a]	183	0	(0.0)	98	0	(0.0)	281	0	(0.0)
	> 30 - <=60 msec[b]	183	38	(20.8)	98	30	(30.6)	281	68	(24.2)
	> 60 msec[b]	183	0	(0.0)	98	3	(3.1)	281	3	(1.1)
QTcF	New Onset (> 450 msec)[a]	181	6	(3.3)	98	5	(5.1)	279	11	(3.9)
	New Onset (> 480 msec)[a]	183	0	(0.0)	98	0	(0.0)	281	0	(0.0)
	New Onset (> 500 msec)[a]	183	0	(0.0)	98	0	(0.0)	281	0	(0.0)
	> 30 - <=60 msec[b]	183	10	(5.5)	98	12	(12.2)	281	22	(7.8)
	> 60 msec[b]	183	0	(0.0)	98	1	(1.0)	281	1	(0.4)
QTcN	New Onset (> 450 msec)[a]	182	7	(3.8)	98	7	(7.1)	280	14	(5.0)
	New Onset (> 480 msec)[a]	183	0	(0.0)	98	0	(0.0)	281	0	(0.0)
	New Onset (> 500 msec)[a]	183	0	(0.0)	98	0	(0.0)	281	0	(0.0)
	> 30 - <=60 msec[b]	183	11	(6.0)	98	15	(15.3)	281	26	(9.3)
	> 60 msec[b]	183	0	(0.0)	98	1	(1.0)	281	1	(0.4)

[a]：New onset とは，各補正値での各 QT 間隔が投与後に 450 msec，480 msec，又は 500 msec を超えた値が認められること。

[b]：ベースラインからの変化。

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 12.5.3.3-1＞

(6) 結論

- 有効性の各評価項目（PANSS 総スコア，CGI-S スコア等）は，いずれも 52 週後まで安定して推移し，ブレクスピプラゾールの長期投与により効果が維持された。
- 65 歳以上の被験者も 65 歳未満の被験者と同様に効果が維持された。
- 既存の前治療抗精神病薬を使用していた被験者の多くは，ブレクスピプラゾール単剤投与へ 4 週間以内に切替えることができ，切替え後も安定した状態を維持することができた。
- 統合失調症患者を対象にブレクスピプラゾール 1～4 mg/日を投与したときの忍容性は 52 週後まで良好であった。有害事象の発現割合は，第 1 期で 46.6%，第 2 期では新規例 85.2%，継続例 80.6%，全体 83.6%であった。最も発現割合が高かった事象は第 1 期では鼻咽頭炎 9.1%，第 2 期の新規例では鼻咽頭炎 25.1%，継続例では統合失調症 26.5%，全体では鼻咽頭炎 23.1%であった。第 1 期及び第 2 期共に，発現したほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。
- 本治験では死亡は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は，第 1 期で 3.4%，第 2 期では新規例 10.4%，継続例 18.4%，全体 13.2%であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は第 1 期では統合失調症，第 2 期の新規例及び継続例では統合失調症，全体では脱

水，アカシジア，統合失調症であった。

- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は, 第 1 期で 2.9%, 第 2 期では新規例 10.9%, 継続例 23.5%，全体 15.3%であった。最も発現例数が多かった投与中止に至った有害事象は，第 1 期，並びに第 2 期の新規例，継続例，及び全体のいずれも統合失調症であった。減量に至った有害事象の発現割合は，第 1 期で 5.3%，第 2 期では新規例 21.9%，継続例 16.3%，全体 19.9%であった。最も発現例数が多かった減量に至った有害事象は第 1 期では倦怠感，錐体外路障害，第 2 期の新規例及び全体ではアカシジア，継続例では傾眠，振戦であった。
- 錐体外路系有害事象の発現割合は, 第 1 期で 6.3%, 第 2 期では新規例 18.6%, 継続例 17.3%, 全体 18.1%であった。第 2 期でのアカシジアの発現割合は，新規例 8.7%，継続例 8.2%，全体 8.5%であった。
- 臨床検査値，バイタルサイン及び心電図検査では第 1 期及び第 2 期の新規例，継続例，及び全体のいずれも臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- 体重では第 1 期で臨床的に意味のある変化は認められなかった。体重の第 2 期ベースラインから最終評価時までの平均変化量（LOCF）は，新規例で 0.34 kg，継続例で 2.02 kg，全体で 0.93 kg であった。第 2 期で臨床的に重要な 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合は，新規例で 20.8%，継続例で 30.6%，全体で 24.2%であった。
- 新規例と継続例で安全性結果に顕著な違いは認められず, 既存の前治療抗精神病薬からブレクスピプラゾール単剤投与へ切替えた後も安全性に大きな影響を及ぼすことはなかった。
- 65 歳以上の被験者と 65 歳未満の被験者で有害事象全体の発現割合に違いはなかった。

2.7.6.5.7.4　付録

(1)　人口統計学的及び他の基準値の特性

表 2.7.6.5.7-21　　人口統計学的及び他の基準値の特性 - 第 1 期

		Brexpiprazole
		New Subjects
Baseline Characteristics		(N=208)
Age (years)	>= 18 - < 55	151 (72.6)
	55 <=	57 (27.4)
	< 65	175 (84.1)
	65 <=	33 (15.9)
	N	208
	Mean	45.4
	SD	15.0
	Median	42.0
	Min	18
	Max	79
Gender	Male	97 (46.6)
	Female	111 (53.4)
Height (cm)	N	208
	Mean	162.41
	SD	9.20
	Median	162.75
	Min	138.0
	Max	183.7
Weight (kg)	N	208
	Mean	64.87
	SD	14.24
	Median	63.40
	Min	33.0
	Max	110.6
BMI (kg/m^2)	< 25	119 (57.2)
	25 <=	89 (42.8)
	N	208
	Mean	24.46
	SD	4.38
	Median	24.18
	Min	14.5
	Max	43.4
Waist Cir. (cm)	N	208
	Mean	86.12
	SD	11.66
	Median	86.50
	Min	60.0
	Max	125.0

表 2.7.6.5.7-21　人口統計学的及び他の基準値の特性 - 第 1 期（続き）

Baseline Characteristics		Brexpiprazole New Subjects (N=208)
PANSS Total at Baseline	＜80	138 (66.3)
	>= 80 - < 100	52 (25.0)
	>= 100 - ＜120	15 (7.2)
	120 <=	3 (1.4)
Antipsychotics Used at Baseline	0	6 (2.9)
	1	167 (80.3)
	>=2	35 (16.8)
Benzodiazepine Used in Period 1 (Lorazepam, Diazepam)	Yes	123 (59.1)
	No	85 (40.9)
Nonbenzodiazepine Used in Period 1	Yes	11 (5.3)
	No	197 (94.7)
Anticholinergic antiparkinsonian Drugs Used in Period 1	Yes	34 (16.3)
	No	174 (83.7)

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 14.1.1.1-8 より作成＞

表 2.7.6.5.7-22　ベースライン時の精神医学的評価 - 第 1 期

Baseline Characteristics		Brexpiprazole New Subjects (N=208)
PANSS Total Score	N	208
	Mean	69.9
	SD	22.0
	Median	69.0
	Min	32
	Max	129
CGI Severity Score	N	208
	Mean	3.4
	SD	1.1
	Median	3.0
	Min	1
	Max	6
PANSS Positive Subscale Score	N	208
	Mean	15.0
	SD	5.8
	Median	14.5
	Min	7
	Max	31
PANSS Negative Subscale Score	N	208
	Mean	19.4
	SD	6.8
	Median	19.0
	Min	7
	Max	42
PANSS Excited Component Score	N	208
	Mean	9.0
	SD	3.4
	Median	9.0
	Min	5
	Max	26

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 14.1.1.1-11＞

(2) 曝露状況

表 2.7.6.5.7-23　治験薬の曝露状況 - 第 1 期

		Brexpiprazole	
		New subjects (N =208)	
Days of Exposure[a]	N	208	
	Mean	26.5	
	SD	5.2	
	Max	30	
	Median	28.0	
	Min	1	
Exposure[a]		n	(%)
>= 1 Day		208	(100.0)
>= 1 Week		204	(98.1)
>= 2 Weeks		197	(94.7)
>= 3 Weeks		193	(92.8)
>= 4 Weeks		163	(78.4)
Subject Years of Drug Exposure[b]		15.1	

[a]：投与期間は，第 1 期の投与終了日 － 第 1 期の投与開始日 ＋1 より算出した。

[b]：（第 1 期の最終投与日 － 第 1 期の投与開始日 ＋1）/365.25 の合計とした。

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 14.1.1.3-1，Table 14.1.1.3-3，Table 14.1.1.3-9 より作成＞

(3) 有害事象

表 2.7.6.5.7-24　治験薬投与後に発現した有害事象 - 第 1 期

	Brexpiprazole	
Adverse Event	New subjects	
System Organ Class	(N =208)	
MedDRA Preferred Term	n	(%)
Total	97	(46.6)
心臓障害	3	(1.4)
不整脈	1	(0.5)
徐脈	1	(0.5)
洞性徐脈	1	(0.5)
耳および迷路障害	4	(1.9)
回転性めまい	3	(1.4)
耳鳴	1	(0.5)
内分泌障害	1	(0.5)
高プロラクチン血症	1	(0.5)
眼障害	4	(1.9)
結膜炎	2	(1.0)
眼球回転発作	1	(0.5)
網膜静脈閉塞	1	(0.5)
胃腸障害	19	(9.1)
悪心	7	(3.4)
便秘	4	(1.9)
嘔吐	3	(1.4)
腹部不快感	2	(1.0)
下痢	2	(1.0)
齲歯	1	(0.5)
消化不良	1	(0.5)
痔核	1	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(4.3)
倦怠感	4	(1.9)
口渇	3	(1.4)
胸痛	1	(0.5)
歩行障害	1	(0.5)
浮腫	1	(0.5)
末梢性浮腫	1	(0.5)
肝胆道系障害	2	(1.0)
肝機能異常	2	(1.0)
感染症および寄生虫症	27	(13.0)
鼻咽頭炎	19	(9.1)
胃腸炎	2	(1.0)
足部白癬	2	(1.0)
気管支炎	1	(0.5)
感染性皮膚炎	1	(0.5)
歯肉炎	1	(0.5)
インフルエンザ	1	(0.5)
爪囲炎	1	(0.5)

表 2.7.6.5.7-24　治験薬投与後に発現した有害事象 - 第 1 期（続き）

	Brexpiprazole	
Adverse Event	New subjects	
System Organ Class	(N =208)	
MedDRA Preferred Term	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	4	(1.9)
裂傷	2	(1.0)
挫傷	1	(0.5)
歯牙破折	1	(0.5)
臨床検査	11	(5.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(1.4)
体重増加	2	(1.0)
血圧上昇	1	(0.5)
血中プロラクチン増加	1	(0.5)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	(0.5)
血中尿酸増加	1	(0.5)
心電図ＱＴ延長	1	(0.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)
白血球数減少	1	(0.5)
白血球数増加	1	(0.5)
代謝および栄養障害	4	(1.9)
食欲減退	2	(1.0)
脱水	1	(0.5)
食欲亢進	1	(0.5)
筋骨格系および結合組織障害	3	(1.4)
関節痛	1	(0.5)
筋痙縮	1	(0.5)
顎痛	1	(0.5)
腱炎	1	(0.5)
神経系障害	22	(10.6)
アカシジア	5	(2.4)
頭痛	5	(2.4)
錐体外路障害	4	(1.9)
浮動性めまい	3	(1.4)
振戦	3	(1.4)
傾眠	2	(1.0)
片頭痛	1	(0.5)
パーキンソニズム	1	(0.5)
精神障害	21	(10.1)
統合失調症	11	(5.3)
不眠症	10	(4.8)
中期不眠症	1	(0.5)
落ち着きのなさ	1	(0.5)
腎および尿路障害	2	(1.0)
排尿困難	1	(0.5)
緊張性膀胱	1	(0.5)

表 2.7.6.5.7-24　治験薬投与後に発現した有害事象 - 第 1 期（続き）

	Brexpiprazole	
Adverse Event	New subjects	
System Organ Class	(N =208)	
MedDRA Preferred Term	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(2.4)
口腔咽頭痛	2	(1.0)
咳嗽	1	(0.5)
鼻出血	1	(0.5)
アレルギー性鼻炎	1	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	7	(3.4)
そう痒症	3	(1.4)
ざ瘡	1	(0.5)
水疱	1	(0.5)
皮膚乾燥	1	(0.5)
湿疹	1	(0.5)
血管障害	3	(1.4)
高血圧	2	(1.0)
低血圧	1	(0.5)

MedDRA/J Version 16.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 14.1.1.3-11＞

表 2.7.6.5.7-25　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象 - 第１期

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New subjects (N =208) n	(%)
Total	Total	97	(46.6)
	Mild	83	(39.9)
	Moderate	12	(5.8)
	Severe	2	(1.0)
心臓障害	Mild	3	(1.4)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
不整脈	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
徐脈	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
洞性徐脈	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
耳および迷路障害	Mild	4	(1.9)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
回転性めまい	Mild	3	(1.4)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
耳鳴	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
内分泌障害	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
高プロラクチン血症	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
眼障害	Mild	4	(1.9)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
結膜炎	Mild	2	(1.0)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
眼球回転発作	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
網膜静脈閉塞	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-25　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象 - 第１期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New subjects (N =208) n	(%)
胃腸障害	Mild	18	(8.7)
	Moderate	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)
悪心	Mild	6	(2.9)
	Moderate	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)
便秘	Mild	4	(1.9)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
嘔吐	Mild	2	(1.0)
	Moderate	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)
腹部不快感	Mild	2	(1.0)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
下痢	Mild	2	(1.0)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
齲歯	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
消化不良	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
痔核	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	Mild	9	(4.3)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
倦怠感	Mild	4	(1.9)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
口渇	Mild	3	(1.4)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
胸痛	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-25　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象 - 第１期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New subjects (N =208) n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態			
歩行障害	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
浮腫	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
末梢性浮腫	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
肝胆道系障害	Mild	2	(1.0)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
肝機能異常	Mild	2	(1.0)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	Mild	27	(13.0)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
鼻咽頭炎	Mild	19	(9.1)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
胃腸炎	Mild	2	(1.0)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
足部白癬	Mild	2	(1.0)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
気管支炎	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
感染性皮膚炎	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
歯肉炎	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
インフルエンザ	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-25　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象 - 第１期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New subjects (N =208) n	(%)
感染症および寄生虫症			
爪囲炎	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Mild	4	(1.9)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
裂傷	Mild	2	(1.0)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
挫傷	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
歯牙破折	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
臨床検査	Mild	11	(5.3)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Mild	3	(1.4)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
体重増加	Mild	2	(1.0)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
血圧上昇	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
血中プロラクチン増加	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
血中尿酸増加	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
心電図ＱＴ延長	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-25　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象 - 第１期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New subjects (N =208) n	(%)
臨床検査			
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
白血球数減少	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
白血球数増加	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
代謝および栄養障害	Mild	4	(1.9)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
食欲減退	Mild	2	(1.0)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
脱水	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
食欲亢進	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Mild	3	(1.4)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
関節痛	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
筋痙縮	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
顎痛	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
腱炎	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-25　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象 - 第１期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New subjects (N =208) n	(%)
神経系障害	Mild	21	(10.1)
	Moderate	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)
アカシジア	Mild	4	(1.9)
	Moderate	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)
頭痛	Mild	5	(2.4)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
錐体外路障害	Mild	4	(1.9)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
浮動性めまい	Mild	3	(1.4)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
振戦	Mild	3	(1.4)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
傾眠	Mild	2	(1.0)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
片頭痛	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
パーキンソニズム	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
精神障害	Mild	11	(5.3)
	Moderate	8	(3.8)
	Severe	2	(1.0)
統合失調症	Mild	3	(1.4)
	Moderate	6	(2.9)
	Severe	2	(1.0)
不眠症	Mild	9	(4.3)
	Moderate	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)
中期不眠症	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
落ち着きのなさ	Mild	0	(0.0)
	Moderate	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-25　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象 - 第１期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New subjects (N =208) n	(%)
腎および尿路障害	Mild	2	(1.0)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
排尿困難	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
緊張性膀胱	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Mild	4	(1.9)
	Moderate	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)
口腔咽頭痛	Mild	2	(1.0)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
咳嗽	Mild	0	(0.0)
	Moderate	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)
鼻出血	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
アレルギー性鼻炎	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	Mild	6	(2.9)
	Moderate	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)
そう痒症	Mild	2	(1.0)
	Moderate	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)
ざ瘡	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
水疱	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
皮膚乾燥	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-25　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象 - 第１期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New subjects (N =208) n	(%)
皮膚および皮下組織障害			
湿疹	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
血管障害	Mild	3	(1.4)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
高血圧	Mild	2	(1.0)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
低血圧	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)

MedDRA/J Version 16.0
＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 14.1.1.3-16＞

表 2.7.6.5.7-26　治験薬投与後に発現した有害事象 - 第 2 期

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole New Subjects (N =183)		Rollover Subjects (N =98)		All (N =281)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total	156	(85.2)	79	(80.6)	235	(83.6)
血液およびリンパ系障害	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
貧血	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
鉄欠乏性貧血	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
白血球増加症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
心臓障害	5	(2.7)	1	(1.0)	6	(2.1)
洞性徐脈	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
動悸	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
第一度房室ブロック	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
右脚ブロック	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
耳および迷路障害	3	(1.6)	1	(1.0)	4	(1.4)
回転性めまい	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
耳垢栓塞	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
外耳痛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
耳鳴	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
内分泌障害	7	(3.8)	2	(2.0)	9	(3.2)
高プロラクチン血症	5	(2.7)	1	(1.0)	6	(2.1)
甲状腺機能低下症	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
高コルチコイド症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼障害	9	(4.9)	4	(4.1)	13	(4.6)
結膜炎	3	(1.6)	1	(1.0)	4	(1.4)
アレルギー性結膜炎	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
眼乾燥	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
眼精疲労	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼瞼炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
白内障	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
緑内障	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
角膜炎	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
胃腸障害	54	(29.5)	25	(25.5)	79	(28.1)
便秘	9	(4.9)	4	(4.1)	13	(4.6)
下痢	10	(5.5)	3	(3.1)	13	(4.6)
齲歯	7	(3.8)	4	(4.1)	11	(3.9)
悪心	8	(4.4)	2	(2.0)	10	(3.6)
腹痛	5	(2.7)	3	(3.1)	8	(2.8)
嘔吐	5	(2.7)	2	(2.0)	7	(2.5)
腹部不快感	3	(1.6)	3	(3.1)	6	(2.1)
上腹部痛	3	(1.6)	1	(1.0)	4	(1.4)
流涎過多	2	(1.1)	2	(2.0)	4	(1.4)
口内炎	1	(0.5)	3	(3.1)	4	(1.4)
歯痛	4	(2.2)	0	(0.0)	4	(1.4)
消化不良	1	(0.5)	2	(2.0)	3	(1.1)
胃炎	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
痔核	1	(0.5)	2	(2.0)	3	(1.1)
胃食道逆流性疾患	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
腹部膨満	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
裂肛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.7.6.5.7-26　治験薬投与後に発現した有害事象 - 第２期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole New Subjects (N =183)		Rollover Subjects (N =98)		All (N =281)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害						
痔瘻	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
根尖肉芽腫	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
口唇のひび割れ	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
口唇炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
嚥下障害	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
腸炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
便失禁	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
びらん性胃炎	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
胃腸出血	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
歯肉痛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
歯肉腫脹	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
過敏性腸症候群	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
歯周病	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
肛門周囲炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(7.1)	6	(6.1)	19	(6.8)
発熱	4	(2.2)	3	(3.1)	7	(2.5)
疲労	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
歩行障害	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
末梢性浮腫	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
口渇	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
石灰沈着症	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
胸痛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
熱感	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
倦怠感	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝胆道系障害	7	(3.8)	4	(4.1)	11	(3.9)
肝機能異常	4	(2.2)	3	(3.1)	7	(2.5)
高ビリルビン血症	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
脂肪肝	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
免疫系障害	4	(2.2)	2	(2.0)	6	(2.1)
季節性アレルギー	4	(2.2)	1	(1.0)	5	(1.8)
節足動物刺傷アレルギー	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
感染症および寄生虫症	66	(36.1)	27	(27.6)	93	(33.1)
鼻咽頭炎	46	(25.1)	19	(19.4)	65	(23.1)
インフルエンザ	9	(4.9)	0	(0.0)	9	(3.2)
足部白癬	3	(1.6)	3	(3.1)	6	(2.1)
胃腸炎	4	(2.2)	1	(1.0)	5	(1.8)
気管支炎	4	(2.2)	0	(0.0)	4	(1.4)
麦粒腫	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
感染性小腸結腸炎	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
歯肉炎	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
外耳炎	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.7)
上気道感染	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
カンジダ症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
ウイルス性結膜炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
膀胱炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.7.6.5.7-26　治験薬投与後に発現した有害事象 - 第２期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole New Subjects (N =183)		Rollover Subjects (N =98)		All (N =281)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症						
ウイルス性腸炎	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
せつ	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
ウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
帯状疱疹	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
無菌性髄膜炎	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
爪真菌症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
口腔ヘルペス	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
爪囲炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
歯周炎	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
咽頭炎	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
化膿	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
副鼻腔炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚細菌感染	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
レンサ球菌感染	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
白癬感染	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
尿道炎	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
尿路感染	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
外陰部腟カンジダ症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
傷害、中毒および処置合併症	25	(13.7)	12	(12.2)	37	(13.2)
挫傷	7	(3.8)	3	(3.1)	10	(3.6)
擦過傷	2	(1.1)	3	(3.1)	5	(1.8)
熱傷	4	(2.2)	0	(0.0)	4	(1.4)
熱中症	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
節足動物刺傷	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
靭帯捻挫	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
節足動物咬傷	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
鎖骨骨折	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
外傷性難聴	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
耳擦過傷	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
眼挫傷	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
転倒	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
足骨折	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
頭部損傷	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
靭帯損傷	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
爪損傷	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
眼窩周囲挫傷	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
外傷後頚部症候群	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
橈骨骨折	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
歯牙破折	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
各種物質毒性	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
臨床検査	40	(21.9)	21	(21.4)	61	(21.7)
体重増加	9	(4.9)	10	(10.2)	19	(6.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9	(4.9)	4	(4.1)	13	(4.6)
血中プロラクチン増加	6	(3.3)	0	(0.0)	6	(2.1)
心電図ＱＴ延長	2	(1.1)	2	(2.0)	4	(1.4)
体重減少	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
白血球数増加	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)

表 2.7.6.5.7-26　治験薬投与後に発現した有害事象 - 第２期（続き）

Adverse Event System Organ Class	Brexpiprazole New Subjects (N =183)		 Rollover Subjects (N =98)		 All (N =281)	
MedDRA Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査						
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
血中尿酸増加	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
白血球数減少	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
血中コルチコトロピン減少	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
血中コルチコトロピン増加	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
血中カリウム増加	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
血圧上昇	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
血中プロラクチン減少	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
肝機能検査異常	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
リンパ球数減少	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
遊離サイロキシン減少	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
尿中ケトン体陽性	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
代謝および栄養障害	13	(7.1)	6	(6.1)	19	(6.8)
食欲減退	5	(2.7)	2	(2.0)	7	(2.5)
脱水	2	(1.1)	2	(2.0)	4	(1.4)
高尿酸血症	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
食欲亢進	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
糖尿病	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
脂質異常症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
高インスリン血症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
低ナトリウム血症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
２型糖尿病	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
筋骨格系および結合組織障害	32	(17.5)	10	(10.2)	42	(14.9)
背部痛	13	(7.1)	4	(4.1)	17	(6.0)
四肢痛	6	(3.3)	3	(3.1)	9	(3.2)
筋肉痛	2	(1.1)	4	(4.1)	6	(2.1)
関節痛	5	(2.7)	0	(0.0)	5	(1.8)
頚部痛	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
関節炎	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
筋膜炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
側腹部痛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
椎間板突出	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
筋固縮	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
筋痙縮	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
筋骨格痛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
重感	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
子宮平滑筋腫	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)

表 2.7.6.5.7-26　治験薬投与後に発現した有害事象 - 第２期（続き）

Adverse Event System Organ Class / MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole New Subjects (N=183) n	(%)	Rollover Subjects (N=98) n	(%)	All (N=281) n	(%)
神経系障害	64	(35.0)	27	(27.6)	91	(32.4)
アカシジア	16	(8.7)	8	(8.2)	24	(8.5)
頭痛	19	(10.4)	3	(3.1)	22	(7.8)
傾眠	13	(7.1)	3	(3.1)	16	(5.7)
振戦	4	(2.2)	8	(8.2)	12	(4.3)
浮動性めまい	4	(2.2)	4	(4.1)	8	(2.8)
錐体外路障害	8	(4.4)	0	(0.0)	8	(2.8)
ジスキネジー	2	(1.1)	2	(2.0)	4	(1.4)
パーキンソニズム	3	(1.6)	1	(1.0)	4	(1.4)
鎮静	0	(0.0)	3	(3.1)	3	(1.1)
運動緩慢	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
感覚鈍麻	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
体位性めまい	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
構語障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
構音障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
ジストニー	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
頭部不快感	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
頭部動揺	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
過眠症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
パーキンソン歩行	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
精神障害	60	(32.8)	35	(35.7)	95	(33.8)
統合失調症	37	(20.2)	26	(26.5)	63	(22.4)
不眠症	15	(8.2)	2	(2.0)	17	(6.0)
自殺念慮	4	(2.2)	3	(3.1)	7	(2.5)
不安	5	(2.7)	0	(0.0)	5	(1.8)
自傷行動	1	(0.5)	2	(2.0)	3	(1.1)
早朝覚醒型不眠症	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
幻聴	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.7)
故意の自傷行為	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
無為	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
強迫行為	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
衝動行為	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
リビドー減退	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
睡眠障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
腎および尿路障害	5	(2.7)	0	(0.0)	5	(1.8)
緊張性膀胱	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
排尿困難	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
遺尿	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
尿閉	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
生殖系および乳房障害	9	(4.9)	4	(4.1)	13	(4.6)
月経困難症	1	(0.5)	2	(2.0)	3	(1.1)
不規則月経	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
不正子宮出血	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
性器発疹	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
血精液症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
月経障害	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
陰部そう痒症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.7.6.5.7-26　治験薬投与後に発現した有害事象 - 第２期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole New Subjects (N =183)		Rollover Subjects (N =98)		All (N =281)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害						
子宮脱	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
外陰腟痛	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	(7.7)	6	(6.1)	20	(7.1)
口腔咽頭痛	3	(1.6)	2	(2.0)	5	(1.8)
上気道の炎症	3	(1.6)	2	(2.0)	5	(1.8)
喘息	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
鼻出血	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
アレルギー性気管支炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
誤嚥	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
息詰まり感	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
呼吸困難	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
扁桃肥大	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚および皮下組織障害	26	(14.2)	20	(20.4)	46	(16.4)
湿疹	5	(2.7)	6	(6.1)	11	(3.9)
発疹	2	(1.1)	3	(3.1)	5	(1.8)
脂漏性皮膚炎	2	(1.1)	3	(3.1)	5	(1.8)
ざ瘡	2	(1.1)	2	(2.0)	4	(1.4)
皮膚乾燥	3	(1.6)	1	(1.0)	4	(1.4)
接触性皮膚炎	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
過角化	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
皮膚亀裂	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
紅斑	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
そう痒症	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
皮膚びらん	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.7)
蕁麻疹	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
皮脂欠乏症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
水疱	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
皮膚嚢腫	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
アトピー性皮膚炎	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
おむつ皮膚炎	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
異汗性湿疹	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
皮下出血	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
逆むけ	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
皮膚刺激	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
外科および内科処置	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
歯肉手術	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
血管障害	6	(3.3)	3	(3.1)	9	(3.2)
高血圧	5	(2.7)	1	(1.0)	6	(2.1)
起立性低血圧	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
出血	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)

MedDRA/J Version 16.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 14.1.1.3-12＞

表 2.7.6.5.7-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象 - 第２期

Adverse Event / System Organ Class / MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N=183) n	(%)	Rollover Subjects (N=98) n	(%)	All (N=281) n	(%)
Total	Total	156	(85.2)	79	(80.6)	235	(83.6)
	Mild	114	(62.3)	48	(49.0)	162	(57.7)
	Moderate	34	(18.6)	24	(24.5)	58	(20.6)
	Severe	8	(4.4)	7	(7.1)	15	(5.3)
血液およびリンパ系障害	Mild	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
貧血	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鉄欠乏性貧血	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球増加症	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	Mild	5	(2.7)	1	(1.0)	6	(2.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
洞性徐脈	Mild	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
動悸	Mild	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
第一度房室ブロック	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
右脚ブロック	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	Mild	3	(1.6)	1	(1.0)	4	(1.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
回転性めまい	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳垢栓塞	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
外耳痛	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳鳴	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
内分泌障害	Mild	7	(3.8)	2	(2.0)	9	(3.2)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高プロラクチン血症	Mild	5	(2.7)	1	(1.0)	6	(2.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象 - 第２期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N =183) n	(%)	Rollover Subjects (N =98) n	(%)	All (N =281) n	(%)
内分泌障害							
甲状腺機能低下症	Mild	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高コルチコイド症	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	Mild	9	(4.9)	4	(4.1)	13	(4.6)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
結膜炎	Mild	3	(1.6)	1	(1.0)	4	(1.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アレルギー性結膜炎	Mild	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼乾燥	Mild	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼精疲労	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼瞼炎	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白内障	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
緑内障	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
角膜炎	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	Mild	51	(27.9)	24	(24.5)	75	(26.7)
	Moderate	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
	Severe	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
便秘	Mild	9	(4.9)	4	(4.1)	13	(4.6)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	Mild	10	(5.5)	3	(3.1)	13	(4.6)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
齲歯	Mild	5	(2.7)	4	(4.1)	9	(3.2)
	Moderate	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	Mild	8	(4.4)	2	(2.0)	10	(3.6)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	Mild	5	(2.7)	3	(3.1)	8	(2.8)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象 - 第２期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N =183) n	(%)	 Rollover Subjects (N =98) n	(%)	 All (N =281) n	(%)
胃腸障害							
嘔吐	Mild	5	(2.7)	2	(2.0)	7	(2.5)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹部不快感	Mild	3	(1.6)	3	(3.1)	6	(2.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上腹部痛	Mild	3	(1.6)	1	(1.0)	4	(1.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
流涎過多	Mild	2	(1.1)	2	(2.0)	4	(1.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口内炎	Mild	1	(0.5)	3	(3.1)	4	(1.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯痛	Mild	4	(2.2)	0	(0.0)	4	(1.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
消化不良	Mild	1	(0.5)	2	(2.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃炎	Mild	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
痔核	Mild	1	(0.5)	2	(2.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹部膨満	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
裂肛	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
痔瘻	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
根尖肉芽腫	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口唇のひび割れ	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口唇炎	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嚥下障害	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象 - 第２期（続き）

Adverse Event / System Organ Class / MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N=183) n	(%)	Rollover Subjects (N=98) n	(%)	All (N=281) n	(%)
胃腸障害							
腸炎	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便失禁	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
びらん性胃炎	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸出血	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
歯肉痛	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯肉腫脹	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
過敏性腸症候群	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯周病	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Moderate	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肛門周囲炎	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	Mild	13	(7.1)	4	(4.1)	17	(6.0)
	Moderate	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.7)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発熱	Mild	4	(2.2)	3	(3.1)	7	(2.5)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
疲労	Mild	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歩行障害	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	Mild	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口渇	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
石灰沈着症	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸痛	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象 - 第２期（続き）

Adverse Event / System Organ Class / MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N=183) n	(%)	Rollover Subjects (N=98) n	(%)	All (N=281) n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態							
熱感	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
倦怠感	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝胆道系障害	Mild	7	(3.8)	3	(3.1)	10	(3.6)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能異常	Mild	4	(2.2)	2	(2.0)	6	(2.1)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高ビリルビン血症	Mild	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脂肪肝	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝障害	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫系障害	Mild	4	(2.2)	2	(2.0)	6	(2.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
季節性アレルギー	Mild	4	(2.2)	1	(1.0)	5	(1.8)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
節足動物刺傷アレルギー	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	Mild	60	(32.8)	25	(25.5)	85	(30.2)
	Moderate	6	(3.3)	2	(2.0)	8	(2.8)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	Mild	44	(24.0)	19	(19.4)	63	(22.4)
	Moderate	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
インフルエンザ	Mild	5	(2.7)	0	(0.0)	5	(1.8)
	Moderate	4	(2.2)	0	(0.0)	4	(1.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
足部白癬	Mild	3	(1.6)	3	(3.1)	6	(2.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸炎	Mild	4	(2.2)	1	(1.0)	5	(1.8)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支炎	Mild	4	(2.2)	0	(0.0)	4	(1.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
麦粒腫	Mild	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象 - 第２期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N =183) n	(%)	 Rollover Subjects (N =98) n	(%)	 All (N =281) n	(%)
感染症および寄生虫症							
感染性小腸結腸炎	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯肉炎	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
外耳炎	Mild	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道感染	Mild	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
カンジダ症	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス性結膜炎	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
膀胱炎	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス性腸炎	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
せつ	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス性胃腸炎	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
帯状疱疹	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
無菌性髄膜炎	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪真菌症	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪囲炎	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯周炎	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭炎	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象 - 第２期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N =183) n	(%)	Rollover Subjects (N =98) n	(%)	All (N =281) n	(%)
感染症および寄生虫症							
化膿	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副鼻腔炎	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚細菌感染	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
レンサ球菌感染	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白癬感染	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿道炎	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿路感染	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
外陰部腟カンジダ症	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Mild	23	(12.6)	9	(9.2)	32	(11.4)
	Moderate	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
	Severe	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.7)
挫傷	Mild	7	(3.8)	3	(3.1)	10	(3.6)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
擦過傷	Mild	2	(1.1)	3	(3.1)	5	(1.8)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
熱傷	Mild	4	(2.2)	0	(0.0)	4	(1.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
熱中症	Mild	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
	Moderate	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
節足動物刺傷	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
靭帯捻挫	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
節足動物咬傷	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鎖骨骨折	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象 - 第２期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N =183) n	(%)	Rollover Subjects (N =98) n	(%)	All (N =281) n	(%)
傷害、中毒および処置合併症							
外傷性難聴	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳擦過傷	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼挫傷	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
転倒	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
足骨折	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
頭部損傷	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
靭帯損傷	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪損傷	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼窩周囲挫傷	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
外傷後頚部症候群	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
橈骨骨折	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Moderate	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯牙破折	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
各種物質毒性	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
臨床検査	Mild	39	(21.3)	20	(20.4)	59	(21.0)
	Moderate	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重増加	Mild	9	(4.9)	10	(10.2)	19	(6.8)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Mild	8	(4.4)	4	(4.1)	12	(4.3)
	Moderate	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中プロラクチン増加	Mild	6	(3.3)	0	(0.0)	6	(2.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象 - 第２期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N =183) n	(%)	Rollover Subjects (N =98) n	(%)	All (N =281) n	(%)
臨床検査							
心電図ＱＴ延長	Mild	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重減少	Mild	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数増加	Mild	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中尿酸増加	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数減少	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中コルチコトロピン減少	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中コルチコトロピン増加	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中カリウム増加	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血圧上昇	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中プロラクチン減少	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中トリグリセリド増加	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能検査異常	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象 - 第２期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N =183) n	(%)	Rollover Subjects (N =98) n	(%)	All (N =281) n	(%)
臨床検査							
リンパ球数減少	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
遊離サイロキシン減少	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中ケトン体陽性	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	Mild	13	(7.1)	5	(5.1)	18	(6.4)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	Mild	5	(2.7)	2	(2.0)	7	(2.5)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脱水	Mild	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高尿酸血症	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲亢進	Mild	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
糖尿病	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脂質異常症	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高インスリン血症	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高トリグリセリド血症	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低ナトリウム血症	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
２型糖尿病	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Mild	32	(17.5)	10	(10.2)	42	(14.9)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
背部痛	Mild	13	(7.1)	4	(4.1)	17	(6.0)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
四肢痛	Mild	6	(3.3)	3	(3.1)	9	(3.2)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象 - 第２期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N =183) n	(%)	Rollover Subjects (N =98) n	(%)	All (N =281) n	(%)
筋骨格系および結合組織障害							
筋肉痛	Mild	2	(1.1)	4	(4.1)	6	(2.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節痛	Mild	5	(2.7)	0	(0.0)	5	(1.8)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頚部痛	Mild	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節炎	Mild	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋膜炎	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
側腹部痛	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
椎間板突出	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋固縮	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋痙縮	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格痛	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重感	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
子宮平滑筋腫	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	Mild	57	(31.1)	24	(24.5)	81	(28.8)
	Moderate	6	(3.3)	3	(3.1)	9	(3.2)
	Severe	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
アカシジア	Mild	13	(7.1)	7	(7.1)	20	(7.1)
	Moderate	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
	Severe	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
頭痛	Mild	19	(10.4)	3	(3.1)	22	(7.8)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
傾眠	Mild	11	(6.0)	3	(3.1)	14	(5.0)
	Moderate	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象 - 第２期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N =183) n	(%)	Rollover Subjects (N =98) n	(%)	All (N =281) n	(%)
神経系障害							
振戦	Mild	4	(2.2)	7	(7.1)	11	(3.9)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	Mild	4	(2.2)	4	(4.1)	8	(2.8)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
錐体外路障害	Mild	6	(3.3)	0	(0.0)	6	(2.1)
	Moderate	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ジスキネジー	Mild	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
パーキンソニズム	Mild	3	(1.6)	1	(1.0)	4	(1.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鎮静	Mild	0	(0.0)	3	(3.1)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
運動緩慢	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感覚鈍麻	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
体位性めまい	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
構語障害	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Moderate	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
構音障害	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ジストニー	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭部不快感	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭部動揺	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
過眠症	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
パーキンソン歩行	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象 - 第２期（続き）

Adverse Event / System Organ Class / MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N=183) n	(%)	Rollover Subjects (N=98) n	(%)	All (N=281) n	(%)
精神障害	Mild	33	(18.0)	13	(13.3)	46	(16.4)
	Moderate	20	(10.9)	18	(18.4)	38	(13.5)
	Severe	7	(3.8)	4	(4.1)	11	(3.9)
統合失調症	Mild	12	(6.6)	5	(5.1)	17	(6.0)
	Moderate	18	(9.8)	17	(17.3)	35	(12.5)
	Severe	7	(3.8)	4	(4.1)	11	(3.9)
不眠症	Mild	15	(8.2)	2	(2.0)	17	(6.0)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺念慮	Mild	4	(2.2)	3	(3.1)	7	(2.5)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不安	Mild	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
	Moderate	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自傷行動	Mild	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
早朝覚醒型不眠症	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
幻聴	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
故意の自傷行為	Mild	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
無為	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
強迫行為	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
衝動行為	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
リビドー減退	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
睡眠障害	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害	Mild	5	(2.7)	0	(0.0)	5	(1.8)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
緊張性膀胱	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
排尿困難	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象 - 第２期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N =183) n	(%)	Rollover Subjects (N =98) n	(%)	All (N =281) n	(%)
腎および尿路障害							
遺尿	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿閉	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	Mild	8	(4.4)	4	(4.1)	12	(4.3)
	Moderate	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
月経困難症	Mild	1	(0.5)	2	(2.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不規則月経	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不正子宮出血	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
性器発疹	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血精液症	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
月経障害	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
陰部そう痒症	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
子宮脱	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Moderate	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
外陰腟痛	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Mild	14	(7.7)	6	(6.1)	20	(7.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	Mild	3	(1.6)	2	(2.0)	5	(1.8)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道の炎症	Mild	3	(1.6)	2	(2.0)	5	(1.8)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
喘息	Mild	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻出血	Mild	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象 - 第２期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N =183) n	(%)	 Rollover Subjects (N =98) n	(%)	 All (N =281) n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
アレルギー性気管支炎	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
誤嚥	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
息詰まり感	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸困難	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アレルギー性鼻炎	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
扁桃肥大	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	Mild	26	(14.2)	20	(20.4)	46	(16.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
湿疹	Mild	5	(2.7)	6	(6.1)	11	(3.9)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	Mild	2	(1.1)	3	(3.1)	5	(1.8)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脂漏性皮膚炎	Mild	2	(1.1)	3	(3.1)	5	(1.8)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ざ瘡	Mild	2	(1.1)	2	(2.0)	4	(1.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚乾燥	Mild	3	(1.6)	1	(1.0)	4	(1.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
接触性皮膚炎	Mild	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
過角化	Mild	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚亀裂	Mild	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
紅斑	Mild	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-27　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象 - 第２期（続き）

Adverse Event / System Organ Class / MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N=183) n	(%)	Rollover Subjects (N=98) n	(%)	All (N=281) n	(%)
皮膚および皮下組織障害							
皮膚びらん	Mild	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮脂欠乏症	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
水疱	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚嚢腫	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アトピー性皮膚炎	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
おむつ皮膚炎	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
異汗性湿疹	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮脂欠乏性湿疹	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮下出血	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
逆むけ	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚刺激	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
外科および内科処置	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯肉手術	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	Mild	6	(3.3)	3	(3.1)	9	(3.2)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血圧	Mild	5	(2.7)	1	(1.0)	6	(2.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
起立性低血圧	Mild	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
出血	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 16.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 14.1.1.3-17＞

(4) 副作用

表 2.7.6.5.7-28　治験薬投与後に発現した副作用 - 第 1 期

	Brexpiprazole	
Adverse Event	New subjects	
System Organ Class	(N =208)	
MedDRA Preferred Term	n	(%)
Total	44	(21.2)
心臓障害	2	(1.0)
不整脈	1	(0.5)
徐脈	1	(0.5)
耳および迷路障害	2	(1.0)
耳鳴	1	(0.5)
回転性めまい	1	(0.5)
内分泌障害	1	(0.5)
高プロラクチン血症	1	(0.5)
眼障害	1	(0.5)
眼球回転発作	1	(0.5)
胃腸障害	9	(4.3)
悪心	5	(2.4)
嘔吐	2	(1.0)
腹部不快感	1	(0.5)
便秘	1	(0.5)
下痢	1	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(3.4)
倦怠感	3	(1.4)
口渇	3	(1.4)
歩行障害	1	(0.5)
肝胆道系障害	1	(0.5)
肝機能異常	1	(0.5)
感染症および寄生虫症	1	(0.5)
感染性皮膚炎	1	(0.5)
臨床検査	7	(3.4)
体重増加	2	(1.0)
血圧上昇	1	(0.5)
血中プロラクチン増加	1	(0.5)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	(0.5)
心電図ＱＴ延長	1	(0.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)
白血球数減少	1	(0.5)

表 2.7.6.5.7-28　治験薬投与後に発現した副作用 - 第 1 期（続き）

	Brexpiprazole	
Adverse Event	New subjects	
System Organ Class	(N =208)	
MedDRA Preferred Term	n	(%)
代謝および栄養障害	2	(1.0)
食欲減退	2	(1.0)
神経系障害	16	(7.7)
錐体外路障害	4	(1.9)
アカシジア	3	(1.4)
振戦	3	(1.4)
浮動性めまい	2	(1.0)
頭痛	2	(1.0)
傾眠	2	(1.0)
パーキンソニズム	1	(0.5)
精神障害	7	(3.4)
不眠症	4	(1.9)
統合失調症	2	(1.0)
中期不眠症	1	(0.5)
落ち着きのなさ	1	(0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(1.0)
咳嗽	1	(0.5)
鼻出血	1	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	2	(1.0)
ざ瘡	1	(0.5)
そう痒症	1	(0.5)
血管障害	1	(0.5)
高血圧	1	(0.5)

MedDRA/J Version 16.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 14.1.1.3-18＞

表 2.7.6.5.7-29　治験薬投与後に発現した重症度別副作用 - 第 1 期

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N =208) n	(%)
Total	Total	44	(21.2)
	Mild	37	(17.8)
	Moderate	6	(2.9)
	Severe	1	(0.5)
心臓障害	Mild	2	(1.0)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
不整脈	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
徐脈	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
耳および迷路障害	Mild	2	(1.0)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
耳鳴	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
回転性めまい	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
内分泌障害	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
高プロラクチン血症	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
眼障害	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
眼球回転発作	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
胃腸障害	Mild	8	(3.8)
	Moderate	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)
悪心	Mild	4	(1.9)
	Moderate	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)
嘔吐	Mild	1	(0.5)
	Moderate	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-29　治験薬投与後に発現した重症度別副作用 - 第 1 期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N =208) n	(%)
胃腸障害			
腹部不快感	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
便秘	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
下痢	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	Mild	7	(3.4)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
倦怠感	Mild	3	(1.4)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
口渇	Mild	3	(1.4)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
歩行障害	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
肝胆道系障害	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
肝機能異常	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
感染性皮膚炎	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
臨床検査	Mild	7	(3.4)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
体重増加	Mild	2	(1.0)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
血圧上昇	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-29　治験薬投与後に発現した重症度別副作用 - 第１期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N =208) n	(%)
臨床検査			
血中プロラクチン増加	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
心電図ＱＴ延長	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
白血球数減少	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
代謝および栄養障害	Mild	2	(1.0)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
食欲減退	Mild	2	(1.0)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
神経系障害	Mild	15	(7.2)
	Moderate	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)
錐体外路障害	Mild	4	(1.9)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
アカシジア	Mild	2	(1.0)
	Moderate	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)
振戦	Mild	3	(1.4)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
浮動性めまい	Mild	2	(1.0)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
頭痛	Mild	2	(1.0)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
傾眠	Mild	2	(1.0)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
パーキンソニズム	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-29　治験薬投与後に発現した重症度別副作用 - 第１期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N =208) n	(%)
精神障害	Mild	4	(1.9)
	Moderate	2	(1.0)
	Severe	1	(0.5)
不眠症	Mild	3	(1.4)
	Moderate	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)
統合失調症	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	1	(0.5)
中期不眠症	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
落ち着きのなさ	Mild	0	(0.0)
	Moderate	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Mild	1	(0.5)
	Moderate	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)
咳嗽	Mild	0	(0.0)
	Moderate	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)
鼻出血	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	Mild	1	(0.5)
	Moderate	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)
ざ瘡	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
そう痒症	Mild	0	(0.0)
	Moderate	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)
血管障害	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)
高血圧	Mild	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)

MedDRA/J Version 16.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 14.1.1.3-20＞

表 2.7.6.5.7-30　治験薬投与後に発現した副作用 - 第 2 期

	Brexpiprazole					
Adverse Event	New Subjects		Rollover Subjects		All	
System Organ Class	(N =183)		(N =98)		(N =281)	
MedDRA Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total	95	(51.9)	38	(38.8)	133	(47.3)
血液およびリンパ系障害	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
貧血	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
鉄欠乏性貧血	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
心臓障害	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
右脚ブロック	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
動悸	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
洞性徐脈	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
耳および迷路障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
回転性めまい	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
内分泌障害	7	(3.8)	2	(2.0)	9	(3.2)
高プロラクチン血症	5	(2.7)	1	(1.0)	6	(2.1)
甲状腺機能低下症	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
高コルチコイド症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼障害	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
眼乾燥	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
胃腸障害	12	(6.6)	2	(2.0)	14	(5.0)
便秘	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
流涎過多	1	(0.5)	2	(2.0)	3	(1.1)
胃炎	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
悪心	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
腹痛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
裂肛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
下痢	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃食道逆流性疾患	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
歯肉腫脹	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(2.7)	1	(1.0)	6	(2.1)
疲労	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
歩行障害	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
倦怠感	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
口渇	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝胆道系障害	5	(2.7)	3	(3.1)	8	(2.8)
肝機能異常	2	(1.1)	2	(2.0)	4	(1.4)
高ビリルビン血症	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
脂肪肝	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
感染症および寄生虫症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
外陰部腟カンジダ症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.7.6.5.7-30　治験薬投与後に発現した副作用 - 第２期（続き）

	Brexpiprazole					
Adverse Event	New Subjects		Rollover Subjects		All	
System Organ Class	(N =183)		(N =98)		(N =281)	
MedDRA Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	24	(13.1)	8	(8.2)	32	(11.4)
体重増加	8	(4.4)	6	(6.1)	14	(5.0)
血中プロラクチン増加	5	(2.7)	0	(0.0)	5	(1.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
白血球数減少	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
血中コルチコトロピン減少	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
血中コルチコトロピン増加	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
血中プロラクチン減少	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
血中尿酸増加	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
心電図ＱＴ延長	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
肝機能検査異常	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
体重減少	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
代謝および栄養障害	8	(4.4)	4	(4.1)	12	(4.3)
食欲減退	2	(1.1)	2	(2.0)	4	(1.4)
食欲亢進	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
糖尿病	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
脂質異常症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
高インスリン血症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
高尿酸血症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
低ナトリウム血症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
２型糖尿病	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
筋骨格系および結合組織障害	3	(1.6)	1	(1.0)	4	(1.4)
筋肉痛	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
筋固縮	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
重感	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
神経系障害	45	(24.6)	20	(20.4)	65	(23.1)
アカシジア	15	(8.2)	7	(7.1)	22	(7.8)
振戦	4	(2.2)	8	(8.2)	12	(4.3)
傾眠	8	(4.4)	3	(3.1)	11	(3.9)
錐体外路障害	7	(3.8)	0	(0.0)	7	(2.5)
頭痛	5	(2.7)	0	(0.0)	5	(1.8)
ジスキネジー	2	(1.1)	2	(2.0)	4	(1.4)

表 2.7.6.5.7-30　治験薬投与後に発現した副作用 - 第２期（続き）

	Brexpiprazole					
Adverse Event	New Subjects		Rollover Subjects		All	
System Organ Class	(N =183)		(N =98)		(N =281)	
MedDRA Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害						
浮動性めまい	1	(0.5)	2	(2.0)	3	(1.1)
パーキンソニズム	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
運動緩慢	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
体位性めまい	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
ジストニー	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
頭部不快感	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
頭部動揺	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
過眠症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
パーキンソン歩行	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
鎮静	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
精神障害	19	(10.4)	6	(6.1)	25	(8.9)
統合失調症	12	(6.6)	3	(3.1)	15	(5.3)
不眠症	6	(3.3)	1	(1.0)	7	(2.5)
早朝覚醒型不眠症	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
無為	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
不安	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
幻聴	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
衝動行為	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
睡眠障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
自殺念慮	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
生殖系および乳房障害	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
月経困難症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
不規則月経	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
陰部そう痒症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
息詰まり感	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
鼻出血	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.5)	2	(2.0)	3	(1.1)
発疹	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.7)
ざ瘡	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
逆むけ	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
血管障害	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
高血圧	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
起立性低血圧	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

MedDRA/J Version 16.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 14.1.1.3-19＞

表 2.7.6.5.7-31　治験薬投与後に発現した重症度別副作用 - 第２期

Adverse Event / System Organ Class / MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N=183) n	(%)	Rollover Subjects (N=98) n	(%)	All (N=281) n	(%)
Total	Total	95	(51.9)	38	(38.8)	133	(47.3)
	Mild	80	(43.7)	31	(31.6)	111	(39.5)
	Moderate	10	(5.5)	5	(5.1)	15	(5.3)
	Severe	5	(2.7)	2	(2.0)	7	(2.5)
血液およびリンパ系障害	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
貧血	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鉄欠乏性貧血	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	Mild	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
右脚ブロック	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
動悸	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
洞性徐脈	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
回転性めまい	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
内分泌障害	Mild	7	(3.8)	2	(2.0)	9	(3.2)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高プロラクチン血症	Mild	5	(2.7)	1	(1.0)	6	(2.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	Mild	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高コルチコイド症	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-31　治験薬投与後に発現した重症度別副作用 - 第２期（続き）

Adverse Event / System Organ Class / MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N=183) n	(%)	Rollover Subjects (N=98) n	(%)	All (N=281) n	(%)
眼障害	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼乾燥	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	Mild	12	(6.6)	2	(2.0)	14	(5.0)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便秘	Mild	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
流涎過多	Mild	1	(0.5)	2	(2.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃炎	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
裂肛	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯肉腫脹	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	Mild	5	(2.7)	0	(0.0)	5	(1.8)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
疲労	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歩行障害	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-31　治験薬投与後に発現した重症度別副作用 - 第２期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N =183) n	(%)	 Rollover Subjects (N =98) n	(%)	 All (N =281) n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態							
倦怠感	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口渇	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝胆道系障害	Mild	5	(2.7)	2	(2.0)	7	(2.5)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能異常	Mild	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高ビリルビン血症	Mild	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脂肪肝	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝障害	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
外陰部腟カンジダ症	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	Mild	24	(13.1)	8	(8.2)	32	(11.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重増加	Mild	8	(4.4)	6	(6.1)	14	(5.0)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中プロラクチン増加	Mild	5	(2.7)	0	(0.0)	5	(1.8)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-31　治験薬投与後に発現した重症度別副作用 - 第２期（続き）

Adverse Event System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N =183) n	(%)	 Rollover Subjects (N =98) n	(%)	 All (N =281) n	(%)
臨床検査							
白血球数減少	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中コルチコトロピン減少	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中コルチコトロピン増加	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中プロラクチン減少	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中トリグリセリド増加	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中尿酸増加	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心電図ＱＴ延長	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能検査異常	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重減少	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	Mild	8	(4.4)	4	(4.1)	12	(4.3)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	Mild	2	(1.1)	2	(2.0)	4	(1.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲亢進	Mild	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-31　治験薬投与後に発現した重症度別副作用 - 第２期（続き）

Adverse Event / System Organ Class / MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N=183) n	(%)	Rollover Subjects (N=98) n	(%)	All (N=281) n	(%)
代謝および栄養障害							
糖尿病	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脂質異常症	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高インスリン血症	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高トリグリセリド血症	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高尿酸血症	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低ナトリウム血症	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
２型糖尿病	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Mild	3	(1.6)	1	(1.0)	4	(1.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋肉痛	Mild	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋固縮	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重感	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	Mild	39	(21.3)	17	(17.3)	56	(19.9)
	Moderate	5	(2.7)	3	(3.1)	8	(2.8)
	Severe	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
アカシジア	Mild	12	(6.6)	6	(6.1)	18	(6.4)
	Moderate	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
	Severe	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
振戦	Mild	4	(2.2)	7	(7.1)	11	(3.9)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-31　治験薬投与後に発現した重症度別副作用 - 第２期（続き）

Adverse Event / System Organ Class / MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N=183) n	(%)	Rollover Subjects (N=98) n	(%)	All (N=281) n	(%)
神経系障害							
傾眠	Mild	7	(3.8)	3	(3.1)	10	(3.6)
	Moderate	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
錐体外路障害	Mild	5	(2.7)	0	(0.0)	5	(1.8)
	Moderate	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	Mild	5	(2.7)	0	(0.0)	5	(1.8)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ジスキネジー	Mild	2	(1.1)	1	(1.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	Mild	1	(0.5)	2	(2.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
パーキンソニズム	Mild	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
運動緩慢	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
体位性めまい	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ジストニー	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭部不快感	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭部動揺	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
過眠症	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
パーキンソン歩行	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鎮静	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-31　治験薬投与後に発現した重症度別副作用 - 第２期（続き）

Adverse Event / System Organ Class / MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N=183) n	(%)	Rollover Subjects (N=98) n	(%)	All (N=281) n	(%)
精神障害	Mild	8	(4.4)	2	(2.0)	10	(3.6)
	Moderate	7	(3.8)	2	(2.0)	9	(3.2)
	Severe	4	(2.2)	2	(2.0)	6	(2.1)
統合失調症	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	6	(3.3)	1	(1.0)	7	(2.5)
	Severe	4	(2.2)	2	(2.0)	6	(2.1)
不眠症	Mild	6	(3.3)	1	(1.0)	7	(2.5)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
早朝覚醒型不眠症	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
無為	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不安	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Moderate	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
幻聴	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
衝動行為	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
睡眠障害	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺念慮	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	Mild	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
月経困難症	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不規則月経	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
陰部そう痒症	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.5.7-31　治験薬投与後に発現した重症度別副作用 - 第２期（続き）

Adverse Event / System Organ Class / MedDRA Preferred Term	Severity	Brexpiprazole New Subjects (N=183) n	(%)	Rollover Subjects (N=98) n	(%)	All (N=281) n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Mild	1	(0.5)	1	(1.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
息詰まり感	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻出血	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	Mild	1	(0.5)	2	(2.0)	3	(1.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	Mild	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ざ瘡	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
逆むけ	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	Mild	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血圧	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
起立性低血圧	Mild	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 16.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 14.1.1.3-21＞

(5) その他の重篤な有害事象

表 2.7.6.5.7-32　治験薬投与後に発現したその他の重篤な有害事象 - 第 1 期

	Brexpiprazole	
Adverse Event	New subjects	
System Organ Class	(N =208)	
MedDRA Preferred Term	n	(%)
Total	7	(3.4)
胃腸障害	1	(0.5)
悪心	1	(0.5)
嘔吐	1	(0.5)
感染症および寄生虫症	1	(0.5)
胃腸炎	1	(0.5)
精神障害	5	(2.4)
統合失調症	5	(2.4)

MedDRA/J Version 16.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 14.1.1.3-24＞

(6) 投与中止に至った有害事象

表 2.7.6.5.7-33　投与中止に至った有害事象 - 第 1 期

	Brexpiprazole	
Adverse Event	New subjects	
System Organ Class	(N =208)	
MedDRA Preferred Term	n	(%)
Total	6	(2.9)
眼障害	1	(0.5)
眼球回転発作	1	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の	1	(0.5)
口渇	1	(0.5)
精神障害	4	(1.9)
統合失調症	4	(1.9)

MedDRA/J Version 16.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 14.1.1.3-28＞

(7) 減量に至った有害事象

表 2.7.6.5.7-34　減量に至った有害事象 - 第 1 期

	Brexpiprazole	
Adverse Event	New subjects	
System Organ Class	(N =208)	
MedDRA Preferred Term	n	(%)
Total	11	(5.3)
耳および迷路障害	1	(0.5)
耳鳴	1	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(1.0)
倦怠感	2	(1.0)
肝胆道系障害	1	(0.5)
肝機能異常	1	(0.5)
感染症および寄生虫症	1	(0.5)
胃腸炎	1	(0.5)
臨床検査	1	(0.5)
体重増加	1	(0.5)
神経系障害	4	(1.9)
錐体外路障害	2	(1.0)
アカシジア	1	(0.5)
頭痛	1	(0.5)
精神障害	2	(1.0)
不眠症	1	(0.5)
中期不眠症	1	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.5)
そう痒症	1	(0.5)

MedDRA/J Version 16.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 14.1.1.3-32＞

(8) 錐体外路系有害事象

表 2.7.6.5.7-35　治験薬投与後に発現した錐体外路系有害事象 - 第 1 期

		Brexpiprazole	
		New Subjects	
	Adverse Event	(N =208)	
EPS Class	MedDRA Preferred Term	n	(%)
Subjects with Any Adverse Events		13	(6.3)
Subjects with Any Adverse Events Resulting in Discontinuations		0	(0.0)
Akathisia Events	Total EPS Class	5	(2.4)
	アカシジア	5	(2.4)
Dystonic Events	Total EPS Class	1	(0.5)
	筋痙縮	1	(0.5)
Parkinsonian Events	Total EPS Class	8	(3.8)
	錐体外路障害	4	(1.9)
	振戦	3	(1.4)
	パーキンソニズム	1	(0.5)

MedDRA/J Version 16.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 14.1.1.3-41＞

(9) ブレクスピプラゾール群で発現した重篤な有害事象の叙述

被験者番号：016-3008		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：21 歳	性別：男性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		1 mg	20[redacted] 年 5 月 7 日	
		2 mg	同年 5 月 21 日	
		1 mg	同年 5 月 22 日	
		2 mg	同年 6 月 4 日	
		3 mg	同年 6 月 11 日	
		4 mg	同年 6 月 18 日	
		0 mg（未服薬）	同年 9 月 15 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語	重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Schizophrenia aggravated/ 統合失調症	はい/ はい	20[redacted] 年 9 月 16 日/ 同年 10 月 17 日	Not Related/ 高度	投与中止/ 未回復
病歴		発症時期		継続
Right brachialgia		20[redacted] 年 9 月 4 日		いいえ
Drug-induced pakinsonism		同年 12 月 UN		はい

UN：Unknown

被験者番号 016-3008，21 歳，男性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）の発現により治験薬投与中止に至った。治験責任又は分担医師は，当該事象を高度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 5 月 7 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，オランザピン，ビペリデン塩酸塩であった。

被験者は 20[redacted] 年 9 月 16 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 4 月 12 日，同意取得。

同年 5 月 7 日，ブレクスピプラゾール 1 mg/日投与開始。

同年 6 月 4 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日へ増量。

同年 6 月 11 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

同年 6 月 18 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。幻聴の内容が変わってきたとの訴えがあったが，症状はやや軽減している印象であった。

同年 8 月 27 日，幻聴の内容がまた変わったが，治験前に比べて幻聴の量が減り，改善の傾向を感じている様子であった。

同年 8 月 30 日，体調不良のためデイケアを欠席する。

同年 9 月 2 日，被験者本人より 2 週間ほどデイケアを休むと連絡があった。本人は不調ではなく，安定している印象であった。

同年 9 月 13 日，被験者の母親によると，幻聴に振り回されている様子であった。

同年 9 月 14 日，救急隊より，朝 6 時から幻聴があり，薬を飲んでいないとの連絡があった。被験者が来院し分担医師が診察を行ったところ，妄想に支配され，空笑も強く，表情が硬い。院内を徘徊するなど行動が落ち着かなかったため，治験中止，及び抗精神病薬の使用を許可した。リスペリドン内用液を内服し帰宅した。再度受診を指示。再来院。自己中心的な考えで現実的な理解ができていない様子であったため，急性期病棟に医療保護入院となった。

同年 9 月 16 日，治験を中止した。

同年 10 月 16，17 日，後観察 30 日評価実施。病状未回復であるため，追跡調査を行うこととした。

同年 11 月 12 日，追跡調査実施。入院継続中，症状未回復であるが治験薬との関連性が否定できるため，追跡調査終了とした。

同年 11 月 25 日，退院。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）に対し，リスペリドン 2 mL/日又は 4 mL/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与を中止した。当該事象は，20[redacted] 年 10 月 17 日に未回復と判断されたが，同年 11 月 25 日に回復し，被験者は同日退院した。

被験者番号：016-3010		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， □ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象	
年齢：44 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown
治験薬の使用状況			
治験薬		用量	投与開始日
ブレクスピプラゾール		1 mg	20[redacted] 年 6 月 19 日
		2 mg	同年 7 月 3 日
		3 mg	同年 7 月 24 日
		0 mg（未服薬）	同年 7 月 30 日
		4 mg	同年 7 月 31 日
		0 mg（未服薬）	同年 8 月 28 日

有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語	重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Schizophrenia aggravated/ 統合失調症	はい/ いいえ	20[redacted] 年 8 月 26 日/ 同年 9 月 24 日	Not Related/ 軽度	変更なし/ 未回復
病歴		発症時期		継続
Drug-induced parkinsonism		20[redacted] 年 UN		はい
Constipation		2 年後 2 月 UN		はい
Rhinitis allergic		5 年後 4 月 10 日		はい
Pollinosis		5 年後 4 月 17 日		はい

UN：Unknown

被験者番号 016-3010，44 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を軽度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 6 月 19 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，アルプラゾラム，クエチアピンフマル酸塩，ニトラゼパム，フェキソフェナジン塩酸塩，ビペリデン塩酸塩，ハロペリドール，ロラゼパム，防風通聖散，鼻炎薬，セチリジン塩酸塩であった。

被験者は 20[redacted] 年 8 月 26 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 6 月 12 日，同意取得。

同年 6 月 19 日，ブレクスピプラゾール 1 mg/日投与開始。

同年 7 月 3 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日へ増量。

同年 7 月 17 日，有害事象「不眠症」発現。

2.7.6 個々の試験のまとめ

同年 7 月 24 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

同年 7 月 31 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。不眠があり，眠れないという訴えがあり，頓用のワイパックスを 2 錠服用するように指示した。

同年 8 月 14 日，規定来院。頓用のワイパックスを 2 錠に増量してから眠れるようになったとのこと。特に問題なく帰宅する。

同年 8 月 21 日，規定外来院。不眠時に使用するワイパックスのみ処方した。

同年 8 月 26 日，17:00 訪問介護ステーションの担当者より，「先週よりずっと不眠が続いている。表情硬く，視点も定まらず顔色も悪く振戦あり。」との連絡があった。17:12 本人が知人と共に受診し，「入院したい，眠れない。」と性急な感じで訴えがあった。今後の状態をみて入院を考慮することとし，その日はワイパックスのみ処方し，近いうちに再度受診するよう勧めた。

同年 8 月 27 日，治験薬最終服薬日。被験者が来院しなかったため，9 月 2 日まで治験薬の服用はなかった。

同年 8 月 31 日，被験者の母親から，前日に本人に電話しても応答がなく，警察を呼んだとの連絡があった。

同年 9 月 2 日，被験者本人が知人と共に受診し，「治験薬をやめてから不眠がある。」との訴えがあったため治験を中止とし，セロクエル 50 mg と頓用のワイパックスを処方した。

同年 9 月 9 日，訪問介護ステーションの担当者より，「9 月 2 日以降受診せず，食事もとらず，体重が減少し，夜もほとんど寝ていない。目はうつろで，焦点が定まらない状態」との連絡があった。

同年 9 月 11 日，被験者本人が知人と共に受診。前回処方したセロクエルは全く飲んでいないという。入院したいという本人の希望もあり，急性期病棟に医療保護入院となった。

同年 9 月 24 日，後観察 30 日評価実施。病状未回復であるため，追跡調査を実施することとした。

同年 10 月 21 日，追跡調査実施。入院継続中，症状未回復であるが治験薬との関連性が否定できるため，追跡調査終了とする。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）に対し，クエチアピンフマル酸塩 50 mg/日，酢酸維持液 500 mL/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与に対する処置はなかった。当該事象は，20[redacted] 年 9 月 24 日に未回復と判断された。

被験者番号：017-2003		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， □ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：59 歳	性別：男性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		2 mg	20[redacted] 年 10 月 3 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語		重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Schizophrenia aggravation/ 統合失調症		はい/ いいえ	20[redacted] 年 10 月 10 日/ 同年 11 月 6 日	Not Related/ 軽度	非該当/ 未回復
病歴			発症時期		継続
Varicose veins of lower extremities			20[redacted] 年 UN		はい
Hyperplasia of prostate			5 年後 11 月 28 日		はい
Lumbago			5 年後 11 月 28 日		はい
Constipation			5 年後 12 月 4 日		はい
Duodenal ulcer			6 年後 3 月 21 日		いいえ
Aspiration pneumonia			9 年後 9 月 23 日		いいえ
Rhabdomyolysis			9 年後 9 月 27 日		いいえ
Atheroma			9 年後 UN		はい
Prostatitis			10 年後 4 月 6 日		はい
Blister of foot			10 年後 8 月 1 日		はい

UN：Unknown

被験者番号 017-2003，59 歳，男性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravation）を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を軽度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 10 月 3 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravation）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，ピコスルファートナトリウム水和物，ジスチグミン臭化物，ジアゼパムであった。

被験者は 20[redacted] 年 10 月 10 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravation）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 9 月 25 日，同意取得。

同年 10 月 3 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日投与開始。

同年 10 月 9 日，本人希望にて治験を終了し，退院となる（ブレクスピプラゾール 2 mg/日最終

投与日 10 月 8 日）。退院処方としてジプレキサ錠 10 mg 7 日分，頓用薬としてセルシン錠 5 mg 20 回分処方。当日は内服せずに帰宅。

同年 10 月 10 日，時間外外来受診。不安を訴え，抗不安薬の処方希望。セルシン錠 5 mg 処方され帰宅。

同年 10 月 12 日，突然警察に行き，警察官，兄，救急隊と共に時間外外来受診。内服状況を確認し，怠薬傾向を認める。ジプレキサ 1 回分処方。

同年 10 月 14 日，考えがまとまらず，人が刺されるような幻覚や自分の悪口を言っているような幻聴が聞こえるとのこと。内服ができていないと訴え，時間外外来受診。ジプレキサ 1 回分処方。

同年 10 月 15 日，6:30 から幻聴，精神不安定のため時間外外来受診。連日の時間外外来受診，怠薬傾向，不規則な食事摂取，本人の入院希望もあり任意入院となる。内服薬の調整目的［ジプレキサ 10 mg/日，（以下頓用）セルシン 5 mg/日，グッドミン 0.25 mg/回，リスパダール液 0.5 mg/回］にて入院。

同年 10 月 18 日，貧困妄想，不安，幻覚増強にてジプレキサ 15 mg/日に増量。保護的環境にて経過観察。

同年 11 月 6 日，治験薬投与後 30 日目調査。幻聴は継続しているが，幻覚は消失したとの訴えあり。本人から退院の希望あり。

同年 11 月 15 日，ジプレキサ増量後，不安時や激越時にセルシン，不眠時にはグッドミン使用にて症状安定したため，本日付けで退院となる。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravation）に対し，オランザピン 10 mg/日又は 15 mg/日が投与された。当該事象は投与終了後の発現のため，ブレクスピプラゾールの投与に対する処置は非該当であった。当該事象は，20[redacted] 年 11 月 6 日に未回復と判断されたが，同年 11 月 15 日に回復し，被験者は同日退院した。

被験者番号：020-2002		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：41 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		2 mg	20[redacted] 年 9 月 11 日	
		3 mg	同年 9 月 19 日	
		4 mg	同年 10 月 10 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語		重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Schizophrenia aggravated/ 統合失調症		はい/ はい	20[redacted] 年 10 月 25 日/ 同年 12 月 19 日	Not Related/ 中等度	投与中止/ 軽快（回復途上）
病歴			発症時期		継続
Constipation			20[redacted] 年 6 月 17 日		はい
Menstrual pain			同年 11 月 8 日		はい
Headache			7 年後 7 月 17 日		はい

被験者番号 020-2002，41 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）の発現により治験薬投与中止に至った。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 9 月 11 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，ジアゼパム，ロキソプロフェンナトリウム水和物，酸化マグネシウムであった。

被験者は 20[redacted] 年 10 月 25 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 9 月 4 日，同意取得。

同年 9 月 11 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日投与開始。

同年 9 月 19 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

同年 10 月 10 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。

同年 10 月 12 日，退院。

同年 11 月 5 日，同年 10 月 25 日に友人から嫌がらせメールを大量に受け取ったことがきっかけで不安が増悪していることを確認した。

同年 11 月 12 日，被験者の状態を確認するため，規定外来院。

同年 11 月 16 日，統合失調症の悪化により当該施設の開放病棟に任意入院。治験担当医師の判

断により治験中止とした。ジプレキサ 15 mg/日開始，ジアゼパム 8 mg/日継続。

同年 12 月 19 日，治験薬最終投与後 30 日目の追跡調査を実施。

翌年 1 月 9 日，1 月 5 日～6 日の間，妹の元に 1 泊外泊。院内と変わりなく過ごせたことを確認。入院日以降，精神症状が落ち着いた状態で過ごせており，不安症状を訴える事もなく頓用薬は飲んでいない。頻繁に外出しており，問題行動はみられない。現在，退院の目処はたっておらず，しばらく様子を見守る予定であるが，症状軽快であるため，今後の追跡調査は実施しないこととした。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）に対して治療は行われなかった。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与を中止した。当該事象は，20[redacted] 年 12 月 19 日に軽快（回復途上）と判断された。

被験者番号：023-3001		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象			
年齢：52 歳	性別：男性	人種：Unknown		民族：Unknown	
治験薬の使用状況					
治験薬		用量		投与開始日	
ブレクスピプラゾール		1 mg		20[redacted] 年 10 月 30 日	
		2 mg		同年 11 月 20 日	
		1 mg		同年 11 月 26 日	
有害事象					
症例報告書記載名/ 基本語		重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Schizophrenia aggravated/ 統合失調症		はい/ はい	20[redacted] 年 11 月 27 日/ 同年 12 月 24 日	Not Related/ 高度	投与中止/ 軽快（回復途上）
病歴			発症時期		継続
Hyperlipidaemia			20[redacted] 年 5 月 8 日		はい

被験者番号 023-3001，52 歳，男性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）の発現により治験薬投与中止に至った。治験責任又は分担医師は，当該事象を高度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 10 月 30 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，オランザピンであった。

被験者は 20[redacted] 年 11 月 27 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 10 月 23 日，同意取得。

同年 10 月 30 日，ブレクスピプラゾール 1 mg/日で投与開始。前治療薬ジプレキサ錠は用量変更せず 10 mg/日で継続。

同年 11 月 6 日，ブレクスピプラゾール服薬開始後，ジプレキサ錠と共に服薬遵守できており，気分はいつもと変わらず，精神的な変化は認められていない旨を確認。ブレクスピプラゾール，前治療薬ジプレキサ錠共に用量変更せず内服継続。

同年 11 月 13 日，状態著変なし。ブレクスピプラゾール，ジプレキサ錠共に服薬遵守できている旨を確認。ブレクスピプラゾールは 1 mg/日で継続，ジプレキサ錠 10 mg/日から 5 mg/日へ減量となる。

同年 11 月 20 日，ジプレキサ錠減量後も状態著変ない旨，服薬遵守できている旨を確認。当日より，ブレクスピプラゾールを 1 mg/日から 2 mg/日へ増量，ジプレキサ錠 5 mg/日から 2.5 mg/日へ減量となる。

同年 11 月 25 日，治験検査のみのために来院。いつもどおり一人で来院し，きちんとした身なりだが，元気はなさそうな印象であった。「服薬は遵守している。睡眠はとれている。」と受け答えは可能。検査を終え帰宅。

同年 11 月 26 日，早朝，被験者が実家の玄関前に立っているのを発見し，被験者に付き添って被験者が一人暮らしをしている家に戻った。いつも夕食を実家でとる被験者が同日は姿を見せなかった。

同年 11 月 27 日，朝，母が実家付近で被験者を発見したが，被験者は「死にたい」と言い立ち去ってしまったため，母が警察に通報した。その後，正午頃に実家付近の公園に一人でいる被験者を母が発見し，被験者と共に来院した。被験者の表情は硬くやつれており，会話内容もまとまらない状態。独語，幻聴，妄想気分，焦燥感，混乱を認めた。原疾患の悪化のため治験中止，入院に至る。入院後，保護室隔離のもと状態管理がなされている。クエチアピン錠 25 mg 1 錠頓服として服用，ジプレキサ錠 10 mg/日で再開となる。食事摂取もできていないことから，ラクテック注 1000 mL/日の点滴を開始した。入院後諸検査実施，心電図は正常範囲内，胸腹部レントゲンは異常なし。

同年 11 月 28 日，夜間に退院要求あり。言動のまとまりなく，不明瞭な返答をしたり，急に誰かに指示されたかのような身振りをすることも多い。本日夕方よりクエチアピン錠 125 mg/日（朝・昼・夕それぞれ 1 錠ずつ・眠前 2 錠）にて追加指示あり。母が帰宅しようとすると落ち着かなくなり，点滴自己抜針などもしたため，不穏時指示のクエチアピン錠 25 mg 1 錠を頓服として服用。また，アキネトン錠 1 mg/日も同時に開始する。食事摂取量・飲水量もまだ少なく，補液継続中。

同年 11 月 29 日，独語がみられ，思考障害著しい。混乱している状態である。易怒性，興奮性はなし。CPK 値が 459～323 とやや高値。入院前歩き続けていたことによる筋酷使によるものと考えられ，既にピークは脱しているものの，念のため週末は補液を継続する治療方針。

同年 11 月 30 日，入眠できず，不眠時指示のブロチゾラム錠 0.25 mg 1 錠ずつを午前 0 時台，午後 22 時台に服用している。服薬に対し，拒否的な態度を示すこともあるが，促すことで最終的には服薬する。本日より一部補液メニュー変更。ラクテック注 1000 mL/日からラクテック注 500 mL + ソルデム 3A 輸液 500 mL の総量 1000 mL/日となっている。

同年 12 月 1 日，自室で屈伸運動をしたり，立ち上がることもある。会話中も視線が合い，受け答えができることもあり。食事量も増えてはいる。しかしながら，症状は変動的である。

同年 12 月 2 日，血液検査実施。CPK 値は 193 と正常化したため，指示の 1000 mL/日施行後，補液は終了。食事摂取量不安定にて，必要あれば再開する方針となる。視線を合わせ簡単な会話は可能なこともあり，少し落ち着いてきているが，まだ混乱は続いている状況。本日より，ジプレキサ錠を 10 mg/日から 15 mg/日へ増量。現在，クエチアピンは鎮静目的で使用しているが，今後はジプレキサ単剤にしていく治療方針となっている。

同年 12 月 4 日，日中保護室開放観察開始。

同年 12 月 9 日，危険行動等なく，本日をもって隔離解除となる。

同年 12 月 11 日，思考のまとまりのなさは遷延しているものの，幻覚，妄想，思考錯乱は改善傾向にて，本日よりクエチアピン錠 125 mg/日からクエチアピン錠 75 mg/日へ減量。

2.7.6　個々の試験のまとめ

同年 12 月 17 日，母親より治験薬を回収。残薬は 1 錠であった。11 月 20 の来院の際にブレクスピプラゾール 2 mg/日が処方され，11 月 25 日までは遵守していたが，11 月 26 日には 1 mg/日しか服薬していなかったことを本人からの聴取により確認できた。本日よりクエチアピン錠 75 mg/日からクエチアピン錠 25 mg/日へ減量。また，本日より医療保護入院から任意入院に切り替わったことにより，有害事象の転帰を軽快（回復途上）と判断した。

同年 12 月 19 日，本日よりアキネトン錠 1 mg/日を中止。

同年 12 月 26 日，本日よりクエチアピン錠 25 mg/日を中止。本日退院。

翌年 1 月 8 日，本日，退院後初の外来受診。1 月 1 日より嘔気，眠気が生じたため，1 月 3 日より自己判断でジプレキサ錠 15 mg/日から 10 mg/日へ減量したところ, 症状は改善したとの報告あり。これらをふまえ，本日よりジプレキサ錠 15 mg/日から 12.5 mg/日へ減量。なお，転帰に関しては，ジプレキサ単剤に戻し退院後も問題なく過ごせていたため，回復と判断した。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）に対し，オランザピン 10 mg/日又は 15 mg/日，クエチアピンフマル酸塩 25 mg/日，75 mg/日又は 125 mg/日，ブロチゾラム 0.5 mg/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与を中止した。当該事象は，20[redacted] 年 12 月 24 日に軽快（回復途上）と判断されたが，翌年 1 月 8 日に回復した。被験者は同年 12 月 26 日に退院した。

被験者番号：033-3001		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：29 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		1 mg	20[redacted] 年 12 月 11 日	
		2 mg	同年 12 月 25 日	
		3 mg	翌年 1 月 15 日	
		4 mg	翌年 1 月 24 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語		重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Schizophrenia aggravated/ 統合失調症		はい/ はい	20[redacted] 年 5 月 2 日/ 同年 6 月 3 日	Not Related/ 中等度	投与中止/ 未回復
病歴			発症時期		継続
Lumbar disc herniation			20[redacted] 年 4 月 UN		はい
Period pains			翌年 UN		はい
Constipation			8 年後 5 月 1 日		はい
Fatty liver			8 年後 8 月 17 日		はい
Asthenopia			9 年後 10 月 19 日		はい
Hemorrhoid			9 年後 11 月 1 日		はい

UN：Unknown

被験者番号 033-3001，29 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）の発現により治験薬投与中止に至った。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 12 月 11 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，リスペリドン，エスタゾラム，ロラゼパム，モサプリドクエン酸塩水和物，アリピプラゾール，フルルビプロフェン，レボメプロマジンマレイン酸塩，ジクロフェナクナトリウム，メフェナム酸，イブプロフェン，ジフルコルトロン吉草酸エステル/リドカイン，シアノコバラミン，ロキソプロフェンナトリウム水和物，葛根湯，ロート V，レバミピドであった。

被験者は 20[redacted] 年 5 月 2 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 11 月 26 日，同意取得。

同年 12 月 11 日，ブレクスピプラゾール 1 mg/日投与開始。

2.7.6 個々の試験のまとめ

同年 12 月 25 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日へ増量。

翌年 1 月 15 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

翌年 1 月 24 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。

翌年 4 月 11 日，自動車運転中に追突事故に遭遇した。これを契機として，周囲から狙われているなど妄想気分が出現し，徐々に増悪した。

翌年 5 月 2 日，不安，緊張，不眠，母親に対する被害妄想あり。

翌年 5 月 6 日，家族への被害妄想，粗暴行為あり両親と共に当院受診。明日主治医（治験責任医師）へ入院相談するとのことで一旦帰宅する。

翌年 5 月 7 日，被害妄想，関係妄想が顕著なため入院した。

翌年 5 月 8 日，治験薬投与終了。

翌年 5 月 9 日，治験中止。

翌年 5 月 10 日，アリピプラゾール 12 mg/日開始。

翌年 5 月 17 日，アリピプラゾール 15 mg/日へ漸増。

翌年 6 月 4～6 日，自宅へ外泊。

翌年 6 月 6 日，外来へ移行可能な状態まで症状回復したため，退院。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）に対し，アリピプラゾール 12 mg/日又は 15 mg/日，リスペリドン 1 mL/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与を中止した。当該事象は，20[redacted] 年 6 月 3 日に未回復と判断されたが，同年 6 月 6 日に回復し，被験者は同日退院した。

被験者番号：038-3008		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， □ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：37 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		1 mg	20[redacted] 年 3 月 14 日	
		2 mg	同年 3 月 28 日	
		3 mg	同年 4 月 18 日	
		2 mg	同年 5 月 7 日	
		3 mg	同年 7 月 9 日	
		4 mg	翌年 2 月 18 日	
		3 mg	翌年 3 月 18 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語	重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Acute gastroenteritis/ 胃腸炎	はい/ いいえ	20[redacted] 年 4 月 7 日/ 同年 4 月 10 日	Not Related/ 軽度	変更なし/ 回復
病歴		発症時期		継続
Constipation		20[redacted] 年 4 月 UN		はい
Drug induced parkinsonism		同年 9 月 UN		はい
Pollinosis		翌年 3 月 UN		はい
Headache		翌年 9 月 UN		はい

UN：Unknown

被験者番号 038-3008，37 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された胃腸炎を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を軽度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 3 月 14 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。胃腸炎発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，ロラゼパム，ビペリデン塩酸塩，アリピプラゾール，プランルカスト水和物，モメタゾンフランカルボン酸エステル，ゾルピデム酒石酸塩，アセトアミノフェン，クラブラン酸カリウム/アモキシシリン水和物，プロナーゼであった。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 7 日に重篤な有害事象である胃腸炎を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 2 月 28 日，同意取得。併用抗精神病薬としてエビリファイ錠 12 mg を服用。

同年 3 月 14 日，ブレクスピプラゾール 1 mg/日投与開始。

同年 3 月 28 日，規定来院。ブレクスピプラゾールは 2 mg/日へ増量。エビリファイ錠 12 mg から 6 mg へ減量。

同年 4 月 4 日，規定来院。治験薬は変更せず。エビリファイ錠 6 mg から 3 mg へ減量。花粉症の症状が悪化しているとの訴えあり。

同年 4 月 7 日，朝から食事がとれず嘔気があるとのこと。吐き気止めを服用できるかの問い合わせがあった。23:48 時間外受診。38℃ の発熱，嘔気があり 1 回嘔吐があった。下痢，腹痛はなし。当直医により急性胃腸炎（基本語：胃腸炎）の疑いと診断。精神症状は安定しているが，家族の希望により加療目的で入院となる。朝食より摂取していないため，ソルアセト D を点滴。

同年 4 月 8 日，朝，36.7℃，嘔気なし。朝食は 8 割摂取。身体症状・精神症状も軽快したと判断し，夕方退院。

同年 4 月 11 日，規定来院。退院 2 日後，症状改善したとのこと。被験者からの「退院 2 日後に回復した」との聴取に基づき，4 月 10 日に回復したと判断した。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。胃腸炎に対し，酢酸リンゲル液（ブドウ糖加）500 mL/日，維持液（3）500 mL/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与に対する処置はなかった。被験者は 20[redacted]年 4 月 8 日に退院し，当該事象は，同年 4 月 10 日に回復した。

被験者番号：041-3002		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， □ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象	
年齢：41 歳	性別：男性	人種：Unknown	民族：Unknown

治験薬の使用状況		
治験薬	用量	投与開始日
ブレクスピプラゾール	1 mg	20[redacted] 年 10 月 17 日
	2 mg	同年 10 月 23 日
	3 mg	同年 11 月 20 日
	4 mg	同年 11 月 27 日

有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語	重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Schizophrenia aggravated/ 統合失調症	はい/ いいえ	20[redacted] 年 11 月 6 日/ 同年 12 月 11 日	Not Related/ 中等度	変更なし/ 回復
病歴		発症時期		継続
Constipation		19[redacted] 年 3 月 31 日		はい
Chronic sinusitis		同年 6 月 18 日		はい
Dyslipidaemia		同年 11 月 11 日		はい
Parkinson's syndrome		翌年 8 月 10 日		はい
Green colour blindness		13 年後 1 月 6 日		はい

被験者番号 041-3002，41 歳，男性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 10 月 17 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，クロルプロマジン塩酸塩，アリピプラゾール，酸化マグネシウム，プロメタジン塩酸塩，リスペリドン，パンテチン，エチゾラム，ビペリデン塩酸塩 であった。

被験者は 20[redacted] 年 11 月 6 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 10 月 10 日，同意取得。

同年 10 月 17 日，ブレクスピプラゾール 1 mg/日投与開始。

同年 10 月 23 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日へ増量。リスパダール減量。

同年 10 月 30 日，リスパダール中止。

同年 11 月 6 日，ウインタミン中止。病院より帰宅後しばらくしてから，幻聴の出現による病

状変化あり。

同年 11 月 7 日，独語にて部屋にひきこもる。夕方，2 回意識消失による転倒あり。

同年 11 月 9 日，当院精神科へ受診となる。統合失調症の増悪にて，任意入院となる。治験薬及びその他併用薬の変更なし，経過観察とし治験継続。

同年 11 月 12 日，不眠の訴えにてワイパックス内服。

同年 11 月 13 日，幻覚・妄想は明らかな悪化がみられ，これ以上悪化がみられるようであれば治験中止を検討する。エビリファイ，アキネトン，ピレチア中止。

同年 11 月 14 日，不眠の訴えにてワイパックス内服。

同年 11 月 15 日，独語みられず，妄想の訴えもなし。ウインタミン，リスパダール減量の影響が少し晴れてきた様子。

同年 11 月 16 日，病状安定傾向にて精神作業療法再開。

同年 11 月 20 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

同年 11 月 27 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。

同年 12 月 1 日，外泊。

同年 12 月 2 日，帰院。外泊中，病状の悪化みられず。

同年 12 月 11 日，症状回復にて本日退院となる。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）に対して治療は行われなかった。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与に対する処置はなかった。当該事象は，20[redacted]年 12 月 11 日に回復し，被験者は同日退院した。

被験者番号：042-2005		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：63 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		2 mg	20[redacted] 年 5 月 1 日	
		3 mg	同年 5 月 8 日	
		4 mg	同年 5 月 15 日	
		3 mg	同年 6 月 26 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語		重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Gastrointestinal haemorrhage/ 胃腸出血		はい/ はい	20[redacted] 年 7 月 12 日/ 同年 7 月 31 日	Not Related/ 高度	投与中止/ 回復
病歴			発症時期		継続
Constipation			20[redacted] 年 12 月 1 日		はい
Hypertension			同年 12 月 1 日		いいえ
Vertigo CNS origin			翌年 1 月 27 日		はい
Liver disorder			翌年 8 月 24 日		はい
Gastroenteritis			2 年後 7 月 23 日		いいえ
Hyperlipidaemia			2 年後 10 月 6 日		いいえ

被験者番号 042-2005，63 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された胃腸出血の発現により治験薬投与中止に至った。治験責任又は分担医師は，当該事象を高度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 5 月 1 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。胃腸出血発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，ピコスルファートナトリウム水和物，パンテチン，ポリエンホスファチジルコリン，ジフェニドール塩酸塩，炭酸水素ナトリウムであった。

被験者は 20[redacted] 年 7 月 12 日に重篤な有害事象である胃腸出血を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 5 月 1 日，同意取得。ブレクスピプラゾール 2 mg/日を投与開始。

同年 5 月 8 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

同年 5 月 15 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。

同年 6 月 20 日，「胸やけ」にて規定外受診。原因は過食であり治験薬との因果関係はなし。

同年 6 月 22 日，デイケア中に眩暈があり転倒。休養にて回復。薬剤などの処置はなし。

2.7.6　個々の試験のまとめ

同年 6 月 26 日，口唇ジスキネジアを確認。日常生活に支障はない程度の症状であった。

同年 7 月 12 日，予定されていたデイケアに来なかったため，施設看護師，ケースワーカーが臨時訪問したところ，玄関にて倒れていた。顔面蒼白で冷汗多量，意識あり，血圧は触診で 64，脈拍 92，体温は 37.0℃ であった。倒れていた周辺には吐物があり，血液の混入がみられた。トイレに脱ぎ捨てられた下着があり，明らかに下血している状況を確認。対応中にも嘔吐あり。被験者より，11 日に体調が悪く，服薬できなかったことを聴取。治験実施医療機関に搬送し，状態確認。院内内科にて診療。ヴィーン D 注，大塚生食注が投与された。「消化管出血」の可能性があり，精査が必要との判断にて他院に搬送。当該有害事象の発現に伴い，治験責任医師により治験中止と判断された。搬送先の他院で上部消化管内視鏡検査，下部消化管内視鏡検査施行。「上部消化管出血ではなく大腸からの出血」であり，1 週間から 10 日の入院加療が必要との連絡があり，同日入院。

同年 7 月 17 日，再度，下部消化管内視鏡検査施行。出血源となるような病変認めず。その後，貧血は改善傾向。食事開始後も問題なし。

同年 7 月 20 日，搬送先の他院より退院。パントシン錠及びラキソンベロン錠が処方された。精神科の薬剤処方はなかった。

同年 7 月 21 日，当院受診。フルニトラゼパム錠，コンスーベン錠，パンテチン錠シオエ，EPL カプセルが処方された。

同年 7 月 24 日，症状確認のため当院受診。被験者の安全性確認のため，中止時に規定されている検査を規定外として実施。フルニトラゼパム錠，コンスーベン錠，パンテチン錠シオエ，EPL カプセル，インヴェガ錠が処方された。

同年 7 月 31 日，通常診療にて受診。消化管出血について，黒色便もみられず，出血も認められないため回復と判断した。デイケアにて嘔気，胃部不快感の訴えあり。フルニトラゼパム錠，コンスーベン錠，パンテチン錠シオエ，EPL カプセル，インヴェガ錠が処方された。

同年 8 月 7 日，後観察（30 日）にて受診。口唇ジスキネジアについて，症状も認められないことより軽快と判断。「ちょっと胃もたれ」との被験者主訴を確認。セルベックスカプセル 50 mg 処方。デイケアにおいても，胃がムカムカして気分が悪いとスタッフに伝える。嘔吐はしておらず，便にも異常がなし。フルニトラゼパム錠，コンスーベン錠，パンテチン錠シオエ，EPL カプセル，インヴェガ錠，セルベックスカプセルが処方された。

同年 8 月 9 日，同院内科受診。胃がむかむかするとの被験者主訴を確認しタケプロン内服開始。デイケアにて心気訴えあり。症状は不安，意欲低下，焦燥。入院のうえ，安静とすることとした。入院理由は精神状態不安定。入院のため，8 月 7 日処方分の服用を中止し，新たにフルニトラゼパム錠，ユーパン錠，コンスーベン錠，パンテチン錠シオエ，EPL カプセル，インヴェガ錠，セルベックスカプセル，タケプロン OD 錠が処方され服用を開始。

同年 8 月 10 日，入院時検査（ECG，頭部 CT，胸部 X-P）を実施。ECG は臨床的に問題ないことが確認された。頭部 CT により，両前頭葉に軽度萎縮がみられたが，原疾患によるものであり，本治験参加時と比較し著変はなく，経過観察とすることで問題なし。胸部 X - P は異常なし。

胃のムカムカなしとの被験者主訴確認（経過観察）。

同年 8 月 14 日，追跡調査採血実施。生化学は血清カリウム，血液一般は赤血球数，白血球数，

血小板数，ヘモグロビン，ヘマトクリット値を測定した。

同年 8 月 16 日，コンスーベン錠，パンテチン錠シオエ，EPL カプセル，インヴェガ錠，セルベックスカプセル，タケプロン OD 錠が処方された。

同年 8 月 20 日，定期受診（精神科）。下血なし，腹部不快感訴えなし。

同年 8 月 22 日，コンスーベン錠，パンテチン錠シオエ，EPL カプセル，インヴェガ錠，セルベックスカプセル，タケプロン OD 錠が処方された。

同年 8 月 29 日，コンスーベン錠，パンテチン錠シオエ，EPL カプセル，インヴェガ錠，セルベックスカプセル，タケプロン OD 錠が処方された。

同年 9 月 5 日，心気症状軽快したため退院となった。コンスーベン錠，パンテチン錠シオエ，EPL カプセル，インヴェガ錠，セルベックスカプセル，タケプロン OD 錠が処方された。

同年 9 月 8 日，診療来院。調子変わりなし。

同年 9 月 11 日，定期診察来院。表情良く，口調もしっかりしている。コンスーベン錠，パンテチン錠シオエ，EPL カプセル，インヴェガ錠，セルベックスカプセル，タケプロン OD 錠が処方された。

同年 9 月 13 日，胃部不快感のため，内科受診。

同年 9 月 25 日，定期診察来院。著変なし。コンスーベン錠，パンテチン錠シオエ，EPL カプセル，インヴェガ錠，セルベックスカプセル，タケプロン OD 錠が処方された。

同年 10 月 23 日，定期診察来院。著変なし。追跡調査採血実施。血液一般を測定した。コンスーベン錠，パンテチン錠シオエ，EPL カプセル，インヴェガ錠，セルベックスカプセル，タケプロン OD 錠が処方された。

当該事象に関して特に報告された心電図検査結果はなかった。臨床検査で当該有害事象に関連する結果を次に示した。

臨床検査結果

検査項目	20[redacted]/1/23	20[redacted]/2/20	20[redacted]/7/12	20[redacted]/8/10
血色素量	13.6	13.7	6.2 L	9.1 L
ヘマトクリット	41.7	41.9	19.6 L	30.2 L
赤血球数	412	415	185 L	286 L
白血球数	59.5	61.1	107.7 H	23.8 L
MCV	101.2 H	101.0 H	105.9 H	105.6 H
MCH	33.0	33.0	33.5	31.8
MCHC	32.6	32.7	31.6 L	30.1 L
血小板数	7.9 L	7.1 L	10.4 L	8.7 L
総蛋白	8.17	8.38 H		7.32
アルブミン	3.71 L	3.98 L		3.42 L
尿素窒素（BUN）	7.0 L	6.0 L		5.0 L
クレアチニン	0.64	0.61		0.62
グルコース	154 H	122 H		88
Na	144.7	142.4		138.8
Cl	110 H	106		104
K	3.69	3.64		3.52 L
Ca	7.91 L	8.14 L		8.22 L
無機燐	2.1 L	2.7		3.7
アミラーゼ	193 H	143 H		124
CK	167 H	192 H		120
中性脂肪	179 H	257 H		88
総コレステロール	123 L	139		133
AST（GOT）	57 H	63 H		46 H
ALT（GPT）	49 H	47 H		29 H
A/G	0.8 L	0.9 L		0.9 L
LDLコレステロール	37.81 L	40.24 L		43.21 L
eGFR	71.1	75.0		73.3

			2期Week1	2期Week4	2期Week8	規定外1	規定外2	規定外3
検査項目	単位	基準値	20[redacted]/5/8	20[redacted]/5/29	20[redacted]/6/26	20[redacted]/7/24	20[redacted]/8/14	20[redacted]/10/23
赤血球数	$\times10^4/\mu L$	380-500	389	374 L	375 L	255L G2	288 L G2	331 L
白血球数	/μL	3300-9000	4600	4600	4400	2900 L G2	2200L G2	2300 L G2
好中球	%	40.0-75.0	61.4	56.3	61.2	65.0	54.5	56.8
リンパ球	%	18.0-49.0	29.8	32.8	29.9	24.0	36.8	28.9
単球	%	2.0-10.0	5.5	7.6	6.2	9.0	5.3	11.5 H
好酸球	%	0.0-8.0	2.3	1.8	2.2	1.0	1.6	2.0
好塩基球	%	0.0-2.0	1.0	1.5	0.5	1.0	1.8	0.8
好中球数	/μL		2800	2600	2700	1900	1200	1300
リンパ球数	/μL		1400	1500	1300	700	800	700
単球数	/μL		250	350	270	260	120	260
好酸球数	/μL		110	80	100	30	40	50
好塩基球数	/μL		46	69	22	29	40	18
血小板数	$\times10^4/\mu L$	14.0-34.0	9.8 L	9.8 L	5.4 L G2	9.6 L	7.9 L	8.2 L
ヘモグロビン	g/dL	11.5-15.0	13.3	12.8	12.7	8.5 L G2	9.5 L	9.8 L
ヘマトクリット値	%	34.8-45.0	39.7	37.7	38.3	26.0 L	29.1 L	29.3 L
AST（GOT）	IU/L/37°C	10-40	99 H	89 H	65 H	57 H		
ALT（GPT）	IU/L/37°C	5-45	80 H	67 H	46 H	39		
ALP	IU/L/37°C	100-325	324	317	300	368 H		
LDH	IU/L/37°C	120-240	253 H	261 H	230	225		
γ-GTP	IU/L/37°C	<=30	56 H	51 H	41 H	23		

臨床検査結果（続き）

検査項目	単位	基準値	2期Week1 20[redacted]/5/8	2期Week4 20[redacted]/5/29	2期Week8 20[redacted]/6/26	規定外1 20[redacted]/7/24	規定外2 20[redacted]/8/14	規定外3 20[redacted]/10/23
総蛋白	g/dL	6.7-8.3	8.1	8.1	7.9	6.8		
アルブミン	g/dL	3.8-5.3	4.0	4.0	3.7 L	3.6 L		
総ビリルビン	mg/dL	0.2-1.2	1.5 H	1.5 H	1.6 H	1.0		
総コレステロール	mg/dL	120-219	141	141	135	110 L		
LDLコレステロール	mg/dL	65-139	68	62 L	61 L	49 L		
HDLコレステロール	mg/dL	40-95	60	62	62	47		
トリグリセリド	mg/dL	30-149	87	93	86	80		
血糖	mg/dL	70-109	124 H	114 H	101	82		
BUN	mg/dL	8-23	7 L	8	8	7 L		
クレアチニン	mg/dL	0.47-0.79	0.62	0.60	0.61	0.61		
尿酸	mg/dL	2.5-7.0	5.7	5.9	6.2	5.7		
CPK	IU/L/37°C	40-150	199 H	211 H	152 H	86		
Na	mEq/L	137-147	141	141	142	143		
K	mEq/L	3.5-5.0	3.1 L	3.4 L	3.1 L	3.2 L	3.1 L	
Cl	mEq/L	98-108	101	104	105	106		
Ca	mg/dL	8.4-10.4	8.7	9.0	8.7	8.5		
プロラクチン	ng/mL	6.12-30.54	13.72	12.76	12.67	13.28		
インスリン	micro U/mL	2.18-14.21	54.05 H	38.76 H	24.17 H	60.17 H		
TSH	micro IU/mL	0.569-4.748	2.390	2.740	1.890	1.820		
FT4	ng/dL	0.98-1.60	1.36	1.23	1.43	1.32		
HbA_{1c}	%	4.6-6.1	5.3	5.4	5.4	4.3 L		
PT - 秒	sec	9.4-12.5	11.8	12.2	12.8 H	12.3		
PT - INR		0.85-1.15	1.04	1.08	1.13	1.09		
APTT - 秒	sec	25.0-36.0	27.9	33.6	33.9	32.4		
APTT - コントロール	sec		31.0	31.0	31.0	31.0		
ACTH	pg/mL	7.2-63.3	26.7	31.6	28.4	24.5		
コルチゾール	micro g/dL	4.0-19.3	5.3	7.3	5.2	5.3		

H：基準値の上限超

L：基準値の下限未満

胃腸出血に対し，酢酸リンゲル液（ブドウ糖加）500 mL/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与を中止した。当該事象は，20[redacted]年 7 月 31 日に回復した。被験者は同年 9 月 5 日に退院した。

被験者番号：044-2001		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象	
年齢：20 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown
治験薬の使用状況			
治験薬		用量	投与開始日
ブレクスピプラゾール		2 mg	20[redacted] 年 5 月 21 日
		3 mg	同年 6 月 4 日
		4 mg	同年 6 月 18 日

有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語	重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Drug toxicity due to intentional over dose/各種物質毒性	はい/ はい	20[redacted] 年 6 月 25 日/ 同年 7 月 3 日	Not Related/ 高度	投与中止/ 回復
病歴		発症時期		継続
Caesarean section		20[redacted] 年 11 月 24 日		いいえ
Contact dermatitis		同年 11 月 UN		はい
Constipation		同年 12 月 9 日		いいえ
Tremor finger		同年 UN		はい
Induced abortions		2 年後 1 月 13 日		いいえ

UN：Unknown

被験者番号 044-2001，20 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された各種物質毒性の発現により治験薬投与中止に至った。治験責任又は分担医師は，当該事象を高度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 5 月 21 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。各種物質毒性発現前日までに被験者が使用していた併用薬はロラゼパムであった。

被験者は 20[redacted] 年 6 月 25 日に重篤な有害事象である各種物質毒性を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 5 月 11 日，同意取得。

同年 5 月 21 日，ベースライン後，ブレクスピプラゾール 2 mg/日投与開始。

同年 6 月 4 日，ブレクスピプラゾールを 3 mg/日へ増量。

同年 6 月 6 日，症状管理のための予備的入院終了，退院。

同年 6 月 18 日，ブレクスピプラゾールを 4 mg/日へ増量。

同年 6 月 25 日，被験者本人から夫とけんかしユーパンを多量に飲んだとの電話を CRC が受ける。父親が救急要請，被験者が緊急搬送。到着時，反応は緩慢だが，意識状態清明（体温 37.1°C，血圧 112/75 mmHg，脈拍 75 回/分）。輸液，尿管カテーテル処置実施，入院。治験中止。ユーパ

ンを本日朝 8 時頃 20 錠服用したものの，治験薬は過量服用ない（本日服用ない）ことを被験者本人から聴取。

同年 6 月 26 日，本人に入院継続の説明をするものの帰宅要求をされる。症状の悪化はなく本人の希望もあり父親面会にて退院。不安時ユーパン 3 錠 10 回分。不穏時リスパダール内用液 1 包 10 回分処方。

同年 7 月 3 日，受診。症状改善し，回復確認した。エビリファイ 2 錠 20 日分，不安時ユーパン 3 錠 10 回分。不穏時リスパダール内服液 1 包 10 回分処方。

当該事象に関して特に報告された心電図検査又は臨床検査結果はなかった。各種物質毒性に対し，ロラゼパム 10 mg/日，ハロペリドール 2 mL/日，乳酸リンゲル液 500 mL/日，維持液（3）が 500 mL/日又は 2000 mL/日，チアミンジスルフィド/ピリドキシン塩酸塩/ヒドロキソコバラミン酢酸塩 10 mL/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与を中止した。被験者は 20[redacted] 年 6 月 26 日に退院し，当該事象は同年 7 月 3 日に回復した。

被験者番号：044-3002		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， □ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象	
年齢：37 歳	性別：男性	人種：Unknown	民族：Unknown
治験薬の使用状況			
治験薬		用量	投与開始日
ブレクスピプラゾール		1 mg	20[redacted] 年 3 月 11 日
		2 mg	同年 3 月 27 日
		3 mg	同年 4 月 15 日
		4 mg	同年 4 月 22 日

有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語	重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Schizophrenia aggravated/ 統合失調症	はい/ いいえ	20[redacted] 年 5 月 7 日/ 同年 6 月 3 日	Not Related/ 中等度	非該当/ 未回復

病歴	発症時期	継続
Incomplete cutting of the left wrist	20[redacted] 年 5 月 8 日	いいえ
Piles	同年 7 月 2 日	いいえ
Drug-induced parkinson's syndrome	9 年後 10 月 14 日	はい
Chronic enterocolitis	9 年後 10 月 14 日	はい
Left scleritis	12 年後 4 月 10 日	はい
Pile operation	12 年後 6 月 9 日	いいえ

被験者番号 044-3002，37 歳，男性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。治験依頼者は被験者の原疾患，合併症，既往症から推測できると判断し関連性は否定できると判断した。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 3 月 11 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，パリペリドン，ビペリデン塩酸塩，ブロチゾラム，エチゾラム，ジアゼパム，ビフィズス菌製剤（4），炭酸リチウム，トリベノシド/リドカイン，ジフルコルトロン吉草酸エステル/リドカイン，メサラジン，ロラゼパム，葛根湯，トリアゾラム，センナ/センナ実であった。

被験者は 20[redacted] 年 5 月 7 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 3 月 5 日，任意入院。同意取得。

同年 3 月 11 日，ブレクスピプラゾール 1 mg/日投与開始。

同年 3 月 12 日，本人より退院希望があり，退院。

2.7.6 個々の試験のまとめ

同年 3 月 27 日，ブレクスピプラゾールを 2 mg/日へ増量。軽度の幻聴の発現が認められた。

同年 4 月 15 日，ブレクスピプラゾールを 3 mg/日へ増量。

同年 4 月 22 日，ブレクスピプラゾールを 4 mg/日へ増量。

同年 5 月 5 日，母親と救急外来受診。4 月 30 日に父親が脳出血で入院したあたりから，被害的な幻聴が聞こえ始めた。不眠，不安，焦燥感があり当直医が入院を勧めたが本人が拒否したため，ユーパン 10 錠を処方され帰宅した。同日，救急外来に本人より幻聴についての相談の電話があり，ユーパンを内服して休むように当直医が対応した。

同年 5 月 6 日，治験薬投与を終了した。

同年 5 月 7 日，実母より，幻聴がひどく入院を希望する連絡があり，外来受診した。主治医の診察にて，幻覚妄想再燃があり，会話の内容が被害的，多弁，焦燥感，連合弛緩が認められたことと，被験者の同意撤回もあったことから，治験中止とする。治験薬からの切り替えのために任意入院となる。リスパダール OD 錠 4 mg/日処方。

同年 5 月 8 日，落ち着きのない状態あり。不眠を訴えたため，ユーパン，レンドルミン処方。

同年 5 月 10 日，同様の訴えを繰り返し，疎通性は不良。精神運動興奮状態であり，鎮静が必要なため，ジプレキサザイディス錠 10 mg/日の処方を追加した。

同年 5 月 11 日，幻覚妄想状態が悪化し，セレネース 1A + 生食 100 mL 点滴施行。幻覚・妄想などの病的体験が再燃し，これら精神状態により言動もまとまらず興奮，不穏なども呈した。個室に移動し 17:40 から身体拘束を開始。生食 100 mL + ロヒプノール 1A の点滴を施行した。

同年 5 月 13 日，体幹・四肢抑制を一時解除中。精神状態の日内変動が激しい状態。

同年 5 月 14 日，幻覚妄想状態のため，引き続きの入院加療が必要であるが，病識不十分のために本人はその必要性を理解することができず，入院継続が困難となっている。本日，実母の同意により医療保護入院とする。

同年 6 月 3 日，後観察実施。独語がみられない精神症状安定時期も一時みられたが，変動があり独語，幻覚・妄想は続いている。転帰変更なし。

同年 6 月 6 日，幻聴に左右された被害関係妄想による不穏行動あり。

同年 6 月 11 日，幻聴妄想は維持しているが危険行動，他患者・医療者への過干渉はみられずに経過している。拒薬/拒食もみられず，病識もあり，指示に従うこともできている。14:00 四肢体幹拘束解除となった。

同年 6 月 17 日，6 月 14 日より症状に左右された言動や行動が落ち着いてきているため，大部屋に転室となる。疎通性は良好であるが，思考内容は被害的である。幻覚妄想はあり，行動化は持続している。本人と相談し，本日より電気痙攣療法を 10 回の予定で開始した。

同年 7 月 1 日，電気痙攣療法実施。幻聴や不眠の訴えがあるが指示薬で軽減している。追跡調査実施。転帰は未回復。

同年 7 月 12 日，精神症状が改善し，任意入院に切り替えとなった。一部思考障害や幻声が持続している。

同年 8 月 19 日，電気痙攣療法終了。表情は柔和であり興奮や情動不安はなく，危険行動・逸脱行動はみられていない。精神状態が安定したため外泊訓練し，退院予定の方針となる。症状は安定しているため，本日で追跡調査を終了とする。

2.7.6　個々の試験のまとめ

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）に対して治療は行われなかった。当該事象は投与終了後の発現のため，ブレクスピプラゾールの投与に対する処置は非該当であった。当該事象は，20[redacted]年 6 月 3 日に未回復であったが，同年 8 月 19 日に軽快（回復途上）と判断された。

被験者番号：045-2005		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， □ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：41 歳	性別：男性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		2 mg	20[redacted] 年 4 月 12 日	
		3 mg	同年 4 月 19 日	
		4 mg	同年 4 月 26 日	
		3 mg	同年 6 月 7 日	
		4 mg	同年 8 月 2 日 [a]	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語	重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Heat illness/ 熱中症	はい/ いいえ	20[redacted] 年 8 月 30 日/ 同年 9 月 12 日	Not Related/ 軽度	変更なし/ 回復
病歴		発症時期		継続
Drug induced extrapyramidal symptom		20[redacted] 年 6 月 1 日		いいえ
Constipation		翌年 9 月 25 日		はい
Gastroenteritis		翌年 11 月 29 日		いいえ

[a]: Between 20[redacted]/11/22~20[redacted]/12/12, the subject was overdose IMP by the misunderstanding of the subject. The actual amount of IMP were 4 or 6 or 8 mg per day, and the date is unknown. The doctor gave the subject 112 tablets of IMP as 28 days. The subject came to the hospital one week earlier than planned, and he took all 112 tablets.

被験者番号 045-2005，41 歳，男性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された熱中症を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を軽度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 12 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。熱中症発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，センノシド，ロラゼパム，乳酸リンゲル液，リン酸チアミンジスルフィド/B6/B12，アスコルビン酸，ブドウ糖，ドンペリドン，ファモチジン，アセトアミノフェン，塩酸メトクロプラミドであった。

被験者は 20[redacted] 年 8 月 30 日に重篤な有害事象である熱中症を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 4 月 12 日，同意取得，ブレクスピプラゾール 2 mg/日投与開始。

同年 4 月 19 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

同年 4 月 26 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。

同年 6 月 4 日，暑さ当たりで気持ち悪いとの訴え。脱水のためラクテック 500 mL，ビタメジ

ン 1V，ビタミン C 500 mg，20%ブドウ糖液 20 mL を点滴し，同日回復。

同年 6 月 7 日，倦怠感によりブレクスピプラゾールを 4 mg から 3 mg に減量。同年 6 月 21 日に回復。

同年 6 月 21 日，吐き気の訴え。悪心は現在も継続中。

同年 8 月 2 日，幻聴が気になるとの訴え。ブレクスピプラゾール 4 mg へ増量。

同年 8 月 16 日，食べると吐き気がするとの訴え。クーラーがあっても暑いということで，熱中症の疑い。脱水と判断し，ラクテック 500 mL，プリンペラン 10 mg を点滴し，治療。同日に回復。

同年 8 月 30 日，顔色がよくない。「のどが渇く。汗をかいて寝られない」との訴え。暑さによる熱中症と判断し，被験者希望の任意入院となる。本人より治験継続の意思を確認。同日，ラクテック 500 mL，プラスアミノ 500 mL を点滴し，治療。治験薬の用量は変更なし。

同年 9 月 1 日，顔色もよくなり，被験者も楽になったという。

同年 9 月 6 日，身体も回復傾向，被験者も回復を自覚している。

同年 9 月 12 日，顔色もよく，元気にしている。熱中症は完全に回復したと判断する。また，退院ができる状態であると判断し，本日退院となる。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。熱中症に対し，乳酸リンゲル液 500 mL/日，総合アミノ酸製剤（ブドウ糖加）500 mL/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与に対する処置はなかった。当該事象は，20[redacted] 年 9 月 12 日に回復し，被験者は同日退院した。

被験者番号：045-2008		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， □ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：61 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		2 mg	20[redacted] 年 3 月 7 日	
		3 mg	同年 3 月 14 日	
		0 mg（未服薬）	同年 8 月 17 日	
		3 mg	同年 8 月 19 日	
		4 mg	同年 8 月 22 日	
		3 mg	同年 9 月 12 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語		重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Dehydration/ 脱水		はい/ いいえ	20[redacted] 年 8 月 19 日/ 同年 8 月 29 日	Not Related/ 中等度	変更なし 回復
Schizophrenia aggravated/ 統合失調症		はい/ いいえ	同年 9 月 9 日/ 同年 10 月 17 日	Not Related/ 中等度	変更なし/ 軽快（回復途上）
病歴			発症時期		継続
Hyperlipidatimia			20[redacted] 年 6 月 23 日		はい
Hypertension			翌年 11 月 10 日		はい
Hepatic function disorder			5 年後 1 月 13 日		はい
Constipation			9 年後 11 月 20 日		はい

【脱水】

被験者番号 045-2008，61 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された脱水を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 3 月 7 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。脱水発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，センノシド，ジアゼパム，カプトプリル，ニカルジピン塩酸塩，バルサルタン，複合感冒薬，アムロジピンベシル酸塩であった。

被験者は 20[redacted] 年 8 月 19 日に重篤な有害事象である脱水を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 2 月 28 日，同意取得。

同年 3 月 7 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日投与開始。

2.7.6 個々の試験のまとめ

同年 3 月 14 日，ブレクスピプラゾール 3 mg へ増量。
同年 8 月 19 日，2 日前より食事量低下し，脱水により入院。
同年 8 月 22 日，概念の統合障害がみられ，ブレクスピプラゾールを 4 mg へ増量。
同年 8 月 29 日，重篤な有害事象「脱水」は回復と判断する。
同年 8 月 30 日，退院となる。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン又は心電図検査結果はなかった。臨床検査で当該有害事象に関連する結果を次に示した。

臨床検査結果

		基準範囲		検査値
検査項目	単位	下限	上限	20[redacted]/8/19
クレアチニン	mg/dL	0.2	0.8	1.07
K	mEq/L	3.5	5.0	3.36
BUN	mg/dL	8	20	25.0
UA	mg/dL	3.0	5.5	8.3

脱水に対して治療は行われなかった。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与に対する処置はなかった。当該事象は，20[redacted] 年 8 月 29 日に回復し，被験者は翌日退院した。

【統合失調症】
被験者は，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。
統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，センノシド，ジアゼパム，カプトプリル，ニカルジピン塩酸塩，バルサルタン，複合感冒薬，アムロジピンベシル酸塩であった。
被験者は20[redacted]年9月9日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。
20[redacted] 年 2 月 28 日，同意取得。
同年 3 月 7 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日投与開始。
同年 3 月 14 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。
同年 8 月 22 日，概念の統合障害がみられ，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。
同年 9 月 9 日，夜より症状悪化がみられ，有害事象「統合失調症の増悪」が発現。
同年 9 月 10 日，入院となる。
同年 9 月 12 日，アカシジアの疑いあり，ブレクスピプラゾール 4 mg/日から 3 mg/日へ減量。
同年 9 月 19 日，本人から治験薬をやめたいとの訴えがあり，治験中止とする。
同年 10 月 10 日，統合失調症の症状改善がみられ，外来診療で問題ないと判断したため，重篤

な有害事象としては回復と判断する。また，有害事象「統合失調症の増悪」は軽快と判断する。

同年 10 月 11 日，退院となる。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）に対して治療は行われなかった。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与に対する処置はなかった。被験者は 20[redacted] 年 10 月 11 日に退院し，当該事象は同年 10 月 17 日に軽快（回復途上）と判断された。

被験者番号：045-3006		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， □ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：46 歳	性別：男性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		1 mg	20[redacted] 年 10 月 4 日	
		2 mg	同年 10 月 18 日	
		3 mg	同年 11 月 8 日	
		4 mg	同年 11 月 15 日	
		3 mg	翌年 3 月 17 日	
		2 mg	翌年 3 月 26 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語		重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Drug induced extrapyramidal symptoms/錐体外路障害		はい/ いいえ	20[redacted] 年 3 月 4 日/ 同年 12 月 5 日	Related/ 中等度	減量/ 軽快（回復途中）
病歴			発症時期		継続
なし			―		―

被験者番号 045-3006，46 歳，男性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された錐体外路障害を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 10 月 4 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。錐体外路障害発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，エチゾラム，オランザピン，アリピプラゾール，ロラゼパムであった。

被験者は 20[redacted] 年 3 月 4 日に重篤な有害事象である錐体外路障害を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 9 月 13 日，同意取得。

同年 10 月 4 日，ブレクスピプラゾール 1 mg/日投与開始。

同年 10 月 18 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日へ増量。

同年 11 月 8 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

同年 11 月 15 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。

翌年 3 月 4 日，有害事象「薬剤性錐体外路症状（基本語：錐体外路障害）」発現。

翌年 3 月 17 日，有害事象のため，ブレクスピプラゾール 4 mg/日から 3 mg/日へ減量。

翌年 3 月 19 日，有害事象のため，タスモリン服用開始。

翌年 3 月 26 日，有害事象のため，ブレクスピプラゾール 3 mg/日から 2 mg/日へ減量。

2.7.6　個々の試験のまとめ

翌年 7 月 9 日，有害事象軽快により，タスモリン服用中止とし，経過観察とする。

翌年 7 月 16 日，3 日前より，流涎により食事がとれなくなり脱水傾向もあることより，薬剤性錐体外路症状（基本語：錐体外路障害）悪化のため入院となる。低栄養・脱水に対し，点滴実施。また，3 日前に自殺念慮も確認された。

翌年 7 月 18 日，タスモリン服用開始。自殺念慮が消失したことを確認した。

翌年 7 月 25 日，薬剤性錐体外路症状（基本語：錐体外路障害）は改善しており，転帰は軽快とする。

翌年 9 月 9 日，薬剤性錐体外路症状（基本語：錐体外路障害）について，タスモリンは服用中だが，退院できる程度まで改善したと判断した。よって，重篤な有害事象としては，回復と判断する。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。錐体外路障害に対し，ビペリデン塩酸塩 1 mg/日，2 mg/日，3 mg/日，4 mg/日又は 6 mg/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールを減量した。当該事象は，20[redacted] 年 12 月 5 日に軽快（回復途上）と判断された。

被験者番号：046-2003		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：54 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		2 mg	20[redacted] 年 1 月 14 日	
		3 mg	同年 1 月 20 日	
		4 mg	同年 1 月 27 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語		重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Exacerbation of schizophrenia/ 統合失調症		はい/ はい	20[redacted] 年 3 月 1 日/ 同年 4 月 1 日	Not Related/ 中等度	投与中止/ 未回復
病歴			発症時期		継続
なし			－		－

被験者番号 046-2003，54 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Exacerbation of schizophrenia）の発現により治験薬投与中止に至った。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 14 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Exacerbation of schizophrenia）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，アセトアミノフェン，ロラゼパムであった。

被験者は 20[redacted] 年 3 月 1 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Exacerbation of schizophrenia）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 1 月 14 日，同意取得。ブレクスピプラゾール 2 mg/日投与開始。

同年 1 月 20 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

同年 1 月 27 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。

同年 2 月 10 日，外泊（自宅）のため離棟。

同年 2 月 13 日，外泊先から問題なく帰院。

同年 2 月 14 日，症状改善のため退院。

同年 2 月 26 日，落ち着かないため，自宅にて頓服用ワイパックス 0.5 mg を 3 回内服。

同年 2 月 27 日，外来診察予定であったが，自宅前にて家族が目を離した隙に行方不明となった。病院スタッフが自宅近くで被験者を見つけ，家族付添いのもと来院。診察時，落ち着いていたため治験継続。2 日後の問診で治験継続可否について判断することとした。帰宅後，頓服用ワイパックス 0.5 mg 内服。

同年 3 月 1 日，有害事象「原疾患の悪化」発現のため，入院加療必要と判断，医療保護入院と

なり治験中止。エビリファイ 24 mg/日 夕食後 内服開始。

同年 3 月 2 日，不眠のため，頓服用ワイパックス 0.5 mg を 0:50，23:05 に内服。

同年 3 月 4 日, 落ち着かず, 会話がまとまらない状態が続いている。頓服用ワイパックス 0.5 mg 2 回内服。

同年 3 月 5 日，16:15 興奮状態で落ち着かず大声を出すため，アキネトン 5 mg + セレネース 5 mg 筋注。22:40 不穏及び他患者への迷惑行為危惧のため隔離。頓服用ワイパックス 0.5 mg を 1:10，9:50，10:55，13:55，1 mg を 16:10 に内服。

同年 3 月 6 日，10:00 精神症状に落ち着きがみられたため，隔離解除。頓服用ワイパックス 0.5 mg 3 回内服。

同年 3 月 7 日，妄想・連合弛緩のため，ベンザリン 5 mg 就寝前内服開始。頓服用ワイパックス 0.5 mg 2 回内服。

同年 3 月 11 日，不眠のためベンザリン就寝前 10 mg に増量。頓服用ワイパックス 0.5 mg 1 回内服。

同年 3 月 12 日，頓服用ワイパックス 0.5 mg 1 回内服。

同年 3 月 18 日，睡眠状態安定のため，ベンザリン就寝前 5 mg に減量。

同年 4 月 1 日，治験追跡調査実施。新たな有害事象がないことを確認した。

同年 4 月 10 日，頭痛のためカロナール 200 mg 内服。

同年 4 月 12 日，幻覚・幻聴は続いているが，落ちついているため退院。原疾患の重症度は退院前の状態に戻っており，有害事象「原疾患の悪化」は回復とする。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Exacerbation of schizophrenia）に対し，ハロペリドール 5 mg/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与を中止した。当該事象は，20[redacted] 年 4 月 1 日に未回復と判断されたが，同年 4 月 12 日に回復し，被験者は同日退院した。

被験者番号：052-2001		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象	
年齢：29 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown
治験薬の使用状況			
治験薬		用量	投与開始日
ブレクスピプラゾール		2 mg	20[redacted] 年 7 月 31 日
		3 mg	同年 8 月 7 日
		4 mg	同年 8 月 14 日
		0 mg（未服薬）	同年 9 月 9 日
		4 mg	同年 9 月 10 日

有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語	重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Worsening of schizophrenia / 統合失調症	はい/ はい	20[redacted] 年 9 月 8 日/ 同年 10 月 15 日	Not Related/ 中等度	投与中止/ 回復
病歴		発症時期		継続
Constipation		20[redacted] 年 6 月 8 日		はい
External hemorrhoid		同年 8 月 18 日		いいえ
Menorrhalgia		同年 UN		はい
Chronic sinusitis		翌年 11 月 21 日		はい
Allergic rhinitis		翌年 11 月 21 日		はい

UN：Unknown

被験者番号 052-2001，29 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Worsening of schizophrenia）の発現により治験薬投与中止に至った。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 7 月 31 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Worsening of schizophrenia）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，ジアゼパム，ロキソプロフェンナトリウム水和物であった。

被験者は 20[redacted] 年 9 月 8 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Worsening of schizophrenia）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 7 月 27 日，同意取得。

同年 7 月 31 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日投与開始。

同年 8 月 5 日，幻聴や不安感が消失し，統合失調症の症状が安定する。訪問介護を導入するなど環境が整ったことに伴い退院となる。

同年 8 月 7 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

2.7.6　個々の試験のまとめ

同年 8 月 14 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。

同年 9 月 1 日，異性関係の悪化により感情のコントロールができず，精神的にも不安定となり受診。解決策を提案することにより動揺が落ち着いたため，外来対応で経過観察することとなった。4 mg/日にて服用を継続する。

同年 9 月 8 日，対人関係や金銭管理，親子関係に問題が発生するなど，精神症状を悪化させる要因が複数発生したことにより感情のコントロールができず，躁状態になった。日常生活の管理が不可能であると判断し，緊急入院となる。

同年 9 月 24 日，治験薬の効果不十分のため，治験中止。リスパダールコンスタ 25 mg，インヴェガ 3 mg 投与開始。

同年 10 月 15 日，対人関係を良好に保ち，自制した行動を取ることができるため，事象回復とする。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Worsening of schizophrenia）に対し，パリペリドン 3 mg/日又は 6 mg/日，リスペリドン 25 mg/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与を中止した。当該事象は，20[redacted] 年 10 月 15 日に回復した。

被験者番号：058-3002		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， □ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象	
年齢：40 歳	性別：男性	人種：Unknown	民族：Unknown
治験薬の使用状況			
治験薬		用量	投与開始日
ブレクスピプラゾール		1 mg	20[redacted] 年 1 月 7 日
		0 mg（未服薬）	同年 1 月 12 日
		1 mg	同年 1 月 13 日
		2 mg	同年 1 月 28 日
		0 mg（未服薬）	同年 2 月 8 日
		2 mg	同年 2 月 9 日
		3 mg	同年 2 月 10 日
		4 mg	同年 2 月 18 日
		0 mg（未服薬）	同年 3 月 23 日
		4 mg	同年 3 月 30 日
		3 mg	同年 4 月 5 日

有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語	重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Schizophrenia aggravated/ 統合失調症	はい/ いいえ	20[redacted] 年 3 月 15 日/ 同年 5 月 5 日	Not Related/ 中等度	減量/ 未回復
病歴		発症時期		継続
Dermatitis atopic		19[redacted] 年 UN		はい
Irritable bowel syndrome		25 年後 UN		はい
Foot tinea		28 年後 UN		はい
Overactive bladder		29 年後 UN		はい
Post-inflammatory pigmentation (chest)		29 年後 UN		はい
Oral herpes		30 年後 UN		はい
Hyperuricemia		31 年後 5 月 UN		はい
Hyperlipidaemia		31 年後 5 月 UN		はい
Fatty liver		31 年後 5 月 UN		はい

UN：Unknown

被験者番号 058-3002，40 歳，男性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 7 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，オランザピン，炭酸リチウム，ハイドロキノン，ラモセトロン塩酸塩，トリメブチンマレイン酸塩，塩酸ロペラミド，ベンズブロマロン，エゼチミブ，ベザフィブラート，アスコルビン酸/パントテン酸カルシウム，酒石酸トルテロジン，正露丸，ジフルコルトロン吉草酸エステル，シアノコバラミン，ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル，親水ワセリンであった。

被験者は 20[redacted] 年 3 月 15 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 12 月 10 日，同意取得。

翌年 1 月 7 日，ブレクスピプラゾール 1 mg/日投与開始

翌年 1 月 28 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日へ増量。

翌年 2 月 10 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

翌年 2 月 18 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量

翌年 3 月 4 日，スマートフォン，TV ゲームのしすぎで目が疲れ，眼科を受診し点眼液を処方された。

翌年 3 月 15 日，高揚多弁などの精神症状の変化がみられた。

翌年 3 月 18 日，微熱，咳あり。インフルエンザ検査は陰性。感冒薬を処方し経過観察。不眠の訴えがあったため，ゾルピデム塩酸塩を頓服処方。

翌年 3 月 22 日，最近ハイテンションで話が止まらない。話が飛ぶ状態。被験者が通所する作業所ばかりでなく，サポートセンターに行って長話をする。

翌年 3 月 24 日，高揚多弁がみられる。弟への不信感，反感，攻撃性あり。家族以外への反感あり，攻撃性はなし。ジアゼパム錠 20 mg/日追加処方にて経過観察。

翌年 3 月 30 日，両親来院。担当医師との面談。モデルガンのピストルで空砲を打ち鳴らし，妄想，まとまりのなさがみられる。各種処方薬の所在が不明。ブレクスピプラゾールは 2 日程度の服薬不遵守の可能性。当日分のブレクスピプラゾール 4 mg，ジアゼパム 5 mg 2 錠を処方。

翌年 3 月 31 日，躁状態で主張多訴。自宅での服薬管理励行は困難と判断し，1 ヵ月を目処に任意入院。ブレクスピププラゾールは 4 mg/日継続。ジアゼパム錠は朝 1 mg，夕 1 mg，就寝前 10 mg 処方。

翌年 4 月 1 日，迷惑行為はなし。マスク，ダウンの防寒装備でホール隅に着席。主治医を追いかける。

翌年 4 月 2 日，他患者とお互い非現実的な会話を続けている。多弁，会話の内容は奔逸し，内容は滅裂で落ち着かず。

翌年 4 月 3 日，興奮，攻撃的，周囲の患者への暴力行為あり。医療保護入院とし，不穏のため隔離室収容。行動制限を要し，ジアゼパム錠中止，ワイパックス錠 3 mg/日へ変更。

翌年 4 月 4 日，多弁継続。

翌年 4 月 5 日，反抗，拒絶，躁状態，多弁，でまかせ。治験中止も考慮し，本日よりブレクスピプラゾール 4 mg/日から 3 mg/日へ減量。ワイパックス錠 3 mg/日継続。

翌年 4 月 6 日，多弁さは相変わらずであるものの，今までに比べて言葉数も減り，攻撃性もなくなってきた。ブレクスピプラゾールは 3 mg/日にて経過観察。ワイパックス錠 3 mg/日継続。

翌年 4 月 7 日，多訴，不満，攻撃はなし。ワイパックス錠 3 mg/日継続。家族の中止希望のため，治験薬及び治験を中止とした。夕食後からジプレキサ 5 mg/日開始。不眠時ゾルピデム酒石酸塩 5 mg 頓服。ワイパックス 3 mg/日は継続。

翌年 4 月 8 日，10:00～16:00 時間開放開始。

翌年 4 月 13 日，日中開放，喋り始める。時間開放中に他患者とのトラブルあり。ジプレキサ 20 mg/日へ増量，ワイパックス 3 mg/日継続。

翌年 4 月 14 日，相変わらず多弁だが，人の話に耳を傾けるようになる。

翌年 4 月 15 日，概ね落ち着きを取り戻す。

翌年 4 月 16 日，相変わらず多弁だが，比較的落ち着いており，声のトーンも下がっている。

翌年 4 月 19 日，7:00～21:00 に時間開放延長，保護室開放へ向けて準備。

翌年 4 月 20 日，母親と 30 分面会，トラブルなし。リーマス 600 mg/日処方開始。

翌年 4 月 28 日，多弁で軽躁状態であるが，注意事項は守られている。保護室解除。

翌年 5 月 5 日，1 泊 2 日の外泊から帰宅，トラブルなし。家族の印象では，被験者の状態は治験開始前とほぼ同じ状態まで回復している。

翌年 5 月 7 日，作業所への通所が可能となれば，任意入院－退院への対応をとる。医療保護入院継続中。

翌年 5 月 17 日，母親から 5 月 19 日より作業所への通所が可能となった旨報告あり。

翌年 5 月 18 日，退院。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）に対し，ジアゼパム 12 mg/日，ロラゼパム 3 mg/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールを減量した。当該事象は，20[redacted] 年 5 月 5 日に未回復と判断されたが，同年 5 月 18 日に回復し，被験者は同日退院した。

被験者番号：059-2003		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象	
年齢：51 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown
治験薬の使用状況			
治験薬		用量	投与開始日
ブレクスピプラゾール		2 mg	20[redacted] 年 4 月 4 日
		0 mg（未服薬）	同年 4 月 20 日
		2 mg	同年 4 月 21 日
		3 mg	同年 5 月 16 日
		6 mg	同年 5 月 26 日
		0 mg（休薬）	同年 5 月 27 日
		2 mg	同年 5 月 29 日
		1 mg	同年 6 月 7 日

有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語	重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Exacerbation of schizophrenia/ 統合失調症	はい/ はい	20[redacted] 年 5 月 22 日/ 同年 8 月 8 日	Related/ 中等度	投与中止/ 未回復
病歴		発症時期		継続
Chronic hepatitis C		19[redacted] 年 4 月 UN		はい
Drug induced parkinsonism		18 年後 UN		はい
Coxitis		20 年後 UN		はい
Ingrowing nail (bilateral great toe)		22 年後 5 月 8 日		はい
Mucositis oral		22 年後 5 月 22 日		いいえ
Keratosis plantaris		22 年後 3 月 UN		はい
Constipation		22 年後 UN		はい
Decubitus		23 年後 2 月 UN		いいえ

UN：Unknown

被験者番号 059-2003，51 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Exacerbation of schizophrenia）の発現により，治験薬投与中止に至った。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Related と判断した。治験依頼者は被験者の原疾患，合併症，既往症から推測できると判断し関連性は否定できると判断した。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 4 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Exacerbation of schizophrenia）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，

ピコスルファートナトリウム水和物，尿素，ロラゼパム，エスゾピクロンであった。

被験者は20[redacted]年5月22日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Exacerbation of schizophrenia）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted]年3月31日，同意取得。

同年4月4日，精神症状は改善傾向であった。ブレクスピプラゾール2 mg/日を入院継続で投与開始。不眠・不安時はワイパックス1.5 mg/日頓用でコントロールすることにした。

同年4月18日，精神症状が安定していることが確認できたため退院となり，外来診療に切り替えとなった。

同年5月1日，不眠・不安時にワイパックス1.5 mg/日頓用で精神症状は比較的安定していたが，ワイパックスが不眠時に効果がないと判断されたため，不眠時として併用可能なルネスタ（ワイパックスとの同日併用禁止で3 mg/日頓用，週3回まで）を追加した。

同年5月15日，精神症状がわずかながら悪化傾向にあることが認められたため，翌日からブレクスピプラゾール3 mg/日へ増量することにした。不眠時のルネスタは継続し，不安時のワイパックス1.5 mg/日頓用は中止とした。

同年5月22日，多弁さが出現した。

同年5月25日，命令性の幻聴による行動出現し，被験者自ら警察に通報し保護された。その後夫と共に休日外来受診した。追加の不眠時ルネスタを処方された。

同年5月26日，治験規定外で受診した。不眠時ルネスタを5月15日～20日の間に6回連続して内服していた。5月22日頃より原疾患の悪化と思われる症状が出現し始め，5月25日には命令性の幻聴による行動に至った。5月25日まで治験薬は自己管理し，間違いなく服薬できていたが本日朝分の服薬後に服薬を忘れたと勘違いし，2回服薬してしまった。これらの症状から被験者の精神状態は混乱しており，環境整備や内服薬調整目的で入院が必要と判断され，本日医療保護入院となった。

同年5月29日，5月26日に治験薬を2回分服用してしまったため，血中濃度上昇が考えられ，治験薬の半減期も鑑みて2日間（5月27日～28日）休薬し，本日よりブレクスピプラゾール2 mg/日で内服を再開した。

同年5月30日，ブレクスピプラゾール2 mg/日，及び不眠時・不安時をセルシン6 mg/日頓用でコントロールして治験継続。

同年6月7日，精神症状の改善が認められないため，ブレクスピプラゾール1 mg/日へ減量した。

同年7月15日，精神症状の改善が認められず，明らかに錐体外路症状が増悪してきたため，治験中止とした。治験中止後に，セロクエル，ロゼレム，不安・不眠時にロドピンで治療を開始した。

同年8月8日，後観察を実施。治療薬としてテグレトール，ロゼレム，ロナセン，不安・不眠時にロドピン，不眠時ルネスタを使用し治療継続したが，精神症状及び錐体外路症状の改善が認められなかった。

同年8月15日，追跡調査1回目を実施。テグレトール，ロゼレム，ロナセン，不安・不眠時にロドピン，不眠時ルネスタを使用し治療継続した。精神症状及び錐体外路症状は多少改善傾向

で，後観察時より悪化していないことを確認した。

同年 8 月 25 日，追跡調査 2 回目を実施。テグレトール，ロゼレム，ロナセン，不安・不眠時にロドピン，不眠時にルネスタで治療継続した。精神症状及び錐体外路症状が軽快していることを確認し，本日退院となり，今後は自宅近医に外来通院し，加療することとした。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Exacerbation of schizophrenia）に対し，クエチアピンフマル酸塩 50 mg/日, 100 mg/日又は 150 mg/日, ブロナンセリン 4 mg/日又は 8 mg/日, カルバマゼピン 400 mg/日が投与された。当該事象の発現により, ブレクスピプラゾールの投与を中止した。当該事象は，20[redacted] 年 8 月 8 日に未回復であったが，同年 8 月 25 日に軽快（回復途上）と判断され，被験者は同日退院した。

被験者番号：059-3001		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象	
年齢：65 歳	性別：男性	人種：Unknown	民族：Unknown
治験薬の使用状況			
治験薬		用量	投与開始日
ブレクスピプラゾール		1 mg	20[redacted] 年 1 月 23 日
		2 mg	同年 2 月 6 日
		3 mg	同年 2 月 27 日
		2 mg	同年 3 月 6 日
		1 mg	同年 3 月 14 日
		0 mg（未服薬）	同年 9 月 30 日

有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語	重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Exacerbation of schizophrenia/ 統合失調症	はい/ はい	20[redacted] 年 10 月 10 日/ 同年 11 月 20 日	Related/ 高度	投与中止/ 軽快（回復途上）
病歴		発症時期		継続
Tinnitus		19[redacted] 年 UN		はい
Feel itchy (left arm)		同年 UN		はい
Muscae volitantes		22 年後 1 月 16 日		はい
Left adrenal mass		24 年後 10 月 30 日		はい
Loose stools		28 年後 12 月 17 日		はい
Epistaxis		28 年後 12 月 18 日		はい
Chillblains (right fifth toe)		28 年後 12 月 25 日		はい
Arthralgia (right thumb)		29 年後 1 月 7 日		はい

UN：Unknown

被験者番号 059-3001，65 歳，男性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Exacerbation of schizophrenia）の発現により治験薬投与中止に至った。治験責任又は分担医師は，当該事象を高度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Related と判断した。治験依頼者は被験者の原疾患，合併症，既往症から推測できると判断し関連性は否定できると判断した。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 23 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Exacerbation of schizophrenia）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，アリピプラゾール，セファクロル，アセトアミノフェン，デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物，レボフロキサシン水和物，太田胃散，ジクロフェナクナトリウム，ベンゼトニウム塩化

物，マキロンであった。

被験者は 20[redacted] 年 10 月 10 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Exacerbation of schizophrenia）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 1 月 10 日，同意取得。

同年 1 月 23 日，ブレクスピプラゾール 1 mg/日投与開始。

同年 2 月 6 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日へ増量。

同年 2 月 27 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

同年 3 月 6 日，アカシジア（手足のムズムズ感等）の悪化を認め，忍容性に問題ありと判断し，ブレクスピプラゾール 2 mg/日へ減量。

同年 3 月 14 日，アカシジアは改善せず，規定外来院し，ブレクスピプラゾール 1 mg/日へ減量。

同年 5 月 16 日，徐々にアカシジアが軽減し，4 月 20 日で消失したことを確認した。今後忍容性に問題が生じる可能性が想定されるためブレクスピプラゾール 1 mg/日を継続した。

同年 10 月 3 日，4 月末から 8 月にかけ個展の準備，開催，後片付けと精力的に活動していた。そのような生活環境下において多少の気分高揚はあったが，比較的精神症状は安定していた。予定来院日に来院せず，被験者からは連絡がなかった。自宅電話は不通状態であり，被験者と連絡を取ることができなかった。

同年 10 月 7 日，被験者自宅内を捜索したが，所在確認できず警察に「行方不明届」を提出した。

同年 10 月 9 日，県外警察署に保護された。

同年 10 月 10 日，幻覚妄想状態の悪化，精神運動興奮状態を認めたため，保護された地域の精神科病院を受診し，医療保護入院で隔離室入室となり，エビリファイ錠 12 mg/日，ロヒプノール錠 2 mg/日，ホリゾン錠 5 mg/日，センノサイド錠 24 mg で治療開始した。原疾患の悪化により，治験中止と判断された。

同年 11 月 6 日，上記治療で精神運動興奮状態改善したため，一般病室に開放となった。

同年 11 月 18 日，幻覚妄想状態は一部改善，情動の安定を認めたため退院した。同日当院を受診し，全般的な精神症状は軽快と判断された。しかし，軽度の思考障害は残存しており，被験者も休養目的の入院を希望したため，翌日に当院入院の予定となった。

同年 11 月 19 日，当院の閉鎖病棟に任意入院となり，エビリファイ錠 18 mg/日，セルシン錠 2 mg/日，ロヒプノール錠 2 mg/日，リスパダール内服液 1 mg/1 本（不眠時）で治療開始した。

同年 11 月 20 日，被験者の承諾を得て，規定外で安全性の評価を実施した。

同年 11 月 25 日，エビリファイ錠 18 mg/日で治療継続。セルシン錠 2 mg/日を 11/20，ロヒプノール錠 2 mg/日を 11/24 に投与中止し，リスパダール内服液 1 mg/1 本（不眠時）は内服なしで，軽度の思考障害は残存するが精神症状の安定を認め，開放病棟に転室した。

同年 11 月 27 日，単独で院外外出したが精神状態の悪化は認めなかった。

同年 12 月 5 日，11 月 28 日にエビリファイ錠 24 mg/日に増量し，全般的な精神症状が安定したため，12 月 4 日～5 日に単独で外泊した。

同年 12 月 11 日，外泊後も精神症状の悪化はなく，全般的な精神症状の安定が維持されていたため退院した。

2.7.6　個々の試験のまとめ

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Exacerbation of schizophrenia）に対し，アリピプラゾール 6 mg/日，12 mg/日又は 18 mg/日，フルニトラゼパム 2 mg/日，ジアゼパム 2 mg/日又はロラゼパム 5 mg/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与を中止した。当該事象は，20[redacted] 年 11 月 20 日に軽快（回復途上）と判断されたが，同年 12 月 11 日に回復し，被験者は同日退院した。

被験者番号：060-3001		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象	
年齢：54 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown
治験薬の使用状況			
治験薬		用量	投与開始日
ブレクスピプラゾール		1 mg	20[redacted] 年 3 月 15 日
		2 mg	同年 3 月 29 日
		3 mg	同年 4 月 19 日
		4 mg	同年 4 月 26 日
		8 mg	同年 6 月 1 日
		4 mg	同年 6 月 2 日

有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語	重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Schizophrenia aggravated/ 統合失調症	はい/ はい	20[redacted] 年 6 月 6 日/ 同年 7 月 2 日	Related/ 高度	投与中止/ 未回復
病歴		発症時期		継続
Chronic gastritis		19[redacted] 年 UN		はい
Low back pain		14 年後 UN		いいえ
Hypertension		15 年後 UN		はい
Hyperlipidaemia		15 年後 UN		はい
Cheiropompholyx		16 年後 3 月 26 日		いいえ
Pollakiuria		18 年後 3 月 8 日		はい

UN：Unknown

被験者番号 060-3001，54 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）の発現により，治験薬投与中止に至った。治験責任又は分担医師は，当該事象を高度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Related と判断した。治験依頼者は被験者の原疾患，合併症，既往症から推測できると判断し関連性は否定できると判断した。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 3 月 15 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，ロラゼパム，タカヂアスターゼ/生薬配合剤，ラクトミン，リスペリドン，アスピリン/ダイアルミネート，ニフェンジピン，ファモチジン，プロブコール，カンゾウ末配合剤（2），ブロチゾラムであった。

被験者は20[redacted]年6月6日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia

aggravated）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 3 月 8 日，同意取得。

同年 3 月 15 日，ブレクスピプラゾール 1 mg/日投与開始。

同年 3 月 29 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日へ増量。

同年 4 月 19 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

同年 4 月 26 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。

同年 6 月 5 日，被験者の夫より「2，3 日前より調子が悪い。言っていることが分からない。落ち着きがない」との連絡があった。

同年 6 月 6 日，0 時頃，病院受診。診察時，表情硬く一点を見つめている。話しかければ短く返答するがあまり話さない。被験者の夫によると，1 週間前くらいから少しおかしい言動や，食事を作るのを失敗した行動がみられた。6 月 5 日の夜，「入浴後に手足がしびれる。色々考えてパニックになる。動悸がする。」と言い始めたため病院へ連絡した。妄想状態が認められ，おかしな行動がみられるため入院となり，治験中止と判断された。不穏・不眠時にリスペリドン内用液 1 mL/包内服。また，ロナセン 24 mg/日，ベンザリン 5 mg/日，ユーパン 0.5 mg/日が開始となる。

同年 6 月 10 日，廊下に衣類やタオルを並べて，他の患者の部屋にタオルを投げ込むなどの行動がみられる。主治医指示にて，隔離開始。ベンザリン 5 mg/日，ユーパン 0.5 mg/日，ロナセン 12 mg/日，リスペリドン 6 mg/日へ処方変更となる。

同年 6 月 14 日，混乱している様子がみられるが看護師の声かけなどには反応できているため，主治医指示にて，9～11 時間，開放となる（洗面，入浴）。

同年 6 月 19 日，考えがまとまらない様子がみられているため，ベンザリン錠 10 mg/日，リスペリドン 10 mg/日へ処方変更となる。

同年 6 月 21 日，行動にまとまりはないが，促せばセルフケア行動はとれており，主治医指示にて開放条件が変更となる（9～11 時間，洗面，入浴，シャワー，食事）

同年 6 月 26 日，精神状態安定してきている。主治医指示にて，9～16 時間，開放となる（洗面，入浴，食事，電話）

同年 7 月 1 日，隔離終了。

同年 7 月 2 日，後観察実施。本事象は未回復であり追跡調査とする。家庭復帰のため，月～金曜日まで作業療法開始となる。

同年 7 月 22 日，外泊許可あり。22 日から 1 泊外泊となる。

同年 7 月 23 日，外泊より帰院する。以前より眠気やだるさがなくなっている様子。

同年 7 月 25 日，だるさや眠気はなくなり，軽快している様子がみられる。

同年 8 月 5 日，症状改善したため，退院となる。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）に対し，リスペリドン 1 mL/日，6 mg/日又は 10 mg/日，ブロナンセリン 12 mg/日又は 24 mg/日，ニトラゼパム 5 mg/日又は 10 mg/日，ロラゼパム 0.5 mg/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与を中止した。当該事象は，20[redacted] 年 7 月 2 日に未回復と判断されたが，同年 8 月 5 日に回復し，被験

者は同日退院した。

被験者番号：061-2002		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：61 歳	性別：男性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		2 mg	20[redacted] 年 9 月 4 日	
		3 mg	同年 9 月 11 日	
		0 mg（未服薬）	同年 9 月 17 日	
		4 mg	同年 9 月 18 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語		重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Schizophrenia aggravated/ 統合失調症		はい/ はい	20[redacted] 年 9 月 21 日/ 同年 11 月 19 日	Related/ 高度	投与中止/ 軽快（回復途上）
病歴			発症時期		継続
Constipation			19[redacted] 年 UN		はい

UN：Unknown

被験者番号 061-2002，61 歳，男性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）の発現により治験薬投与中止に至った。治験責任又は分担医師は，当該事象を高度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Related と判断した。治験依頼者は被験者の原疾患，合併症，既往症から推測できると判断し関連性は否定できると判断した。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 9 月 4 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，ジアゼパムであった。

被験者は 20[redacted] 年 9 月 21 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 9 月 4 日，同意取得。被験者の状態より外来での通院が可能であると判断し，本日退院となる。ブレクスピプラゾール 2 mg/日，ホリゾン（5）3T 3 × 内服開始。

同年 9 月 11 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

同年 9 月 18 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。

同年 9 月 21 日，新たな不穏症状発現。本日よりホリゾン未服薬。

同年 9 月 23 日，前夜より暴力団が襲ってくるとの妄想にかられ，朝，灯油をまき，包丁を持ち出して自宅の周辺をグルグルまわり，近所から警察に通報された。家中の家具が破損，兄がかけつけて落ち着き，自宅にて一晩過ごした。

同年 9 月 24 日，診察は落ち着いて受けてはいるものの，幻聴・妄想（統合失調症の悪化）が

認められたため，治験中止を決定，任意入院となる。ロナセン（4）2T 2 × 内服開始。

同年 9 月 25 日，幻覚・妄想・興奮状態，突発行為予防のため，隔離開始となる。

同年 9 月 27 日，被害妄想が増悪し，病院職員に対して，粗暴行為及び破壊行為がみられ，隔離状態を要する状態である。病識も全く認められないため，医療保護入院となる。ロナセン中止。リスパダール液 6 mL 3 × ，アキリデン（1）3T 3 ×，ネルロレン（10）1T 1 × 内服開始。

同年 10 月 2 日，粗暴行為はなく，表情落ち着いてきている。来週には一般室へ移動予定。

同年 10 月 9 日，隔離解除。

同年 10 月 25 日，任意入院へ切り替え。

翌年 9 月 26 日，発現後 1 年が経過。原疾患症状に多少の変動はあるが，グループホームへの入居の検討も可能となってきている。統合失調症（症例報告書記載名 : Schizophrenia aggravated）発現時に比べると状態は十分に安定していると判断し，今後の追跡は不要と判断した。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）に対し，ブロナンセリン 8 mg/日，リスペリドン 6 mL/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与を中止した。当該事象は，20[redacted] 年 11 月 19 日に軽快（回復途上）と判断されたが，翌年 9 月 26 日に回復した。

被験者番号：061-3001		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象	
年齢：62 歳	性別：男性	人種：Unknown	民族：Unknown
治験薬の使用状況			
治験薬		用量	投与開始日
ブレクスピプラゾール		1 mg	20[redacted] 年 1 月 7 日
		2 mg	同年 1 月 15 日
		0 mg（未服薬）	同年 1 月 26 日
		2 mg	同年 1 月 27 日
		3 mg	同年 2 月 12 日
		4 mg	同年 3 月 4 日
		3 mg	同年 3 月 21 日

有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語	重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Schizophrenia aggravated/ 統合失調症	はい/ はい	20[redacted] 年 3 月 14 日/ 同年 5 月 7 日	Not Related/ 高度	投与中止/ 未回復
病歴		発症時期		継続
Constipation		19[redacted] 年 8 月 UN		はい
Drug induced parkinsonism		翌年 2 月 15 日		はい
WBC count high		翌年 UN		はい
Chronic gastritis		6 年後 10 月 UN		はい

UN：Unknown

被験者番号 061-3001，62 歳，男性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）の発現により治験薬投与中止に至った。治験責任又は分担医師は，当該事象を高度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 7 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，スルピリド，トリヘキシフェニジル塩酸塩，ブロマゼパム，ハロペリドール，プロメタジン塩酸塩，センノシド，ニトラゼパム，ミアンセリン塩酸塩，ファモチジン，テプレノン，オセルタミビルリン酸塩，ゲンタマイシン硫酸塩，ジアゼパム，エスゾピクロン，セフカペンピボキシル塩酸塩水和物，ロキソプロフェンナトリウム製剤であった。

被験者は 20[redacted] 年 3 月 14 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

20[redacted] 年 12 月 17 日，同意取得。

翌年 1 月 7 日，ブレクスピプラゾール 1 mg/日，ホリゾン 6 mg 投与開始。

翌年 1 月 10 日，治験に伴う前治療薬と治験薬との切り替えのため，予備的入院。

翌年 1 月 15 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日へ増量。ホリゾン 10 mg に増量。

翌年 2 月 12 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

翌年 3 月 4 日，退院。ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。不眠の訴えが強かったため，ホリゾンからルネスタに変更，ルネスタ（2）1T/週 3 回服用開始。

翌年 3 月 11 日，規定外来院。殺されるなどの妄想が発現。串で腕と足を刺し，軽度の刺傷みられる。

翌年 3 月 14 日，規定外来院。妄想が再燃，活発化し，本人も納得し入院となる。

翌年 3 月 21 日，規定外評価実施。アカシジア改善せず，忍容性に問題があると判断し，ブレクスピプラゾールを 3 mg/日へ減量。

翌年 4 月 6 日，デイルーム喫煙室にて，タバコの火の押し付け痕（左手掌等 2 ヵ所及び頸部）により自傷行為発覚。

翌年 4 月 8 日，タバコの押し付け痕を大腿部等複数に認める。入院にて経過をみるが原疾患改善せず，治験継続困難と判断し中止とした。

翌年 5 月 7 日，後観察 30 日調査実施。症状回復せず。

翌年 5 月 26 日～28 日，外泊。

翌年 5 月 31 日，入院継続中であるが治験薬との関連性が否定できるため，追跡調査を終了した。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）に対し，オランザピン 15 mg/日又は 20 mg/日，ブロナンセリン 8 mg/日又は 16 mg/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与を中止した。当該事象は，20[redacted] 年 5 月 7 日に未回復であったが，同年 5 月 31 日に軽快（回復途上）と判断された。

被験者番号：062-2002		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：35 歳	性別：男性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		2 mg	20[redacted] 年 7 月 5 日	
		3 mg	同年 7 月 19 日	
		4 mg	同年 8 月 2 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語	重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Schizophrenia aggravated/ 統合失調症	はい/ はい	20[redacted] 年 1 月 12 日/ 同年 2 月 7 日	Not Related/ 高度	投与中止/ 軽快（回復途上）
病歴		発症時期		継続
Hyperuricaemia		20[redacted] 年 UN		はい
Right dislocatedhip		3 年後 12 月 21 日		はい
Constipation		4 年後 5 月 7 日		はい

UN：Unknown

被験者番号 062-2002，35 歳，男性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）の発現により治験薬投与中止に至った。治験責任又は分担医師は，当該事象を高度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 7 月 5 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，ジアゼパム，アズレンスルホン酸ナトリウム水和物/L-グルタミン，インフルエンザ HA ワクチン，ポビドンヨード，ピコスルファートナトリウム水和物であった。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 12 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 6 月 28 日，同意取得。

同年 7 月 5 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日投与開始。

同年 7 月 19 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

同年 8 月 2 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。

同年 8 月 30 日，被験者の症状より，外来での通院が可能であると判断されるが，社会的な理由により入院を継続する。

翌年 1 月 12 日，原疾患の悪化により慢性期病棟より急性期病棟へ転棟。保護室隔離，治験薬中止。リスパダール 6 mL/日，トレドミン 75 mg/日，セルシン 15 mg/日投与。

2.7.6 個々の試験のまとめ

翌年 1 月 15 日，セレネース 6 mg/日，アキリデン 2 mg/日，デパケン R 200 mg/日投与。保護室隔離解除。

翌年 1 月 21 日，レボトミン 100 mg/日，ピレチア 100 mg/日投与，ハロマンス 100 mg 筋注。

翌年 1 月 22 日，病識・現実見当なく，暴言・暴力行為が目立つため，医療保護入院となる。

翌年 1 月 25 日，テグレトール 300 mg/日投与，セレネース 9 mg/日，アキリデン 3 mg/日，レボトミン 150 mg/日，ピレチア 150 mg/日へ増量。

翌年 2 月 1 日，テグレトール 600 mg/日へ増量，ウィンタミン 300 mg/日投与。

翌年 2 月 7 日，最終観察日実施。

翌年 2 月 13 日，急性期病棟から慢性期病棟へ転棟。

翌年 2 月 28 日，追跡調査を実施し，以降の追跡は不要と判断した。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）に対し，リスペリドン 6 mL/日，ミルナシプラン塩酸塩 75 mg/日，ジアゼパム 15 mg/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与を中止した。当該事象は，20[redacted] 年 2 月 7 日に軽快（回復途上）と判断された。

被験者番号：069-3001		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象	
年齢：39 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown
治験薬の使用状況			
治験薬		用量	投与開始日
ブレクスピプラゾール		1 mg	20[redacted] 年 12 月 14 日
		0 mg（未服薬）	同年 12 月 21 日
		1 mg	同年 12 月 22 日
		0 mg（未服薬）	同年 12 月 28 日
		2 mg	同年 12 月 29 日
		3 mg	翌年 1 月 18 日
		4 mg	翌年 1 月 25 日

有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語	重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Schizophrenia aggravated/ 統合失調症	はい/ はい	20[redacted] 年 5 月 13 日/ 同年 6 月 13 日	Not Related/ 高度	投与中止/ 未回復

病歴	発症時期	継続
Constipation	20[redacted] 年 12 月 25 日	はい
Lumbago	7 年後 12 月 21 日	はい
Gastritis	8 年後 2 月 26 日	はい
Urticaria	9 年後 6 月 6 日	はい
Extrapyramidal symptoms	9 年後 8 月 13 日	はい

被験者番号 069-3001，39 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）の発現により治験薬投与中止に至った。治験責任又は分担医師は，当該事象を高度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 12 月 14 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，ジアゼパム，ロラゼパム，ブロナンセリン，ハロペリドール，アリピプラゾール，オセルタミビルリン酸塩，ビペリデン塩酸塩，プロメタジン塩酸塩，ゾテピン，アルプラゾラム，ブロムペリドール，ケトプロフェンであった。

被験者は 20[redacted] 年 5 月 13 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 12 月 1 日，同意取得。

2.7.6 個々の試験のまとめ

同年 12 月 14 日，ブレクスピプラゾール 1 mg/日投与開始。

同年 12 月 29 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日へ増量。

翌年 1 月 18 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

翌年 1 月 25 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。

翌年 5 月 8 日，会社の経営不振を理由に退職勧告を受け，ショックから混乱状態となった。

翌年 5 月 16 日，母親より，「被験者が 3 日前から調子が悪い。2 階から飛び降りようとし，制止しても飛び出そうとしている。」と切迫した様子で連絡があった。当院での受け入れが困難であったため，他院精神科へ搬送された。他院にてレボトミン 25 mg，リスパダール 2 mg，アーテン 2 mg を処方され 1 錠ずつ服用したが，帰宅後も落ち着かない状態が続き，刃物を持ち出したり，キッチンハイターを飲もうとするなど，興奮状態が続いた。

翌年 5 月 17 日，朝，レボトミン 25 mg，リスパダール 2 mg，アーテン 2 mg を 1 錠ずつ服用し，当院外来受診。治験中止を判断。セレネース注 5 mg 0.5% 1 mL，アキネトン注射液 0.5% 1 mL，アタラックス P 注射液 25 mg/mL 2.5% 1 mL，大塚生食注 100 mL 点滴実施。任意入院とする。エビリファイ OD 錠 6 mg，セレネース錠 3 mg 及びタスモリン錠 1 mg をそれぞれ朝・夕食後 1 日 2 回，ロヒプノール錠 1 mg の服薬開始とする。

翌年 5 月 19 日，希死念慮みられず，逸脱行為なし。

翌年 5 月 28 日，セレネース注 5 mg 0.5% 1 mL，アキネトン注射液 0.5% 1 mL，アタラックス P 注射液 25 mg/mL 2.5% 1 mL，大塚生食注 100 mL 点滴実施。

翌年 5 月 29 日，ブロチゾラム錠 0.25 mg 服薬開始（頓用）。

翌年 6 月 4 日，セレネース錠 3 mg，タスモリン錠 1 mg，ロシゾピロン錠 50 mg 不穏時服薬開始。

翌年 6 月 7 日，ハロマンス注 25 mg 筋肉注射。

翌年 6 月 8 日，外出許可。

翌年 6 月 13 日，エビリファイ OD 錠 12 mg（朝・夕食後に 1 日 2 回）に増量。

翌年 6 月 15 日，外泊許可（6 月 16 日まで）。

翌年 6 月 17 日，社会生活技能訓練（SST）参加。

翌年 6 月 21 日，ハロマンス注 50 mg 筋肉注射。

翌年 6 月 22 日，外泊許可（6 月 23 日まで）。

翌年 6 月 24 日，SST 参加。

翌年 6 月 28 日，セレネース錠 1.5 mg（朝・夕食後に 1 日 2 回）に減量。

翌年 6 月 29 日，外泊許可（6 月 30 日まで）。

翌年 7 月 1 日，SST 参加。

翌年 7 月 5 日，セレネース錠 0.75 mg（朝・夕食後に 1 日 2 回）に減量。

翌年 7 月 6 日，外泊許可（7 月 8 日まで）。

翌年 7 月 9 日，ハロマンス注 100 mg 筋肉注射。錐体外路症状などの副作用もなく，状態安定。セレネース錠中止。

翌年 7 月 10 日，回復と判断し，退院となる。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。

2.7.6　個々の試験のまとめ

統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）に対し，リスペリドン 4 mg/日，レボメプロマジンマレイン酸塩 50 mg/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与を中止した。当該事象は，20[redacted] 年 6 月 13 日に未回復と判断されたが，同年 7 月 10 日に回復し，被験者は同日退院した。

被験者番号：072-2002		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：56 歳	性別：男性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		2 mg	20[redacted] 年 3 月 6 日	
		0 mg（未服薬）	同年 3 月 13 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語		重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Schizophrenia aggravated/ 統合失調症		はい/ はい	20[redacted] 年 3 月 14 日/ 同年 4 月 11 日	Not Related/ 中等度	投与中止/ 未回復
病歴			発症時期		継続
Anemia			20[redacted] 年 12 月 25 日		はい
Hypotension			5 年後 1 月 15 日		はい

被験者番号 072-2002，56 歳，男性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）の発現により治験薬投与中止に至った。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 3 月 6 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，ミドドリン塩酸塩であった。

被験者は 20[redacted] 年 3 月 14 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 3 月 6 日，同意取得。ブレクスピプラゾール 2 mg/日投与開始。

同年 3 月 13 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。規定検査終了後，退院となる。

同年 3 月 19 日，外来受診予定であったが来院せず。

同年 3 月 20 日，本人受診せず，従兄弟が来院した。退院後，ブレクスピプラゾール及び併用薬の内服を一切せず。自宅では暖房器具を使用せず，食事・飲食をした様子もなく，薄い布団のみで横たわっている状態。責任医師が往診し，任意入院となる。入院後，脱水状態の処置として，ソルデム 3A 500 mL × 2 を点滴注射し，夕方より全粥食を開始。有害事象発生に伴い，他剤への変更が必要と責任医師が判断し，治験中止となる。治験中止時検査後より，ジプレキサ 10 mg/日開始。

同年 3 月 28 日，入院後も自室に閉じこもり，無為自閉性に改善はみられていない。

同年 4 月 1 日，ジプレキサ 20 mg/日へ増量。

同年 4 月 11 日，後観察実施。転帰未回復。

2.7.6 個々の試験のまとめ

同年 5 月 2 日，統合失調症の症状に伴い，退院後に食事を摂取しないことが想定されるため，エンシュア 250 mL 2 缶/日にて開始。

同年 5 月 7 日，退院後の環境確認，ライフラインの整備，退院後の生活スケジュール・支援立案のため，病院スタッフ，精神科ソーシャルワーカーと共に自宅へ外出。

同年 5 月 8 日，デイケアへの参加開始。

同年 5 月 9 日，追跡調査実施。デイケア参加を再開したことにより，転帰は軽快と判断。追跡調査終了。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）に対して，治療は行われなかった。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与を中止した。当該事象は，20[redacted] 年 4 月 11 日に未回復であったが，同年 5 月 9 日に軽快（回復途上）と判断された。

被験者番号：072-3002		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：31 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		1 mg	20[redacted] 年 4 月 24 日	
		2 mg	同年 5 月 8 日	
		3 mg	同年 5 月 29 日	
		4 mg	同年 6 月 4 日	
		42 mg	翌年 3 月 6 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語		重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Schizophrenia aggravated/ 統合失調症		はい/ はい	20[redacted] 年 3 月 6 日/ 同年 3 月 7 日	Not Related/ 軽度	投与中止/ 回復
病歴			発症時期		継続
Headache			19[redacted] 年 UN		はい
Polinosis			3 年後 UN		はい
Extrapyramidal symptoms			6 年後 4 月 20 日		いいえ
Hyperprolactinaemia			12 年後 4 月 19 日		いいえ

UN：Unknown

被験者番号 072-3002，31 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）の発現により治験薬投与中止に至った。治験責任又は分担医師は，当該事象を軽度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 24 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，ジアゼパム，ブロチゾラム，ブロナンセリン，アルプラゾラム，フルニトラゼパム，パリペリドン，ニトラゼパム，セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物，リゾチーム塩酸塩，ジメモルファンリン酸塩，テオフィリン，クラリスロマイシン，イブプロフェンであった。

被験者は20[redacted]年3月6日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 4 月 10 日，同意取得。

同年 4 月 24 日，ブレクスピプラゾール 1 mg/日投与開始。

同年 5 月 8 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日へ増量。

同年 5 月 29 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

2.7.6　個々の試験のまとめ

同年 6 月 4 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。

翌年 3 月 5 日，ブレクスピプラゾール 14 日分（56 錠）処方。

翌年 3 月 6 日，実家に帰省した際に母親や妹と口論となった。18:15 自宅アパートに帰宅後に家人との関係について不安となり，衝動的にブレクスピプラゾール 42 錠，セルシン 5 mg × 20 袋を過剰に服薬したとの申告があった。しかし，実際の服薬量は不明であり，治験薬を服用していない可能性や，申告よりも少ない量の薬剤を服用した可能性も否定できない。20:00 父親と共に夜間外来受診。持参治験薬は 10 錠のみであった。バイタルサインは異常所見なく意識も鮮明で，疎通性も良好であった。治験分担医師診察のうえ，「統合失調症の悪化」発現のため治験中止と判断した。過量投与の治療優先のため，中止時検査は未実施。20:30 経過観察のため当院急性期治療病棟に任意入院。入院後のバイタルサインにも異常はなく（KT 35.8，P70，BP106/65），その他の診察上他覚的な身体的異常所見は認めなかった。20:50 過剰服薬した薬剤の wash out のため点滴のラインを確保し，ラクテック 500 mL × 1，ソルデム 3A 500 mL × 3 DIV を施行した。

翌年 3 月 7 日，8:00 KT 36.1，P67，BP 95/55，意識は清明であった。同日施行した採血検査及び心電図検査に異常は認められず，一晩の入院による安静と休養により精神症状も落ち着いたため，回復と判断し，同日退院となった。退院時処方は，エビリファイ 24 mg/日，ルネスタ 3 mg/日，セルシン 5 mg（不安時頓用）。

翌年 3 月 12 日，再来受診。精神症状悪化なし。遅発性に出現する有害事象発現なし。

当該事象に関して特に報告された心電図検査結果はなかった。臨床検査で当該有害事象に関連する結果を次に示した。

臨床検査結果

測定日：20[redacted]年3月7日

検査項目	基準値	測定値		単位
白血球 （WBC）	40-100	65.2		$\times10^2/\mu L$
赤血球（RBC）	男430~570 女350～480	429		$\times10^4/\mu L$
血色素量（Hb）	男14.0~17.0 女11.0～15.0	12.3		g/dL
ヘマトクリット（Ht）	男42.0～54.0 女36.0～46.0	36.2		%
MCV	82.0～100.0	84.4		fL
MCH	27.0～34.0	28.7		pg
MCHC	30.0～35.0	34.0		%
血小板数（PLT）	15.0～35.0	18.2		$\times10^4/\mu L$
TP（総蛋白）	6.60～8.30	6.04	L	g/dL
アルブミン	3.80～5.30	3.65	L	g/dL
A/G比	1.2～2.0	1.53		
T-CHO（総コレステロール）	～220	162		mg/dL
TG（中性脂肪）	～150	54		mg/dL
BUN（尿素窒素）	8.0～20.0	9.7		mg/dL
Cre（クレアチニン）	男0.60～1.00 女0.40～0.80	0.62		mg/dL

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床検査結果（続き）

測定日：20[redacted]年3月7日

検査項目	基準値	測定値		単位
T-BiL	0.22～1.20	0.40		mg/dL
GOT	8～38	14		IU/L
GPT	4～44	13		IU/L
LDH	106～211	149		IU/L
γ-GTP	～37	18		IU/L
CRP	～0.3	0.20		mg/dL
Glu（血糖）	60～109	110	H	mg/dL
Na	136～148	141		mEq/L
K	3.5～5.2	3.8		mEq/L
Cl	98～110	102		mEq/L
TP抗体（定性）	陰性	(–)		
HBs抗原（定性）	陰性	(–)		
HCV抗体（定性）	陰性	(–)		
尿定性一般				
ウロビリノーゲン		0.1		EU/dL
蛋白定性		(–)		
糖定性		(–)		
pH		7.0		
潜血		陰性		

H：基準値の上限超

L：基準値の下限未満

統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）に対して治療は行われなかった。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与を中止した。当該事象は，20[redacted] 年 3 月 7 日に回復し，被験者は同日に退院した。

被験者番号：073-3004		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：49 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		1 mg	20[redacted] 年 12 月 6 日	
		2 mg	同年 12 月 20 日	
		3 mg	翌年 1 月 10 日	
		2 mg	翌年 1 月 14 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語		重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Akathisia/ アカシジア		はい/ はい	20[redacted] 年 1 月 11 日/ 同年 2 月 9 日	Related/ 高度	投与中止/ 回復
病歴			発症時期		継続
Food allergy			19[redacted] 年 UN		はい
Intermittent epistaxis			45 年後 7 月 UN		はい
Numbness in fingers			46 年後 9 月 UN		はい
Pariarthritis scapulohumeralis			46 年後 9 月 UN		はい

UN：Unknown

被験者番号 073-3004，49 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断されたアカシジアの発現により治験薬投与中止に至った。治験責任又は分担医師は，当該事象を高度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 12 月 6 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。アカシジア発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，オランザピン，ジアゼパム，ブラマゼパムであった。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 11 日に重篤な有害事象であるアカシジアを発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 11 月 22 日，同意取得。

同年 12 月 6 日，ブレクスピプラゾール 1 mg/日投与開始。ジプレキサザイディス 5 mg，ジプレキサ錠 2.5 mg，ジアゼパム 2 mg 併用。

同年 12 月 13 日，ジプレキサ錠 2.5 mg を中止し，ブレクスピプラゾール 1 mg/日，ジプレキサザイディス 5 mg，ジアゼパム 2 mg を併用。

同年 12 月 20 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日へ増量。ジプレキサザイディス 5 mg を中止し，ジプレキサ錠 2.5 mg，ジアゼパム 2 mg を併用。

同年 12 月 23 日，落ち着きのなさ，不眠が発現。

2.7.6　個々の試験のまとめ

同年 12 月 27 日, ブレクスピプラゾール 2 mg/日, ジプレキサ 2.5 mg, ジアゼパム 2 mg から 4 mg へ増量し，経過観察。

翌年 1 月 4 日，落ち着きのなさ（同年 12 月 30 日回復），不眠（同年 12 月 28 日回復）の回復を確認。

翌年 1 月 10 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。ジアゼパム 4 mg 併用。

翌年 1 月 11 日，早朝覚醒，アカシジア，食欲減退が発現。

翌年 1 月 14 日，規定外来院，ブレクスピプラゾール 3 mg/日から 2 mg/日に減量。タスモリン 1 mg 開始。ジアゼパム 4 mg から 6 mg に増量し，経過観察。

翌年 1 月 17 日，ジアゼパム 6 mg から 7 mg に増量し，経過観察。

翌年 1 月 24 日, アカシジアにより体調管理が難しくなり, 原疾患の悪化（翌年 1 月 21 日発現）も認められ，ブレクスピプラゾールを減量したがアカシジアの改善も認められず，治験中止と判断。

翌年 1 月 27 日，症状管理及び治療目的のため任意入院となる。

翌年 2 月 9 日，回復したため，退院となる。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。アカシジアに対し，ビペリデン塩酸塩 1 mg/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与を中止した。当該事象は，20[redacted] 年 2 月 9 日に回復し，被験者は同日に退院した。

被験者番号：075-2001		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， □ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象	
年齢：22 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown
治験薬の使用状況			
治験薬		用量	投与開始日
ブレクスピプラゾール		2 mg	20[redacted] 年 1 月 4 日
		3 mg	同年 1 月 18 日
		4 mg	同年 4 月 26 日
		0 mg（未服薬）	同年 4 月 28 日
		4 mg	同年 4 月 29 日
		0 mg（未服薬）	同年 12 月 8 日
		4 mg	同年 12 月 9 日
		0 mg（休薬）	同年 12 月 10 日
		4 mg	同年 12 月 17 日

有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語	重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Meningitis aseptic/ 無菌性髄膜炎	はい/ いいえ	20[redacted] 年 12 月 8 日/ 同年 12 月 13 日	Not Related/ 中等度	休薬/ 回復
病歴		発症時期		継続
Lumbago		20[redacted] 年 UN		はい

UN：Unknown

被験者番号 075-2001，22 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された無菌性髄膜炎を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 4 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。無菌性髄膜炎発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，ジアゼパム，レボセチリジン塩酸塩であった。

被験者は 20[redacted] 年 12 月 8 日に重篤な有害事象である無菌性髄膜炎を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 12 月 23 日，同意取得。

翌年 1 月 4 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日投与開始。

翌年 1 月 18 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

翌年 4 月 26 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。

翌年 11 月 30 日，咽頭痛，発熱，鼻水を認めるが，病院の受診なく 12 月 2 日には改善した。

翌年 12 月 5 日，左側頭部から後頭部の拍動性頭痛と発熱を認め，12 月 7 日に他院受診し，髄

膜炎疑いと診断されるが，髄液検査等実施はなく，痛み止めの座薬を処方された。

翌年 12 月 8 日，ボナフェック坐剤を 5 時に使用し，一時的に解熱したが，母親が他院に相談したところ，救急病院へ搬送され入院となった。本日分の治験薬は未服薬であった。頭痛に対し，カロナール錠が処方された。髄液検査ではリンパ球優位のため，ウィルス性髄膜炎の可能性が高く，ヘルペスウィルスが原因の可能性もあるため，アシクリルによる点滴治療を実施した。

翌年 12 月 9 日，本日の服薬で処方されていた治験薬がすべてなくなったため，分担医師の判断により休薬となった。治験薬休薬期間中，他院より抗精神病薬の処方はなかった。頭痛は軽快し，カロナール錠の頓用にて対処可能となった。また，ビタミン補給のためビタメジンを内服した。

翌年 12 月 10 日，頭痛は軽快し，体温も 37℃ 前半まで解熱したため，アシクリルとビタメジンを終了し，本人の強い希望もあり退院となった。退院時，頭痛に対しロキソプロフェンナトリウム錠を処方された。

翌年 12 月 13 日，フォローのため再度受診し，発熱，頭痛，髄膜炎の回復が確認された。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン又は心電図検査結果はなかった。臨床検査で当該有害事象に関連する結果を次に示した。

臨床検査結果

検査項目	基準値	単位	20[redacted]/12/8
髄液一般検査			
外観			無色透明
細胞の種類		N:L	N:L=1:22
細胞数	1～10	/3/μL	805 P
糖定量	40～70	mg/dL	56
蛋白定量	10～40	mg/dL	53.6 P
クロール	120～128	mEq/L	123.7
肺炎球菌莢膜抗原			(–)
単純HIgG EIA	～2.0		0.20 (–) ↓
単純HIgM EIA	～0.80		0.17 (–)
水痘帯状IgG（EIA）	～2.0		0.20 (–) ↓
水痘帯状IgM（EIA）	～0.8		0.41 (–)
インフルエンザA型B型			陰性

検査項目	基準値	単位	20[redacted]/12/9	20[redacted]/12/13	
総蛋白TP	6.7～8.3	g/dL		7.6	
ALB	3.8～5.1	g/dL		4.3	
A/G比	1.2～2.0			1.30	
AST（GOT）	11～39	U/L		19	
ALT（GPT）	5～43	U/L		22	
ALP	105～320	U/L		303	
LDH	115～245	U/L		234	
γ-GTP	7～40	U/L		18	
アミラーゼ	43～116	IU/L		82	
尿素窒素	8～20	mg/dL		11.9	
クレアチニン	0.4～0.7	mg/dL		0.91	H
eGFR				64.63	
ナトリウム	135～147	mEq/L		142	
カリウム	3.4～4.8	mEq/L		4.9	H
クロール	98～110	mEq/L		106	

臨床検査結果（続き）

検査項目	基準値	単位	20[redacted]/12/9	20[redacted]/12/13	
CBC					
WBC	40～85	×100		156.6	H
RBC	380～480	×10000		550	H
HGB	12.0～16.0	g/dL		16.5	H
HCT	35.0～48.0	%		49.2	H
PLT	14.0～44.0	×10000		41.0	
MCV	89.0～99.0	fL		89.5	
MCH	29.0～35.0	pg		30.0	
MCHC	31.0～36.0	%		33.5	
RDW-SD	36.0～46.0	%		40.7	
RDW-CV		%		12.6	
PDW		%		10.2	
MPV		fL		9.5	
P-LCR		%		19.9	
CRP定量	0～0.3	mg/dL		0.4	H
TP抗体	陰性		(–)		
HIV抗原抗体			(–)		

H：基準値の上限超

無菌性髄膜炎に対し，アセトアミノフェン 500 mg/日，ジクロフェナクナトリウム適宜，アシクロビル 500 mg/日，リン酸チアミンジスルフィド/ピリドキシン塩酸塩/シアノコバラミン 1 バイアルが投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールは 20[redacted] 年 12 月 10 日～同年 12 月 16 日の間，投与が中断され，同年 12 月 17 日に 4 mg/日で投与が再開された。被験者は同年 12 月 10 日に退院し，当該事象は，同年 12 月 13 日に回復した。

被験者番号：075-2007		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：19 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		2 mg	20[redacted] 年 4 月 18 日	
		3 mg	同年 4 月 25 日	
		4 mg	同年 5 月 2 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語		重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Schizophrenia aggravation/ 統合失調症		はい/ はい	20[redacted] 年 9 月 1 日/ 同年 9 月 26 日	Not Related/ 中等度	投与中止/ 未回復
病歴			発症時期		継続
Bronchial asthma			19[redacted] 年 UN		はい
Period pains			10 年後 UN		はい
Headache			UN		はい
Pollinosis			UN		はい

UN：Unknown

被験者番号 075-2007，19 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravation）の発現により治験薬投与中止に至った。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 18 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravation）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，アセトアミノフェン，モンテルカストナトリウム，サリチル酸メチル/dL-カンフル/L-メントール，ジフェンヒドラミン，ヒアルロン酸ナトリウム，ビペリデン塩酸塩，バカンピシリン塩酸塩，ピコスルファートナトリウム水和物，ジアゼパム，デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物，ベタメタゾン吉草酸エステル/ゲンタマイシン硫酸塩，フルオシノニド，ロキソプレフェンナトリウム水和物であった。

被験者は20[redacted]年9月1日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravation）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 4 月 9 日，同意取得。

同年 4 月 18 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日投与開始。

同年 4 月 25 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

同年 5 月 2 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。

2.7.6　個々の試験のまとめ

同年 9 月 1 日，原疾患の悪化のため，治験を中止した。有害事象「原疾患の悪化」発現。

同年 9 月 19 日，原疾患悪化のため，リントン 1A，タスモリン 1A，生食 100 mL 注射を 3 日間投与した。

同年 9 月 22 日，原疾患の悪化のため任意入院し，以下の処方にて経過観察とした。コントミン糖衣錠/クロルプロマジン塩酸塩 150 mg 1 日 3 回，ドパリール/ゾピクロン 7.5 mg 1 日 1 回，レボトミン/レボメプロマジンマレイン酸塩 25 mg 1 日 1 回，シンラック内用液 0.75%/ピコスルファートナトリウム水和物 適量頓用。

同年 9 月 23 日，不穏のためリスペリドン内用液 1 mL を投与した。便秘のため，シンラック内用液 0.75%/ピコスルファートナトリウム水和物を適量頓用で追加処方した。

同年 9 月 25 日，不穏のためリスペリドン内用液 1 mL を投与した。

同年 10 月 7 日，不穏のためリスペリドン内用液 1 mL を投与した。

同年 10 月 14 日，不穏のためリスペリドン内用液 1 mL を投与した。

同年 10 月 17 日，不穏のためリスペリドン内用液 1 mL を投与した。

同年 11 月 5 日，手の震えの訴えのため，ニトラゼパム 5 mg 1 錠を投与した。

同年 11 月 7 日，不穏のためリスペリドン内用液 1 mL を投与した。

同年 11 月 11 日，入院治療を継続中。原疾患の悪化は未回復であるが，治験実施計画書の追跡期間が終了したため，追跡調査を終了した。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravation）に対し，ハロペリドール 5 mg/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与を中止した。当該事象は，20[redacted]年 9 月 26 日に未回復と判断された。

被験者番号：078-2001		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象	
年齢：41 歳	性別：男性	人種：Unknown	民族：Unknown
治験薬の使用状況			
治験薬		用量	投与開始日
ブレクスピプラゾール		2 mg	20[redacted] 年 2 月 7 日
		3 mg	同年 2 月 14 日
		4 mg	同年 3 月 7 日
		0 mg（未服薬）	同年 5 月 30 日
		4 mg	同年 5 月 31 日

有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語	重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Exacerbation of schizophrenia/ 統合失調症	はい/ はい	20[redacted] 年 6 月 26 日/ 同年 7 月 22 日	Related/ 高度	投与中止/ 回復
病歴		発症時期		継続
Renal failure acute		20[redacted] 年 11 月 UN		いいえ
Hypertension		翌年 UN		はい

UN：Unknown

被験者番号 078-2001，41 歳，男性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Exacerbation of schizophrenia）の発現により治験薬投与中止に至った。治験責任又は分担医師は，当該事象を高度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Related と判断した。治験依頼者は被験者の原疾患，合併症，既往症から推測できると判断し関連性は否定できると判断した。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 2 月 7 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Exacerbation of schizophrenia）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，ゾピクロン，アムロジピンベシル酸塩であった。

被験者は20[redacted]年6月26日に重篤な有害事象である統合失調症(症例報告書記載名:Exacerbation of schizophrenia）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 2 月 7 日，同意取得。ブレクスピプラゾール 2 mg/日投与開始。

同年 2 月 14 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

同年 3 月 7 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。

同年 6 月 25 日，診察時に症状悪化の訴えあり。

同年 6 月 26 日，症状悪化のため，本人，家族も同意のうえ，治験中止とした。入院治療が必要と判断した。医療保護入院。インヴェガ 6 mg/日服用開始。

同年 6 月 28 日，レボトミン 25 mg/日服用開始。

2.7.6　個々の試験のまとめ

同年 7 月 1 日，レボトミン中止し，アモバンテス 7.5 mg/日服用開始。

同年 7 月 9 日，服薬自己管理開始。

同年 7 月 17 日，医療保護入院から任意入院へ切り替え。

同年 7 月 22 日, 本人希望により入院は継続しているが, 症状は当該事象発現時より回復した。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Exacerbation of schizophrenia）に対し，パリペリドン 6 mg/日，フルニトラゼパム 1 mg/日，レボメプロマジンマレイン酸塩 25 mg/日，ゾピクロン 7.5 mg/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与を中止した。当該事象は，20[redacted]年 7 月 22 日に回復した。

被験者番号：078-3001		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， □ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：38 歳	性別：男性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		1 mg	20[redacted] 年 12 月 20 日	
		2 mg	同年 12 月 26 日	
		1 mg	同年 12 月 27 日	
		2 mg	翌年 1 月 6 日	
		3 mg	翌年 1 月 22 日	
		4 mg	翌年 1 月 31 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語	重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Nausea/ 悪心	はい/ いいえ	20[redacted] 年 12 月 25 日/ 同年 12 月 26 日	Related/ 中等度	変更なし/ 回復
Vomiting/ 嘔吐	はい/ いいえ	20[redacted] 年 12 月 25 日/ 同年 12 月 26 日	Related/ 中等度	変更なし/ 回復
病歴		発症時期		継続
なし		－		－

被験者番号 078-3001，38 歳，男性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された悪心，嘔吐を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 12 月 20 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。悪心，嘔吐発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，バルプロ酸ナトリウム，ゾピクロン，ロラゼパム，オランザピン，ブロチゾラム，フルニトラゼパム，リスペリドンであった。

被験者は 20[redacted] 年 12 月 25 日に重篤な有害事象である悪心，嘔吐を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 12 月 9 日，同意取得。

同年 12 月 20 日，ブレクスピプラゾール 1 mg/日投与開始。

同年 12 月 25 日，ブレクスピプラゾール 1 mg を 1 錠服用後，悪寒，悪心，嘔吐（3 回）があり，呼吸困難の訴えもあり，17:25 に救急車にて搬送される。KT : 37℃，BP : 127/83，SPO_2 : 96%。最終排便は 12 月 24 日の朝，最終食事は同日の夕方で，その後空腹感あり，ビールを数本飲んだとのこと。下痢，頭痛等なし。神経学的所見に異常なし。搬送後も悪心の訴え続き，入院にて身

体的加療を行う必要があると判断し，任意入院とした。ラクテック G 注（500） + プリンペラン注 1A 点滴実施，ジプレキサザイディス 15 mg 服用。

同年 12 月 26 日，ラクテック G 注（500） + プリンペラン注 1A 点滴実施。悪心，嘔吐などの症状なく回復し，退院となる。ブレクスピプラゾール 2 mg/日服用。

同年 12 月 27 日，本人へ電話にて，治験薬服用後も悪心，嘔吐などの症状がないことを確認。

当該事象に関して特に報告された心電図検査又は臨床検査結果はなかった。悪心, 嘔吐に対し，乳酸リンゲル液 500 mL/日，塩酸メトクロプラミド 10 mg/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与に対する処置はなかった。当該事象は，20[redacted] 年 12 月 26 日に回復し，被験者は同日に退院した。

被験者番号：081-3008		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， □ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：28 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		1 mg	20[redacted] 年 1 月 7 日	
		2 mg	同年 1 月 14 日	
		3 mg	同年 2 月 10 日	
		4 mg	同年 2 月 18 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語	重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Aggravation of a schizophrenia/ 統合失調症	はい/ いいえ	20[redacted] 年 1 月 6 日/ 同年 2 月 18 日	Not Related/ 高度	非該当/ 回復
病歴		発症時期		継続
Constipation		20[redacted] 年 4 月 8 日		はい
Drug - induced parkinsonism		同年 7 月 8 日		はい
Menses painful		翌年 11 月 27 日		はい

被験者番号 081-3008，28 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Aggravation of a schizophrenia）を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を高度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 7 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Aggravation of a schizophrenia）発現前日までに被験者が使用していた併用薬はセンノシド，チザニジン塩酸塩，通導散，ビペリデン塩酸塩，バルプロ酸ナトリウム，カルバマゼピン，クエチアピンフマル酸塩，ブロチゾラム，フルニトラゼパム，レボメプロマジンマレイン酸塩であった。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 6 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Aggravation of a schizophrenia）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 12 月 17 日，同意取得。

同年 12 月 28 日，特に誘因なく拒食を始め，拒否が出現。幻聴や被害妄想，不安気で奇異な行動が出現した。

翌年 1 月 5 日，抗てんかん薬ウォッシュアウト開始。

翌年 1 月 6 日，年末年始，自宅で様子観察していたが状態変わらず。状態が悪くなった後も，家族が内服させていたとのこと。本人と家族希望にて 11:50 に当院に任意入院となる。精神状態は長期試験継続に問題ないと判断。夜間やや不穏気味だったが，一般病棟で管理できる程度であ

った。

翌年 1 月 7 日，精神状態に波はあるが，午前中は受け入れ良好。ベースラインの検査，評価実施。午後よりやや状態不安定で拒食，拒薬あり。治験薬内服も拒否していたが，何とか治験薬を服用する。

翌年 1 月 8 日，深夜帯に不穏状態となり，閉鎖病棟管理となる。状態不安定は変わらず。疎通困難，独語，大声を出す等あり。治験薬は拒否なくスムーズに内服できた。

翌年 1 月 10 日，拒食持続している。摂取量は全体の 5 割以下である。体重減少も著明であり，本日よりフィジオ 140 の点滴開始する。

翌年 1 月 13 日，精神状態やや改善傾向。独語，空笑，幻聴あり。疎通は徐々にできるようになっている。拒食は変わらずあり。治験薬は確実に内服できている。

翌年 1 月 14 日，採血にて肝機能やや高値を示す。ヒシファーゲン C 投与開始する。

翌年 1 月 16 日，興奮や不穏なく落ち着いているが，無反応。2，3 日前より脱衣行為あるが，更衣を促すと抵抗なく応じる。独語，幻聴あり。

翌年 1 月 17 日，反応は改善傾向。脱衣行為は変わらずあり。内服はスムーズにできている。食事は要介助であるが，摂取量は増加している。

翌年 1 月 20 日，幻聴，独語，空笑は持続しているが，疎通性は良くなっている。治験の検査も拒否なくスムーズに応じる。治験薬は内服できている。肝機能改善している。フィジオ 140 点滴，ヒシファーゲン C 投与終了する。

翌年 1 月 21 日，表情穏やかであるが，発語なし。質問に対しては首を振ったり，頷いたりで返答する。脱衣行為はみられない。幻聴，独語変わらずあり。

翌年 1 月 27 日，表情は無表情。発語量少ないが，疎通性は保てている。幻聴は変わらずあり。落ち着かない時は頓服のジアゼパムを内服し，効果はみられている。食事は全量摂取できており，脱衣行為等なし。

翌年 2 月 10 日，表情はまだ硬さが続いており，発語も少ない。疎通性はよい。

翌年 2 月 14 日，表情穏やかで笑顔もみられる。幻聴は続いているが言語数は増えている。楽になったとの本人の自覚もある。

翌年 2 月 17 日，表情穏やかで，他患者やスタッフにも積極的に声掛けしている。自発語，自発性もあがっており，穏やかに思考形成も可能になった。幻聴もずいぶん改善しており，入院前の精神状態にほぼ戻ってきた。

翌年 2 月 18 日，本日一般病棟へ転出。症状改善にて，本日をもって転帰回復とする。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名 : Aggravation of a schizophrenia）に対して治療は行われなかった。当該事象は治験薬投与開始前の発現のため，ブレクスピプラゾールの投与に対する処置は非該当であった。当該事象は，20[redacted] 年 2 月 18 日に回復した。

2.7.6　個々の試験のまとめ

被験者番号：082-3002		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， □ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：25 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		1 mg	20[redacted] 年 8 月 8 日	
		2 mg	同年 8 月 23 日	
		3 mg	同年 9 月 12 日	
		4 mg	同年 10 月 17 日	
		0 mg（未服薬）	同年 12 月 17 日	
		4 mg	同年 12 月 18 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語		重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Aggravation of schizophrenia/ 統合失調症		はい/ いいえ	20[redacted] 年 12 月 19 日/ 翌年 1 月 9 日	Not Related/ 中等度	変更なし/ 回復
病歴			発症時期		継続
Constipation			20[redacted] 年 9 月 17 日		はい
Meniere’s disease			同年 9 月 17 日		いいえ
Reflux oesophagitis			翌年 2 月 25 日		いいえ

被験者番号 082-3002，25 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Aggravation of schizophrenia）を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 8 月 8 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Aggravation of schizophrenia）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，ラモトリギン，酸化マグネシウム，アリピプラゾール，ロラゼパム，ジフルコルトロン吉草酸エステル，イブプロフェンピコノール，ゾピクロンであった。

被験者は 20[redacted] 年 12 月 19 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Aggravation of schizophrenia）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 8 月 1 日，同意取得。

同年 8 月 8 日，ブレクスピプラゾール 1 mg/日投与開始。

同年 8 月 23 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日へ増量。

同年 9 月 12 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

同年 10 月 17 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。

2.7.6 個々の試験のまとめ

同年 12 月 19 日，同年 9 月より通い始めた自動車学校のストレスから，情動不安定となり，精神的な休養目的にて被験者本人が入院を希望する。休養及び頓服薬の服薬指導を目的とし任意入院となる。

同年 12 月 21 日，微熱（37.2℃），鼻水，咽頭痛，痰などの症状にて検査を実施し，インフルエンザ抗原 A（+）陽性であったため，インフルエンザ罹患を確認。タミフル 5 日間，カロナール，ツムラ葛根湯エキス顆粒を処方。

同年 12 月 26 日，下熱及び症状消失のため，インフルエンザ治療を終了。

同年 12 月 28 日，情緒不安定，対人緊張が高く，病棟での共同生活自体も苦痛であり，本人が退院希望。試験的な外出外泊を許可し，本人希望で外泊となる。

翌年 1 月 5 日，外泊でも普段と変わりなく過ごしており，精神状態もわりと安定，異常体験の増悪もないことから本人の希望で退院となる。

翌年 1 月 9 日，外来規定外受診。退院後，入院前までの状態に回復していることを確認。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Aggravation of schizophrenia）に対して治療は行われなかった。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与に対する処置はなかった。被験者は 20[redacted]年 1 月 5 日に退院し，当該事象は，同年 1 月 9 日に回復した。

被験者番号：086-3001		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：18 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		1 mg	20[redacted] 年 2 月 6 日	
		2 mg	同年 2 月 15 日	
		0 mg（未服薬）	同年 3 月 5 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語		重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Schizophrenia aggravated/ 統合失調症		はい/ はい	20[redacted] 年 3 月 5 日/ 同年 4 月 2 日	Related/ 高度	投与中止/ 未回復
病歴			発症時期		継続
Eczema			20[redacted] 年 UN		はい
Gingivitis			翌年 11 月 5 日		いいえ

UN：Unknown

被験者番号 086-3001，18 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）の発現により治験薬投与中止に至った。治験責任又は分担医師は，当該事象を高度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Related と判断した。治験依頼者は被験者の原疾患，合併症，既往症から推測できると判断し関連性は否定できると判断した。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 2 月 6 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，ブロチゾラム，ロラゼパム，オランザピン，複合制酸剤，フラジオマイシン硫酸塩/フルオシノロンアセトニド，ビペリデン塩酸塩であった。

被験者は20[redacted]年3月5日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 1 月 16 日，同意取得。

同年 2 月 6 日，ブレクスピプラゾール 1 mg/日投与開始。

同年 2 月 15 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日へ増量。

同年 3 月 5 日，21 時頃体の硬直を認めたため，家族と共に当院に来院。来院時，目を閉じたまま硬直状態が続いていた。帰宅が可能な状態ではないと判断。翌日外来受診予定であったため，外来扱いのまま一時病棟で経過観察となる。

同年 3 月 6 日，体の緊張が強く，摂食・飲水などできない状態であり，昏迷状態のため加療目的で 12:30 医療保護入院となる。統合失調症の増悪のため治験分担医師の判断で治験を中止。ジ

プレキサザイディス錠 5 mg 服用開始。

同年 3 月 7 日，昨日はベッド臥床していたが，本日は椅子に座って食事がとれる。

同年 3 月 12 日，手指把握で意思表示可能。内服は可能。開眼していることもあり，食事・排泄なども自立できていることもある。

同年 3 月 14 日，ベッド上臥床し，開眼しているが診察医が近づくと閉眼。呼びかけにも反応みられず。

同年 3 月 15 日，ベッド上で顔を硬直させ，開眼し苦悶様の表情。発語はなく，ジェスチャーでかろうじて意思表示できる程度。食事量少なく，水分も摂取できていない。口唇乾燥。本日より補液開始する。

同年 3 月 18 日，拒飲食，拒薬など続いている。軽度脱水のため補液追加する。

同年 3 月 19 日，本日よりジプレキサザイディス錠 5 mg/日から 7.5 mg/日に増量。3 月 16 日より月経あり，症状の悪化との関連も疑われる。

同年 3 月 21 日，閉眼し，質問に対して返答はないが，頷くなどして意思表示は可能。以前と比較して動作の緩慢さは改善している。

同年 3 月 25 日，拒食，排泄拒否など続いている。お菓子やジュースなどは適宜摂取している。

同年 3 月 27 日，拒飲食続いており，閉眼するなど拒絶強い。ジプレキサザイディス錠 10 mg に増量。

同年 3 月 28 日，筋緊張に対し，ワイパックス錠 0.5 mg/日開始。

同年 4 月 2 日，後観察評価実施。有害事象継続中のため追跡調査を継続する。

同年 4 月 5 日，拒飲食，排泄・服薬拒否継続している。

同年 4 月 10 日，ジプレキサザイディス錠 15 mg に増量。

同年 4 月 11 日，発語なし。摂取量は漸増傾向。拒薬，失禁持続している。

同年 4 月 15 日，血液検査上大きな異常ないため，本日より補液中止する。

同年 4 月 23 日，補液終了後，波はあるものの食事摂取量が増えている。拒薬はなくなってきている。

同年 4 月 24 日，ゴールデンウィークの外泊を目標に外出する。

同年 4 月 26 日，統合失調症の増悪未回復のため，追跡調査を継続する。

同年 5 月 2 日，5 月 2 日～3 日外泊。排泄拒否持続。食事は家族の介助で摂取可。

同年 5 月 7 日，ジプレキサザイディス錠 10 mg に減量。発語なく，筆談などで意思疎通できることもある。筋力アップ運動やレクレーションへ参加できる。

同年 5 月 14 日，閉眼持続。看護師との面談で発語あり，以前より疎通良くなる。

同年 5 月 15 日，38℃ 台に体温上昇。ウイルス感染疑うが，翌日には解熱する。

同年 5 月 24 日，閉眼，発語なし。毎週外泊し，レクレーションにも参加できる。

同年 5 月 28 日，筋緊張にアキネトン使用するが，著変なく 31 日終了。幻聴のため両手を組み外せないなどの症状がある。ほとんど閉眼しているがレクレーションへの参加，日記，パズルなどはできている。

同年 6 月 3 日，原因不明の発熱あり。食事未摂取であり脱水のため輸液。

同年 6 月 5 日，解熱。胸部 X - P 明らかな浸潤影なし。

2.7.6　個々の試験のまとめ

同年 6 月 14 日，他患者との交流あり開眼している。

同年 6 月 18 日，6 月 14 日より開眼しており発語も認める。外泊を繰り返す。

同年 6 月 28 日，退院へ向けて長期外泊を試みる。

同年 7 月 19 日，開眼，発語あり。長期外泊の経過良好であり退院となる。退院をもって治験参加時の状態へ軽快したものと判断し，追跡調査を終了した。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン又は心電図検査結果はなかった。臨床検査で当該有害事象に関連する結果を次に示した。

臨床検査結果

検査項目	基準値	20[redacted]/1/29	20[redacted]/3/6	20[redacted]/3/16	20[redacted]/3/18	20[redacted]/3/25	20[redacted]/4/1	20[redacted]/4/15	20[redacted]/5/15	20[redacted]/6/5
TP	6.5-8.3 g/dL			7.4	7.6	6.8	7.2	6.8		
Na	138-146 mEq/L	139	139	141	141	142	142	141	139	140
K	3.5-5.0 mEq/L	4.1	4.1	4.3	4.0	4.0	H 5.4	4.7	4.2	4.4
Cl	99-109 mEq/L	103	105	103	105	106	106	107	105	106
BUN	8-24 mg/dL	10.9	11.7	15.5	12.7	11.1	8.7	12.1	L 7.9	9.4
Crea	0.40-0.91 mg/dL	0.55	0.59	0.60	0.63	0.64	0.77	0.66	0.58	0.62
eGFR	60 <	> 90	> 90	> 90	> 90	> 90	83	> 90	> 90	> 90

H：基準値の上限超

L：基準値の下限未満

統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）に対し，オランザピン 5 mg/日，7.5 mg/日又は 10 mg/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与を中止した。当該事象は，20[redacted] 年 4 月 2 日に未回復であったが，同年 7 月 19 日に軽快（回復途上）と判断され，被験者は同日退院した。

被験者番号：088-2004		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：37 歳	性別：男性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		2 mg	20[redacted] 年 12 月 24 日	
		3 mg	同年 12 月 30 日	
		2 mg	翌年 5 月 13 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語		重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Akathisia/ アカシジア		はい/ はい	20[redacted] 年 5 月 12 日/ 同年 6 月 20 日	Related/ 中等度	投与中止/ 回復
病歴			発症時期		継続
Akathisia			20[redacted] 年 8 月 UN		いいえ

UN：Unknown

被験者番号 088-2004，37 歳，男性は，統合失調症を有しており，重篤と判断されたアカシジアの発現により治験薬投与中止に至った。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 12 月 24 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。アカシジア発現前日までに被験者が使用していた併用薬はなかった。

被験者は 20[redacted] 年 5 月 12 日に重篤な有害事象であるアカシジアを発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 12 月 24 日，同意取得。ブレクスピプラゾール 2 mg/日投与開始。

同年 12 月 30 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

翌年 2 月 23 日，退院。

翌年 5 月 12 日，予定日より 1 日早く来院。体がそわそわし，朝から足がむずむずするとのこと。アカシジアと考え，翌日ブレクスピプラゾール 3 mg/日から 2 mg/日に減量。ロラゼパム錠 0.5 mg（1 錠/回）を処方。

翌年 5 月 15 日，そわそわして落ち着かず，黙っていられないためウロウロしているとの訴えがあり，規定外来院。ロラゼパム内服でも落ち着かないため，アキリデン錠 l mg（4 錠/日）を処方。

翌年 5 月 26 日，アカシジアが落ち着かないため入院を希望し，規定外来院。治療薬の変更が必要のため治験中止と判断。同日に中止時検査を実施。本人希望もあり，入院して薬剤調整を行う必要があると判断した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

翌年 5 月 27 日，内服をすべて中止。

翌年 5 月 28 日，入院直後よりそわそわ感がなくなっている。ホーリット 0.4 g/日処方。

翌年 5 月 30 日，夕方よりそわそわするためスルピリド 150 mg/日に変更。

翌年 6 月 17 日，フルメジン 3 mg/日に変更。

翌年 6 月 20 日，後観察 30 日評価実施。アカシジアの症状なし。

翌年 6 月 30 日，退院。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。アカシジアに対し，ビペリデン塩酸塩 2 mg/日又は 4 mg/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与を中止した。当該事象は，20[redacted] 年 6 月 20 日に回復し，被験者は同年 6 月 30 日に退院した。

被験者番号：088-2006		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象	
年齢：20 歳	性別：男性	人種：Unknown	民族：Unknown
治験薬の使用状況			
治験薬		用量	投与開始日
ブレクスピプラゾール		2 mg	20[redacted] 年 5 月 29 日
		1 mg	同年 6 月 3 日
		0 mg（未服薬）	同年 11 月 17 日
		1 mg	同年 11 月 18 日
		2 mg	同年 12 月 2 日
		3 mg	同年 12 月 16 日
		4 mg	翌年 1 月 13 日

有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語	重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Schizophrenia aggravated/ 統合失調症	はい/ はい	20[redacted] 年 12 月 2 日/ 翌年 2 月 19 日	Not Related/ 中等度	投与中止/ 未回復

病歴	発症時期	継続
Nail tinea	20[redacted] 年 12 月 UN	はい
Eczema	翌年 1 月 10 日	はい
Akathisia	翌年 1 月 14 日	はい

UN：Unknown

被験者番号 088-2006，20 歳，男性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）の発現により治験薬投与中止に至った。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 5 月 29 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，ナファゾリン硝酸塩，ロラゼパム，テルビナフィン塩酸塩，ビペリデン塩酸塩であった。

被験者は 20[redacted] 年 12 月 2 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 5 月 29 日，同意取得。ブレクスピプラゾール 2 mg/日投与開始。

同年 6 月 3 日，アカシジアのためブレクスピプラゾール 1 mg/日へ減量。

同年 7 月 31 日，退院。

同年 12 月 2 日，妄想の出現のため規定外来院。原疾患の悪化のためブレクスピプラゾール 2 mg/日へ増量。ロラゼパム処方。

2.7.6　個々の試験のまとめ

同年 12 月 16 日，症状回復せず，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

翌年 1 月 13 日，症状回復せず，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。

翌年 1 月 19 日，規定外来院。被害妄想が強くなり治療薬の変更が必要なため，治験中止と判断。入院にて薬剤調整を行う必要があるため任意入院となる。

翌年 1 月 20 日，ジプレキサ 10 mg/日投与開始。

翌年 1 月 27 日，ジプレキサを中止し，リスペリドン 8 mL 開始。

翌年 2 月 5 日，リスペリドンを中止し，エビリファイ 24 mg，クエチアピン 400 mg 開始。

翌年 2 月 10 日，エビリファイ，クエチアピンを中止し，クレミン顆粒開始。

翌年 2 月 19 日，後観察 30 日評価実施。症状未回復にて追跡とする。クレミン顆粒中止，エビリファイ 30 mg 開始。

翌年 3 月 5 日，エビリファイを中止し，ロナセン 8 mg 開始。

翌年 3 月 12 日，ロナセン 10 mg に増量。

翌年 3 月 17 日，追跡調査実施。症状未回復で入院継続中。

翌年 3 月 26 日，母と外出。

翌年 4 月 6 日，自宅へ外泊。

翌年 4 月 13 日，自宅へ外泊。

翌年 4 月 16 日，外泊中に問題もなく，退院できる症状まで落ち着いたため，回復と判断。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）に対して，ロラゼパム 0.5 mg/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与を中止した。当該事象は，20[redacted]年 2 月 19 日に未回復と判断されたが，同年 4 月 16 日に回復した。

被験者番号：093-3009		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， □ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：65 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		1 mg	20[redacted] 年 4 月 19 日	
		2 mg	同年 4 月 25 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語		重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Schizophrenia aggravated/ 統合失調症		はい/ いいえ	20[redacted] 年 6 月 3 日/ 同年 6 月 14 日	Not Related/ 中等度	非該当/ 未回復
病歴			発症時期		継続
Orthostatic hypotension			19[redacted] 年 7 月 5 日		いいえ
Constipation			同年 7 月 6 日		はい
CPK increased			11 年後 6 月 21 日		いいえ
Sciatica			12 年後 11 月 30 日		はい
Drug induced extrapyramidal symptoms			16 年後 10 月 UN		はい
Pollinosis			18 年後 3 月 19 日		はい
Asthenopia			19 年後 10 月 20 日		はい
Low back pain			20 年後 6 月 8 日		はい
Pain in fingers			21 年後 9 月 20 日		いいえ
Chronic gastritis			22 年後 12 月 7 日		はい
Headache			23 年後 3 月 19 日		いいえ

UN：Unknown

被験者番号 093-3009，65 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 19 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，ロキソプロフェンナトリウム水和物，ビペリデン塩酸塩，ジアゼパム，セフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物，サリチルアミド/アセトアミノフェン/無水カフェイン/クロルフェニラミンマレイン酸塩，エソメプラゾールマグネシウム水和物，アリピプラゾール，ブロナンセリン，ニトラゼパム，ブロチゾラム，パリペリドン，センノシド，クエチアピンフマル酸塩，シアノコバラミン，

クアゼパム，ファモチジンであった。

被験者は20[redacted]年6月3日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 4 月 12 日，同意取得。

同年 4 月 19 日，ブレクスピプラゾール 1 mg/日投与開始。

同年 4 月 25 日，ブレクスピプラゾールを 2 mg/日に増量し，前治療薬（インヴェガ 12 mg，エビリファイ 24 mg，ロナセン 16 mg，セロクエル 400 mg）を中止する。

同年 4 月 29 日，本人が入所しているグループホームの電話から 110 番通報する。

同年 4 月 30 日，治験担当医師の診察を受ける。以前にも同様の事象がみられたため原疾患の範囲内とし，治験の継続に問題ないと判断する。

同年 5 月 10 日，不眠と食欲不振を訴える。

同年 5 月 17 日，本人の同意撤回により治験中止となる。

同年 5 月 21 日，グループホームから 110 番通報する。

同年 6 月 2 日，グループホームから 110 番通報する。

同年 6 月 3 日，解体した独語・妄想認められるため，入院が必要と判断。統合失調症の悪化発現。

同年 6 月 11 日，妄想的な発現がなおみられる。

同年 6 月 14 日，後観察受診。食欲不振消失を確認。統合失調症の悪化，不眠，錐体外路症状は継続。23 時に不眠の訴えあり。

同年 7 月 12 日，追跡調査実施。不眠の回復を確認。統合失調症の悪化，錐体外路症状は継続。当該事象は未回復と判断されたが，ブレクスピプラゾールとの因果関係は否定できることから，追跡調査を終了した。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。

統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）に対して治療は行われなかった。当該事象は治験薬投与終了後の発現のため，ブレクスピプラゾールの投与に対する処置は非該当であった。当該事象は，20[redacted] 年 6 月 14 日に未回復と判断された。

被験者番号：093-3011		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， □ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：34 歳	性別：男性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		1 mg	20[redacted] 年 5 月 10 日	
		2 mg	同年 5 月 24 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語		重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Schizophrenia aggravated/ 統合失調症		はい/ いいえ	20[redacted] 年 5 月 31 日/ 同年 6 月 3 日	Not Related/ 中等度	変更なし/ 回復
病歴			発症時期		継続
Drug induced extrapyramidal symptoms			20[redacted] 年 10 月 8 日		いいえ
Hyperlipidaemia			5 年後 3 月 30 日		はい
Headache			6 年後 3 月 12 日		いいえ
Leukocytosis			7 年後 4 月 4 日		はい
Acute gastritis			7 年後 8 月 30 日		いいえ
Tinea pedis			8 年後 5 月 21 日		はい
Chronic gastritis			8 年後 6 月 4 日		はい
Angular cheilitis			8 年後 7 月 23 日		いいえ
Reflux oesophagitis			8 年後 11 月 UN		はい
Eczema			9 年後 2 月 28 日		いいえ

UN：Unknown

被験者番号 093-3011，34 歳，男性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 5 月 10 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，アリピプラゾール，エソメプラゾールマグネシウム水和物，モサプリドクエン酸塩水和物，アズレンスルホン酸ナトリウム水和物/L-グルタミン，エチゾラム，ロラゼパム，ビホナゾール，ジアゼパムであった。

被験者は 20[redacted] 年 5 月 31 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted]年5月2日，同意取得。

同年5月10日，ブレクスピプラゾール1 mg/日投与開始。

同年5月17日，投与開始後，数日は体がだるかった（倦怠感）が，落ち着いている。

同年5月24日，ブレクスピプラゾール2 mg/日へ増量。

同年5月29日，膝下がフワフワする（薬剤性錐体外路症状）と訴える。前治療薬のエビリファイ6 mgを中止する。

同年5月31日，夜，父と喧嘩をして，家を出る。家族が捜しても見つからないため警察に連絡。警察に保護され帰宅する。

同年6月1日，早朝本人が来院し，入院が必要な程度の精神高揚を認める。統合失調症の悪化発現。任意入院となる。本人より治験継続の意思を確認。

同年6月3日，症状回復のため，退院となる。統合失調症の悪化を回復と判断する。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）に対して治療は行われなかった。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与に対する処置はなかった。当該事象は，20[redacted]年6月3日に回復し，被験者は同日退院した。

被験者番号：095-3001		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：63 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		1 mg	20[redacted] 年 9 月 12 日	
		2 mg	同年 9 月 19 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語		重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Primary disease worsened/ 統合失調症		はい/ はい	20[redacted] 年 11 月 7 日/ 同年 12 月 5 日	Related/ 高度	投与中止/ 未回復
病歴			発症時期		継続
Old cerebral infarction			19[redacted] 年 UN		はい
Constipation			26 年後 4 月 1 日		はい
Drug-induced parkinsonism			26 年後 4 月 1 日		はい
Insomnia			26 年後 4 月 1 日		はい
Gallstone			30 年後 3 月 23 日		はい
Old pulmonary tuberculosis			30 年後 3 月 23 日		はい
Urinary tract infection			31 年後 3 月 30 日		いいえ
Atypical genital bleeding			31 年後 5 月 4 日		はい
Drug-induced hyperprolactinemia			31 年後 5 月 7 日		はい
Sudden deafness			31 年後 5 月 7 日		いいえ
Tinnitus			31 年後 5 月 7 日		はい

UN：Unknown

被験者番号 095-3001，63 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Primary disease worsened）の発現により治験薬投与中止に至った。治験責任又は分担医師は，当該事象を高度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Related と判断した。治験依頼者は被験者の原疾患，合併症，既往症から推測できると判断し関連性は否定できると判断した。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 9 月 12 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Primary disease worsened）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，ジアゼパム，ビペリデン塩酸塩，ハロペリドール，センノシド，ニトラゼパムであった。

被験者は 20[redacted] 年 11 月 7 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Primary disease worsened）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 9 月 2 日，同意取得。

同年 9 月 12 日，ブレクスピプラゾール 1 mg/日投与開始。セレネース 11 mg 投与。

同年 9 月 19 日, ブレクスピプラゾール 2 mg/日へ増量。セレネース 11 mg から 8 mg に減量。幻聴消失。

同年 9 月 26 日，セレネース 8 mg から 6 mg に減量。幻聴なし。

同年 10 月 3 日，セレネース 6 mg から 3 mg に減量（10 月 3 日～10 月 9 日）。幻聴なし。

同年 11 月 5 日，週末より不眠・独語・妄想等出現認め，規定外来院する。来院当日は妄想，幻聴はなく週末より安定しており，空笑は認められるものの切迫した状態ではなかった。

同年 11 月 6 日，電話にて症状確認。夜は良く眠れ，状態落ち着いている旨，本人・家人より聴取した。

同年 11 月 7 日，規定日来院。夜間ほとんど眠れず，幻聴・妄想・空笑等出現。症状悪化のため，緊急入院となる。不穏症状を認めるため，14:00 隔離室入室となる。18:00 責任医師による診察・評価実施。症状は午前に比べて悪化。幻覚妄想・猜疑心・思考障害を認め，原疾患が急性増悪している。治療への拒否的発言もみられ，治験継続困難と判断し，治験中止とする。エビリファイ 18 mg 投与開始。

同年 11 月 8 日，エビリファイ 24 mg に増量。幻覚妄想・思考障害は継続中。

同年 11 月 11 日，病状不安定。本日よりエビリファイ 30 mg に増量。

同年 11 月 16 日, 病的改善認めず, エビリファイを 18 mg に減量し, リスパダール 3 mg 開始。

同年 11 月 17 日，前日より拒食・拒薬を認める。ただ一点を凝視しているなど，亜昏迷状態となり，身体拘束下にて，ソルデムなどの点滴加療を開始。

同年 11 月 18 日，セレネース注 5 mg 開始。

同年 11 月 20 日，セレネース注 10 mg に増量。

同年 11 月 21 日，セレネース錠 3 mg 追加。

同年 11 月 25 日，セレネース注 15 mg に増量。

同年 12 月 2 日, セレネース投与により病状は改善傾向だが, 日内変動あり。セレネース注 20 mg に増量。

同年 12 月 4 日，昼食後，身体拘束一時的解除。

同年 12 月 5 日, 食事摂取にムラはあるが, 食事・服薬できているため, セレネース錠 9 mg + セレネース注 10 mg に変更。

同年 12 月 9 日，食事・服薬はできており，意思疎通良好にて点滴中止。身体拘束全解除。セレネース錠 18 mg に変更。幻聴は持続。

同年 12 月 16 日，幻聴（−）。

同年 12 月 19 日，外泊し，翌日帰院。体調変化なし。「外泊中，一人だと考えがうまくまとまらない，足が地についていなくてふわふわする」といった訴えあり。

同年 12 月 27 日，症状安定にて外泊となる。

翌年 1 月 4 日，帰院。症状安定。疎通性良好。外泊中問題なく過ごせた旨，本人・家族より聴取。

翌年 1 月 10 日，食欲，睡眠良好，幻聴（−）。症状軽快にて本日退院となる。

2.7.6　個々の試験のまとめ

翌年 2 月 27 日，病的体験の再燃認めず，症状安定。本日，転帰回復とする。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。

統合失調症（症例報告書記載名：Primary disease worsened）に対し，アリピプラゾール 18 mg/日，24 mg/日又は 30 mg/日，リスペリドン 3 mg/日，ハロペリドール 3 mg/日，5 mg/日，9 mg/日，10 mg/日，15 mg/日又は 20 mg/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与を中止した。当該事象は，20[redacted] 年 12 月 5 日に未回復であったが，翌年 1 月 10 日に軽快（回復途上）と判断され，被験者は同日退院した。翌年 2 月 27 日，当該事象は回復した。

被験者番号：105-3004		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， □ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象	
年齢：51 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown
治験薬の使用状況			
治験薬		用量	投与開始日
ブレクスピプラゾール		1 mg	20[redacted] 年 1 月 11 日
		2 mg	同年 1 月 18 日
		0 mg（未服薬）	同年 2 月 8 日
		2 mg	同年 2 月 9 日
		0 mg（未服薬）	同年 2 月 11 日
		2 mg	同年 2 月 12 日
		0 mg（未服薬）	同年 2 月 13 日
		3 mg	同年 2 月 17 日
		4 mg	同年 2 月 22 日

有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語	重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Worsening of schizophrenia/ 統合失調症	はい/ いいえ	20[redacted] 年 2 月 13 日/ 同年 4 月 18 日	Not Related/ 中等度	増量/ 軽快（回復途上）

病歴	発症時期	継続
Insomnia	19[redacted] 年 UN	はい
Constipation	6 年後 UN	はい
Drug-induced parkinsonism	11 年後 6 月 UN	はい
Eczema	18 年後 5 月 UN	はい
Pruritus	18 年後 5 月 UN	はい
Cystitis	19 年後 5 月 UN	いいえ
Anemia	19 年後 9 月 19 日	はい
Uterine myoma	19 年後 9 月 19 日	はい
Acne vulgaris	19 年後 10 月 UN	はい
Fatty liver	19 年後 11 月 4 日	はい
Gallbladder stone	19 年後 11 月 4 日	はい
Gonalgia	19 年後 12 月 2 日	はい
Chest pain	19 年後 12 月 8 日	はい
Lumbago	19 年後 12 月 8 日	はい

UN：Unknown

被験者番号 105-3004，51 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調

症（症例報告書記載名：Worsening of schizophrenia）を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 11 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Worsening of schizophrenia）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，インフルエンザワクチン，サリチル酸メチル/グリチルレチン酸配合剤，ビサコジル，ロキソプロフェンナトリウム水和物，サリチル酸メチル/dL-カンフル/L-メントール，プロメタジン塩酸塩，センノシド，クロナゼパム，パリペリドン，ピコスルファートナトリウム水和物，ビペリデン塩酸塩，アリピプラゾール，レボメプロマジンマレイン酸塩，リスペリドン，ジアゼパム，クロラムフェニコール/フラジオマイシン配合剤，ウフェナマート，クエチアピンフマル酸塩，ジフルプレドナート，ヘパリン類似物質，バルプロ酸ナトリウム，酸化マグネシウム，，トリアゾラム，リュープロレリン酢酸塩であった。

被験者は 20[redacted] 年 2 月 13 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Worsening of schizophrenia）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 12 月 14 日，入院中に同意取得。

同年 12 月 16 日，退院。

翌年 1 月 11 日，ブレクスピプラゾール 1 mg/日投与開始。

翌年 1 月 18 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日へ増量。

翌年 2 月 8 日～16 日，2 月 8 日，11 日及び 13 日以降の治験薬の服薬なし。軽躁状態，不眠。13 日から症状の悪化あり。

翌年 2 月 17 日，家族の要望と症状の悪化，服薬管理のため入院となる。隔離し，暴れたため身体拘束。セルシン 20 mg，マグラックス 990 mg，センノサイド 48 mg，アペリール 5.0 mg を処方された。ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

翌年 2 月 20 日，身体拘束解除。

翌年 2 月 21 日，隔離時間 19 時～10 時に変更。

翌年 2 月 22 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。

翌年 3 月 22 日，3 月 15 日～16 日，18 日～20 日に家族の希望により外泊を行った。外泊の刺激により症状が不安定となり，治験中止を判断。中止時検査を実施した。中止後，インヴェガ 6 mg，クエチアピン 75 mg，エビリファイ 9 mg，デパケン R300 mg，リボトリール 1.5 mg，ヒルナミン 25 mg，リボトリール 0.5 mg，リスペリドン 2 mg，ヒベルナ 25 mg の治療を開始した。

翌年 3 月 31 日，状態を確認しながら隔離解除。

翌年 4 月 8 日～10 日，家族の要望により外泊。

翌年 4 月 11 日，4 月 10 日の容態が安定していることから軽快と判断した。

翌年 4 月 21 日，退院。回復と判断した。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Worsening of schizophrenia）に対し，オランザピン 10 mg/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールを増量した。当該事象は，20[redacted] 年 4

月 18 日に軽快（回復途上）と判断されたが，同年 4 月 21 日に回復し，同日退院した。

被験者番号：109-2001		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， □ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：38 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		2 mg	20[redacted] 年 2 月 7 日	
		3 mg	同年 2 月 21 日	
		0 mg（未服薬）	同年 4 月 10 日	
		3 mg	同年 4 月 13 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語		重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Aggravation of schizophrenia/ 統合失調症		はい/ いいえ	20[redacted] 年 4 月 15 日/ 同年 5 月 13 日	Not Related/ 中等度	変更なし/ 未回復
病歴			発症時期		継続
Sinuitis			20[redacted] 年 4 月 UN		はい
Constipation			7 年後 11 月 UN		はい

UN：Unknown

被験者番号 109-2001，38 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Aggravation of schizophrenia）を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 2 月 7 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Aggravation of schizophrenia）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，グリセリン，ジアゼパム，耐性乳酸菌製剤，センノシド，酸化マグネシウム，センナエキスであった。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 15 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Aggravation of schizophrenia）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 1 月 31 日，同意取得。

同年 2 月 7 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日投与開始。

同年 2 月 21 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

同年 3 月 13 日，症状が安定したため退院。

同年 3 月 22 日，退院後落ち着かず，ゆっくりできないとの訴えあり。入眠困難の訴えあり。

同年 4 月 5 日，自動車事故を起こし，気分が沈んでいるとの訴えあり。

同年 4 月 10 日，治験薬を吐き出していることに家族が気付く。

同年 4 月 11 日，訪問看護時に，薬を飲むとふらついたりすることがあり，飲みたくない気持

ちが強くなっているとの訴えあり。治験薬の吐き出しあり。

同年 4 月 12 日，服薬について家族と口論となり，家から飛び出す。治験薬服用は拒否。

同年 4 月 13 日，訪問看護師の説得にて治験薬服用。

同年 4 月 15 日，臨時診察。服薬に対する拒否があり，同意撤回により治験中止となった。家族に対する被害感強く，自宅で居場所がないとの訴えあり，本人希望にて休養目的で入院。

同年 5 月 13 日，後観察。入院中。拒薬はなし。幻聴が持続していることと，気分が不安定であることから，追跡調査を行う。

同年 6 月 6 日，追跡調査。入院中。外泊を繰返しており，退院に向けて調整中。原疾患の悪化が回復したため，追跡調査終了。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Aggravation of schizophrenia）に対し，アリピプラゾール 24 mg/日，フルフェナジンデカン酸エステル 12.5 mg/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与に対する処置はなかった。当該事象は，20[redacted] 年 5 月 13 日に未回復と判断されたが，同年 6 月 6 日に回復した。

被験者番号：120-3002		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：45 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		1 mg	20[redacted] 年 5 月 27 日	
		2 mg	同年 6 月 17 日	
		3 mg	同年 7 月 10 日	
		4 mg	同年 7 月 24 日	
		0 mg（未服薬）	同年 10 月 9 日	
		4 mg	同年 10 月 10 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語		重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Worse of primary disease/ 統合失調症		はい/ はい	20[redacted] 年 4 月 14 日/ 同年 6 月 3 日	Related/ 中等度	投与中止/ 未回復
病歴			発症時期		継続
Constipation			20[redacted] 年 7 月 14 日		はい
Drug-induced parkinsons			2 年後 11 月 9 日		はい
Insomnia			2 年後 11 月 27 日		はい

被験者番号 120-3002，45 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Worse of primary disease）の発現により治験薬投与中止に至った。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Related と判断した。治験依頼者は被験者の原疾患，合併症，既往症から推測できると判断し関連性は否定できると判断した。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 5 月 27 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Worse of primary disease）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，ゾピクロン，ロラゼパム，アリピプラゾール，ジアゼパム，ビペリデン塩酸塩，ブロチゾラムであった。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 14 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Worse of primary disease）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 5 月 20 日，同意取得。合併症の不眠症に対し，アモバン錠 10（1T/週 3 回頓用）投与開始。

同年 5 月 27 日，ブレクスピプラゾール 1 mg/日投与開始。

同年 6 月 17 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日へ増量。

同年 7 月 10 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

同年 7 月 24 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。

同年 11 月 1 日，合併症の不眠症に対し，アモバン錠 10（1T/週 3 回頓用） + ユーパン錠 1.0 mg（2T/週 4 回頓用）を処方した。

翌年 4 月 14 日，夜間中途覚醒し，不眠傾向となる。

翌年 4 月 19 日，不眠症状の訴えにより当院受診。有害事象「不眠」と判断し，ユーパン錠 1.0 mg を 2T から 3T に増量。アモバン錠 10（1T/週 3 回頓用） + ユーパン錠 1.0 mg（3T/就寝前）を処方した。

翌年 4 月 28 日，Week 44 来院。有害事象「不眠」が改善されないため，アモバン錠 10 を中止し，ユーパン錠 1.0 mg（2T/就寝前） + ユーパン錠 1.0 mg（1T/24 時以降）を処方した。

翌年 5 月 7 日，不眠症状が軽快しないため，当院受診。ユーパン錠 1.0 mg を中止し，再度薬剤を調整。セルシン 1 mg（就寝前頓用）を処方した。

翌年 5 月 9 日，不眠症状が軽快せず，前日から不安感が強くなったため当院受診。日常生活への支障もきたしていることから「原疾患の悪化」と判断。診察医により治験中止と判断された。当日，医療保護入院となったため当該事象を重篤と判断した。エビリファイ内用液 24 cc，ヒルナミン錠 5 mg 3T，ユーパン錠 1.0 mg 3T，アキネトン錠 1 mg 3T，デパス錠 0.5 mg 1T/不安時，グッドミン 1T/不眠時，リスパダール内用液 1 cc/不穏時を処方した。

翌年 7 月 13 日，上記処方で治療を継続した。複数回外泊を実施した結果，日常生活を問題なく過ごせると判断し，退院となる。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Worse of primary disease）に対し，ロラゼパム 2 mg/日又は 3 mg/日，ゾピクロン 10 mg，ジアゼパム 1 mg/日，アリピプラゾール 24 mL/日，レボメプロマジンマレイン酸塩 15 mg/日が投与された。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与を中止した。当該事象は，20[redacted] 年 6 月 3 日に未回復と判断されたが，同年 7 月 13 日に回復し，被験者は同日退院した。

被験者番号：120-3006		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， □ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：34 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		1 mg	20[redacted] 年 9 月 18 日	
		2 mg	同年 10 月 2 日	
		3 mg	同年 10 月 23 日	
		4 mg	同年 10 月 30 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語		重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Dehydration / 脱水		はい/ いいえ	20[redacted] 年 7 月 16 日/ 同年 7 月 24 日	Not Related/ 軽度	変更なし/ 回復
Worse of primary disease/ 統合失調症		はい/ いいえ	20[redacted] 年 7 月 18 日/ 同年 8 月 13 日	Not Related/ 中等度	非該当/ 未回復
病歴			発症時期		継続
Drug-induced parkinson			19[redacted] 年 12 月 18 日		はい

【脱水】

被験者番号 120-3006，34 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された脱水を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を軽度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 9 月 18 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。

脱水発現前日までに被験者が使用していた併用薬はブロムペリドール，リスペリドン，ハロペリドール，ビペリデン塩酸塩，インフルエンザ HA ワクチン，セフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物，トラネキサム酸，タンニン酸アルブミン，アセトアミノフェン，桂枝茯苓丸であった。

被験者は 20[redacted] 年 7 月 16 日に重篤な有害事象である脱水を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 9 月 11 日，同意取得。

同年 9 月 18 日，ブレクスピプラゾール 1 mg/日投与開始。

同年 10 月 2 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日へ増量。

同年 10 月 23 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

同年 10 月 30 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。

翌年 7 月 15 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日最終服薬。

翌年 7 月 16 日，16:00 頃就寝。18:30 頃室内が高温となり，多汗状態であった。家族の呼びかけに反応なく，他院の救急を受診。BP：148/79（P：124），体温 38.0℃。ごく軽度の脱水以外，

内科的異常は認められなかったが，ビカネイト輸液 500 mL 施行後も声掛けに反応せず，昏迷状態であった。救急担当医が主治医の下での治療が適切と判断し，当院へ搬送。22:30 頃当院受診。昏迷状態継続のため，医療保護入院となる。15 時以降排尿がなく，導尿施行し 100 mL の濃縮尿を認めた。導尿時に体動活発となり拒否・抵抗があった。病棟での診察時には意識清明であり，昏迷状態は詐病だったと判断。被験者より治験参加の同意撤回の申し出があったため，治験中止とした。

翌年 7 月 17 日，0:00 ソルデム 1A 輸液（500 mL）1U，生理食塩液（500 mL）1U，ソルデム 3A 輸液（500 mL）を投与された。6:00 採血施行。CPK 2613 U/I（基準値 50-190 U/I）上昇以外に検査値の異常がないことと，多汗，発熱，濃縮尿の所見及び被験者の「脱水で頭が朦朧とした」という主訴より，軽度の脱水症と判断。8:00 悪性症候群やセロトニン症候群の予防のため，アキネトン 3 mg の投薬を開始。CPK 高値であるが，意識状態や皮膚状態，排尿があることより脱水症は軽快と判断。

翌年 7 月 26 日，多汗・発熱などの身体所見がなく，7 月 24 日に測定した CPK が 46 U/I（基準値：50-190）となったため，同日転帰を回復と判断した。

当該事象に関して特に報告された心電図検査はなかった。臨床検査で当該有害事象に関連する結果を次に示した。

臨床検査結果

検査項目	基準値	単位	20[redacted]/7/17	20[redacted]/7/18	20[redacted]/7/19	20[redacted]/7/22	20[redacted]/7/24
総蛋白	6.7-8.3	g/dL	6.9				
A/G比	1.30-2.00		1.46				
GOT	10-40	U/L	51		61		
GPT	5-45	U/L	19		37		
LDH	120-240	U/L	187		209		
CPK	50-190	U/L	2613	3913	1503	161	46
γ-GTP	0-35	U/L	13				
ALP	104-338	U/L	182				
CHE	200-452	U/L	277				
T-BIL	0.20-1.10	mg/dL	0.66				
D-BIL	0-0.40	mg/dL	0.27				
I-BIL	0.20-0.70	mg/dL	0.39				
尿素窒素	8.0-23.0	mg/dL	8.1				
クレアチニン	0.45-0.82	mg/dL	0.62				
尿酸	2.4-7.0	mg/dL	4.6				
ナトリウム	134-147	mEq/L	139				
カリウム	3.4-5.0	mEq/L	3.6				
クロール	98-108	mEq/L	104				
カルシウム	8.4-10.4	mg/dL	8.5				
HDL-CHO	40-96	mg/dL	54				
中性脂肪	35-149	mg/dL	48				
血糖	70-109	mg/dL	119				
アルブミン	3.8-5.3	g/dL	4.1				
LDLコレステロール	70-139	mg/dL	90				
CRP定量	0.20以下	mg/dL	0.13		0.07		
白血球数	35-91	× 百/μL	123	95	81	114	95
赤血球数	376-500	× 万/μL	444	426	426	456	452
血色素量	11.3-15.2	g/dL	13.2	12.8	13.1	13.8	13.7
ヘマトクリット	33.4-44.9	%	38.8	36.8	37.6	39.8	39.7
MCV	79.0-100.0	FL	87.4	86.4	88.3	87.3	87.8
MCH	26.3-34.3	PG	29.7	30.0	30.8	30.3	30.3
MCHC	30.7-36.6	%	34.0	34.8	34.8	34.7	34.5
血小板数	13.0-36.9	× 万/μL	26.6	27.8	25.6	30.1	28.6

脱水に対して治療は行われなかった。当該事象の発現により，ブレクスピプラゾールの投与に対する処置はなかった。当該事象は，20[redacted]年 7 月 24 日に回復した。

【統合失調症】

被験者は，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Worse of primary disease）を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

統合失調症（症例報告書記載名：Worse of primary disease）発現前日までに被験者が使用していた併用薬はブロムペリドール，リスペリドン，ハロペリドール，ビペリデン塩酸塩，インフルエンザ HA ワクチン，セフカペン，ピボキシル塩酸塩水和物，トラネキサム酸，タンニン酸アルブミン，アセトアミノフェン，桂枝茯苓丸，開始液（1），塩化ナトリウム，維持液（3），ビペリデン塩酸塩であった。

被験者は 20[redacted]年 7 月 18 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Worse of primary disease）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted]年 7 月 16 日，脱水症にて当院入院。治験中止の申し出があったため，治験中止とした。

同年 7 月 17 日，悪性症候群の予防のため，アキリデン 3 mg の投与開始。

同年 7 月 18 日，妄想・幻覚を疑わせる言動が認められた。

同年 7 月 19 日，妄想・幻覚・幻聴，及び不眠症状の増強が認められた。他患のベッドサイドに立っているなど，徘徊行動も認められた。

同年 7 月 20 日，幻覚・妄想症状強く，自室へ行かなくなる。非常勤医の診察にて幻覚・妄想・独語などを認め，不穏状態であると判断し，隔離・拘束の措置をとった。

同年 7 月 23 日，原疾患に対し，ハロペリドール 5 mg 注 1/2 アンプルの投与開始。

同年 7 月 28 日，精神症状が軽快したため，拘束解除。隔離継続。

同年 8 月 3 日，被験者の状態が安定したため，隔離解除。外出・外泊については未許可。ハロペリドール 1 mg 4T，アキリデン 1 mg 4T，ドラール 15 mg 1T の投与開始。

同年 8 月 10 日，外出・外泊を許可する。

同年 8 月 16 日，外泊を実施し，特に問題なく過ごす。

同年 8 月 30 日，2 度目の外泊を実施。特に問題なく過ごす。

同年 9 月 9 日，家族へ病状説明実施。他患者とも良好に過ごせている。

同年 9 月 18 日，入院時（脱水症）の精神状態に回復したと判断し，退院となる。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Worse of primary disease）に対してハロペリドール 2.5 mg/日又は 4 mg/日，ブロチゾラム 0.25 mg/日，クアゼパム 15 mg/日が投与された。当該事象は投与終了後の発現のため，ブレクスピプラゾールの投与に対する処置は Not Applicable であった。当該事象は，20[redacted]年 8 月 13 日に未回復と判断されたが，同年 9 月 18 日に回復し，被験者は同日退院した。

被験者番号：120-3009		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， □ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象	
年齢：46 歳	性別：男性	人種：Unknown	民族：Unknown
治験薬の使用状況			
治験薬		用量	投与開始日
ブレクスピプラゾール		1 mg	20[redacted] 年 1 月 7 日
		2 mg	同年 1 月 22 日
		3 mg	同年 2 月 12 日
		4 mg	同年 2 月 19 日
		3 mg	同年 8 月 16 日
		2 mg	同年 10 月 18 日

有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語	重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Worse of primary disease/ 統合失調症	はい/ いいえ	20[redacted] 年 2 月 11 日/ 同年 2 月 25 日	Related/ 中等度	非該当/ 未回復
病歴		発症時期		継続
Hepatic steatosis		19[redacted] 年 UN		はい
Constipation		19 年後 UN		いいえ

UN：Unknown

被験者番号 120-3009，46 歳，男性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Worse of primary disease）を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Related と判断した。治験依頼者は被験者の原疾患，合併症，既往歴から推測できると判断し，関連性は否定できると判断した。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 1 月 7 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Worse of primary disease）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，アリピプラゾール，ヨウ素，正露丸であった。

被験者は 20[redacted] 年 2 月 11 日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Worse of primary disease）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 12 月 25 日，同意取得。

翌年 1 月 7 日，ブレクスピプラゾール 1 mg/日投与開始。

翌年 1 月 22 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日へ増量。

翌年 2 月 12 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

翌年 2 月 19 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。

2 年後 1 月 30 日，ブレクスピプラゾール投与終了。

2 年後 1 月 31 日，アリピプラゾール 12 mg × 2 錠投与開始。

2.7.6　個々の試験のまとめ

2 年後 2 月 11 日，「他人に悪口を言われる。見張られている。」など強い口調で家族に訴える。

2 年後 2 月 20 日，両親が来院し，ケースワーカーへ入院相談。

2 年後 2 月 25 日，後観察期診察のため，来院。原疾患悪化により入院治療が必要と判断。本人も了承し，任意入院となる。アリピプラゾール 12 mg × 2 錠，ドラール 15 mg，リスペリドン 1 mL，ヒベルナ 25 mg 投与開始。

2 年後 3 月 2 日，リスペリドン 1 mL を中止。ビペリデン 1 mg 開始。

2 年後 3 月 31 日，病状が安定してきたため，長期療養病棟への転棟を検討。アリピプラゾール 6 mg に減量，ハロペリドール 1 mg を追加。

2 年後 4 月 6 日，ハロペリドール 3 mg に増量。クアゼパム 15 mg を追加。アリピプラゾール 6 mg 及びドラール 15 mg を中止。ラシックス開始。統合失調症増悪症状が軽快したため，長期療養病棟へ転棟した。

2 年後 5 月 25 日，統合失調症増悪症状が回復したため，退院した。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Worse of primary disease）に対して治療は行われなかった。当該事象は投与終了後の発現のため，ブレクスピプラゾールの投与に対する処置は Not Applicable であった。当該事象は，20[redacted] 年 2 月 25 日に未回復と判断されたが，同年 5 月 25 日に回復し，被験者は同日退院した。

被験者番号：123-3002		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， □ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象		
年齢：62 歳	性別：女性	人種：Unknown	民族：Unknown	
治験薬の使用状況				
治験薬		用量	投与開始日	
ブレクスピプラゾール		1 mg	20[redacted] 年 4 月 15 日	
		2 mg	同年 4 月 22 日	
		3 mg	同年 5 月 20 日	
		0 mg（未服薬）	同年 6 月 8 日	
		3 mg	同年 6 月 9 日	
		4 mg	同年 6 月 10 日	
有害事象				
症例報告書記載名/ 基本語	重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Schizophrenia aggravated/ 統合失調症	はい/ いいえ	20[redacted] 年 9 月 5 日/ 同年 9 月 30 日	Not Related/ 中等度	非該当/ 未回復
病歴		発症時期		継続
Glaucoma		19[redacted] 年 UN		はい
Lumber spondylosis		7 年後 11 月 7 日		はい
Hyperlipidemia		21 年後 2 月 20 日		はい

UN：Unknown

被験者番号 123-3002，62 歳，女性は，統合失調症を有しており，重篤と判断された統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ブレクスピプラゾールとの関連性を Not Related と判断した。関連性についての治験依頼者の判断も治験責任医師と同じであった。

当該被験者で発現した他の有害事象は資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.3-21 に示した。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 15 日にブレクスピプラゾールの初回用量を投与された。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）発現前日までに被験者が使用していた併用薬は，ロラゼパム，オランザピン，ヒアルロン酸ナトリウム，レバミピド，チペピジンヒベンズ酸塩，クラリスロマイシン，プラバスタチンナトリウム，カルボシステイン，耐性乳酸菌製剤，クエチアピンフマル酸塩，ビマトプロスト，チモロールマレイン酸塩，ブリモニジン酒石酸塩，ブロチゾラム，トリアゾラムであった。

被験者は20[redacted]年9月5日に重篤な有害事象である統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）を発現した。発現前後の臨床経過を次に示した。

20[redacted] 年 4 月 8 日，同意取得。

同年 4 月 15 日，ブレクスピプラゾール 1 mg/日投与開始。

同年 4 月 22 日，ブレクスピプラゾール 2 mg/日へ増量。

2.7.6　個々の試験のまとめ

同年 5 月 20 日，ブレクスピプラゾール 3 mg/日へ増量。

同年 6 月 10 日，ブレクスピプラゾール 4 mg/日へ増量。

同年 9 月 2 日，外来受診時，被害的な妄想の出現，興奮，多弁といった情緒不安定性が認められる。治験薬の効果不十分による精神症状の悪化と判断し，治験中止とした。セロクエル錠 300 mg/日開始。

同年 9 月 3 日，セロクエル錠内服後，構音障害，眠気を自覚し，夜間に救急外来受診。頭部 CT が実施されたが，明らかな異常所見は指摘されず，帰宅。

同年 9 月 5 日，家族に引率され，外来受診。精神運動興奮が強く，易怒的で興奮，多弁が顕著に認められたため，休養，薬剤調整を目的とし，医療保護入院とした。患者本人が服薬を拒否したため，セロクエル錠中止。インヴェガ錠 6 mg/日開始。頓用指示にてリスパダール内用液，ホリゾン錠 5 mg，レンドルミン D 錠 0.25 mg 処方。

同年 9 月 12 日，患者の状態に著変なし。

同年 9 月 24 日，インヴェガ錠を 9 mg/日に増量。

同年 10 月 28 日，患者の状態は軽快しているが，入院継続中。

当該事象に関して特に報告されたバイタルサイン，心電図検査又は臨床検査結果はなかった。統合失調症（症例報告書記載名：Schizophrenia aggravated）に対してパリペリドン 6 mg/日又は 9 mg/日，リスペリドン 1 mL/日が投与された。当該事象は投与終了後の発現のため，ブレクスピプラゾールの投与に対する処置は非該当であった。当該事象は，20[redacted] 年 9 月 30 日に未回復であったが，同年 10 月 30 日に軽快（回復途上）と判断された。

2.7.6.5.8　統合失調症患者を対象とした長期投与試験（外国人：331-08-210 試験，添付資料番号 5.3.5.2-02）【参考資料】

2.7.6.5.8.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主要目的： 統合失調症患者を対象に，ブレクスピプラゾールの長期の安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： 統合失調症患者を対象に，ブレクスピプラゾールの長期の有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同，非盲検
対象	統合失調症患者
選択基準	以下の選択基準を満たす患者を選択した。 1) 本治験の開始前に，文書による同意（治験審査委員会又は独立倫理委員会により必要とされている）が得られた患者 2) 治験の内容を理解し，治験実施計画書（用法用量，錠剤服用及び併用禁止薬の中止を含む）を遵守し，評価尺度により確実に評価される能力があると治験責任医師により判断された患者 3) 331-07-203 試験に参加した患者で，統合失調症の治療のためブレクスピプラゾールの投与が必要であると治験責任医師により判断された患者 331-07-203 試験の治療期［最終評価時（Week 6）］を完了した患者を適格とした。ただし，331-07-203 試験で Non-responder 対象非盲検下投与に移行して Week 4 又は Week 5 に非盲検下でブレクスピプラゾールの投与を開始した患者を含む。 4) 331-07-203 試験の最終評価時（Week 6）で外来の患者 ただし，社会的理由（住所不定であること又は患者の精神病の基礎疾患とは関連なく保護が必要であることなど）による入院は，本治験の登録時には外来とみなすこととした。また，331-07-203 試験の最終評価時（Week 6）で，社会的理由以外の理由により入院している患者は，本治験の Week 1 の評価時点より前に退院する予定がある場合は本治験への登録を可能とした。 5) 331-07-203 試験の最終評価時（Week 6）で本治験に適格であり，二重盲検試験と非盲検試験の間で治験薬の投与を中断することなく継続できる患者
除外基準	331-07-203 試験の最終評価時（Week 6）に本治験への参加を希望する患者のうち，以下の除外基準に抵触する患者は本治験から除外した。

項目	内容
	性別及び生殖状態 1) 性的に活動的な男性の場合，治験期間中及び治験薬の最終投与後 90 日間まで，2 種類の方法による避妊を実施できない患者，又は本人が禁欲状態を継続する意思がない患者。性的に活動的で妊娠可能な女性の場合，治験期間中及び治験薬の最終投与後 30 日間まで，2 種類の方法による避妊を実施できない患者，又は本人が禁欲状態を継続する意思がない患者。避妊を実施する場合，精管切除術，卵管結紮術，ペッサリー，子宮内避妊器具，経口避妊薬，避妊薬のデポ剤，埋込式避妊具，コンドーム，殺精子剤つき避妊スポンジのうち 2 つを用いた。 2) 授乳婦又は本治験の非盲検下でのブレクスピプラゾール投与前の妊娠検査が陽性の女性の患者 **対象疾患，既往歴及び合併症** 3) 331-07-203 試験への参加中に治験実施計画書からの重要な逸脱があった患者 なお，許容範囲外の評価時点又は血液検体の未採取などの軽微な逸脱があった患者は本治験へ組入れ可能としたが，331-07-203 試験での来院スケジュール，評価又は治験薬服薬の継続的な不遵守は重要な逸脱とみなし，本治験から除外した。患者の適格性に対して，治験責任医師が確信を持てない場合には，メディカルモニターに連絡した。 4) 331-07-203 試験の最終評価時（Week 6）で，331-07-203 試験のすべての該当する選択・除外基準を継続して満たしていなかった患者 なお，331-07-203 試験の最終評価時（Week 6）のデータ（Week 6 の臨床検査結果など）が適格性の評価に利用できない場合，影響を受ける基準の評価は，331-07-203 試験の最終時点で得られたデータに基づいて行った。患者の適格性に対して，治験責任医師が確信を持てない場合には，メディカルモニターに連絡した。 5) C-SSRS の「自殺念慮」の質問 4（積極的な自殺念慮－実行する意思が多少あるが，具体的な計画はない）又は質問 5（積極的な自殺念慮－具体的な計画および実行する意思あり）に対する答えが「はい」であること，又は C-SSRS の「自殺行動」の自殺関連行動（自殺企図，中断された自殺企図，中断した自殺企図，予備行動）のいずれかに対する答えが「はい」であることから，自殺の危険性がある患者。最近 6 ヵ月以内に自殺念慮又は最近 2 年以内に自殺行動を示した患者，又は自殺の危険性が高いと治験責任

項目	内容
	医師により医学的に判断された患者。 **併用禁止薬及び併用禁止療法** 6) 治験期間中に併用禁止薬を使用すると予想される患者 **その他** 7) 治験責任医師により本治験に参加すべきでないと判断された患者 331-07-203 試験の除外基準に記載された以下の臨床検査値を有する患者は本治験から除外した。 • 血小板数：75000/mm^3 以下又は 75×10^9/L 以下 • ヘモグロビン：9 g/dL 以下又は 90 g/L 以下 • 好中球絶対数：1000/mm^3 以下又は 1×10^9/L 以下 • AST：基準範囲上限の 2 倍超 • ALT：基準範囲上限の 2 倍超 • クレアチニン：2 mg/dL 以上又は 176.8 μmol/L 以上 • HbA_{1c}：7.0%以上 • FT_4 の異常値，ただし，協議のうえメディカルモニターが許可した場合を除く（FT_4 は TSH が異常値を示した場合のみ測定） バイタルサインの除外基準は，コントロール不良高血圧（スクリーニング検査時又はベースライン時に拡張期血圧 95 mmHg 超），症状を伴う低血圧又は起立性低血圧（3 分間以上起立した後の血圧が，起立前の仰臥位の値と比較して，収縮期血圧で 30 mmHg 以上又は拡張期血圧で 20 mmHg 以上の低下を示す場合と定義した）の患者，又は症状が出現している患者とした。また，スクリーニング検査時又はベースライン時に，その他のバイタルサインの異常を有し，その異常が治験責任医師により医学的に重要で，被験者の安全性又は治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性があると判断された患者は，除外することとした。ただし，臨床的に重要と判断されたスクリーニング検査時又はベースライン時のバイタルサインの異常について，患者を本治験から除外する前に，再検査を実施して結果を確認することとした。 心電図パラメータの除外基準は，スクリーニング検査時又はベースライン時に QTcF 又は QTcB が 450 msec 以上とした。また，スクリーニング検査時又はベースライン時に，その他の心電図パラメータの異常を有し，その異常が治験責任医師により医学的に重要で，被験者の安全性又は治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性があると判断された患者は，除外することとした。ただし，臨床的に意味があると判断されたスクリーニング検査時又はベースライン時の心電図パラメータの異常について，

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>患者を本治験から除外する前に，再検査を実施して結果を確認することとした。</td></tr>
<tr><td>使用薬剤，
ロット番号</td><td>被験薬
ブレクスピプラゾール錠（1 mg）：[redacted]
ブレクスピプラゾール錠（5 mg）：[redacted]</td></tr>
<tr><td>用量及び投与方法</td><td>治験期間中に投与可能な抗精神病薬は，非盲検下でのブレクスピプラゾールのみとした。治療を中断しないために，治験薬の投与は 331-07-203 試験の最終評価時（Week 6）の翌日に開始した。すべての被験者でブレクスピプラゾールの開始用量は 2 mg/日とし，忍容性及び有効性に関する治験責任医師の医学的判断に基づいて，用量を調整した。

<table>
<tr><th>来院日</th><th>増量検討後の用量</th><th>減量検討後の用量</th></tr>
<tr><td>スクリーニング
/ベースライン</td><td>2 mg/日（開始用量）</td><td>2 mg/日（開始用量）</td></tr>
<tr><td>Day 4</td><td>2 又は 4 mg/日</td><td>1 又は 2 mg/日</td></tr>
<tr><td>Week 1</td><td>2，4 又は 6 mg/日</td><td>1，2 又は 3 mg/日</td></tr>
<tr><td>Week 2～52</td><td>2，4 又は 6 mg/日</td><td>1，2，3，4 又は 5 mg/日</td></tr>
</table>

開始用量の 2 mg/日で忍容性は良好であるが有効性が不十分な場合は，Day 4 の来院日に 4 mg/日へ増量可とした。有効性の観点から必要な場合は，Week 1 の来院日に更に 6 mg/日へ増量可とした。Week 1 の来院日に 6 mg/日へ増量しなかった場合は，有効性に基づく治験責任医師の医学的判断に従って，それ以降の規定又は規定外の来院日に段階的に増量可とした。4 mg/日未満の用量で服用している被験者では 4 mg/日へ増量可とし，4 mg/日以上 6 mg/日未満の用量で服用している被験者では 6 mg/日へ増量可とした。本治験でのブレクスピプラゾールの最高用量は 6 mg/日とした。
ブレクスピプラゾールの用量は，スクリーニング検査時又はベースライン後にはいつでも，規定又は規定外の来院日に減量可とした。減量は，1 mg 単位で，忍容性に基づいた頻度で行った。2 mg/日で不耐容であった場合には，1 mg/日へ減量可とした。1 mg/日で不耐容であった場合には，治験を中止した。治験責任医師の判断に基づく正当な理由がある場合は，減量後により高用量（2，4 又は 6 mg/日）を再投与可とした。
規定の来院日までの間に用量調整が必要となった被験者は，規定外に来院した。
ブレクスピプラゾールのすべての用量は，1 日 1 回，食事を考慮せず，ほぼ同一時刻に経口投与した。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>6 週間又は 52 週間
（投与期間は，当初 6 週間として承認されたが，治験実施計画書の改訂</td></tr>
</table>

項目	内容
	版 2 で 52 週間に延長された。治験実施計画書の初版及び改訂版 1 の Week 6 来院を完了した被験者は，改訂版 2 下での治験再登録を許可されなかった。）
目標被験者数	約 300 例
目標被験者数の設定根拠	本治験では，統計学的検出力に基づいた目標被験者数の設定は行わなかった。本治験の被験者は 331-07-203 試験で無作為割付された被験者に由来することから，適格例数は 331-07-203 試験に組入れられた被験者数により限定される。本治験に組入れられる被験者は，約 300 例と予測された。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬（食品も含む）** 331-07-203 試験からの移行時に併用禁止薬を併用していた患者は本治験に組入れなかった。以下に示す薬剤の本治験期間中の併用を禁止した。 1) 下記を含む（これに限定しない）すべての向精神薬 • 抗精神病薬（デポ剤を含む） • 抗うつ薬（MAOI を含む） • Symbyax® • 気分安定薬（リチウム又は抗てんかん薬） • ベンゾジアゼピン類（救済療法として使用する場合を除く） 2) 非ベンゾジアゼピン系睡眠補助薬（不眠治療に限定して使用する場合を除く） 3) 抗ヒスタミン薬 4) バレニクリン 5) サプリメント及び一般用漢方薬（メディカルモニターが事前に許可した場合を除く） 6) CYP2B6 阻害剤，CYP2D6 阻害剤，CYP3A4 阻害剤及び CYP3A4 誘導剤 7) 開発中の他の治験薬 8) グレープフルーツ，グレープフルーツ製品，セビリアオレンジ，又はセビリアオレンジ果汁を含有する飲食物 **併用禁止療法** • 電気痙攣療法
評価項目	**有効性** 副次評価項目： • PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 • CGI-S スコアのベースラインからの変化量

項目	内容
	• PSP スコアのベースラインからの変化量 • CGI-I スコア • PANSS 陽性尺度スコアのベースラインからの変化量 • PANSS 陰性尺度スコアのベースラインからの変化量 • 最終評価時での反応率［ベースラインから PANSS 総スコアが 30%以上減少，又は最終評価時に CGI-I スコアが 1（著明改善）又は 2（中等度改善）］ • 中止率（効果不十分による中止） **安全性** 主要評価項目： 有害事象の発現割合及び重症度 副次評価項目： 錐体外路系有害事象，バイタルサイン，身体所見，体重，BMI，ウエスト周囲径，臨床検査，心電図，AIMS，SAS，BARS，C-SSRS，代謝症候群 **その他** CogState コンピュータ化認知機能検査バッテリー，Q-LES-Q-SF，MMAS-4，医療資源利用状況
解析方法	有害事象の発現割合及び重症度を要約した。 安全性データは，投与期間が 6 週間の被験者（以下，6 週間試験被験者）と 52 週間の被験者（以下，52 週間試験被験者）を合わせた全被験者（以下，全被験者）のデータ，6 週間試験被験者のみのデータ，及び 52 週間試験被験者のみのデータごとに解析したが，有害事象については，全被験者の治療期開始後 6 週間での有害事象を示した（6 週間試験被験者のみでの有害事象は示さなかった）。52 週間試験被験者の安全性データは，いずれも治療期開始後 6 週間を含む治験期間全体のデータを示した（有害事象を含むすべての安全性評価項目に適用した）。
治験依頼者	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.
治験実施医療機関	ブルガリア，クロアチア，インド，韓国，フィリピン，ルーマニア，ロシア，セルビア，スロバキア，台湾，ウクライナ，米国，合計 73 施設
治験期間	2009 年 9 月 9 日～2011 年 9 月 15 日

2.7.6.5.8.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.5.8-1 に示した。

表 2.7.6.5.8-1　　治験スケジュール

評価	スクリーニング/ベースライン[a]	Day 4	Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 14	Week 20	Week 26	Week 32	Week 38	Week 44	Week 52/中止時[b]	後観察 30 (± 2) 日[c]
選択基準															
同意取得[d]	X[d]														
選択及び除外基準	X														
病歴	X[e]														
有効性															
PANSS	X[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
CGI-S	X[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
CGI-I[g]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PSP	X[f]			X		X				X				X	
安全性															
身体所見	X[f]					X				X				X	
ウエスト周囲径	X[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
バイタルサイン[h]	X[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12誘導心電図[i]	X[f]		X		X	X		X		X		X		X	
臨床検査[j]	X[f,k]		X[l]		X[l]	X[l]		X[l]		X[l]		X[l]		X[l]	
妊娠検査（尿）[m]	X[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
薬物検査及び血中アルコール検査[n]	X[f]		X		X	X		X		X		X		X	
AIMS	X[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
BARS	X[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
SAS	X[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
C-SSRS[o]	X[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象	X[p]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬[q]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
その他															
用量調整[r]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
認知機能検査バッテリー	X[f]					X				X				X	

表 2.7.6.5.8-1　　治験スケジュール（続き）

評価	スクリーニング/ベースライン[a]	Day 4	Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 14	Week 20	Week 26	Week 32	Week 38	Week 44	Week 52/中止時[b]	後観察 30 (± 2) 日[c]
Q-LES-Q-SF	X			X		X				X				X	
MMAS-4	X[f]					X				X				X	
医療資源利用状況[s]	X					X				X				X	
IVRS/IWRSへの登録[t]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
治験薬の交付	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
治験薬の服薬状況		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

[a]：本治験のスクリーニング検査は，ベースラインと同時に 331-07-203 試験の最終評価時（Week 6）に実施した。

[b]：Week 52 より前に中止した被験者では，Week 52 と同一の手順を中止時に完了した。

[c]：安全性評価のための電話連絡又は来院（治験責任医師の判断に基づく）からなり，すべての被験者（完了例及び中止例）に実施した。

[d]：本治験のあらゆる治験手順に先立ち，スクリーニング検査時又はベースライン時に本治験への同意を取得した。本治験の治験実施計画書改訂版 1（2009 年 7 月 16 日付）に対する同意を取得し，改訂版 1 の下，非盲検下でブレクスピプラゾールを 1 回以上服用した被験者からは，改訂版 2 での長期投与を検討するため，Week 6 の来院時又はそれ以前に改訂版 2 に対する同意を取得した。

[e]：必要な場合には更新した。

[f]：スクリーニング検査値又はベースライン値は，331-07-203 試験の最終評価時（Week 6）に入手した。

[g]：改善は，331-07-203 試験の最終評価時（すなわち，本治験のスクリーニング検査時又はベースライン時）の被験者の状態に基づいた。

[h]：バイタルサインには，体重，体温，収縮期血圧，拡張期血圧及び心拍数を含む。血圧及び心拍数は，仰臥位，座位，立位の順で測定を行い，各姿勢を 3 分間維持した後に測定した。採血と同日に実施する場合，血液採取前にバイタルサイン測定を実施した。

[i]：12 誘導心電図は，被験者を仰臥位にして 5 分以上安静にした後に実施した。被験者の適格性を判断するため，また，安全性をモニターするために，治験実施医療機関で心電図所見を評価した。スクリーニング検査時又はベースライン時の心電図検査で臨床的に問題となる異常が認められた場合には，被験者を本治験から除外する前に異常所見の確認のため再検査した。安全性解析での心電図解釈を統一するため，すべての心電図の評価を中央心電図解析機関で実施した。採血と同日に実施する場合，血液採取前に心電図検査を実施した。

[j]：血液学的検査（PT，APTT 及び PT-INR を含む），血液生化学的検査［プロラクチン，ACTH，コルチゾール，HbA_{1c} 及び TSH を含む（TSH が異常値の場合は，FT_4 も含む）］及び尿検査を含む。

[k]：スクリーニング検査時又はベースライン時［すなわち，331-07-203 試験の最終評価時（Week 6）］の臨床検査のための採血前には，10 時間以上絶食した。

[l]：臨床検査では，可能であれば絶食下で採血し，ただし，Week 52/中止時では必ず 10 時間以上の絶食後に採血した。バイタルサイン測定及び心電図検査は，血液採取前に実施した。

[m]：妊娠可能な女性のみ実施。妊娠検査について，尿検査で陽性の場合は血清検査により確認した。スクリーニング検査時又はベースライン時に尿及び血清による妊娠検査が

陽性の場合は本治験に組入れなかった。治験期間中に尿及び血清による妊娠検査が陽性となった場合は治験薬の投与を中止し，治験を中止した。妊娠が疑われた場合には，妊娠検査をいつでも実施可能とした。

[n]：尿中薬物検査及び血中アルコール検査は規定の評価時点を必須としたが，いずれか又は両方の検査を治験責任医師の判断に基づいて治験期間中いつでも実施可能とした。いずれか又は両方の検査が陽性の場合は，治験参加の継続に関する被験者の適格性について協議するため，治験責任医師はメディカルモニターに連絡した。

[o]：「前回の評価以来」の C-SSRS フォーム。

[p]：有害事象の記録は本治験の同意取得後に開始した。

[q]：治験期間中に使用したすべての医療用及び一般用医薬品を併用薬として記録した。

[r]：有効性と忍容性を最適化するために，52 週間の治療期中の規定及び規定外の来院日に，ブレクスピプラゾールの用量調整を可とした。ただし，用量調整の範囲は 1～6 mg/日とした。治験責任医師の判断に基づいて，開始用量の 2 mg/日を Day 4 の来院日に 4 mg/日へ増量可とし，Week 1 の来院日に更に 6 mg/日へ増量可とした。Week 1 の来院日に 6 mg/日へ増量しなかった場合は，有効性に基づく治験責任医師の医学的判断に従って，それ以降の規定又は規定外の来院日に段階的に増量可とした。4 mg/日未満の用量で服用している被験者では 4 mg/日へ増量可とし，4 mg/日以上 6 mg/日未満の用量で服用している被験者では 6 mg/日へ増量可とした。ブレクスピプラゾールの用量は，スクリーニング検査時又はベースライン後にはいつでも，規定又は規定外の来院日に減量可とした。減量は，1 mg 単位で，忍容性に基づいた頻度で行った。2 mg/日で不耐容であった場合には，1 mg/日へ減量可とした。1 mg/日で不耐容であった場合には，治験を中止した。治験責任医師の判断に基づく正当な理由がある場合は，減量後により高用量（2，4 又は 6 mg/日）を再投与可とした。規定の来院日と来院日の間に用量調整が必要となった被験者は，規定外に来院した。

[s]：スクリーニング検査時又はベースライン時は，すべての被験者に対して「ベースライン」フォームを記入した。Week 52/中止時は「追跡調査」フォームを記入した。

[t]：用量調整により治験薬の交付が必要となった場合のみ，規定外来院時に IVRS/IWRS にアクセスした。

＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 5.5-1＞

2.7.6.5.8.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.8-2 に示した。

本治験に組入れられた 244 例の先行試験（331-07-203 試験）での投与群の内訳は，ブレクスピプラゾール群 179 例，プラセボ群 41 例，アリピプラゾール群 24 例であった。組入れられた 244 例のうち，52 週間試験被験者は 28 例であり，先行試験での投与群の内訳はブレクスピプラゾール群 20 例，プラセボ群 6 例，アリピプラゾール群 2 例であった。本治験では，治験実施計画書の改訂版 2 で投与期間が 6 週間から 52 週間に延長されたが，改訂版 2 の改訂時期が本治験の後半であり，ほとんどの被験者が 6 週間の投与期間を終了して治験を完了した後であったため，52 週間試験被験者の例数が少なかった。

本治験の完了例は，全被験者で 72.5%（177/244 例）であった。全被験者で最も多かった中止理由は，同意撤回［9.8%（24/244 例）］であった。

表 2.7.6.5.8-2　　被験者の内訳

Subjects	Prior Brexpiprazole N (%)	Prior placebo N (%)	Prior Aripiprazole N (%)	Total N (%)
Entered	179 (100.0)	41 (100.0)	24 (100.0)	244 (100.0)
Completed	135 (75.4)	27 (65.9)	15 (62.5)	177 (72.5)
Discontinued:	44 (24.6)	14 (34.1)	9 (37.5)	67 (27.5)
Lost to follow-up	5 (2.8)	0 (0.0)	3 (12.5)	8 (3.3)
Adverse events	7 (3.9)	5 (12.2)	1 (4.2)	13 (5.3)
Met withdrawal criteria	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)
Withdrawn by investigator	8 (4.5)	2 (4.9)	1 (4.2)	11 (4.5)
Subject withdrew consent	15 (8.4)	5 (12.2)	4 (16.7)	24 (9.8)
Protocol deviation	0 (0.0)	2 (4.9)	0 (0.0)	2 (0.8)
Lack of efficacy	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.0)
Analyzed for Safety[a]	178 (99.4)	41 (100.0)	23 (95.8)	242 (99.2)
Analyzed for Efficacy[b]	176 (98.3)	41 (100.0)	23 (95.8)	240 (98.4)

[a]：治験薬を 1 回以上投与された被験者とした。

[b]：組入れられ，ベースライン時と治験薬投与開始後に PANSS 総スコアについて観察された被験者とした。

＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 8.1-1＞

(2)　解析したデータセット

安全性解析対象集団には，組入れられた 244 例のうち，治験薬を 1 回以上投与された 242 例が採用された。先行試験での投与群の内訳は，ブレクスピプラゾール群 178 例，プラセボ群 41 例，アリピプラゾール群 23 例であった。244 例中 2 例（先行試験でのブレクスピプラゾール群及びアリピプラゾール群で各 1 例）は，治験薬投与開始日の日付のデータがなく，追跡不能となったため，安全性の解析から除外された。

有効性解析対象集団には，組入れられた 244 例のうち，ベースライン時と治験薬投与開始後に PANSS が評価された 240 例が採用された。先行試験での投与群の内訳は，ブレクスピプラゾー

ル群 176 例，プラセボ群 41 例，アリピプラゾール群 23 例であった。244 例中 4 例（先行試験でのブレクスピプラゾール群 3 例及びアリピプラゾール群 1 例）は，ベースライン時と治験薬投与開始後の両方の PANSS が評価されなかったため，有効性の解析から除外された。

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5.8-3 に示した。

全被験者では，人口統計学的及び他の基準値の特性は先行試験での各投与群で同様であった。全被験者の 62.7%が男性であり，先行試験での各投与群で男性の割合が高かった。全被験者の多くが白人（63.5%）であり，平均年齢（範囲）は 39.7（18～64）歳であった。

6 週間試験被験者及び 52 週間試験被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性の分布は，52 週間試験被験者の性別を除き，全被験者と同様であった。性別の割合は，52 週間試験被験者では男性及び女性の例数が同じ（各 14 例）であったのに対し，6 週間試験被験者及び全被験者では男性の割合が高かった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-3.1 参照）。

表 2.7.6.5.8-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性

Parameter	Statistic	Prior Brexpiprazole (N = 179)	Prior placebo (N = 41)	Prior Aripiprazole (N = 24)	Total (N = 244)
Sex	n (%)				
Male		110 (61.5)	24 (58.5)	19 (79.2)	153 (62.7)
Female		69 (38.5)	17 (41.5)	5 (20.8)	91 (37.3)
Race	n (%)				
White		112 (62.6)	25 (61.0)	18 (75.0)	155 (63.5)
Black or African American		24 (13.4)	8 (19.5)	3 (12.5)	35 (14.3)
Asian		43 (24.0)	8 (19.5)	3 (12.5)	54 (22.1)
Ethnicity	n (%)				
Hispanic or Latino		7 (3.9)	1 (2.4)	2 (8.3)	10 (4.1)
Not Hispanic or Latino		172 (96.1)	40 (97.6)	22 (91.7)	234 (95.9)
Age (years)	Mean (SD)	39.1 (10.1)	41.4 (11.2)	41.2 (12)	39.7 (10.5)
	Range	18 - 64	18 - 62	23 - 58	18 - 64
Weight (kg)	Mean (SD)	76.5 (22)	79 (20.1)	76.4 (18)	76.9 (21.3)
	Range	34 - 164	41.9 - 136.3	48 - 108	34 - 164
Height (cm)	Mean (SD)	168.9 (9.7)	168.6 (7.1)	172.7 (9.2)	169.2 (9.3)
	Range	131 - 192	150 - 188	152 - 188	131 - 192
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	26.7 (7)	27.6 (5.8)	25.5 (5.4)	26.7 (6.7)
	Range	17.8 - 58	15.1 - 40.7	18.6 - 34.9	15.1 - 58

＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 8.2-1＞

(4) 有効性

(a) PANSS 総スコアのベースラインからの変化量

全被験者，6 週間試験被験者及び 52 週間試験被験者での PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を時期別に表 2.7.6.5.8-4 に示した。

PANSS 総スコアについて，全被験者では，ベースラインから最終評価時までに改善が認められ，その変化量の平均値 ± 標準偏差は−5.36 ± 12.69 であった。6 週間試験被験者及び 52 週間

試験被験者でも，ベースラインから最終評価時までの変化量の平均値 ± 標準偏差はそれぞれ−4.94 ± 11.82 及び−8.54 ± 17.95 であり，改善が認められた。

表 2.7.6.5.8-4　　PANSS 総スコアのベースラインからの変化量

Subject group	Visit	N	Mean (SD)	N	Baseline mean	Mean (SD) change from baseline
Total	Baseline	242	67.90 (14.63)	—	—	—
	Day 4	227	67.56 (15.11)	227	67.81	-0.26 (5.54)
	Week 1	230	66.13 (14.85)	230	68.07	-1.93 (6.03)
	Week 2	226	64.89 (15.47)	226	67.82	-2.93 (8.93)
	Week 4	200	62.35 (14.92)	200	67.07	-4.73 (9.24)
	Week 6	184	59.27 (14.48)	184	66.83	-7.57 (8.91)
	Week 26	26	59.96 (12.26)	26	71.31	-11.35 (9.73)
	Week 52	20	57.80 (10.18)	20	71.45	-13.65 (10.06)
	Last visit	240	62.68 (15.78)	240	68.04	-5.36 (12.69)
6-Week Enrollers	Baseline	214	67.64 (14.65)	—	—	—
	Week 6	156	58.72 (14.64)	156	66.28	-7.56 (9.29)
	Last visit	212	62.85 (16.22)	212	67.79	-4.94 (11.82)
52-Week Enrollers	Baseline	28	69.93 (14.58)	—	—	—
	Week 6	28	62.32 (13.41)	28	69.93	-7.61 (6.57)
	Week 52	20	57.80 (10.18)	20	71.45	-13.65 (10.06)
	Last visit	28	61.39 (12.15)	28	69.93	-8.54 (17.95)

注：ベースラインは先行試験（331-07-203 試験）の最終評価時（Week 6）と定義し，「Last visit」は本治験のベースライン後の最終評価時と定義した。

＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 9.4.1-1＞

(b)　CGI-S スコアのベースラインからの変化量

全被験者，6 週間試験被験者及び 52 週間試験被験者での CGI-S スコアのベースラインからの変化量を時期別に表 2.7.6.5.8-5 に示した。

CGI-S スコアについて，全被験者では，ベースラインから最終評価時までに改善が認められ，その変化量の平均値 ± 標準偏差は−0.30 ± 0.88 であった。6 週間試験被験者及び 52 週間試験被験者でも，ベースラインから最終評価時までの変化量の平均値 ± 標準偏差はそれぞれ−0.28 ± 0.82 及び−0.39 ± 1.26 であり，改善が認められた。

表 2.7.6.5.8-5　　CGI-S スコアのベースラインからの変化量

Subject group	Visit	N	Mean (SD)	N	Baseline mean	Mean (SD) change from baseline
Total	Baseline	242	3.31 (0.86)	－	－	－
	Day 4	227	3.34 (0.88)	227	3.32	0.02 (0.47)
	Week 1	230	3.26 (0.88)	230	3.33	-0.07 (0.48)
	Week 2	225	3.20 (0.90)	225	3.31	-0.12 (0.62)
	Week 4	200	3.03 (0.90)	200	3.27	-0.25 (0.65)
	Week 6	185	2.86 (0.91)	185	3.25	-0.39 (0.67)
	Week 26	26	2.81 (0.63)	26	3.27	-0.46 (0.86)
	Week 52	20	2.60 (0.68)	20	3.35	-0.75 (0.79)
	Last visit	240	3.03 (0.97)	240	3.32	-0.30 (0.88)
6-Week Enrollers	Baseline	214	3.33 (0.85)	－	－	－
	Week 6	157	2.83 (0.91)	157	3.26	-0.43 (0.67)
	Last visit	212	3.05 (0.99)	212	3.33	-0.28 (0.82)
52-Week Enrollers	Baseline	28	3.21 (0.92)	－	－	－
	Week 6	28	3.07 (0.86)	28	3.21	-0.14 (0.59)
	Week 52	20	2.60 (0.68)	20	3.35	-0.75 (0.79)
	Last visit	28	2.82 (0.82)	28	3.21	-0.39 (1.26)

注：ベースラインは先行試験（331-07-203 試験）の最終評価時（Week 6）と定義し，「Last visit」は本治験のベースライン後の最終評価時と定義した。

＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 9.4.2-1＞

(c)　PSP スコアのベースラインからの変化量

全被験者，6 週間試験被験者及び 52 週間試験被験者での PSP スコアのベースラインからの変化量を時期別に表 2.7.6.5.8-6 に示した。

PSP スコアについて，全被験者では，ベースラインから最終評価時までに改善が認められ，その変化量の平均値 ± 標準偏差は 3.76 ± 10.91 であった。6 週間試験被験者及び 52 週間試験被験者でも，ベースラインから最終評価時までの変化量の平均値 ± 標準偏差はそれぞれ 3.30 ± 10.83 及び 7.14 ± 11.02 であり，改善が認められた。

表 2.7.6.5.8-6　　PSP スコアのベースラインからの変化量

Subject group	Visit	N	Mean (SD)	N	Baseline mean	Mean (SD) change from baseline
Total	Baseline	242	62.45 (12.25)	－	－	－
	Week 2	224	64.67 (12.40)	224	62.63	2.04 (7.11)
	Week 6	185	68.64 (12.39)	185	63.55	5.09 (9.43)
	Week 26	26	67.81 (9.65)	26	60.85	6.96 (5.79)
	Week 52	20	71.25 (10.82)	20	60.35	10.90 (7.42)
	Last visit	234	66.19 (14.25)	234	62.43	3.76 (10.91)
6-Week Enrollers	Baseline	214	62.51 (12.24)	－	－	－
	Week 6	157	69.08 (12.72)	157	63.82	5.25 (9.85)
	Last visit	206	65.78 (14.67)	206	62.49	3.30 (10.83)
52-Week Enrollers	Baseline	28	62.04 (12.58)	－	－	－
	Week 6	28	66.21 (10.16)	28	62.04	4.18 (6.67)
	Week 52	20	71.25 (10.82)	20	60.35	10.90 (7.42)
	Last visit	28	69.18 (10.36)	28	62.04	7.14 (11.02)

注：ベースラインは先行試験（331-07-203 試験）の最終評価時（Week 6）と定義し，「Last visit」は本治験のベースライン後の最終評価時と定義した。

＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 9.4.3-1＞

(d)　CGI-I スコア

全被験者, 6 週間試験被験者及び 52 週間試験被験者での CGI-I スコアを時期別に表 2.7.6.5.8-7 に示した。

CGI-I スコアでは経時的な改善が認められ，最終評価時での平均値 ± 標準偏差は全被験者で 3.07 ± 1.22，6 週間試験被験者で 3.10 ± 1.21，52 週間試験被験者で 2.79 ± 1.26 であった。

表 2.7.6.5.8-7　　CGI-I スコア

Subject group	Visit	N	Mean	Median	SD	Minimum	Maximum
Total	Day 4	227	3.63	4.00	0.91	1.00	6.00
	Week 1	230	3.51	4.00	0.93	1.00	6.00
	Week 2	225	3.42	4.00	1.14	1.00	6.00
	Week 4	200	3.15	3.00	1.09	1.00	6.00
	Week 6	185	2.87	3.00	1.06	1.00	6.00
	Week 26	26	2.88	3.00	1.03	1.00	5.00
	Week 52	20	2.45	2.00	0.89	1.00	4.00
	Last visit	240	3.07	3.00	1.22	1.00	6.00
6-Week Enrollers	Day 4	199	3.60	4.00	0.95	1.00	6.00
	Week 1	203	3.47	4.00	0.96	1.00	5.00
	Week 2	197	3.40	4.00	1.17	1.00	6.00
	Week 4	172	3.13	3.00	1.10	1.00	6.00
	Week 6	157	2.83	3.00	1.06	1.00	6.00
	Last visit	212	3.10	3.00	1.21	1.00	6.00
52-Week Enrollers	Day 4	28	3.86	4.00	0.52	3.00	5.00
	Week 1	27	3.78	4.00	0.70	3.00	6.00
	Week 2	28	3.57	4.00	0.92	2.00	6.00
	Week 4	28	3.25	3.00	1.04	2.00	5.00
	Week 6	28	3.11	3.00	1.03	1.00	5.00
	Week 52	20	2.45	2.00	0.89	1.00	4.00
	Last visit	28	2.79	2.00	1.26	1.00	6.00

注：「Last visit」は本治験のベースライン後の最終評価時と定義した。
＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 9.4.4-1＞

(e)　PANSS 陽性尺度スコアのベースラインからの変化量

全被験者，6 週間試験被験者及び 52 週間試験被験者での PANSS 陽性尺度スコアのベースラインからの変化量を時期別に表 2.7.6.5.8-8 に示した。

PANSS 陽性尺度スコアについて，全被験者では，ベースラインから最終評価時までに改善が認められ，その変化量の平均値 ± 標準偏差は−1.45 ± 4.26 であった。6 週間試験被験者及び 52 週間試験被験者でも，ベースラインから最終評価時までの変化量の平均値 ± 標準偏差はそれぞれ−1.35 ± 4.03 及び−2.21 ± 5.73 であり，改善が認められた。

表 2.7.6.5.8-8　　PANSS 陽性尺度スコアのベースラインからの変化量

Subject group	Visit	N	Mean (SD)	N	Baseline mean	Mean (SD) change from baseline
Total	Baseline	242	15.88 (4.87)	―	―	―
	Day 4	227	15.75 (4.97)	227	15.85	-0.10 (1.99)
	Week 1	230	15.29 (4.67)	230	15.89	-0.60 (2.16)
	Week 2	226	14.92 (4.87)	226	15.84	-0.92 (3.07)
	Week 4	200	14.14 (4.84)	200	15.56	-1.42 (3.08)
	Week 6	184	13.20 (4.41)	184	15.46	-2.26 (3.11)
	Week 26	26	12.12 (3.61)	26	15.35	-3.23 (2.78)
	Week 52	20	11.75 (3.39)	20	15.25	-3.50 (3.53)
	Last visit	240	14.43 (5.15)	240	15.89	-1.45 (4.26)
6-Week Enrollers	Baseline	214	15.99 (4.95)	―	―	―
	Week 6	156	13.29 (4.57)	156	15.54	-2.24 (3.27)
	Last visit	212	14.65 (5.22)	212	16.00	-1.35 (4.03)
52-Week Enrollers	Baseline	28	15.00 (4.19)	―	―	―
	Week 6	28	12.64 (3.35)	28	15.00	-2.36 (2.11)
	Week 52	20	11.75 (3.39)	20	15.25	-3.50 (3.53)
	Last visit	28	12.79 (4.31)	28	15.00	-2.21 (5.73)

注：ベースラインは先行試験（331-07-203 試験）の最終評価時（Week 6）と定義し，「Last visit」は本治験のベースライン後の最終評価時と定義した。

＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 9.4.5-1＞

(f)　PANSS 陰性尺度スコアのベースラインからの変化量

全被験者，6 週間試験被験者及び 52 週間試験被験者での PANSS 陰性尺度スコアのベースラインからの変化量を時期別に表 2.7.6.5.8-9 に示した。

PANSS 陰性尺度スコアについて，全被験者では，ベースラインから最終評価時までに改善が認められ，その変化量の平均値 ± 標準偏差は−1.51 ± 3.32 であった。6 週間試験被験者及び 52 週間試験被験者でも，ベースラインから最終評価時までの変化量の平均値 ± 標準偏差はそれぞれ−1.41 ± 3.09 及び−2.32 ± 4.72 であり，改善が認められた。

表 2.7.6.5.8-9　　PANSS 陰性尺度スコアのベースラインからの変化量

Subject group	Visit	N	Mean (SD)	N	Baseline mean	Mean (SD) change from baseline
Total	Baseline	242	18.79 (4.52)	—	—	—
	Day 4	227	18.67 (4.62)	227	18.80	-0.13 (1.89)
	Week 1	230	18.40 (4.48)	230	18.90	-0.50 (2.25)
	Week 2	226	18.12 (4.52)	226	18.87	-0.75 (2.55)
	Week 4	200	17.58 (4.45)	200	18.75	-1.17 (2.95)
	Week 6	184	16.90 (4.61)	184	18.70	-1.80 (2.95)
	Week 26	26	17.58 (5.27)	26	20.73	-3.15 (3.17)
	Week 52	20	17.35 (5.22)	20	20.85	-3.50 (3.43)
	Last visit	240	17.33 (4.53)	240	18.85	-1.51 (3.32)
6-Week Enrollers	Baseline	214	18.57 (4.45)	—	—	—
	Week 6	156	16.63 (4.51)	156	18.38	-1.76 (3.04)
	Last visit	212	17.23 (4.42)	212	18.63	-1.41 (3.09)
52-Week Enrollers	Baseline	28	20.46 (4.81)	—	—	—
	Week 6	28	18.43 (4.94)	28	20.46	-2.04 (2.36)
	Week 52	20	17.35 (5.22)	20	20.85	-3.50 (3.43)
	Last visit	28	18.14 (5.32)	28	20.46	-2.32 (4.72)

注：ベースラインは先行試験（331-07-203 試験）の最終評価時（Week 6）と定義し，「Last visit」は本治験のベースライン後の最終評価時と定義した。

＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 9.4.6-1＞

(g)　最終評価時での反応率

最終評価時での反応率［反応例を，ベースラインから PANSS 総スコアが 30%以上減少，又は最終評価時に CGI-I スコアが 1（著明改善）又は 2（中等度改善）に該当する被験者と定義］は，全被験者で 35.2%（86/244 例），6 週間試験被験者で 32.9%（71/216 例），52 週間試験被験者で 53.6%（15/28 例）であった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-5.8 参照）。

(h)　中止率（効果不十分による中止）

全被験者での効果不十分による中止率は 2.0%（5/244 例）と低かった。効果不十分による中止例 5 例は，いずれも先行試験でのブレクスピプラゾール群であり，いずれも治療期開始後 6 週間以内に中止した。52 週間試験被験者での効果不十分による中止率は 0%（0/28 例）であった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-5.7 参照）。

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.5.8-10 に示した。

治験期間中，ブレクスピプラゾールの平均 1 日用量の平均値は 3.37～3.95 mg/日の範囲であった。最終評価時（すなわち，各被験者の最終投与時）の 1 日用量の平均値は，全被験者では 3.88 mg/日であり，先行試験でのブレクスピプラゾール群，プラセボ群及びアリピプラゾール群ではそれぞれ 3.99 mg/日，3.68 mg/日及び 3.35 mg/日であった。なお，先行試験のデザインに基づき，プラセボ群及びアリピプラゾール群の一部の被験者は，先行試験の終了時までの最長 2 週間に

ブレクスピプラゾールを投与された。

表 2.7.6.5.8-10　　治験薬の曝露状況

Trial days	Prior Brexpiprazole			Prior placebo			Prior Aripiprazole			Total		
	Mean daily dose (mg/day)			Mean daily dose (mg/day)			Mean daily dose (mg/day)			Mean daily dose (mg/day)		
	N (%)	Mean	Min, Max	N (%)	Mean	Min, Max	N (%)	Mean	Min, Max	N (%)	Mean	Min, Max
1 - 28	178 (100.0)	3.49	1.33, 6.64	41 (100.0)	3.11	1.11, 5.36	23 (100.0)	2.94	1.50, 5.36	242 (100.0)	3.37	1.11, 6.64
29 - 56	142 (79.7)	4.06	1.06, 6.00	33 (80.4)	3.62	1.00, 6.00	17 (73.9)	3.68	1.00, 6.00	192 (79.3)	3.95	1.00, 6.00
57 - 84	20 (11.2)	3.63	2.00, 6.00	6 (14.6)	4.67	2.00, 6.00	2 (8.7)	4.50	3.00, 6.00	28 (11.5)	3.92	2.00, 6.00
85 - 112	20 (11.2)	3.53	2.00, 6.00	6 (14.6)	4.67	2.00, 6.00	2 (8.7)	4.71	3.43, 6.00	28 (11.5)	3.86	2.00, 6.00
113 - 140	20 (11.2)	3.50	2.00, 6.00	5 (12.2)	4.40	2.00, 6.00	2 (8.7)	5.00	4.00, 6.00	27 (11.1)	3.78	2.00, 6.00
141 - 168	20 (11.2)	3.52	2.00, 6.00	5 (12.2)	4.40	2.00, 6.00	2 (8.7)	5.00	4.00, 6.00	27 (11.1)	3.79	2.00, 6.00
169 - 196	20 (11.2)	3.36	0.00, 6.00	5 (12.2)	4.40	2.00, 6.00	2 (8.7)	5.00	4.00, 6.00	27 (11.1)	3.67	0.00, 6.00
197 - 224	18 (10.1)	3.49	2.00, 6.00	5 (12.2)	4.40	2.00, 6.00	2 (8.7)	5.00	4.00, 6.00	25 (10.3)	3.80	2.00, 6.00
225 - 252	18 (10.1)	3.39	2.00, 6.00	3 (7.3)	3.33	2.00, 6.00	2 (8.7)	4.55	3.11, 6.00	23 (9.5)	3.48	2.00, 6.00
253 - 280	18 (10.1)	3.39	1.54, 6.00	3 (7.3)	3.33	2.00, 6.00	2 (8.7)	4.50	3.00, 6.00	23 (9.5)	3.48	1.54, 6.00
281 - 308	17 (9.5)	3.47	1.00, 6.00	2 (4.8)	4.00	2.00, 6.00	2 (8.7)	4.50	3.00, 6.00	21 (8.6)	3.62	1.00, 6.00
309 - 336	17 (9.5)	3.35	1.00, 6.00	2 (4.8)	4.00	2.00, 6.00	2 (8.7)	4.50	3.00, 6.00	21 (8.6)	3.52	1.00, 6.00
337 - 364	17 (9.5)	3.35	1.00, 6.00	2 (4.8)	4.00	2.00, 6.00	2 (8.7)	4.50	3.00, 6.00	21 (8.6)	3.52	1.00, 6.00
> 364	6 (3.3)	3.25	2.00, 6.00	1 (2.4)	6.00	6.00, 6.00	1 (4.3)	3.00	3.00, 3.00	8 (3.3)	3.56	2.00, 6.00
Endpoint[a]	178 (100.0)	3.99	0.00, 6.00	41 (100.0)	3.68	1.00, 6.00	23 (100.0)	3.35	1.00, 6.00	242 (100.0)	3.88	0.00, 6.00

[a]：「Endpoint」とは，各被験者の最終投与時の用量を示す。

＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 11.1-1＞

(b)　有害事象

全被験者の治療期開始後 6 週間での有害事象について，治験薬投与後に 2%以上の割合で発現した有害事象を表 2.7.6.5.8-11 に，治験薬投与後に発現した重症度別有害事象を表 2.7.6.5.8-19 に示した。

全被験者の治療期開始後 6 週間での有害事象の発現割合は，43.0%（104/242 例）であった。発現割合が 5%以上の有害事象は，不眠症（5.0%，12/242 例）のみであった。

表 2.7.6.5.8-11　治験薬投与後に 2%以上の割合で発現した有害事象（治療期開始後 6 週間，全被験者）

System organ class Preferred term	Total (N = 242) n (%)
Total	104 (43.0)
胃腸障害	
下痢	5 (2.1)
口内乾燥	6 (2.5)
嘔吐	5 (2.1)
神経系障害	
アカシジア	6 (2.5)
浮動性めまい	5 (2.1)
錐体外路障害	5 (2.1)
頭痛	9 (3.7)
振戦	9 (3.7)
精神障害	
激越	5 (2.1)
不安	7 (2.9)
不眠症	12 (5.0)
精神病性障害	5 (2.1)
統合失調症	6 (2.5)

MedDRA Version 11.1
＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 11.3-1＞

52 週間試験被験者の治験期間全体での有害事象について，治験薬投与後に 2 例以上で発現した有害事象を表 2.7.6.5.8-12 に，治験薬投与後に発現した重症度別有害事象を表 2.7.6.5.8-20 に示した。

52 週間試験被験者の治験期間全体での有害事象の発現割合は，75.0%（21/28 例）であった。発現割合が高かった有害事象（発現割合が 10%を超える有害事象）は，ウイルス性気道感染，体重増加（各 14.3%，4/28 例），鼻咽頭炎，傾眠（各 10.7%，3/28 例）であった。

表 2.7.6.5.8-12　治験薬投与後に 2 例以上で発現した有害事象（治験期間全体，52 週間試験被験者）

System organ class Preferred term	Total (N = 28) n (%)
Total	21 (75.0)
全身障害および投与局所様態	
易刺激性	2 (7.1)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	3 (10.7)
ウイルス性気道感染	4 (14.3)
臨床検査	
体重増加	4 (14.3)
神経系障害	
傾眠	3 (10.7)
精神障害	
統合失調症	2 (7.1)

MedDRA Version 11.1
＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 11.3-2＞

全被験者の治療期開始後 6 週間での有害事象，及び 52 週間試験被験者の治験期間全体での有害事象は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度な有害事象の発現割合は，全被験者の治療期開始後 6 週間では 2.9%（7/242 例），52 週間試験被験者の治験期間全体では 3.6%（1/28 例）であった（資料番号 5.3.5.2-02，Table 11.2-1 参照）。全被験者の治療期開始後 6 週間での高度な有害事象は，精神病性障害が 2 例，痙攣，頭痛，悪心，嘔吐，口内乾燥，ジストニー，統合失調症が各 1 例であった。52 週間試験被験者の治験期間全体での高度な有害事象は，傾眠 1 例であった。

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

全被験者の治療期開始後 6 週間での副作用について，治験薬投与後に 2 例以上で発現した副作用を表 2.7.6.5.8-13 に，治験薬投与後に発現した重症度別副作用を表 2.7.6.5.8-21 に示した。また，52 週間試験被験者の治験期間全体で治験薬投与後に発現した重症度別副作用を表 2.7.6.5.8-22 に示した。

全被験者の治療期開始後 6 週間での副作用の発現割合は，26.4%（64/242 例）であった。発現割合が高かった副作用（発現割合が 2%以上の副作用）は，振戦（3.7%，9/242 例），アカシジア，口内乾燥（各 2.5%，6/242 例），浮動性めまい，頭痛（各 2.1%，5/242 例）であった。

52 週間試験被験者の治験期間全体での副作用の発現割合は，28.6%（8/28 例）であり，その内訳は，体重増加（10.7%，3/28 例），浮動性めまい，心電図 QT 延長，顆粒球数減少，不眠症，易刺激性，単球減少症，眼球回転発作，傾眠，振戦（各 3.6%，1/28 例）であった。

表 2.7.6.5.8-13　治験薬投与後に２例以上で発現した副作用（治療期開始後６週間，全被験者）

System organ class Preferred term	Total (N = 242) n (%)
Total	64 (26.4)
胃腸障害	
上腹部痛	2 (0.8)
下痢	3 (1.2)
口内乾燥	6 (2.5)
消化不良	3 (1.2)
悪心	4 (1.7)
嘔吐	3 (1.2)
全身障害および投与局所様態	
疲労	4 (1.7)
臨床検査	
心電図ＱＴ延長	3 (1.2)
体重増加	2 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	
筋固縮	4 (1.7)
神経系障害	
アカシジア	6 (2.5)
浮動性めまい	5 (2.1)
錐体外路障害	4 (1.7)
頭痛	5 (2.1)
鎮静	4 (1.7)
傾眠	4 (1.7)
振戦	9 (3.7)
精神障害	
不安	3 (1.2)
不眠症	4 (1.7)
統合失調症	2 (0.8)

MedDRA Version 11.1
＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 11.4-1＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

全被験者の治験期間全体で治験薬投与後に発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.5.8-14 に示した。

重篤な有害事象は，治験期間全体にて全被験者 242 例中 11 例（4.5%）で 12 件認められた。発現割合が高かった重篤な有害事象は，統合失調症（2.1%，5/242 例）であり，次いで精神病性障害（1.7%，4/242 例）であった。それ以外の重篤な有害事象（気管支炎，インフルエンザ，痙攣）は各 1 例で認められた。重篤な有害事象は，いずれも治療期開始後 6 週間以内に認められた。重篤な有害事象の 12 件中 3 件（統合失調症，精神病性障害，痙攣の各 1 件）は，治験

薬との関連性が Possibly related と判断された。それ以外の重篤な有害事象は，治験薬との関連性は Not related 又は Unlikely related と判断された。重篤な有害事象の転帰は，1 件（統合失調症）を除き，いずれも回復又は軽快であった。

表 2.7.6.5.8-14　　治験薬投与後に発現した重篤な有害事象

System organ class Preferred term	Prior Brexpiprazole (N=178) n (%)	Prior placebo (N=41) n (%)	Prior Aripiprazole (N=23) n (%)	Total (N=242) n (%)
Total	4 (2.2)	6 (14.6)	1 (4.3)	11 (4.5)
感染症および寄生虫症				
気管支炎	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経系障害				
痙攣	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
精神障害				
精神病性障害	2 (1.1)	1 (2.4)	1 (4.3)	4 (1.7)
統合失調症	2 (1.1)	3 (7.3)	0 (0.0)	5 (2.1)

MedDRA Version 11.1
＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-8.5.2＞

(e)　投与中止に至った有害事象

全被験者の治療期開始後 6 週間で治験薬投与後に発現した投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.5.8-15 に，52 週間試験被験者の治験期間全体で治験薬投与後に発現した投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.5.8-16 に示した。

投与中止に至った有害事象は，治験期間全体にて全被験者 242 例中 13 例で認められた。発現割合が高かった投与中止に至った有害事象は，統合失調症（2.1%，5/242 例）であり，次いで精神病性障害（1.7%，4/242 例）であった。それ以外の投与中止に至った有害事象（悪心，血中ブドウ糖増加，アカシジア，痙攣）は各 1 例で認められた。投与中止に至った統合失調症及び精神病性障害の多く（それぞれ 3/5 例及び 3/4 例）が重篤な有害事象と判断された。投与中止に至った有害事象は，統合失調症 1 件を除き，いずれも治療期開始後 6 週間以内に認められた。

表 2.7.6.5.8-15　治験薬投与後に発現した投与中止に至った有害事象（治療期開始後 6 週間，全被験者）

System organ class Preferred term	Prior Brexpiprazole (N=178) n (%)	Prior placebo (N=41) n (%)	Prior Aripiprazole (N=23) n (%)	Total (N=242) n (%)
Total	7 (3.9)	4 (9.8)	1 (4.3)	12 (5.0)
胃腸障害				
悪心	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査				
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (0.4)
神経系障害				
アカシジア	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
痙攣	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
精神障害				
精神病性障害	3 (1.7)	1 (2.4)	0 (0.0)	4 (1.7)
統合失調症	3 (1.7)	1 (2.4)	0 (0.0)	4 (1.7)

MedDRA Version 11.1
＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-8.6.2 より作成＞

表 2.7.6.5.8-16　治験薬投与後に発現した投与中止に至った有害事象（治験期間全体，52 週間試験被験者）

System organ class Preferred term	Prior Brexpiprazole (N=20) n (%)	Prior placebo (N=6) n (%)	Prior Aripiprazole (N=2) n (%)	Total (N=28) n (%)
Total	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (3.6)
精神障害				
統合失調症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (3.6)

MedDRA Version 11.1
＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-8.6.2 より作成＞

(f)　錐体外路系有害事象

i)　錐体外路系有害事象

全被験者の治療期開始後 6 週間で治験薬投与後に発現した錐体外路系有害事象を表 2.7.6.5.8-17 に，52 週間試験被験者の治験期間全体で治験薬投与後に発現した錐体外路系有害事象を表 2.7.6.5.8-18 に示した。

治療期開始後 6 週間の全被験者での錐体外路系有害事象の発現割合は，9.9%（24/242 例）であり，パーキンソン症状及びアカシジア症状が多く認められた。発現割合が高かった錐体外路系有害事象は，振戦（3.7%，9/242 例），アカシジア（2.5%，6/242 例），錐体外路障害（2.1%，5/242 例）であった。

52 週間試験被験者の治験期間全体での錐体外路系有害事象は，パーキンソン症状の振戦（3.6%，1/28 例）であった。

投与中止に至った錐体外路系有害事象は，治療期開始後 6 週間に認められたアカシジア 1 例（先行試験でのプラセボ群）であり，重症度は中等度で，治験薬との関連性は Possibly related と判断された。

アカシジア 6 例は，いずれも治療期開始後 4 週間以内に発現した（2 例が Week 0，1 例が Week 2，2 例が Week 3，1 例が Week 4）（資料番号 5.3.5.2-02，CT-8.2.5 参照）。

表 2.7.6.5.8-17　治験薬投与後に発現した錐体外路系有害事象（治療期開始後 6 週間，全被験者）

EPS class Preferred term	Prior Brexpiprazole (N=178) n (%)	Prior placebo (N=41) n (%)	Prior Aripiprazole (N=23) n (%)	Total (N=242) n (%)
Total	18 (10.1)	4 (9.8)	2 (8.7)	24 (9.9)
アカシジア症状				
TOTAL EPS CLASS[a]	6 (3.4)	2 (4.9)	0 (0.0)	8 (3.3)
アカシジア	4 (2.2)	2 (4.9)	0 (0.0)	6 (2.5)
精神運動亢進	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
ジスキネジア症状				
TOTAL EPS CLASS[a]	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ジスキネジー	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ジストニア症状				
TOTAL EPS CLASS[a]	3 (1.7)	1 (2.4)	1 (4.3)	5 (2.1)
ジストニー	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋固縮	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (4.3)	4 (1.7)
パーキンソン症状				
TOTAL EPS CLASS[a]	10 (5.6)	2 (4.9)	2 (8.7)	14 (5.8)
運動緩慢	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
錐体外路障害	2 (1.1)	1 (2.4)	2 (8.7)	5 (2.1)
振戦	8 (4.5)	1 (2.4)	0 (0.0)	9 (3.7)

MedDRA Version 11.1

[a]：各 EPS class 内の複数の有害事象を発現した被験者は，各 EPS class の合計例数では 1 例として集計した。

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-8.2.4 より作成＞

表 2.7.6.5.8-18　治験薬投与後に発現した錐体外路系有害事象（治験期間全体，52 週間試験被験者）

EPS class Preferred term	Prior Brexpiprazole (N=20) n (%)	Prior placebo (N=6) n (%)	Prior Aripiprazole (N=2) n (%)	Total (N=28) n (%)
Total	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
パーキンソン症状				
TOTAL EPS CLASS[a]	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
振戦	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)

MedDRA Version11.1

[a]：各 EPS class 内の複数の有害事象を発現した被験者は，各 EPS class の合計例数では 1 例として集計した。

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-8.2.4 より作成＞

ii)　SAS，AIMS，BARS

SAS スコア，AIMS スコア及び BARS のアカシジアの包括的臨床評価のスコアのベースラインから最終評価時までの変化量の平均値 ± 標準偏差は，それぞれ−0.07 ± 1.25，−0.10 ± 0.74 及び−0.04 ± 0.50 であった。また，ベースラインから最高値までの変化量の平均値 ± 標準偏差

は，それぞれ 0.48 ± 1.20，0.06 ± 0.67 及び 0.12 ± 0.53 であった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-6.1，CT-6.3 及び CT-6.2.1 参照）。

BARS をカテゴリ別に解析した結果（資料番号 5.3.5.2-02，CT-6.2.2 参照），最終評価時にアカシジアが認められなかった被験者の割合は 86.0%であった。残りの 14.0%のうち，21 例（8.7%）はアカシジア疑いであった。アカシジアが認められた被験者では，Week 4 に高度のアカシジアが認められた 1 例を除くすべての被験者で，アカシジアの重症度は軽度又は中等度であった。

(g) 自殺リスク評価

自殺に関連した有害事象（自殺既遂，自殺企図又は自殺念慮）は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-6.4.1 参照）。

(h) 臨床検査

被験者ごとの臨床検査値では，臨床的に重要な変動が散見されたものの，これらの検査値全般で，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-10.1，CT-10.4.1，CT-10.4.2，CT-10.4.3，CT-10.4.4 及び CT-10.4.5 参照）。

(i) バイタルサイン，体重

被験者ごとのバイタルサインでは，臨床的に重要な変動が散見されたものの，これらの検査値全般で，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-11.2.1 及び CT-11.3.1 参照）。体重は治験期間中にわずかに増加し，ベースラインから最終評価時までの変化量の平均値 ± 標準偏差は 0.6 ± 2.6 kg であった。

(j) 心電図検査

QT 間隔に関連する項目で，治験期間中に認められた臨床的に重要な心電図のカテゴリカルな変化は，QTcB，QTcF 及び QTcN の増加のみであった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-12.1.3 参照）。全被験者での QTc 間隔のカテゴリカル解析で割合が高かったものは，すべての補正法で 30～60 msec 増加であり，QTcB で 14.0%（33/235 例），QTcF で 9.8%（23/235 例），QTcN で 8.5%（20/235 例）であった。全被験者での 450 msec を超える QTc の新たな出現の割合は，QTcB で 7.7%（18/235 例），QTcF で 0.9%（2/235 例），QTcN で 2.1%（5/235 例）であった。いずれの補正法でも，500 msec を超える値を示した被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-12.3.1 参照）。

(6) 結論

- 統合失調症患者を対象にブレクスピプラゾール（1～6 mg/日）を投与したときの忍容性は，6 週間まで又は 52 週間まで良好であった。有害事象の発現割合は，全被験者の治療期開始後 6 週間では 43.0%（104/242 例），52 週間試験被験者の治験期間全体では 75.0%（21/28 例）であった。ほとんどの有害事象は，重症度が軽度又は中等度であった。
- 全被験者の治療期開始後 6 週間で発現割合が 5%以上の有害事象は，不眠症（5.0%，12/242 例）のみであった。52 週間試験被験者の治験期間全体で発現割合が高かった有害事象（発

現割合が 10%を超える有害事象）は，ウイルス性気道感染，体重増加（各 14.3%，4/28 例），鼻咽頭炎，傾眠（各 10.7%，3/28 例）であった。

- 発現割合が高かった重篤な有害事象は，統合失調症（2.1%，5/242 例）及び精神病性障害（1.7%，4/242 例）であった。また，発現割合が高かった投与中止に至った有害事象も，統合失調症（2.1%，5/242 例）及び精神病性障害（1.7%，4/242 例）であった。死亡は報告されなかった。
- 被験者ごとの臨床検査値，バイタルサイン及び心電図検査では，臨床的に重要な変動が散見されたものの，これらの検査値全般で，臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- ブレクスピプラゾール投与により，体重にベースラインからのわずかな増加が認められた。
- ブレクスピプラゾールの長期（6 週間を超えて 52 週間までの投与）の安全性及び忍容性は，短期投与時（6 週間までの投与）と同様と考えられるが，本治験では 52 週間投与された被験者数が少なかったため，長期の安全性及び忍容性について明らかにすることはできなかった。
- 副次目的である有効性の評価では，有効性の各評価項目（PANSS 総スコア，CGI-S スコアなど）について最終評価時を含む評価時点でベースラインからの改善が認められた。最終評価時での反応率［ベースラインから PANSS 総スコアが 30%以上減少，又は最終評価時に CGI-I スコアが 1（著明改善）又は 2（中等度改善）］は，全被験者で 35.2%（86/244 例）であった。効果不十分による中止率は全被験者で 2.0%（5/244 例）と低かった。

2.7.6.5.8.4　付録

(1)　重症度別有害事象

表 2.7.6.5.8-19　　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（治療期開始後 6 週間，全被験者）

System organ class	Prior Brexpiprazole (N=178)				Prior placebo (N=41)				Prior Aripiprazole (N=23)				Total (N=242)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血液およびリンパ系障害																
貧血	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
リンパ節症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心臓障害																
脚ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心筋症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
僧帽弁逸脱	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
上室性期外収縮	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
耳および迷路障害																
回転性めまい	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼障害																
眼球回転発作	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃腸障害																
上腹部痛	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
下痢	4 (2.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (2.1)
口内乾燥	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.3)	5 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	6 (2.5)
消化不良	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.2)
変色便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
悪心	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.7)
歯周病	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
流涎過多	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
舌腫脹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
嘔吐	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	5 (2.1)

表 2.7.6.5.8-19　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（治療期開始後 6 週間，全被験者）（続き）

System organ class	Prior Brexpiprazole (N=178)				Prior placebo (N=41)				Prior Aripiprazole (N=23)				Total (N=242)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全身障害および投与局所様態																
嚢胞	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
疲労	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)
易刺激性	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
疼痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
免疫系障害																
季節性アレルギー	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症																
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
細菌性結膜炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
インフルエンザ	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.2)
鼻咽頭炎	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.2)
上気道感染	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)
尿路感染	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症																
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
足骨折	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
爪損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
頚部損傷	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
サンバーン	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査																
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中ブドウ糖増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
体温上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心電図ＱＴ延長	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.2)
体重減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
体重増加	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)

表 2.7.6.5.8-19　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（治療期開始後 6 週間，全被験者）（続き）

System organ class	Prior Brexpiprazole (N=178)				Prior placebo (N=41)				Prior Aripiprazole (N=23)				Total (N=242)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
代謝および栄養障害																
食欲減退	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
糖尿病	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
食欲亢進	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
代謝症候群	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害																
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
背部痛	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
関節硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋固縮	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)
筋骨格痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋肉痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
四肢痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
変形性脊椎炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経系障害																
アカシジア	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)	2 (4.9)	0 (0.0)	2 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	3 (1.2)	0 (0.0)	6 (2.5)
運動緩慢	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
浮動性めまい	4 (2.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (2.1)
ジスキネジー	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ジストニー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
錐体外路障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)	2 (8.7)	3 (1.2)	2 (0.8)	0 (0.0)	5 (2.1)
頭痛	4 (2.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	5 (2.8)	1 (2.4)	2 (4.9)	1 (2.4)	4 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.1)	3 (1.2)	1 (0.4)	9 (3.7)
過眠症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
精神運動亢進	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)
鎮静	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (2.4)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.7)
傾眠	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)
振戦	7 (3.9)	1 (0.6)	0 (0.0)	8 (4.5)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	9 (3.7)

表 2.7.6.5.8-19　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（治療期開始後 6 週間，全被験者）（続き）

System organ class	Prior Brexpiprazole (N=178)				Prior placebo (N=41)				Prior Aripiprazole (N=23)				Total (N=242)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害																
激越	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	4 (2.2)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (2.1)
不安	3 (1.7)	2 (1.1)	0 (0.0)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	5 (2.1)	2 (0.8)	0 (0.0)	7 (2.9)
不眠症	6 (3.4)	3 (1.7)	0 (0.0)	9 (5.1)	2 (4.9)	1 (2.4)	0 (0.0)	3 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.3)	4 (1.7)	0 (0.0)	12 (5.0)
精神病性障害	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)	3 (1.2)	2 (0.8)	5 (2.1)
落ち着きのなさ	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
統合失調症	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (1.7)	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	3 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (1.7)	1 (0.4)	6 (2.5)
睡眠障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
緊張	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
腎および尿路障害																
頻尿	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
生殖系および乳房障害																
月経困難症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害																
咳嗽	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼻閉	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害																
多汗症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚疼痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚色素過剰	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血管障害																
拡張期高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA Version 11.1

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-8.2.3 より作成＞

表 2.7.6.5.8-20　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（治験期間全体，52 週間試験被験者）

System organ class	Prior Brexpiprazole (N=20)				Prior placebo (N=6)				Prior Aripiprazole (N=2)				Total (N=28)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血液およびリンパ系障害																
単球減少症	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
心臓障害																
心筋症	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
眼障害																
眼球回転発作	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
胃腸障害																
歯周炎	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
全身障害および投与局所様態																
易刺激性	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	2 (7.1)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
免疫系障害																
食物アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
感染症および寄生虫症																
せつ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (7.1)	0 (0.0)	3 (10.7)
ウイルス性気道感染	3 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	4 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (14.3)
傷害、中毒および処置合併症																
足骨折	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
皮膚裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
臨床検査																
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
顆粒球数減少	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
体重増加	2 (10.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	3 (10.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	4 (14.3)
筋骨格系および結合組織障害																
筋骨格痛	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）																
脂肪腫	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)

表 2.7.6.5.8-20　治験薬投与後に発現した重症度別有害事象（治験期間全体，52 週間試験被験者）（続き）

System organ class	Prior Brexpiprazole (N=20)				Prior placebo (N=6)				Prior Aripiprazole (N=2)				Total (N=28)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害																
浮動性めまい	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
腰仙部神経根炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
傾眠	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	1 (3.6)	3 (10.7)
振戦	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
精神障害																
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
不眠症	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
統合失調症	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害																
慢性気管支炎	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
血管障害																
動脈硬化症	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)

MedDRA Version 11.1

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-8.2.3 より作成＞

(2) 重症度別副作用

表 2.7.6.5.8-21 治験薬投与後に発現した重症度別副作用（治療期開始後 6 週間，全被験者）

System organ class	Prior Brexpiprazole (N=178)				Prior placebo (N=41)				Prior Aripiprazole (N=23)				Total (N=242)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
心臓障害																
上室性期外収縮	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
耳および迷路障害																
回転性めまい	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼障害																
眼球回転発作	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃腸障害																
上腹部痛	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
下痢	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.2)
口内乾燥	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.3)	5 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	6 (2.5)
消化不良	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.2)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
悪心	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.7)
流涎過多	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
舌腫脹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
嘔吐	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.2)
全身障害および投与局所様態																
疲労	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)
易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
疼痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査																
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心電図ＱＴ延長	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.2)
体重減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
体重増加	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
代謝および栄養障害																
食欲減退	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
食欲亢進	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

表 2.7.6.5.8-21　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（治療期開始後 6 週間，全被験者）（続き）

System organ class	Prior Brexpiprazole (N=178)				Prior placebo (N=41)				Prior Aripiprazole (N=23)				Total (N=242)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害																
背部痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
関節硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋固縮	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)
筋肉痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
四肢痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経系障害																
アカシジア	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)	2 (4.9)	0 (0.0)	2 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	3 (1.2)	0 (0.0)	6 (2.5)
運動緩慢	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
浮動性めまい	4 (2.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (2.1)
ジスキネジー	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ジストニー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
錐体外路障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)	2 (8.7)	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (1.7)
頭痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (2.4)	2 (4.9)	1 (2.4)	4 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.2)	1 (0.4)	5 (2.1)
過眠症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
精神運動亢進	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
鎮静	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (2.4)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.7)
傾眠	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)
振戦	7 (3.9)	1 (0.6)	0 (0.0)	8 (4.5)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	9 (3.7)
精神障害																
激越	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
不安	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.2)
不眠症	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.7)
精神病性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
落ち着きのなさ	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
統合失調症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)
緊張	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
腎および尿路障害																
頻尿	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

表 2.7.6.5.8-21　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（治療期開始後 6 週間，全被験者）（続き）

System organ class Preferred term	Prior Brexpiprazole (N=178)				Prior placebo (N=41)				Prior Aripiprazole (N=23)				Total (N=242)			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)
皮膚および皮下組織障害																
多汗症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚疼痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚色素過剰	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血管障害																
拡張期高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA Version 11.1

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-8.3.3 より作成＞

表 2.7.6.5.8-22　治験薬投与後に発現した重症度別副作用（治験期間全体，52 週間試験被験者）

System organ class	Prior Brexpiprazole (N=20)				Prior placebo (N=6)				Prior Aripiprazole (N=2)				Total (N=28)			
Preferred term	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血液およびリンパ系障害																
単球減少症	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
眼障害																
眼球回転発作	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
全身障害および投与局所様態																
易刺激性	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
臨床検査																
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)
顆粒球数減少	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
体重増加	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (7.1)	1 (3.6)	0 (0.0)	3 (10.7
神経系障害																
浮動性めまい	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
傾眠	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
振戦	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
精神障害																
不眠症	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)

MedDRA Version 11.1

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-8.3.3 より作成＞