ロナセンテープ

製造販売承認申請

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

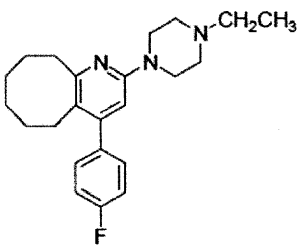
2.7.4　臨床的安全性の概要

大日本住友製薬株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性の概要
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 15
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 20
2.7.4.2 有害事象 28
2.7.4.2.1 有害事象の解析 28
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 215
2.7.4.3 臨床検査値の評価 215
2.7.4.3.1 治験期間を通しての臨床検査 215
2.7.4.3.2 個々の臨床的に重要な異常 216
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 226
2.7.4.4.1 バイタルサイン 226
2.7.4.4.2 体重 226
2.7.4.4.3 12 誘導心電図検査 231
2.7.4.4.4 DIEPSS 236
2.7.4.4.5 C-SSRS 251
2.7.4.4.6 皮膚刺激性評価 264
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 289
2.7.4.5.1 内因性要因 289
2.7.4.5.2 外因性要因 330
2.7.4.5.3 薬物相互作用 334
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 335
2.7.4.5.5 過量投与 335
2.7.4.5.6 薬物乱用 335
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 335
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 335
2.7.4.6 市販後データ 335
2.7.4.7 付録 336

【本項における用語の説明】

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

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index	－
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CGI-S	Clinical Global Impression - Severity of Illness	臨床全般印象度－疾患重症度
CK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
Cl	Clorine	クロール
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DIEPSS	Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale	薬原性錐体外路症状評価尺度
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition	精神疾患の診断と統計マニュアル第5版
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
γ-GTP	γ-Glutamyltranspeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
K	Potassium	カリウム
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LOCF	Last observation carried forward	－
LS mean	Least square mean	最小二乗平均
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集
MMRM	Mixed model for repeated measures	－
Na	Sodium	ナトリウム
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	－
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	陽性陰性症状評価尺度
PET	Positron emission tomography	ポジトロン断層撮影法
PT	Preferred term	基本語
QTc	QT interval corrected for heart rate	補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula	Bazett 補正法による補正 QT 間隔

略号	省略しない表現	日本語
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 補正法による補正 QT 間隔
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
TEAE	Treatment emergent adverse event	—

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

統合失調症患者でのロナセンテープ（治験成分記号：DSP-5423P）の安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。本項では、統合失調症患者でのロナセンテープの安全性を、国際共同第 3 相試験である D4904020 試験（以下、20 試験）及び国内長期投与試験である D4904040 試験（以下、40 試験）の 2 試験で主に評価した。統合失調症患者を対象に、反復貼付時の薬物動態を検討した D4904063 試験（以下、患者 P1 試験）及び positron emission tomography（PET）によるドパミン D_2 受容体占有率を検討した D4904019 試験（以下、PET 試験）での安全性は、それぞれ 2.7.6.5 項及び 2.7.6.8 項に示し、引用した。

20 試験と 40 試験は、投与方法、投与期間などの試験デザイン、対象集団が異なるため、併合解析はせず、20 試験では主にロナセンテープを 6 週間貼付した際の安全性をプラセボと比較し、40 試験では日本人のロナセンテープ長期貼付時の安全性を評価した。

20 試験は、申請時には全被験者の非盲検治療期 24 週までの中間集計データ（以下、非盲検治療期 24 週時の解析）に基づき安全性評価を行い、申請後に最終成績（以下、非盲検治療期 52 週時の解析）を提出することとした。なお、本試験では、二重盲検治療期を完了又は中止した被験者が目標被験者数の 50%に達した後、無益性による早期中止を目的とした盲検解除を伴う中間解析を実施したが、中間解析時に安全性データの盲検解除レビューは行わなかった。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた試験の概要

試験番号 試験略称 実施国又は地域	試験デザイン	貼付期間	ロナセンテープ貼付量	Safety population	資料番号
D4904020 20 試験 日本、中国、台湾、韓国、マレーシア、ウクライナ、ロシア、フィリピン	【二重盲検治療期】 プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 固定投与量	6 週間	40 mg/日 80 mg/日 プラセボ	40 mg 群：196 名 80 mg 群：194 名 プラセボ群：190 名	5.3.5.1.01
	【非盲検治療期】 無対照 非盲検 漸増漸減	日本：52 週間 日本以外：28 週間	40～80 mg/日	合計 431 名 -日本：102 名 -日本以外：329 名	
D4904040 40 試験 日本	【コホート 1】 無対照 非盲検 漸増漸減 ロナセン錠 6 週間投与後ロナセンテープ貼付期開始	52 週間	40～80 mg/日 （ロナセン錠投与量：8～16 mg/日）	コホート 1：97 名	5.3.5.2.01
	【コホート 2】 無対照 非盲検 漸増漸減	52 週間	40～80 mg/日	コホート 2：103 名	
D4904063 患者 P1 試験 日本	非盲検 無対照	2 週間	80 mg/日	8 名	5.3.3.2.01
D4904019 PET 試験 日本	【10～60 mg 群】 ランダム化 非盲検 無対照 【80 mg 群】 非盲検 無対照	2 週間	10 mg/日 20 mg/日 40 mg/日 60 mg/日 80 mg/日	10 mg/日：3 名 20 mg/日：2 名 40 mg/日：3 名 60 mg/日：4 名 80 mg/日：4 名	5.3.4.2.01

2.7.4.1.1.1.1　試験の概略

(1) 20 試験

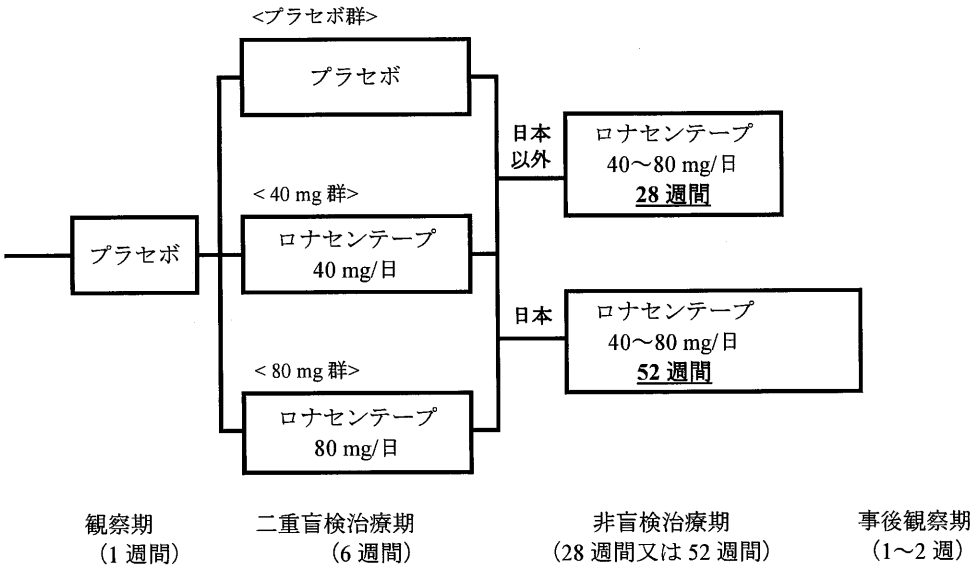
20 試験の概略図を図 2.7.4.1-1 に示す。20 試験は国際共同治験であり、日本を含む 8 つの国及び地域で実施した。単盲検下でプラセボを貼付する観察期、二重盲検治療期、非盲検治療期、事後観察期で構成した。二重盲検治療期は、ロナセンテープ 40 mg、ロナセンテープ 80 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 6 週間、二重盲検下で貼付した（40 mg 群、80 mg 群、プラセボ群）。背部、胸部又は腹部のいずれかひとつの部位に、1 日分のすべての治験薬を貼付した。治験薬は毎日貼り替えた。貼り替え時には、それまで治験薬を貼付してい

た部位とは別の部位に貼付するか、同じ部位に貼付する場合はそれまで治験薬を貼付していた箇所とは別の箇所に貼付した。

二重盲検治療期に治験薬を 6 週間貼付され、Visit 6（Week 6）の評価を完了し、安全性に問題なく治験責任医師又は治験分担医師が非盲検治療期に移行できると判断した患者は非盲検治療期に移行した。非盲検治療期はロナセンテープ 40 mg/日で開始し、40 mg/日で約 1 週間貼付した後、非盲検治療期の貼付量調節の基準（2.7.3.1.2 項　表 2.7.3.1-3 参照）に従い、1 回あたり 20 mg/日の増減量で 40 mg/日、60 mg/日又は 80 mg/日に適宜増減することとした。貼付期間は、日本以外では 28 週間、日本では 52 週間とした。

ロナセンテープは、二重盲検治療期ではブロナンセリン含量が 0 mg 又は 40 mg の 2 種類の治験薬を用い、プラセボ群は含量 0 mg の治験薬を 2 枚、40 mg 群は含量 0 mg 及び 40 mg の治験薬を各 1 枚、80 mg 群は含量 40 mg の治験薬を 2 枚貼付した。非盲検治療期ではブロナンセリン含量が 20 mg 又は 40 mg の 2 種類の治験薬を用い、40 mg/日では含量 40 mg の治験薬を 1 枚、60 mg/日では含量 40 mg 及び 20 mg の治験薬を各 1 枚、80 mg/日では含量 40 mg の治験薬を 2 枚貼付することとした。

図 2.7.4.1-1　20 試験の概略図



(2) 40 試験

40 試験の概略図を図 2.7.4.1-2 に示す。40 試験は国内長期投与試験である。ロナセン錠を 6 週間投与後にロナセンテープに切り替えて 52 週間貼付するコホート 1、及びロナセンテープを 52 週間貼付するコホート 2 を設定した。

コホート 1 の被験者には、ロナセン錠を 1 日 2 回、朝・夕食後に 6 週間経口投与した。ロナセン錠 8 mg/日で投与開始し、投与量調節の基準（2.7.3.1.2 項、表 2.7.3.1-3 参照）に従って、8 mg/日、12 mg/日又は 16 mg/日に適宜増減した。その後、ロナセンテープを背部、

胸部又は腹部のいずれかに 1 日 1 回、52 週間貼付した。ロナセン錠の最終投与量に対応する貼付量（2.7.3.1.2 項　表 2.7.3.1-4）のロナセンテープで貼付を開始し、貼付量調節の基準（2.7.3.1.2 項　表 2.7.3.1-3 参照）に従い、1 回あたり 20 mg/日の増減量で 40 mg/日、60 mg/日又は 80 mg/日に適宜増減した。

コホート 2 は、ロナセンテープを背部、胸部又は腹部のいずれかに 1 日 1 回、52 週間貼付した。ロナセンテープを 40 mg/日から開始し、コホート 1 と同様に適宜増減した。

いずれのコホートでもロナセンテープは、ブロナンセリン含量が 20 mg 又は 40 mg の 2 種類の治験薬を用い、40 mg/日では含量 40 mg の治験薬を 1 枚、60 mg/日では含量 40 mg 及び 20 mg の治験薬を各 1 枚、80 mg/日では含量 40 mg の治験薬を 2 枚貼付することとした。

図 2.7.4.1-2　40 試験の概略図

【コホート 1】

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

【コホート 2】

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

*コホート 1 ではロナセン錠の投与が開始される前に、コホート 2 ではロナセンテープの貼付が開始される前に、前治療抗精神病薬の投与量に応じて減量観察期間（最長 4 週間）を設けた。前治療抗精神病薬はハロペリドール換算で 12.0 mg/日以下とした後中止した。

2.7.4.1.1.1.2　対象集団

20 試験及び 40 試験の主な選択基準・除外基準を 2.7.3.1.1 項　表 2.7.3.1-2 に示した。いずれの試験でも同意取得時に 18 歳以上の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition（以下、DSM-5）の診断基準により統合失調症と診断された患者を対象とした。

20 試験ではブロナンセリンの投与を受けたことのある患者を除外し、40 試験ではスクリーニング時の前 1 年（365 日）以内にブロナンセリンの投与を受け、効果不十分と判断された患者を除外した。いずれの試験でも、HbA1c 値（NGSP 値）が 8.4%以上の患者、重篤な心血管系疾患、肝疾患、腎疾患、脳器質性疾患、血液疾患、内分泌疾患、痙攣性疾患などの合併症を有する患者、妊婦又は授乳中の患者は除外した。更に 20 試験では、急性期の患者を選択するために、Positive and Negative Syndrome Scale（以下、PANSS）合計スコアが 80 以上とし、PANSS 評価で妄想（P1）、概念の統合障害（P2）、幻覚による行動（P3）、

猜疑心（P6）、不自然な思考内容（G9）の5項目うち2項目以上が4（中等度）以上で、2ヵ月以内に統合失調症に伴う精神症状の悪化があることを選択基準として設定した。

2.7.4.1.1.1.3　解析対象集団

(1) 20試験

ランダム化され、治験期間中に1回以上治験薬を貼付した被験者を安全性解析対象集団（safety population）とし、二重盲検治療期の安全性評価の対象とした。

治験期間中（二重盲検治療期及び非盲検治療期）にロナセンテープを1回以上貼付した被験者をDSP-5423P dosed populationとし、ロナセンテープ貼付期の安全性評価の対象とした。

(2) 40試験

ロナセンテープを1回以上貼付した被験者を安全性解析対象集団（safety population）とし、安全性評価の対象とした。

2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法

2.7.4.1.1.2.1　有害事象

治験薬が投与された際に被験者に生じるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（検査値の異常を含む）、症状又は疾患を有害事象と定義し、治験薬との因果関係は問わないこととした。治験薬の有効性が認められないことも予測されるため、当該事象が通常の範囲を超えない限り有効性の欠如は有害事象としなかった。

有害事象の標準化にはICH国際医薬用語集日本語版（以下、MedDRA/J）ver. 19.1を用い、有害事象名は特に記載のない限りMedDRA/Jの基本語を記載した（ただし、患者P1試験及びPET試験の有害事象はMedDRA/J　ver. 17.0及びver. 15.0を用いた）。同一被験者に同一の有害事象（MedDRA/Jの基本語が同じ）が複数回発現した場合は1名とカウントし、重症度は最も重い評価を集計に採用した。有害事象の重症度は「軽度、中等度、重度」の3段階で判定された。治験薬との因果関係判定はNot related（関連なし）、Possible（関連あるかもしれない）、Probable（多分関連あり）、Definite（明らかに関連あり）の4段階とし、Not related（関連なし）以外を副作用（Treatment related）とした。治験薬の貼付箇所で皮膚関連の有害事象が発現した場合は、有害事象ごとに発現している部位（背部、胸部又は腹部）を収集した。

原則、治験薬の投与/貼付開始から事後観察 Visitまでに発現したものを有害事象としたが、詳細については20試験及び40試験で以下のとおり定義した。

20試験の安全性評価方法を図 2.7.4.1-3に示す。観察期治験薬貼付開始から事後観察 Visitまでに発現し、この期間中に生じる好ましくない事象（治験での操作や評価に関連して発現した事象、プラセボ貼付で発現した事象など）を有害事象として収集した。

安全性解析の二重盲検治療期の集計として、二重盲検治療期の治験薬貼付開始日以降に

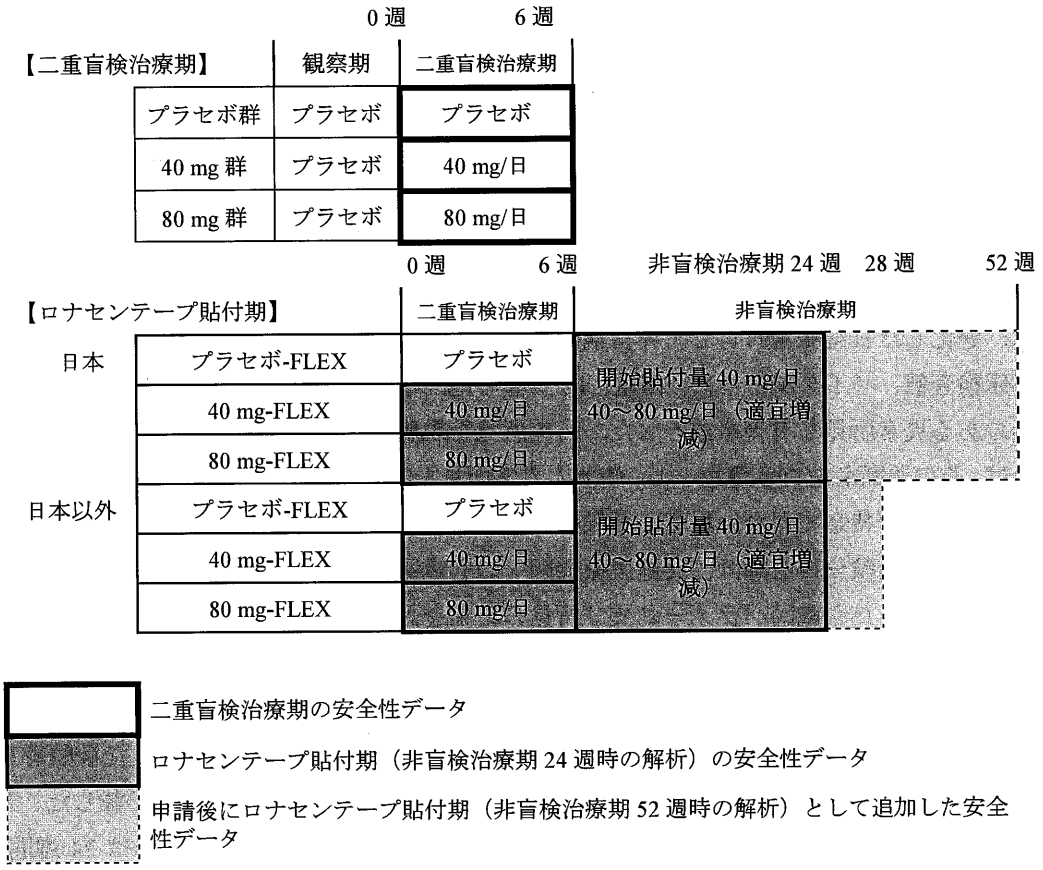
発現した有害事象を treatment emergent adverse event（以下、TEAE）とし、TEAE を有害事象の集計対象とした。観察期に発現し継続している有害事象が二重盲検治療期又は非盲検治療期で悪化した場合には、悪化した日を発現日とし、二重盲検治療期又は非盲検治療期の有害事象としても取り扱った。

安全性解析のロナセンテープ貼付期の集計として、治験期間中（二重盲検治療期及び非盲検治療期）にロナセンテープを貼付した被験者がロナセンテープ貼付後に発現した有害事象を TEAE とし、TEAE を有害事象の集計対象とした。観察期に発現し継続している有害事象又は二重盲検治療期に発現し継続している有害事象が非盲検治療期に悪化した場合には、悪化した日を発現日とし、非盲検治療期の有害事象としても取り扱った。

臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図検査及び診察などの結果で臨床的に意義のある異常所見も有害事象とした。当該所見を説明できる診断名（疾患名）が明確な場合は、その診断名を有害事象とし、個々の異常所見を有害事象名としなかった。ただし、明確な診断名を特定できない場合、徴候や症状を有害事象としてもよいこととした。治験責任医師又は治験分担医師は、実施医療機関での心電図検査の結果や心電図解析実施機関により報告された心電図パラメータ及び所見の結果を評価し、異常所見が臨床的に意義があるか判断した。

ロナセンテープ貼付期の解析では、二重盲検治療期にプラセボ群であった被験者をプラセボ-FLEX 群、40 mg 群であった被験者を 40 mg-FLEX 群、80 mg 群であった被験者を 80 mg-FLEX 群、40 mg-FLEX 群及び 80 mg-FLEX 群の合計を実薬-FLEX 群と記載した。非盲検治療期 24 週時の解析でのロナセンテープ貼付期間は、プラセボ-FLEX 群は 24 週間、40 mg-FLEX 群及び 80 mg-FLEX 群は 30 週間である。非盲検治療期 52 週時の解析でのロナセンテープ貼付期間は、治験実施計画書で非盲検治療期の貼付期間を日本は 52 週、日本以外の 28 週と設定したため、日本及び日本以外のそれぞれで、プラセボ-FLEX 群は 52 週間及び 28 週間、40 mg-FLEX 群及び 80 mg-FLEX 群は 58 週間及び 34 週間である。

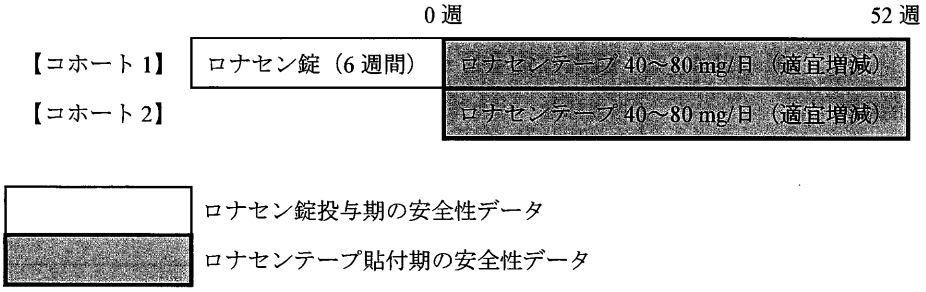
図 2.7.4.1-3　安全性データの評価方法（20 試験）



40 試験の安全性データの評価方法を図 2.7.4.1-4 に示す。コホート 1 ではロナセン錠投与開始時から事後観察 Visit までに発現した事象を、コホート 2 ではロナセンテープ貼付開始時から事後観察 Visit までに発現した事象を、有害事象とした。いずれのコホートでも、ロナセンテープの貼付開始日以降に発現した有害事象を TEAE とし、TEAE を有害事象の集計対象とした。なお、コホート 1 ではロナセン錠投与期に発現し継続している有害事象がロナセンテープ貼付期で悪化した場合は、悪化した日を発現日とし、ロナセンテープ貼付期の有害事象として扱い、ロナセン錠投与期に発現し、ロナセンテープ貼付期移行後に悪化しなかった有害事象は、ロナセン錠投与期のみの有害事象として扱った。

また、40 試験のコホート 1 ではロナセン錠投与後にロナセンテープの貼付を開始したことから、ロナセン錠からロナセンテープへの切替えによる安全性を 2.7.4.5.2 項にて評価した。更に、コホート 2 ではロナセン錠投与期を設けずロナセンテープの貼付を開始したことから、ロナセン錠とロナセンテープの安全性を比較するために、コホート 1 のロナセン錠投与期（6 週間）に発現した有害事象とコホート 2 の貼付開始後 6 週間以内に初回発現した有害事象を、主な有害事象について 2.7.4.2.1.1.4 項で、錐体外路系有害事象について 2.7.4.2.1.5.2.1 項で検討した。

図 2.7.4.1-4　安全性データの評価方法（40 試験）



有害事象のうち、本剤の安全性を検討するうえで特に重要と思われるものとして、錐体外路系の有害事象、鎮静関連の有害事象、耐糖能異常関連の有害事象、体重増加関連の有害事象、血中プロラクチン値増加関連の有害事象、QT interval corrected for heart rate（以下、QTc）延長及び催不整脈作用関連の有害事象、貼付部位の皮膚関連有害事象に注目した（表 2.7.4.1-2 参照）。20 試験及び 40 試験で認められた有害事象のうち、これらの集計対象となった MedDRA/J ver.19.1 の PT を 2.7.4.7 項付録表 2.7.4.7-1 に示す。

表 2.7.4.1-2　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象	MedDRA/J　PT（又は SOC、SMQ）
錐体外路系	MedDRA SMQ「錐体外路症候群」に該当する有害事象とした。
鎮静関連	鎮静関連と考えられる事象を特定した。
耐糖能異常関連	MedDRA SMQ「高血糖/糖尿病の発症」に該当する有害事象とした。
体重増加関連	体重増加に関連すると考えられる事象を特定した。
血中プロラクチン値増加関連	血中プロラクチン値増加に関連すると考えられる事象を特定した。
QTc 延長及び催不整脈作用関連	MedDRA SMQ「トルサード ド ポワント／QT 延長」に該当する、又は痙攣を有害事象とした。
貼付部位の皮膚関連	20 試験では有害事象ごとに発現している部位（背部、胸部又は腹部）が症例報告書に記録され、かつ MedDRA LLT に Application site を含む事象を、40 試験では発現している部位（背部、胸部又は腹部）が記録された有害事象とした。

PT：Preferred term、SOC：System organ class、SMQ：Standardised MedDRA Queries、LLT：Lowest level term

2.7.4.1.1.2.2　臨床検査値、バイタルサイン、体重

臨床検査項目を表 2.7.4.1-3 に示す。両試験の臨床検査項目は同一で、いずれの試験でも中央の臨床検査実施機関で集中測定した。20 試験では治療群及び評価時期ごとに、40 試験では評価時期ごとに各測定項目の要約統計量を算出した。加えて、臨床検査の項目ごとに定めた基準値を超えた値を顕著な異常値としてその異常値があった被験者数を集計した。

バイタルサインとして両試験で収縮期及び拡張期血圧（坐位）、脈拍数、体温（腋窩）、その他の評価項目として体重を評価した。いずれの項目も 20 試験では治療群及び評価時期ごとに、40 試験では評価時期ごとに要約統計量を算出した。また、体重はあらかじめ定め

た基準を超えた場合に顕著な異常として、その異常を示した被験者数を集計した。

表 2.7.4.1-3　臨床検査項目一覧（20 試験及び 40 試験）

血液学的検査	白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球）
血液生化学的検査	総蛋白、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、γ-GTP、LDH、総コレステロール、トリグリセリド、BUN、クレアチニン、CK、Na、K、Cl、血糖、HbA1c、血清プロラクチン
尿検査（定性）	尿糖、尿蛋白、尿潜血、ウロビリノーゲン

2.7.4.1.1.2.3　12 誘導心電図検査

20 試験及び 40 試験とも、安静時 12 誘導心電図検査を実施し、治験責任医師又は治験分担医師は心電図チャート及び心電図解析実施機関により報告された心電図パラメータ［RR 間隔、QT 時間、PR 時間、QRS 幅、QTc、Bazett 補正法による補正 QT 間隔（QTcB）及び Fridericia 補正法による補正 QT 間隔（QTcF）］及び所見の結果を評価した。心電図総括評価責任者が QTc 延長に対する影響を総合的に評価した。

2.7.4.1.1.2.4　その他安全性の評価項目

(1) DIEPSS

20 試験及び 40 試験とも、薬原性錐体外路症状の重症度を評価する尺度として、Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale（以下、DIEPSS）を用いた。DIEPSS は 8 つの症状（歩行、動作緩慢、流涎、筋強剛、振戦、アカシジア、ジストニア、ジスキネジア）と概括重症度からなり、それぞれの項目を 0～4 の 5 段階で評価した。

(2) C-SSRS

20 試験及び 40 試験とも、治験期間中の自殺企図及び自殺念慮を体系的に評価し、探知する手法として Columbia-Suicide Severity Rating Scale（以下、C-SSRS）を用いた。C-SSRS により、ある事象が自殺に関連するかどうかを包括的に判断でき、関連しない事象と区別することができる。評価の統一を図るために、C-SSRS を評価する前に評価者はトレーニングを受講した。

(3) 皮膚刺激性評価

20 試験及び 40 試験とも、治験薬の貼付箇所の皮膚症状を表 2.7.4.1-4 の判定基準に従い評価した。複数の貼付箇所に軽度の紅斑（Faint erythema、+−）～大水疱（Coalescing vesicles、++++）の皮膚症状が認められた場合は、最も強い症状のスコアを用い、その頻度分布を示した。

表 2.7.4.1-4　皮膚症状の判定

皮膚の状態		スコア
反応なし	Negative	−
軽度の紅斑	Faint erythema	+−
紅斑	Erythema	+
紅斑 + 浮腫	Erythema + Edema	++
紅斑 + 浮腫 + 丘疹、漿液性丘疹、小水疱	Erythema + Edema + Papules, Serous papules, Vesicles	+++
大水疱	Coalescing vesicles	++++

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　被験者の内訳

20 試験では 580 名がランダム化され、プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順にそれぞれ 190 名、196 名、194 名が割り当てられ、全被験者が治験薬の貼付を開始した。そのうち 448 名（77.2%）が二重盲検治療期を完了し、治療群ごとの内訳はプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順にそれぞれ 138 名（72.6%）、149 名（76.0%）、161 名（83.0%）であった。二重盲検治療期中に中止した被験者はプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順にそれぞれ 52 名（27.4%）、47 名（24.0%）、33 名（17.0%）で、中止理由で多かったのは有害事象［計 46 名（17 名、17 名、12 名）］、同意撤回［計 45 名（17 名、17 名、11 名）］、効果不十分［計 34 名（18 名、8 名、8 名）］であった。ランダム化され治験薬貼付を開始した 580 名（プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順に 190 名、196 名、194 名）が safety population となった。

20 試験の二重盲検治療期を完了した被験者のうち、計 431 名［プラセボ-FLEX 群、40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群（以下、同順）でそれぞれ 131 名、143 名、157 名］が非盲検治療期に移行した。非盲検治療期 24 週時の解析までに中止した被験者は計 141 名（32.7%）［45 名（34.4%）、52 名（36.4%）、44 名（28.0%）］で、中止理由で多かったのは同意撤回［計 63 名（17 名、28 名、18 名）］、有害事象［計 37 名（13 名、10 名、14 名）］であった。治験期間中ロナセンテープを 1 回以上貼付した被験者の集団（DSP-5423P dosed population）は、非盲検治療期 24 週時の解析では計 521 名（131 名、196 名、194 名）であった。

非盲検治療期の貼付を開始した 431 名のうち、272 名が非盲検治療期（日本 52 週間、日本以外 28 週間）の貼付を完了し、159 名（36.9%）が中止した。主な中止理由は同意の撤回（68 名）、有害事象（43 名）であった。非盲検治療期 52 週時の解析で治験期間中ロナセンテープを 1 回以上貼付した被験者の集団（DSP-5423P dosed population）は、非盲検治療期 24 週時の解析と同一で計 521 名（131 名、196 名、194 名）であった。

40 試験のコホート 1 では 108 名がロナセン錠の投与を開始し、そのうち 97 名がロナセンテープの貼付を開始した。そのうち 57 名（58.8%）が 52 週間の貼付を完了し、40 名（41.2%）が中止した。主な中止理由は有害事象（18 名、18.6%）及び同意撤回（13 名、13.4%）で

あった。コホート2では、103名がロナセンテープの貼付を開始した。そのうち59名(57.3%)が52週間の貼付を完了し、44名（42.7%）が中止した。主な中止理由は同意撤回（21名、20.4%)、有害事象（12名、11.7%）であった。ロナセンテープを1回以上貼付した200名（コホート1：97名、コホート2：103名）がsafety populationとなった。

2.7.4.1.2.2　貼付期間及び曝露状況

(1) 20試験

二重盲検治療期

Safety populationでの治験薬の貼付期間を2.7.4.7項付録表2.7.4.7-2に示す。プラセボ群、40 mg群、80 mg群で貼付期間（mean±SD）は34.1±13.29日、35.0±12.56日、37.4±10.37日であり、36日以上投与した被験者の割合は73.7%、76.5%、85.1%であった。

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期24週時の解析）

DSP-5423P dosed populationのロナセンテープの貼付期間、1日貼付量及び累積貼付量を2.7.4.7項付録表2.7.4.7-3に示す。

治験期間中にロナセンテープを貼付したDSP-5423P dosed population合計で貼付期間（中央値）は168.0日、貼付量（mean±SD）は60.8±14.80 mg/日で、ロナセンテープ貼付期中の最頻1日貼付量が40 mgであった被験者は193名（37.0%)、60 mgであった被験者は68名（13.1%)、80 mgであった被験者は260名（49.9%）であった。二重盲検治療期の群別では、プラセボ-FLEX群、40 mg-FLEX群、80 mg-FLEX群、実薬-FLEX群（以下、同順）で、貼付期間（中央値）はそれぞれ167.0日、170.0日、205.0日、203.0日であった。平均貼付量（mean±SD）は61.9±14.35 mg/日、51.1±12.22 mg/日、69.9±10.99 mg/日、60.4±14.95 mg/日であった。ロナセンテープ貼付期中の最頻1日貼付量が40 mgであった被験者は37名（28.2%)、120名（61.2%)、36名（18.6%)、156名（40.0%)、60 mgであった被験者は27名（20.6%)、20名（10.2%)、21名（10.8%)、41名（10.5%)、80 mgであった被験者は67名（51.1%)、56名（28.6%)、137名（70.6%)、193名（49.5%）であった。

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期52週時の解析）

DSP-5423P dosed populationのロナセンテープの貼付期間、1日貼付量及び累積貼付量を表2.7.4.1-5に示す。

治験期間中にロナセンテープを貼付したDSP-5423P dosed population合計で貼付期間（中央値）は196.0日、貼付量（mean±SD）は61.1±15.04 mg/日で、ロナセンテープ貼付期の最頻1日貼付量が40 mgであった被験者は191名（36.7%)、60 mgであった被験者は71名（13.6%)、80 mgであった被験者は259名(49.7%)であった。二重盲検治療期の群別では、プラセボ-FLEX群、40 mg-FLEX群、80 mg-FLEX群、実薬-FLEX群（以下、同順）で、貼付期間（中央値）はそれぞれ195.0日、170.0日、233.0日、230.0日であった。平均貼付量（mean±SD）は62.1±14.45 mg/日、51.9±13.13 mg/日、69.8±11.47 mg/日、60.8±15.23 mg/日

であった。ロナセンテープ貼付期中の最頻 1 日貼付量が 40 mg であった被験者は 38 名（29.0%）、117 名（59.7%）、36 名（18.6%）、153 名（39.2%）、60 mg であった被験者は 28 名（21.4%）、22 名（11.2%）、21 名（10.8%）、43 名（11.0%）、80 mg であった被験者は 65 名（49.6%）、57 名（29.1%）、137 名（70.6%）、194 名（49.7%）であった。

表 2.7.4.1-5　ロナセンテープ貼付期間、1 日貼付量及び累積貼付量
（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-52 週）

Safety population

	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)
Duration of exposure (days)					
n	131	196	194	390	521
Mean (SD)	169.2 (93.32)	158.7 (121.30)	186.3 (119.04)	172.4 (120.82)	171.6 (114.45)
Median	195.0	170.0	233.0	230.0	196.0
Min, Max	2, 377	1, 418	1, 414	1, 418	1, 418
Duration of exposure (weeks), n (%)					
1 to 6	16 (12.2)	53 (27.0)	37 (19.1)	90 (23.1)	106 (20.3)
7 to 12	13 (9.9)	25 (12.8)	19 (9.8)	44 (11.3)	57 (10.9)
13 to 24	15 (11.5)	20 (10.2)	20 (10.3)	40 (10.3)	55 (10.6)
25 to 36	72 (55.0)	78 (39.8)	90 (46.4)	168 (43.1)	240 (46.1)
37 to 48	1 (0.8)	3 (1.5)	5 (2.6)	8 (2.1)	9 (1.7)
49 or more	14 (10.7)	17 (8.7)	23 (11.9)	40 (10.3)	54 (10.4)
Mean daily dose (mg/day)					
n	131	196	194	390	521
Mean (SD)	62.1 (14.45)	51.9 (13.13)	69.8 (11.47)	60.8 (15.23)	61.1 (15.04)
Median	66.4	46.7	75.2	63.1	64.1
Min, Max	40, 79	39, 75	44, 80	39, 80	39, 80
Maximum daily dose, n (%)					
n	131	196	194	390	521
40 mg	23 (17.6)	87 (44.4)	0	87 (22.3)	110 (21.1)
60 mg	27 (20.6)	31 (15.8)	0	31 (7.9)	58 (11.1)
80 mg	81 (61.8)	78 (39.8)	194 (100.0)	272 (69.7)	353 (67.8)
Modal daily dose, n (%)					
n	131	196	194	390	521
40 mg	38 (29.0)	117 (59.7)	36 (18.6)	153 (39.2)	191 (36.7)
60 mg	28 (21.4)	22 (11.2)	21 (10.8)	43 (11.0)	71 (13.6)
80 mg	65 (49.6)	57 (29.1)	137 (70.6)	194 (49.7)	259 (49.7)
Last daily dose (mg/day)					
n	131	196	194	390	521

	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)
Mean (SD)	66.7 (16.57)	58.5 (18.33)	68.7 (16.01)	63.5 (17.93)	64.3 (17.64)
Median	80.0	60.0	80.0	80.0	80.0
Min, Max	40, 80	40, 80	40, 80	40, 80	40, 80
Last daily dose, n (%)					
40 mg	30 (22.9)	90 (45.9)	38 (19.6)	128 (32.8)	158 (30.3)
60 mg	27 (20.6)	31 (15.8)	34 (17.5)	65 (16.7)	92 (17.7)
80 mg	74 (56.5)	75 (38.3)	122 (62.9)	197 (50.5)	271 (52.0)
Cumulative dose (mg)					
n	131	196	194	390	521
Mean (SD)	10606.7 (6457.73)	9285.3 (8331.79)	12440.6 (8084.71)	10854.9 (8350.04)	10792.5 (7911.73)
Median	10640.0	9280.0	11890.0	10550.0	10640.0
Min, Max	80, 29260	40, 31340	80, 32620	40, 32620	40, 32620

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

(2) 40 試験

Safety population でのロナセンテープの貼付期間を表 2.7.4.1-6 に、1 日貼付量及び累積貼付量を表 2.7.4.1-7 に示す。

コホート 1、コホート 2 の順（以下、同順）に、貼付期間の中央値は 353.0 日、350.0 日であった。337 日以上貼付した被験者は 58.8%（57/97 名）、57.3%（59/103 名）で、コホート間でロナセンテープの貼付期間に大きな違いはなかった。最頻 1 日貼付量が 40 mg であった被験者は 55.7%（54/97 名）、47.6%（49/103 名）、60 mg は 14.4%（14/97 名）、17.5%（18/103 名）、80 mg は 29.9%（29/97 名）、35.0%（36/103 名）であった。最終 1 日貼付量が 40 mg であった被験者は 53.6%（52/97 名）、46.6%（48/103 名）、60 mg は 15.5%（15/97 名）、18.4%（19/103 名）、80 mg は 30.9%（30/97 名）、35.0%（36/103 名）であった。コホート間で 1 日貼付量に大きな違いはなかった。

表 2.7.4.1-6　ロナセンテープ貼付期間（40 試験）

Safety population

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

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

表 2.7.4.1-7　ロナセンテープ 1 日貼付量及び累積貼付量（40 試験）

Safety population

	Cohort 1 (N = 97)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 200)
Mean daily dose (mg/day)			
n	97	103	200
Mean (SD)	55.2 (17.21)	56.0 (15.91)	55.6 (16.52)
Median	42.4	51.5	49.5
Min, Max	40, 80	40, 79	40, 80
Maximum daily dose (mg/day)			
n	97	103	200
Mean (SD)	57.7 (18.23)	61.0 (18.23)	59.4 (18.26)
Median	60.0	60.0	60.0
Min, Max	40, 80	40, 80	40, 80
Maximum daily dose, n (%)			
40 mg/day	46 (47.4)	40 (38.8)	86 (43.0)
60 mg/day	16 (16.5)	18 (17.5)	34 (17.0)
80 mg/day	35 (36.1)	45 (43.7)	80 (40.0)
Modal daily dose (mg/day)			
n	97	103	200
Mean (SD)	54.8 (17.86)	57.5 (18.08)	56.2 (17.98)
Median	40.0	60.0	40.0
Min, Max	40, 80	40, 80	40, 80
Modal daily dose, n (%)			
40 mg/day	54 (55.7)	49 (47.6)	103 (51.5)
60 mg/day	14 (14.4)	18 (17.5)	32 (16.0)
80 mg/day	29 (29.9)	36 (35.0)	65 (32.5)
Last daily dose (mg/day)			
n	97	103	200

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

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

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

(1)　20 試験

二重盲検治療期

人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1-8 に、疾患データを表 2.7.4.1-9 に、前治療薬を表 2.7.4.1-10 に示す。プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群（以下、同順）で、男性の割合は 59.5%、59.2%、59.3%、年齢［mean（min～max)］は 41.5（18～80）歳、40.7（18～79）歳、40.6（18～81）歳、65 歳以上の割合は 6.8%、5.6%、6.2%であった。実施国別の被験者割合（全群合計）は日本が 28.3%、日本以外はマレーシアが 28.8%、フィリピンが 11.9%で、その他（中国、韓国、ロシア、台湾及びウクライナ）はいずれも 10%未満であった。いずれの特性も群間で大きな違いはなかった。

PANSS 合計スコア(mean±SD)はプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群(以下、同順)で 99.5±13.81、101.6±15.55、101.5±14.69、罹病期間(mean)はいずれも約 14 年、DIEPSS 合計スコア(mean±SD)は、0.9±2.23、0.8±2.25、1.0±2.42 であり、群間で大きな違いはなかった。

前治療薬として抗精神病薬を使用していた割合は 85.3%、86.7%、86.1%、抗パーキンソン薬を使用していた割合は 25.3%、21.9%、22.7%であり、群間で大きな違いはなかった。その他向精神薬又は睡眠剤の使用割合でも群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.4.1-8　人口統計学的特性及びその他の特性（20 試験・二重盲検治療期）

Safety population

	PLCB (N = 190)	40MG (N = 196)	80MG (N = 194)	Active (N = 390)	Overall (N = 580)
Sex, n (%)					
n	190	196	194	390	580
Male	113 (59.5)	116 (59.2)	115 (59.3)	231 (59.2)	344 (59.3)
Female	77 (40.5)	80 (40.8)	79 (40.7)	159 (40.8)	236 (40.7)
Age (years)					
n	190	196	194	390	580
Mean (SD)	41.5 (13.64)	40.7 (13.34)	40.6 (14.31)	40.6 (13.81)	40.9 (13.75)
Median	39.5	40.0	38.0	39.0	39.0
Min, Max	18, 80	18, 79	18, 81	18, 81	18, 81
Age (years), n (%)					
n	190	196	194	390	580
<65	177 (93.2)	185 (94.4)	182 (93.8)	367 (94.1)	544 (93.8)
>=65	13 (6.8)	11 (5.6)	12 (6.2)	23 (5.9)	36 (6.2)
Race, n (%)					
n	190	196	194	390	580
Asian	162 (85.3)	167 (85.2)	167 (86.1)	334 (85.6)	496 (85.5)
White	28 (14.7)	29 (14.8)	27 (13.9)	56 (14.4)	84 (14.5)
Ethnicity, n (%)					
n	190	196	194	390	580
Not Hispanic or Latino	190 (100.0)	196 (100.0)	194 (100.0)	390 (100.0)	580 (100.0)
Country, n (%)					
n	190	196	194	390	580
Japan	52 (27.4)	55 (28.1)	57 (29.4)	112 (28.7)	164 (28.3)
China	9 (4.7)	9 (4.6)	10 (5.2)	19 (4.9)	28 (4.8)
Korea	7 (3.7)	7 (3.6)	7 (3.6)	14 (3.6)	21 (3.6)
Malaysia	55 (28.9)	58 (29.6)	54 (27.8)	112 (28.7)	167 (28.8)
Philippines	25 (13.2)	22 (11.2)	22 (11.3)	44 (11.3)	69 (11.9)
Russia	14 (7.4)	13 (6.6)	12 (6.2)	25 (6.4)	39 (6.7)
Taiwan	14 (7.4)	15 (7.7)	17 (8.8)	32 (8.2)	46 (7.9)
Ukraine	14 (7.4)	17 (8.7)	15 (7.7)	32 (8.2)	46 (7.9)
Height (cm)					
n	190	196	194	390	580
Mean (SD)	163.71 (10.261)	163.55 (9.455)	163.43 (9.555)	163.49 (9.492)	163.56 (9.743)
Median	163.75	164.00	164.15	164.00	164.00
Min, Max	132.0, 200.0	125.0, 185.0	130.5, 183.0	125.0, 185.0	125.0, 200.0
Weight (kg)					
n	190	196	194	390	580
Mean (SD)	64.75 (16.472)	63.09 (14.656)	62.69 (14.547)	62.89 (14.585)	63.50 (15.239)
Median	61.95	59.85	60.65	60.00	60.45
Min, Max	33.9, 149.8	35.8, 118.0	27.9, 118.7	27.9, 118.7	27.9, 149.8

	PLCB (N = 190)	40MG (N = 196)	80MG (N = 194)	Active (N = 390)	Overall (N = 580)
BMI (kg/m^2)					
n	190	196	194	390	580
Mean (SD)	24.06 (5.084)	23.56 (5.036)	23.39 (4.792)	23.48 (4.911)	23.67 (4.971)
Median	23.01	22.60	22.51	22.54	22.78
Min, Max	15.3, 44.2	14.5, 46.8	13.6, 45.8	13.6, 46.8	13.6, 46.8
Any concomitant diseases, n (%)					
n	190	196	194	390	580
Yes	110 (57.9)	112 (57.1)	112 (57.7)	224 (57.4)	334 (57.6)
No	80 (42.1)	84 (42.9)	82 (42.3)	166 (42.6)	246 (42.4)
Hospitalization status at informed consent, n (%)					
n	190	196	194	390	580
Inpatient	184 (96.8)	188 (95.9)	189 (97.4)	377 (96.7)	561 (96.7)
Within 3 months (90 days)	172 (90.5)	168 (85.7)	174 (89.7)	342 (87.7)	514 (88.6)
Over 3 months	11 (5.8)	20 (10.2)	15 (7.7)	35 (9.0)	46 (7.9)
Unknown	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
Outpatient	6 (3.2)	8 (4.1)	5 (2.6)	13 (3.3)	19 (3.3)

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

表 2.7.4.1-9　疾患データ（20 試験・二重盲検治療期）

Safety population

	PLCB (N = 190)	40MG (N = 196)	80MG (N = 194)	Active (N = 390)	Overall (N = 580)
Number of episodes of schizophrenia					
n	184	178	184	362	546
Mean (SD)	3.7 (1.37)	3.7 (1.33)	3.8 (1.37)	3.7 (1.35)	3.7 (1.36)
Median	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Min, Max	1, 5	1, 5	1, 5	1, 5	1, 5
Number of episodes of schizophrenia, n (%)					
n	190	196	194	390	580
1	8 (4.2)	8 (4.1)	10 (5.2)	18 (4.6)	26 (4.5)
2	44 (23.2)	38 (19.4)	37 (19.1)	75 (19.2)	119 (20.5)
3	32 (16.8)	35 (17.9)	24 (12.4)	59 (15.1)	91 (15.7)
4	16 (8.4)	23 (11.7)	22 (11.3)	45 (11.5)	61 (10.5)
5 or more	84 (44.2)	74 (37.8)	91 (46.9)	165 (42.3)	249 (42.9)
Unknown	6 (3.2)	18 (9.2)	10 (5.2)	28 (7.2)	34 (5.9)
Age at the first onset of schizophrenia (years)					
n	188	192	191	383	571
Mean (SD)	27.6 (10.13)	26.8 (9.49)	26.5 (9.60)	26.7 (9.53)	27.0 (9.73)
Median	26.0	24.0	24.0	24.0	25.0
Min, Max	6, 73	8, 67	8, 60	8, 67	6, 73
Age at the first onset of schizophrenia (years), n (%)					
n	190	196	194	390	580
19 or less	38 (20.0)	38 (19.4)	40 (20.6)	78 (20.0)	116 (20.0)
20 to 29	85 (44.7)	94 (48.0)	97 (50.0)	191 (49.0)	276 (47.6)

	PLCB (N = 190)	40MG (N = 196)	80MG (N = 194)	Active (N = 390)	Overall (N = 580)
30 to 39	43 (22.6)	41 (20.9)	34 (17.5)	75 (19.2)	118 (20.3)
40 to 49	16 (8.4)	13 (6.6)	13 (6.7)	26 (6.7)	42 (7.2)
50 or more	6 (3.2)	6 (3.1)	7 (3.6)	13 (3.3)	19 (3.3)
Unknown	2 (1.1)	4 (2.0)	3 (1.5)	7 (1.8)	9 (1.6)
Duration of illness (years)					
n	188	192	191	383	571
Mean (SD)	13.87 (11.890)	13.79 (11.196)	13.78 (12.197)	13.78 (11.691)	13.81 (11.746)
Median	10.58	11.05	9.71	10.66	10.63
Min, Max	0.1, 47.8	0.0, 55.2	0.0, 50.6	0.0, 55.2	0.0, 55.2
Duration of illness (years), n (%)					
n	190	196	194	390	580
<1	15 (7.9)	11 (5.6)	11 (5.7)	22 (5.6)	37 (6.4)
>=1 to <5	33 (17.4)	38 (19.4)	44 (22.7)	82 (21.0)	115 (19.8)
>=5 to <10	39 (20.5)	38 (19.4)	42 (21.6)	80 (20.5)	119 (20.5)
>=10 to <20	53 (27.9)	57 (29.1)	45 (23.2)	102 (26.2)	155 (26.7)
>=20 to <30	27 (14.2)	31 (15.8)	30 (15.5)	61 (15.6)	88 (15.2)
>=30	21 (11.1)	17 (8.7)	19 (9.8)	36 (9.2)	57 (9.8)
Unknown	2 (1.1)	4 (2.0)	3 (1.5)	7 (1.8)	9 (1.6)
Duration of current episode (months)					
n	190	196	194	390	580
Mean (SD)	2.90 (22.049)	3.71 (25.866)	3.84 (32.103)	3.77 (29.098)	3.49 (26.976)
Median	1.18	1.10	1.17	1.13	1.15
Min, Max	0.1, 304.8	0.0, 348.9	0.2, 447.0	0.0, 447.0	0.0, 447.0
Baseline PANSS total score					
n	190	196	194	390	580
Mean (SD)	99.5 (13.81)	101.6 (15.55)	101.5 (14.69)	101.6 (15.11)	100.9 (14.72)
Median	96.0	99.0	99.0	99.0	98.0
Min, Max	80, 147	80, 157	80, 168	80, 168	80, 168
PANSS composite subscale at baseline, n (%)					
n	190	196	194	390	580
Positive subscale score>Negative subscale score	96 (50.5)	104 (53.1)	85 (43.8)	189 (48.5)	285 (49.1)
Positive subscale score=Negative subscale score	11 (5.8)	11 (5.6)	11 (5.7)	22 (5.6)	33 (5.7)
Positive subscale score<Negative subscale score	83 (43.7)	81 (41.3)	98 (50.5)	179 (45.9)	262 (45.2)
Baseline PANSS total score, n (%)					
n	190	196	194	390	580
<100	108 (56.8)	105 (53.6)	99 (51.0)	204 (52.3)	312 (53.8)
>=100 to <120	66 (34.7)	63 (32.1)	75 (38.7)	138 (35.4)	204 (35.2)
>=120	16 (8.4)	28 (14.3)	20 (10.3)	48 (12.3)	64 (11.0)
Baseline CGI-S score					
n	190	196	194	390	580
Mean (SD)	4.78 (0.721)	4.84 (0.780)	4.92 (0.734)	4.88 (0.758)	4.85 (0.746)
Median	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00

	PLCB (N = 190)	40MG (N = 196)	80MG (N = 194)	Active (N = 390)	Overall (N = 580)
Min, Max	4, 7	3, 7	3, 7	3, 7	3, 7
Baseline CGI-S score, n (%)					
n	190	196	194	390	580
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	3 (0.5)
4	73 (38.4)	70 (35.7)	54 (27.8)	124 (31.8)	197 (34.0)
5	86 (45.3)	84 (42.9)	101 (52.1)	185 (47.4)	271 (46.7)
6	30 (15.8)	38 (19.4)	35 (18.0)	73 (18.7)	103 (17.8)
7	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (1.3)	6 (1.0)
Baseline DIEPSS total score (excluding overall severity)					
n	190	196	193	389	579
Mean (SD)	0.9 (2.23)	0.8 (2.25)	1.0 (2.42)	0.9 (2.34)	0.9 (2.30)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 16	0, 14	0, 14	0, 14	0, 16

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

表 2.7.4.1-10　前治療薬（20 試験・二重盲検治療期）

Safety population

WHO Drug ATC Level 3 (Pharmacological Subgroup)	PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)	Overall (N = 580) n (%)
Subjects with any prior medication	174 (91.6)	182 (92.9)	180 (92.8)	362 (92.8)	536 (92.4)
Subjects with antipsychotics	162 (85.3)	170 (86.7)	167 (86.1)	337 (86.4)	499 (86.0)
Subjects with antiparkinson drugs	48 (25.3)	43 (21.9)	44 (22.7)	87 (22.3)	135 (23.3)
Subjects with psychotropic drugs	62 (32.6)	75 (38.3)	73 (37.6)	148 (37.9)	210 (36.2)
Subjects with hypnotic drugs	60 (31.6)	68 (34.7)	64 (33.0)	132 (33.8)	192 (33.1)

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

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）

DSP-5423P dosed population での人口統計学的特性及び疾患データを 2.7.4.7 項付録表 2.7.4.7-4 及び表 2.7.4.7-5 に示す。DSP-5423P dosed population 合計の 521 名中、男性が 60.7%、平均年齢は 40.9 歳、65 歳以上は 6.0%、PANSS 合計スコア（mean±SD）は 101.0±14.77、罹病期間（mean）は約 14 年、DIEPSS 合計スコア（mean±SD）は 0.9±2.40 であった。

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）

DSP-5423P dosed population での人口統計学的特性及びその他の特性、疾患データを

2.7.4.7 項付録表 2.7.4.7-16 及び表 2.7.4.7-17 に示す。

(2) 40 試験

人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1-11、疾患データを表 2.7.4.1-12 に、前治療薬を表 2.7.4.1-13 に示す。

Safety population の 200 名中、コホート 1、コホート 2 の順（以下、同順）に男性は 44.3%、46.6%、年齢（mean±SD）は 44.1±14.43 歳、43.6±12.63 歳、65 歳以上の被験者は 10.3%、8.7%、外来患者（同意取得時）は 91.8%、83.5%であった。PANSS 合計スコア（mean±SD）は 66.4±22.73、67.5±21.34、罹病期間（mean）は 14.9 年、15.8 年、DIEPSS 合計スコア（mean±SD）は 0.6±1.55、0.8±1.56 であった。前治療薬として抗精神病薬を使用していた被験者は 99.0%（96/97 名）、98.1%（101/103 名）、ブロナンセリンを使用していた被験者は 63.9%（62/97 名）、58.3%（60/103 名）であった。抗パーキンソン薬を使用していた被験者は 30.9%（30/97 名）、27.2%（28/103 名）、向精神薬を使用していた被験者は 33.0%（32/97 名）、32.0%（33/103 名）、睡眠剤を使用していた被験者は 51.5%（50/97 名）、55.3%（57/103 名）であった。

表 2.7.4.1-11　人口統計学的特性及びその他の特性（40 試験）

Safety population

	Cohort 1 (N = 97)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 200)
Sex, n (%)			
n	97	103	200
Male	43 (44.3)	48 (46.6)	91 (45.5)
Female	54 (55.7)	55 (53.4)	109 (54.5)
Age (years)			
n	97	103	200
Mean (SD)	44.1 (14.43)	43.6 (12.63)	43.8 (13.50)
Median	43.0	43.0	43.0
Min, Max	20, 80	20, 72	20, 80
Age (years), n (%)			
n	97	103	200
<65	87 (89.7)	94 (91.3)	181 (90.5)
>=65	10 (10.3)	9 (8.7)	19 (9.5)
Race, n (%)			
n	97	103	200
Asian	97 (100.0)	103 (100.0)	200 (100.0)
Ethnicity, n (%)			
n	97	103	200
Not Hispanic or Latino	97 (100.0)	103 (100.0)	200 (100.0)
Height (cm)			
n	97	103	200
Mean (SD)	161.82 (9.611)	163.44 (8.071)	162.65 (8.867)
Median	162.00	163.50	162.75

	Cohort 1 (N = 97)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 200)
Min, Max	142.5, 186.0	147.2, 185.4	142.5, 186.0
Weight (kg)			
n	97	103	200
Mean (SD)	65.22 (17.637)	66.28 (15.145)	65.77 (16.368)
Median	60.00	63.20	62.50
Min, Max	36.0, 111.6	33.6, 114.3	33.6, 114.3
BMI (kg/m^2)			
n	97	103	200
Mean (SD)	24.68 (5.429)	24.70 (4.857)	24.69 (5.129)
Median	23.04	24.26	23.74
Min, Max	16.4, 40.7	13.3, 40.5	13.3, 40.7
Any concomitant disease, n (%)			
n	97	103	200
Yes	87 (89.7)	79 (76.7)	166 (83.0)
No	10 (10.3)	24 (23.3)	34 (17.0)
Inpatient at informed consent, n (%)			
n	97	103	200
Inpatient	8 (8.2)	17 (16.5)	25 (12.5)
Outpatient	89 (91.8)	86 (83.5)	175 (87.5)

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

表 2.7.4.1-12　疾患データ（40 試験）

Safety population

	Cohort 1 (N = 97)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 200)
Number of episodes of schizophrenia			
n	86	95	181
Mean (SD)	1.9 (1.43)	1.8 (1.32)	1.8 (1.37)
Median	1.0	1.0	1.0
Min, Max	1, 5	1, 5	1, 5
Number of episodes of schizophrenia, n (%)			
n	97	103	200
1	56 (57.7)	61 (59.2)	117 (58.5)
2	9 (9.3)	14 (13.6)	23 (11.5)
3	7 (7.2)	6 (5.8)	13 (6.5)
4	3 (3.1)	5 (4.9)	8 (4.0)
5 or more	11 (11.3)	9 (8.7)	20 (10.0)
Unknown	11 (11.3)	8 (7.8)	19 (9.5)
Age at initial onset of schizophrenia (years)			
n	97	101	198
Mean (SD)	29.1 (12.60)	27.8 (9.55)	28.4 (11.15)
Median	26.0	27.0	26.5
Min, Max	10, 75	7, 66	7, 75

	Cohort 1 (N = 97)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 200)
Age at initial onset of schizophrenia (years), n (%)			
n	97	103	200
19 or less	23 (23.7)	26 (25.2)	49 (24.5)
20 to 29	37 (38.1)	34 (33.0)	71 (35.5)
30 to 39	19 (19.6)	32 (31.1)	51 (25.5)
40 to 49	10 (10.3)	6 (5.8)	16 (8.0)
50 or more	8 (8.2)	3 (2.9)	11 (5.5)
Unknown	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Duration of illness (years)			
n	97	101	198
Mean (SD)	14.9 (12.72)	15.8 (11.63)	15.4 (12.15)
Median	11.8	12.5	12.2
Min, Max	1, 51	1, 53	1, 53
Duration of illness (years), n (%)			
n	97	103	200
<1	3 (3.1)	2 (1.9)	5 (2.5)
>=1 to <5	17 (17.5)	13 (12.6)	30 (15.0)
>=5 to <10	24 (24.7)	24 (23.3)	48 (24.0)
>=10 to <20	32 (33.0)	31 (30.1)	63 (31.5)
>=20 to <30	9 (9.3)	18 (17.5)	27 (13.5)
>=30	12 (12.4)	13 (12.6)	25 (12.5)
Unknown	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Duration of current episode (months)			
n	95	102	197
Mean (SD)	104.7 (108.87)	104.1 (93.38)	104.4 (100.89)
Median	63.7	78.0	70.5
Min, Max	1, 566	2, 435	1, 566
PANSS composite subscale at baseline, n (%)			
n	97	103	200
Positive subscale score>Negative subscale score	24 (24.7)	22 (21.4)	46 (23.0)
Positive subscale score=Negative subscale score	8 (8.2)	11 (10.7)	19 (9.5)
Positive subscale score<Negative subscale score	65 (67.0)	70 (68.0)	135 (67.5)
Baseline PANSS total score			
n	97	103	200
Mean (SD)	66.4 (22.73)	67.5 (21.34)	67.0 (21.98)
Median	67.0	68.0	67.5
Min, Max	32, 128	30, 119	30, 128
Baseline PANSS total score, n (%)			
n	97	103	200
59 or less	40 (41.2)	32 (31.1)	72 (36.0)
60 to 79	30 (30.9)	42 (40.8)	72 (36.0)
80 or above	27 (27.8)	29 (28.2)	56 (28.0)
Baseline CGI-S score			
n	97	103	200
Mean (SD)	3.5 (1.07)	3.4 (1.11)	3.4 (1.09)

	Cohort 1 (N = 97)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 200)
Median	3.0	3.0	3.0
Min, Max	1, 6	1, 6	1, 6
Baseline CGI-S score, n (%)			
n	97	103	200
1	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)
2	15 (15.5)	14 (13.6)	29 (14.5)
3	37 (38.1)	47 (45.6)	84 (42.0)
4	25 (25.8)	20 (19.4)	45 (22.5)
5	16 (16.5)	15 (14.6)	31 (15.5)
6	2 (2.1)	4 (3.9)	6 (3.0)
7	0	0	0
Baseline DIEPSS total score (excluding overall severity)			
n	97	103	200
Mean (SD)	0.6 (1.55)	0.8 (1.56)	0.7 (1.55)
Median	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 8	0, 6	0, 8

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

表 2.7.4.1-13　前治療薬（40 試験）

Safety population

WHO Drug ATC Level 3 (Pharmacological Subgroup) WHO Drug Preferred Name	Cohort 1 (N = 97) n (%)	Cohort 2 (N = 103) n (%)	Overall (N = 200) n (%)
Subjects with any prior medication	96 (99.0)	101 (98.1)	197 (98.5)
Subjects with antipsychotics	96 (99.0)	101 (98.1)	197 (98.5)
Blonanserin	62 (63.9)	60 (58.3)	122 (61.0)
Subjects with antiparkinson drugs	30 (30.9)	28 (27.2)	58 (29.0)
Subjects with psychotropic drugs	32 (33.0)	33 (32.0)	65 (32.5)
Subjects with hypnotic drugs	50 (51.5)	57 (55.3)	107 (53.5)

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

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

20 試験の二重盲検治療期では二重盲検治療期の治験薬貼付開始日以降に発現した有害事象を TEAE とし、ロナセンテープ貼付期では治験期間中（二重盲検治療期及び非盲検治療期）にロナセンテープを貼付した被験者がロナセンテープ貼付後に発現した有害事象を TEAE とした。40 試験ではロナセンテープ貼付開始日以降に発現した有害事象を TEAE とした。本項ではいずれの試験でも TEAE を「有害事象」、治験薬との因果関係が否定されなかった TEAE（Treatment-related TEAE）を「副作用」と記載する。

(1) 20 試験

二重盲検治療期

二重盲検治療期の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2-1 に示す。二重盲検治療期の有害事象の発現割合［発現被験者数、発現件数（以下、同様）］は、プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順に（以下、同順）60.0%（114/190 名、222 件）、62.8%（123/196 名、296 件）、67.0%（130/194 名、318 件）であった。副作用の発現割合は、30.5%（58/190 名、88 件）、35.2%（69/196 名、134 件）、42.3%（82/194 名、181 件）であった。

80 mg 群の 1 名が有害事象により死亡した（2.7.4.2.1.2 項参照）。死亡を含む重篤な有害事象の発現割合は 4.7%（9/190 名、9 件）、4.1%（8/196 名、8 件）、5.2%（10/194 名、10 件）、中止に至った有害事象の発現割合は 8.9%（17/190 名、18 件）、8.2%（16/196 名、19 件）、5.7%（11/194 名、15 件）であった。また、錐体外路系有害事象の発現割合は 7.9%、10.7%、20.6%、貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合は 4.2%、13.3%、18.6%であった。

表 2.7.4.2-1　有害事象及び副作用の発現状況（20 試験・二重盲検治療期）

Safety population

	PLCB (N = 190)		40MG (N = 196)		80MG (N = 194)		Active (N = 390)	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
Subjects with any TEAE	114 (60.0)	222	123 (62.8)	296	130 (67.0)	318	253 (64.9)	614
Leading to death	0	0	0	0	1 (0.5)	1	1 (0.3)	1
Leading to treatment discontinuation	17 (8.9)	18	16 (8.2)	19	11 (5.7)	15	27 (6.9)	34
Serious	9 (4.7)	9	8 (4.1)	8	10 (5.2)	10	18 (4.6)	18
Extrapyramidal	15 (7.9)	19	21 (10.7)	32	40 (20.6)	70	61 (15.6)	102
Skin related	8 (4.2)	10	26 (13.3)	41	36 (18.6)	56	62 (15.9)	97
Subjects with any treatment-related TEAE	58 (30.5)	88	69 (35.2)	134	82 (42.3)	181	151 (38.7)	315
Leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0
Leading to treatment discontinuation	7 (3.7)	8	10 (5.1)	13	2 (1.0)	2	12 (3.1)	15
Serious	2 (1.1)	2	5 (2.6)	5	3 (1.5)	3	8 (2.1)	8
Extrapyramidal	10 (5.3)	14	17 (8.7)	28	37 (19.1)	64	54 (13.8)	92
Skin related	7 (3.7)	9	24 (12.2)	37	35 (18.0)	55	59 (15.1)	92

Treatment emergent adverse events (TEAE) in the double-blind treatment phase are defined as events with start date on or after the initial application date of double-blind treatment phase, and up to 17 days after the date of final application of the double-blind treatment phase and before the first application of DSP-5423P in the open-label treatment phase. Extrapyramidal TEAE are determined by preferred term prior to the data summary. Skin related TEAE are defined as the TEAE with the location of event of the application site. Treatment related TEAE are defined as the TEAE with causal relationship to the study treatment of definite, probable, or possible. If a subject experienced more than one episode of TEAE within the category, the subject is counted only once in the category. The denominator of percentages is the number of subjects in the safety population. Event is the number of episodes.

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）

有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-2 に示す。DSP-5423P dosed population 合計でロナセンテープ貼付期の有害事象の発現割合［発現被験者数、発現件数（以下、同様）］は 80.0%（417/521 名、1583 件）、副作用の発現割合は 58.5%（305/521 名、798 件）であった。4 名（二重盲検治療期に死亡した 1 名を含む）がロナセンテープ貼付期に有害事象により死亡した（2.7.4.2.1.2 項参照）。死亡を含む重篤な有害事象の発現割合は 11.7%（61/521 名、67 件）、中止に至った有害事象の発現割合は 12.1%（63/521 名、72 件）であった。また、錐体外路系有害事象の発現割合は 22.6%、貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合は 17.9%であった。

二重盲検治療期の群別では、プラセボ-FLEX 群、40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群（以下、同順）で有害事象の発現割合は 71.8%（94/131 名、301 件）、81.6%（160/196 名、626 件）、84.0%（163/194 名、656 件）、副作用の発現割合は 55.0%（72/131 名、145 件）、56.6%（111/196 名、300 件）、62.9%（122/194 名、353 件）であった。死亡した 4 名はいずれも 80 mg-FLEX 群（二重盲検治療期に死亡した 1 名を含む）であった。死亡を含む重篤な有害事象の発現割合は 12.2%（16/131 名、16 件）、10.7%（21/196 名、23 件）、12.4%（24/194 名、28 件）、中止に至った有害事象の発現割合は 9.2%（12/131 名、12 件）、13.8%（27/196 名、30 件）、12.4%（24/194 名、30 件）であった。また、錐体外路系有害事象の発現割合は 18.3%、19.9%、28.4%、貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合は 11.5%、14.8%、25.3%であった。

表 2.7.4.2-2　有害事象の発現状況（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-24 週）

DSP-5423P dosed population

	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
Subjects with any TEAE	94 (71.8)	301	160 (81.6)	626	163 (84.0)	656	323 (82.8)	1282	417 (80.0)	1583
Leading to death	0	0	0	0	4 (2.1)	4	4 (1.0)	4	4 (0.8)	4
Leading to treatment discontinuation	12 (9.2)	12	27 (13.8)	30	24 (12.4)	30	51 (13.1)	60	63 (12.1)	72
Serious	16 (12.2)	16	21 (10.7)	23	24 (12.4)	28	45 (11.5)	51	61 (11.7)	67
Extrapyramidal	24 (18.3)	40	39 (19.9)	73	55 (28.4)	117	94 (24.1)	190	118 (22.6)	230
Skin related	15 (11.5)	21	29 (14.8)	51	49 (25.3)	77	78 (20.0)	128	93 (17.9)	149
Subjects with any treatment-related TEAE	72 (55.0)	145	111 (56.6)	300	122 (62.9)	353	233 (59.7)	653	305 (58.5)	798
Leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leading to treatment discontinuation	7 (5.3)	7	18 (9.2)	21	8 (4.1)	10	26 (6.7)	31	33 (6.3)	38
Serious	6 (4.6)	6	13 (6.6)	14	5 (2.6)	6	18 (4.6)	20	24 (4.6)	26
Extrapyramidal	23 (17.6)	36	34 (17.3)	68	50 (25.8)	106	84 (21.5)	174	107 (20.5)	210
Skin related	15 (11.5)	21	27 (13.8)	47	48 (24.7)	76	75 (19.2)	123	90 (17.3)	144

Treatment emergent adverse events (TEAE) in the DSP-5423P treatment period are defined as events with start date on or after the initial application date of DSP-5423P and up to 17 days after the final application date of DSP-5423P over the DSP-5423P treatment period. Extrapyramidal TEAE are defined by preferred term prior to the data summary. Skin related TEAE are defined as the TEAE with the location of event of the application site. Treatment related TEAE are defined as the TEAE with causal relationship to the study treatment of definite, probable, or possible. If a subject experienced more than one episode of TEAE within the category, the subject is counted only once in the category. The denominator of percentages is the number of subjects in the DSP-5423P dosed population. Event is the number of episodes. The data cut-off at Open-Week 24 was used.

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）

有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-3 に示す。DSP-5423P dosed population 合計でロナセンテープ貼付期の有害事象の発現割合[発現被験者数、発現件数（以下、同様）]は 80.8%（421/521 名、1771 件）、副作用の発現割合は 59.5%（310/521 名、855 件）であった。5 名（二重盲検治療期に死亡した 1 名を含む）がロナセンテープ貼付期に有害事象により死亡した（2.7.4.2.1.2 項参照）。死亡を含む重篤な有害事象の発現割合は 13.6%（71/521 名、79 件）、中止に至った有害事象の発現割合は 13.1%（68/521 名、77 件）であった。また、錐体外路系有害事象の発現割合は 23.2%、貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合は 18.6%であった。

二重盲検治療期の群別では、プラセボ-FLEX 群、40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群（以下、同順）で有害事象の発現割合は 72.5%（95/131 名、348 件）、82.1%（161/196 名、685 件）、85.1%（165/194 名、738 件）、副作用の発現割合は 55.7%（73/131 名、157 件）、57.7%（113/196 名、323 件）、63.9%（124/194 名、375 件）であった。死亡した 5 名のうち 1 名はプラセボ-FLEX 群で、4 名は 80 mg-FLEX 群（二重盲検治療期に死亡した 1 名を含む）であった。死亡を含む重篤な有害事象の発現割合は 13.7%（18/131 名、18 件）、12.2%（24/196 名、27 件）、14.9%（29/194 名、34 件）、中止に至った有害事象の発現割合は 10.7%（14/131 名、14 件）、14.3%（28/196 名、31 件）、13.4%（26/194 名、32 件）であった。また、錐体外路系有害事象の発現割合は 19.1%、20.4%、28.9%、貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合は 12.2%、15.8%、25.8%であった。

表 2.7.4.2-3　有害事象の発現状況（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-52 週）

DSP-5423P dosed population

	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
Subjects with any TEAE	95 (72.5)	348	161 (82.1)	685	165 (85.1)	738	326 (83.6)	1423	421 (80.8)	1771
Leading to death	1 (0.8)	1	0	0	4 (2.1)	4	4 (1.0)	4	5 (1.0)	5
Leading to treatment discontinuation	14 (10.7)	14	28 (14.3)	31	26 (13.4)	32	54 (13.8)	63	68 (13.1)	77
Serious	18 (13.7)	18	24 (12.2)	27	29 (14.9)	34	53 (13.6)	61	71 (13.6)	79
Extrapyramidal	25 (19.1)	44	40 (20.4)	78	56 (28.9)	118	96 (24.6)	196	121 (23.2)	240
Skin related	16 (12.2)	23	31 (15.8)	53	50 (25.8)	83	81 (20.8)	136	97 (18.6)	159
Subjects with any treatment-related TEAE	73 (55.7)	157	113 (57.7)	323	124 (63.9)	375	237 (60.8)	698	310 (59.5)	855
Leading to death	1 (0.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1
Leading to treatment discontinuation	8 (6.1)	8	18 (9.2)	21	8 (4.1)	10	26 (6.7)	31	34 (6.5)	39
Serious	7 (5.3)	7	13 (6.6)	14	5 (2.6)	6	18 (4.6)	20	25 (4.8)	27
Extrapyramidal	24 (18.3)	39	35 (17.9)	73	50 (25.8)	106	85 (21.8)	179	109 (20.9)	218
Skin related	16 (12.2)	23	29 (14.8)	49	49 (25.3)	82	78 (20.0)	131	94 (18.0)	154

Treatment emergent adverse events (TEAE) in the DSP-5423P treatment period are defined as events with start date on or after the initial application date of DSP-5423P and up to 17 days after the final application date of DSP-5423P over the DSP-5423P treatment period. Extrapyramidal TEAE are defined by preferred term prior to the data summary. Skin related TEAE are defined as the TEAE with the location of event of the application site. Treatment related TEAE are defined as the TEAE with causal relationship to the study treatment of definite, probable, or possible. If a subject experienced more than one episode of TEAE within the category, the subject is counted only once in the category. The denominator of percentages is the number of subjects in the DSP-5423P dosed population. Event is the number of episodes. The final data at Open-Week 52 was used.

(2) 40 試験

40 試験での有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-4 に示す。Safety population は全体（コホート 1 及びコホート 2 合計）で 200 名であった。全体での有害事象の発現割合［発現被験者数、発現件数（以下、同様）］は 87.0%（174/200 名、748 件）、死亡に至った有害事象はなかった。重篤な有害事象の発現割合は 6.0%（12/200 名、13 件）、中止に至った有害事象の発現割合は 14.0%（28/200 名、34 件）であった。また、錐体外路系の有害事象の発現割合は 25.5%（51/200 名、78 件）、貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合は 41.5%（83/200 名、123 件）であった。有害事象のうち副作用の発現割合は 68.5%（137/200 名、335 件）であった。

表 2.7.4.2-4　有害事象及び副作用の発現状況（40 試験）

Safety population

	Cohort 1 (N = 97)		Cohort 2 (N = 103)		Overall (N = 200)	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
Subjects with any TEAE	82 (84.5)	306	92 (89.3)	442	174 (87.0)	748
Leading to death	0	0	0	0	0	0
Serious	6 (6.2)	6	6 (5.8)	7	12 (6.0)	13
Leading to treatment discontinuation	16 (16.5)	19	12 (11.7)	15	28 (14.0)	34
Severe	4 (4.1)	4	3 (2.9)	3	7 (3.5)	7
Extrapyramidal	21 (21.6)	27	30 (29.1)	51	51 (25.5)	78
Skin related	39 (40.2)	51	44 (42.7)	72	83 (41.5)	123
Subjects with any treatment-related TEAE	60 (61.9)	131	77 (74.8)	204	137 (68.5)	335
Leading to death	0	0	0	0	0	0
Serious	1 (1.0)	1	2 (1.9)	2	3 (1.5)	3
Leading to treatment discontinuation	11 (11.3)	14	9 (8.7)	12	20 (10.0)	26
Severe	2 (2.1)	2	1 (1.0)	1	3 (1.5)	3
Extrapyramidal	17 (17.5)	23	25 (24.3)	40	42 (21.0)	63
Skin related	37 (38.1)	47	41 (39.8)	69	78 (39.0)	116

TEAE, Treatment-Emergent Adverse Event. Treatment-related TEAE is defined as TEAE with causal relationship to DSP-5423P is definite, probable, or possible. n and % are number and percentage of subjects experienced at least one episode. Event is the number of episodes. Extrapyramidal TEAE are determined by preferred term prior to the database lock. Skin related TEAE are defined as the TEAE with the location of event of the application site.

(3) 患者 P1 試験及び PET 試験

患者 P1 試験では、有害事象はロナセンテープ 80 mg を貼付した 8 名中 7 名に 20 件、副作用は 6 名に 13 件（適用部位紅斑が 5 名、適用部位そう痒感が 3 名、血中プロラクチン増加が 2 名、アカシジアが 1 名、運動緩慢が 1 名、振戦が 1 名）認められ、すべて軽度であった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はなかった（詳細は2.7.6.5 項参照）。

PET 試験では、有害事象はロナセンテープ 10、20、40 mg/日では発現せず、60 mg/日の 4 名中 2 名に 3 件、80 mg/日の 4 名中 2 名に 2 件発現した。副作用は 80 mg/日の 4 名中 1 名に 1 件（ジスキネジー）発現した。死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象はなかった（詳細は 2.7.6.8 項参照）。

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　主な有害事象

(1) 20 試験

二重盲検治療期

二重盲検治療期での主な有害事象（40 mg 群又は 80 mg 群で発現割合が 2%以上の有害事象）の発現割合を表 2.7.4.2-5 に、その副作用の発現割合を 2.7.4.7 項付録表 2.7.4.7-6 に示す。すべての有害事象の発現割合を 2.7.6.9 項に示す。

プラセボ群、40 mg 群及び 80 mg 群のいずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象は、適用部位紅斑［プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順（以下、同順）に、1.6%、5.6%、9.3%］、適用部位そう痒感（0.5%、5.1%、7.2%）、アカシジア（1.1%、5.6%、9.8%）、振戦（2.6%、4.1%、8.8%）、不眠症（4.7%、5.1%、5.2%）、統合失調症（7.4%、5.1%、1.5%）であった。不眠症は 3 群の発現割合はほぼ変わらず、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、アカシジア、振戦はプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順に発現割合が高くなった。統合失調症はプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順に発現割合が低くなった。これらの事象の副作用の発現割合は適用部位紅斑ではプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順（以下、同順）に 1.1%、4.6%、8.8%、適用部位そう痒感では 0.5%、5.1%、7.2%、アカシジアでは 1.1%、5.6%、9.3%、振戦では 1.6%、3.1%、7.7%、不眠症では 1.6%、1.0%、1.5%、統合失調症では 1.1%、2.6%、1.0%であった。適用部位紅斑、適用部位そう痒感、アカシジア、振戦はプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順に副作用の発現割合が高くなった。

表 2.7.4.2-5　主な有害事象の発現割合（20 試験・二重盲検治療期）

Safety population

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
Subjects with any TEAE		114 (60.0)	123 (62.8)	130 (67.0)	253 (64.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Constipation	便秘	5 (2.6)	8 (4.1)	8 (4.1)	16 (4.1)
Toothache	歯痛	4 (2.1)	5 (2.6)	3 (1.5)	8 (2.1)
Diarrhoea	下痢	2 (1.1)	1 (0.5)	5 (2.6)	6 (1.5)
Salivary hypersecretion	流涎過多	1 (0.5)	0	4 (2.1)	4 (1.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態				
Application site erythema	適用部位紅斑	3 (1.6)	11 (5.6)	18 (9.3)	29 (7.4)
Application site pruritus	適用部位そう痒感	1 (0.5)	10 (5.1)	14 (7.2)	24 (6.2)
Application site dermatitis	適用部位皮膚炎	1 (0.5)	4 (2.0)	2 (1.0)	6 (1.5)
Gait disturbance	歩行障害	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (2.1)	5 (1.3)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症				
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	8 (4.2)	5 (2.6)	9 (4.6)	14 (3.6)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.5)	4 (2.0)	3 (1.5)	7 (1.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害				
Muscle rigidity	筋固縮	0	3 (1.5)	7 (3.6)	10 (2.6)
Nervous system disorders	神経系障害				
Akathisia	アカシジア	2 (1.1)	11 (5.6)	19 (9.8)	30 (7.7)
Tremor	振戦	5 (2.6)	8 (4.1)	17 (8.8)	25 (6.4)
Headache	頭痛	5 (2.6)	9 (4.6)	7 (3.6)	16 (4.1)
Bradykinesia	運動緩慢	0	1 (0.5)	6 (3.1)	7 (1.8)
Dyskinesia	ジスキネジア	3 (1.6)	1 (0.5)	5 (2.6)	6 (1.5)
Psychiatric disorders	精神障害				
Insomnia	不眠症	9 (4.7)	10 (5.1)	10 (5.2)	20 (5.1)
Schizophrenia	統合失調症	14 (7.4)	10 (5.1)	3 (1.5)	13 (3.3)
Agitation	激越	7 (3.7)	7 (3.6)	5 (2.6)	12 (3.1)
Psychotic disorder	精神病性障害	6 (3.2)	8 (4.1)	4 (2.1)	12 (3.1)
Anxiety	不安	2 (1.1)	2 (1.0)	5 (2.6)	7 (1.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Cough	咳嗽	2 (1.1)	0	4 (2.1)	4 (1.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害				
Pruritus	そう痒症	2 (1.1)	3 (1.5)	4 (2.1)	7 (1.8)

TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; A common TEAE refers to a PT experienced by equal or more than 2% of subjects in 40MG or 80MG group in the double-blind treatment phase. This table shows counts of subjects. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT), the subject is counted only once in the PT. The denominator for percentages is the number of subjects in the safety population. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1.

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）

20 試験のロナセンテープ貼付期での主な有害事象（DSP-5423P dosed population 合計で発現割合が 2%以上の有害事象）の発現割合を表 2.7.4.2-6 に、その副作用の発現割合を 2.7.4.7 項付録表 2.7.4.7-7 に示す。すべての有害事象の発現割合を 2.7.6.9 項に示す。

DSP-5423P dosed population 合計で、発現割合が 5%以上であった有害事象は、アカシジア（11.5%）、振戦（8.8%）、不眠症（8.6%）、統合失調症（8.4%）、鼻咽頭炎（8.3%）、適用部位紅斑（8.1%）、体重増加（7.1%）、適用部位そう痒感（6.7%）、頭痛（6.5%）、便秘（5.2%）

であった。これらの事象の副作用の発現割合は、アカシジア（10.9%）、振戦（8.1%）、不眠症（3.3%）、統合失調症（3.1%）、鼻咽頭炎（0.2%）、適用部位紅斑（7.5%）、体重増加（6.3%）、適用部位そう痒感（6.7%）、頭痛（2.9%）、便秘（2.9%）であった。

表 2.7.4.2-6　主な有害事象の発現割合（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-24 週）

DSP-5423P dosed population

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Subjects with any TEAE		94 (71.8)	160 (81.6)	163 (84.0)	323 (82.8)	417 (80.0)
Endocrine disorders	内分泌障害					
Hyperprolactinaemia	高プロラクチン血症	3 (2.3)	6 (3.1)	4 (2.1)	10 (2.6)	13 (2.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害					
Constipation	便秘	6 (4.6)	8 (4.1)	13 (6.7)	21 (5.4)	27 (5.2)
Salivary hypersecretion	流涎過多	3 (2.3)	5 (2.6)	10 (5.2)	15 (3.8)	18 (3.5)
Toothache	歯痛	3 (2.3)	6 (3.1)	5 (2.6)	11 (2.8)	14 (2.7)
Diarrhoea	下痢	1 (0.8)	2 (1.0)	9 (4.6)	11 (2.8)	12 (2.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態					
Application site erythema	適用部位紅斑	8 (6.1)	12 (6.1)	22 (11.3)	34 (8.7)	42 (8.1)
Application site pruritus	適用部位そう痒感	4 (3.1)	12 (6.1)	19 (9.8)	31 (7.9)	35 (6.7)
Application site dermatitis	適用部位皮膚炎	1 (0.8)	4 (2.0)	6 (3.1)	10 (2.6)	11 (2.1)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症					
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	8 (6.1)	13 (6.6)	22 (11.3)	35 (9.0)	43 (8.3)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	6 (4.6)	11 (5.6)	5 (2.6)	16 (4.1)	22 (4.2)
Investigations	臨床検査					
Weight increased	体重増加	15 (11.5)	10 (5.1)	12 (6.2)	22 (5.6)	37 (7.1)
Blood prolactin increased	血中プロラクチン増加	3 (2.3)	5 (2.6)	7 (3.6)	12 (3.1)	15 (2.9)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.3)	3 (1.5)	6 (3.1)	9 (2.3)	12 (2.3)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8)	8 (4.1)	2 (1.0)	10 (2.6)	11 (2.1)
Weight decreased	体重減少	2 (1.5)	7 (3.6)	2 (1.0)	9 (2.3)	11 (2.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害					
Muscle rigidity	筋固縮	4 (3.1)	4 (2.0)	11 (5.7)	15 (3.8)	19 (3.6)
Nervous system disorders	神経系障害					
Akathisia	アカシジア	11 (8.4)	22 (11.2)	27 (13.9)	49 (12.6)	60 (11.5)
Tremor	振戦	7 (5.3)	13 (6.6)	26 (13.4)	39 (10.0)	46 (8.8)
Headache	頭痛	5 (3.8)	12 (6.1)	17 (8.8)	29 (7.4)	34 (6.5)
Bradykinesia	運動緩慢	1 (0.8)	6 (3.1)	11 (5.7)	17 (4.4)	18 (3.5)
Dyskinesia	ジスキネジア	2 (1.5)	4 (2.0)	8 (4.1)	12 (3.1)	14 (2.7)
Dizziness	浮動性めまい	2 (1.5)	6 (3.1)	3 (1.5)	9 (2.3)	11 (2.1)
Somnolence	傾眠	2 (1.5)	5 (2.6)	4 (2.1)	9 (2.3)	11 (2.1)
Psychiatric disorders	精神障害					
Insomnia	不眠症	4 (3.1)	22 (11.2)	19 (9.8)	41 (10.5)	45 (8.6)
Schizophrenia	統合失調症	11 (8.4)	21 (10.7)	12 (6.2)	33 (8.5)	44 (8.4)
Psychotic disorder	精神病性障害	7 (5.3)	11 (5.6)	5 (2.6)	16 (4.1)	23 (4.4)
Agitation	激越	2 (1.5)	9 (4.6)	8 (4.1)	17 (4.4)	19 (3.6)
Anxiety	不安	0	7 (3.6)	6 (3.1)	13 (3.3)	13 (2.5)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害					
Cough	咳嗽	3 (2.3)	3 (1.5)	6 (3.1)	9 (2.3)	12 (2.3)
Vascular disorders	血管障害					
Hypertension	高血圧	5 (3.8)	3 (1.5)	5 (2.6)	8 (2.1)	13 (2.5)

Treatment emergent adverse events (TEAE) in the DSP-5423P treatment period are defined as events with start date on or after the initial application date of DSP-5423P and up to 17 days after the final application date of DSP-5423P over the DSP-5423P treatment period. A common TEAE refers to a PT experienced by equal or more than 2% of subjects in Overall-to-FLEX DOSE group in the DSP-5423P treated period.TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT), the subject is counted only once in the PT. The denominator of percentages is the number of subjects in the DSP-5423P dosed population. The data cut-off at Open-Week 24 was used.

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）

20 試験のロナセンテープ貼付期での主な有害事象（DSP-5423P dosed population 合計で発現割合が 2%以上の有害事象）の発現割合を表 2.7.4.2-7 に、その副作用の発現割合を 2.7.4.7 項付録表 2.7.4.7-18 に示す。すべての有害事象の発現割合を 2.7.6.9 項に示す。

DSP-5423P dosed population 合計で、発現割合が 5%以上であった有害事象は、アカシジア（11.5%）、振戦（9.6%）、鼻咽頭炎（9.6%）、統合失調症（9.2%）、不眠症（9.0%）、適用部位紅斑（8.3%）、体重増加（8.1%）、適用部位そう痒感（7.1%）、頭痛（6.9%）、便秘（5.2%）であった。これらの事象の副作用の発現割合は、アカシジア（10.9%）、振戦（8.6%）、鼻咽頭炎（0.2%）、統合失調症（3.6%）、不眠症（3.5%）、適用部位紅斑（7.7%）、体重増加（7.1%）、適用部位そう痒感（7.1%）、頭痛（3.1%）、便秘（3.1%）であった。

表 2.7.4.2-7　主な有害事象の発現割合（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-52 週）

DSP-5423P dosed population

System Organ Class Preferred Term		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Subjects with any TEAE		95 (72.5)	161 (82.1)	165 (85.1)	326 (83.6)	421 (80.8)
Endocrine disorders	内分泌障害					
Hyperprolactinaemia	高プロラクチン血症	3 (2.3)	6 (3.1)	4 (2.1)	10 (2.6)	13 (2.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害					
Constipation	便秘	6 (4.6)	8 (4.1)	13 (6.7)	21 (5.4)	27 (5.2)
Salivary hypersecretion	流涎過多	3 (2.3)	5 (2.6)	10 (5.2)	15 (3.8)	18 (3.5)
Toothache	歯痛	3 (2.3)	6 (3.1)	5 (2.6)	11 (2.8)	14 (2.7)
Diarrhoea	下痢	2 (1.5)	2 (1.0)	9 (4.6)	11 (2.8)	13 (2.5)
Vomiting	嘔吐	0	6 (3.1)	6 (3.1)	12 (3.1)	12 (2.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態					
Application site erythema	適用部位紅斑	8 (6.1)	12 (6.1)	23 (11.9)	35 (9.0)	43 (8.3)
Application site pruritus	適用部位そう痒感	4 (3.1)	14 (7.1)	19 (9.8)	33 (8.5)	37 (7.1)
Application site dermatitis	適用部位皮膚炎	2 (1.5)	4 (2.0)	6 (3.1)	10 (2.6)	12 (2.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症					
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	11 (8.4)	14 (7.1)	25 (12.9)	39 (10.0)	50 (9.6)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	7 (5.3)	11 (5.6)	5 (2.6)	16 (4.1)	23 (4.4)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症					

System Organ Class Preferred Term		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	3 (2.3)	4 (2.0)	4 (2.1)	8 (2.1)	11 (2.1)
Investigations	臨床検査					
Weight increased	体重増加	16 (12.2)	13 (6.6)	13 (6.7)	26 (6.7)	42 (8.1)
Blood prolactin increased	血中プロラクチン増加	4 (3.1)	5 (2.6)	8 (4.1)	13 (3.3)	17 (3.3)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.3)	5 (2.6)	6 (3.1)	11 (2.8)	14 (2.7)
Weight decreased	体重減少	2 (1.5)	8 (4.1)	2 (1.0)	10 (2.6)	12 (2.3)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8)	8 (4.1)	2 (1.0)	10 (2.6)	11 (2.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害					
Muscle rigidity	筋固縮	4 (3.1)	5 (2.6)	11 (5.7)	16 (4.1)	20 (3.8)
Nervous system disorders	神経系障害					
Akathisia	アカシジア	11 (8.4)	22 (11.2)	27 (13.9)	49 (12.6)	60 (11.5)
Tremor	振戦	9 (6.9)	14 (7.1)	27 (13.9)	41 (10.5)	50 (9.6)
Headache	頭痛	6 (4.6)	13 (6.6)	17 (8.8)	30 (7.7)	36 (6.9)
Bradykinesia	運動緩慢	1 (0.8)	6 (3.1)	11 (5.7)	17 (4.4)	18 (3.5)
Dyskinesia	ジスキネジア	3 (2.3)	5 (2.6)	8 (4.1)	13 (3.3)	16 (3.1)
Dizziness	浮動性めまい	2 (1.5)	6 (3.1)	4 (2.1)	10 (2.6)	12 (2.3)
Somnolence	傾眠	3 (2.3)	5 (2.6)	4 (2.1)	9 (2.3)	12 (2.3)
Psychiatric disorders	精神障害					
Schizophrenia	統合失調症	12 (9.2)	22 (11.2)	14 (7.2)	36 (9.2)	48 (9.2)

System Organ Class Preferred Term		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Insomnia	不眠症	5 (3.8)	22 (11.2)	20 (10.3)	42 (10.8)	47 (9.0)
Psychotic disorder	精神病性障害	7 (5.3)	11 (5.6)	5 (2.6)	16 (4.1)	23 (4.4)
Agitation	激越	2 (1.5)	9 (4.6)	8 (4.1)	17 (4.4)	19 (3.6)
Anxiety	不安	0	7 (3.6)	6 (3.1)	13 (3.3)	13 (2.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害					
Cough	咳嗽	3 (2.3)	3 (1.5)	6 (3.1)	9 (2.3)	12 (2.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚及び皮下組織障害					
Eczema	湿疹	1 (0.8)	8 (4.1)	2 (1.0)	10 (2.6)	11 (2.1)
Vascular disorders	血管障害					
Hypertension	高血圧	6 (4.6)	3 (1.5)	5 (2.6)	8 (2.1)	14 (2.7)

Treatment emergent adverse events (TEAE) in the DSP-5423P treatment period are defined as events with start date on or after the initial application date of DSP-5423P and up to 17 days after the final application date of DSP-5423P over the DSP-5423P treatment period. A common TEAE refers to a PT experienced by equal or more than 2% of subjects in Overall-to-FLEX DOSE group in the DSP-5423P treated period.TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT), the subject is counted only once in the PT. The denominator of percentages is the number of subjects in the DSP-5423P dosed population. The final data at Open-Week 52 was used.

(2) 40 試験

40 試験の主な有害事象（全体で発現割合が 2%以上の有害事象）の発現割合及びその副作用の発現割合を表 2.7.4.2-8 に示す。すべての有害事象の発現割合を 2.7.6.10 項に示す。

全体で発現割合が 5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎（31.0%）、適用部位紅斑（22.5%）、適用部位そう痒感（11.5%）、アカシジア（10.0%）、不眠症（9.0%）、統合失調症（9.0%）、血中プロラクチン増加（7.0%）、高プロラクチン血症（7.0%）、振戦（7.0%）、背部痛（6.5%）、齲歯（6.5%）、適用部位皮膚炎（5.0%）、体重増加（5.0%）、下痢（5.0%）、嘔吐（5.0%）であった。これらの事象の副作用の発現割合は、鼻咽頭炎（0.5%）、適用部位紅斑（22.0%）、適用部位そう痒感（10.0%）、アカシジア（9.0%）、不眠症（7.0%）、統合失調症（3.0%）、血中プロラクチン増加（7.0%）、高プロラクチン血症（7.0%）、振戦（6.0%）、背部痛（0.5%）、齲歯（0%）、適用部位皮膚炎（4.5%）、体重増加（3.5%）、下痢（1.0%）、嘔吐（1.0%）であった。

表 2.7.4.2-8　主な有害事象の発現割合（40 試験）

Safety population

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE			Treatment-related TEAE		
		Cohort 1 (N = 97) n (%)	Cohort 2 (N = 103) n (%)	Overall (N = 200) n (%)	Cohort 1 (N = 97) n (%)	Cohort 2 (N = 103) n (%)	Overall (N = 200) n (%)
Subjects with any TEAE		82 (84.5)	92 (89.3)	174 (87.0)	60 (61.9)	77 (74.8)	137 (68.5)
Endocrine disorders	内分泌障害	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)
Hyperprolactinaemia	高プロラクチン血症	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	23 (23.7)	34 (33.0)	57 (28.5)	7 (7.2)	10 (9.7)	17 (8.5)
Dental caries	齲歯	5 (5.2)	8 (7.8)	13 (6.5)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	5 (5.2)	5 (4.9)	10 (5.0)	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Vomiting	嘔吐	7 (7.2)	3 (2.9)	10 (5.0)	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Constipation	便秘	2 (2.1)	5 (4.9)	7 (3.5)	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Nausea	悪心	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)
Salivary hypersecretion	流涎過多	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)
Stomatitis	口内炎	0	4 (3.9)	4 (2.0)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	42 (43.3)	49 (47.6)	91 (45.5)	38 (39.2)	45 (43.7)	83 (41.5)
Application site erythema	適用部位紅斑	18 (18.6)	27 (26.2)	45 (22.5)	17 (17.5)	27 (26.2)	44 (22.0)
Application site pruritus	適用部位そう痒感	9 (9.3)	14 (13.6)	23 (11.5)	8 (8.2)	12 (11.7)	20 (10.0)
Application site dermatitis	適用部位皮膚炎	8 (8.2)	2 (1.9)	10 (5.0)	7 (7.2)	2 (1.9)	9 (4.5)
Application site discolouration	適用部位変色	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)
Malaise	倦怠感	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	3 (2.9)	3 (1.5)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	32 (33.0)	41 (39.8)	73 (36.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	29 (29.9)	33 (32.0)	62 (31.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (2.1)	2 (1.9)	4 (2.0)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	12 (12.4)	13 (12.6)	25 (12.5)	0	0	0
Contusion	挫傷	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	0	0	0
Excoriation	擦過傷	3 (3.1)	2 (1.9)	5 (2.5)	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	0	0
Investigations	臨床検査	10 (10.3)	28 (27.2)	38 (19.0)	7 (7.2)	24 (23.3)	31 (15.5)
Blood prolactin increased	血中プロラクチン増加	2 (2.1)	12 (11.7)	14 (7.0)	2 (2.1)	12 (11.7)	14 (7.0)
Weight increased	体重増加	3 (3.1)	7 (6.8)	10 (5.0)	3 (3.1)	4 (3.9)	7 (3.5)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	15 (15.5)	15 (14.6)	30 (15.0)	4 (4.1)	3 (2.9)	7 (3.5)
Back pain	背部痛	8 (8.2)	5 (4.9)	13 (6.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Arthralgia	関節痛	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	0	0
Muscle rigidity	筋固縮	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Nervous system disorders	神経系障害	26 (26.8)	35 (34.0)	61 (30.5)	17 (17.5)	28 (27.2)	45 (22.5)
Akathisia	アカシジア	6 (6.2)	14 (13.6)	20 (10.0)	6 (6.2)	12 (11.7)	18 (9.0)
Tremor	振戦	4 (4.1)	10 (9.7)	14 (7.0)	4 (4.1)	8 (7.8)	12 (6.0)
Headache	頭痛	6 (6.2)	1 (1.0)	7 (3.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Dizziness	浮動性めまい	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Dyskinesia	ジスキネジア	2 (2.1)	4 (3.9)	6 (3.0)	2 (2.1)	4 (3.9)	6 (3.0)
Dystonia	ジストニア	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)
Bradykinesia	運動緩慢	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)
Somnolence	傾眠	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Psychiatric disorders	精神障害	25 (25.8)	28 (27.2)	53 (26.5)	12 (12.4)	18 (17.5)	30 (15.0)
Insomnia	不眠症	7 (7.2)	11 (10.7)	18 (9.0)	5 (5.2)	9 (8.7)	14 (7.0)
Schizophrenia	統合失調症	9 (9.3)	9 (8.7)	18 (9.0)	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)
Restlessness	落ち着きのなさ	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	7 (7.2)	15 (14.6)	22 (11.0)	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)
Eczema	湿疹	3 (3.1)	2 (1.9)	5 (2.5)	2 (2.1)	0	2 (1.0)

Treatment-emergent adverse events (TEAE) are coded by MedDRA version 19.1. Treatment-related TEAE is defined as TEAE with causal relationship to the study treatment is definite, probable, or possible. Common TEAE refers to PT experienced by equal or more than 2% of subjects in the safety population. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT) or a system organ class (SOC), the subject is counted only once in the PT or the SOC.

2.7.4.2.1.1.2　重症度別

(1) 20 試験

二重盲検治療期

二重盲検治療期の重症度別主な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-9 に示す。有害事象の多くは軽度又は中等度であった。主な有害事象のうち重度の事象としては、アカシジアが 80 mg 群に 0.5%（1 名）、統合失調症がプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群（以下、同順）に 2.6%（5 名）、2.0%（4 名）、1.5%（3 名）、精神病性障害が 0.5%（1 名）、1.0%（2 名）、0% 発現した。このうち中止に至ったのは、統合失調症（4 名、4 名、2 名）、精神病性障害（1 名、2 名、0 名）であった。

表 2.7.4.2-9　重症度別主な有害事象の発現割合（20 試験・二重盲検治療期）

Safety population

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	器官別大分類 基本語	PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
Subjects with any TEAE		114 (60.0)	123 (62.8)	130 (67.0)	253 (64.9)
Mild		72 (37.9)	80 (40.8)	89 (45.9)	169 (43.3)
Moderate		34 (17.9)	36 (18.4)	33 (17.0)	69 (17.7)
Severe		8 (4.2)	7 (3.6)	8 (4.1)	15 (3.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	26 (13.7)	23 (11.7)	27 (13.9)	50 (12.8)
Constipation	便秘	5 (2.6)	8 (4.1)	8 (4.1)	16 (4.1)
Mild		5 (2.6)	8 (4.1)	8 (4.1)	16 (4.1)
Moderate		0	0	0	0
Severe		0	0	0	0
Toothache	歯痛	4 (2.1)	5 (2.6)	3 (1.5)	8 (2.1)
Mild		4 (2.1)	5 (2.6)	3 (1.5)	8 (2.1)
Moderate		0	0	0	0
Severe		0	0	0	0
Salivary hypersecretion	流涎過多	1 (0.5)	0	4 (2.1)	4 (1.0)
Mild		1 (0.5)	0	4 (2.1)	4 (1.0)
Moderate		0	0	0	0
Severe		0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	2 (1.1)	1 (0.5)	5 (2.6)	6 (1.5)
Mild		2 (1.1)	1 (0.5)	5 (2.6)	6 (1.5)
Moderate		0	0	0	0
Severe		0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	器官別大分類 基本語	PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	14 (7.4)	32 (16.3)	44 (22.7)	76 (19.5)
Application site erythema	適用部位紅斑	3 (1.6)	11 (5.6)	18 (9.3)	29 (7.4)
Mild		3 (1.6)	9 (4.6)	17 (8.8)	26 (6.7)
Moderate		0	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)
Severe		0	0	0	0
Application site pruritus	適用部位そう痒感	1 (0.5)	10 (5.1)	14 (7.2)	24 (6.2)
Mild		1 (0.5)	10 (5.1)	14 (7.2)	24 (6.2)
Moderate		0	0	0	0
Severe		0	0	0	0
Application site dermatitis	適用部位皮膚炎	1 (0.5)	4 (2.0)	2 (1.0)	6 (1.5)
Mild		1 (0.5)	4 (2.0)	2 (1.0)	6 (1.5)
Moderate		0	0	0	0
Severe		0	0	0	0
Gait disturbance	歩行障害	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (2.1)	5 (1.3)
Mild		1 (0.5)	0	2 (1.0)	2 (0.5)
Moderate		0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)
Severe		0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	21 (11.1)	20 (10.2)	22 (11.3)	42 (10.8)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	8 (4.2)	5 (2.6)	9 (4.6)	14 (3.6)
Mild		8 (4.2)	4 (2.0)	9 (4.6)	13 (3.3)
Moderate		0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Severe		0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.5)	4 (2.0)	3 (1.5)	7 (1.8)
Mild		1 (0.5)	4 (2.0)	2 (1.0)	6 (1.5)
Moderate		0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Severe		0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (1.6)	8 (4.1)	11 (5.7)	19 (4.9)
Muscle rigidity	筋固縮	0	3 (1.5)	7 (3.6)	10 (2.6)
Mild		0	1 (0.5)	4 (2.1)	5 (1.3)
Moderate		0	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (1.3)
Severe		0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	器官別大分類 基本語	PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
Nervous system disorders	神経系障害	25 (13.2)	30 (15.3)	49 (25.3)	79 (20.3)
Akathisia	アカシジア	2 (1.1)	11 (5.6)	19 (9.8)	30 (7.7)
Mild		2 (1.1)	9 (4.6)	13 (6.7)	22 (5.6)
Moderate		0	2 (1.0)	5 (2.6)	7 (1.8)
Severe		0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Tremor	振戦	5 (2.6)	8 (4.1)	17 (8.8)	25 (6.4)
Mild		4 (2.1)	8 (4.1)	16 (8.2)	24 (6.2)
Moderate		1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Severe		0	0	0	0
Headache	頭痛	5 (2.6)	9 (4.6)	7 (3.6)	16 (4.1)
Mild		4 (2.1)	9 (4.6)	7 (3.6)	16 (4.1)
Moderate		1 (0.5)	0	0	0
Severe		0	0	0	0
Bradykinesia	運動緩慢	0	1 (0.5)	6 (3.1)	7 (1.8)
Mild		0	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.0)
Moderate		0	0	3 (1.5)	3 (0.8)
Severe		0	0	0	0
Dyskinesia	ジスキネジア	3 (1.6)	1 (0.5)	5 (2.6)	6 (1.5)
Mild		3 (1.6)	1 (0.5)	5 (2.6)	6 (1.5)
Moderate		0	0	0	0
Severe		0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	44 (23.2)	46 (23.5)	28 (14.4)	74 (19.0)
Insomnia	不眠症	9 (4.7)	10 (5.1)	10 (5.2)	20 (5.1)
Mild		7 (3.7)	8 (4.1)	6 (3.1)	14 (3.6)
Moderate		2 (1.1)	2 (1.0)	4 (2.1)	6 (1.5)
Severe		0	0	0	0
Schizophrenia	統合失調症	14 (7.4)	10 (5.1)	3 (1.5)	13 (3.3)
Mild		1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Moderate		8 (4.2)	5 (2.6)	0	5 (1.3)
Severe		5 (2.6)	4 (2.0)	3 (1.5)	7 (1.8)
Agitation	激越	7 (3.7)	7 (3.6)	5 (2.6)	12 (3.1)
Mild		2 (1.1)	5 (2.6)	5 (2.6)	10 (2.6)
Moderate		5 (2.6)	2 (1.0)	0	2 (0.5)
Severe		0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	器官別大分類 基本語	PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
Psychotic disorder	精神病性障害	6 (3.2)	8 (4.1)	4 (2.1)	12 (3.1)
Mild		0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Moderate		5 (2.6)	6 (3.1)	3 (1.5)	9 (2.3)
Severe		1 (0.5)	2 (1.0)	0	2 (0.5)
Anxiety	不安	2 (1.1)	2 (1.0)	5 (2.6)	7 (1.8)
Mild		1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Moderate		1 (0.5)	2 (1.0)	4 (2.1)	6 (1.5)
Severe		0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.1)	2 (1.0)	8 (4.1)	10 (2.6)
Cough	咳嗽	2 (1.1)	0	4 (2.1)	4 (1.0)
Mild		2 (1.1)	0	4 (2.1)	4 (1.0)
Moderate		0	0	0	0
Severe		0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	9 (4.7)	16 (8.2)	15 (7.7)	31 (7.9)
Pruritus	そう痒症	2 (1.1)	3 (1.5)	4 (2.1)	7 (1.8)
Mild		1 (0.5)	3 (1.5)	4 (2.1)	7 (1.8)
Moderate		1 (0.5)	0	0	0
Severe		0	0	0	0

Treatment emergent adverse events (TEAE) in the double-blind treatment phase are defined as events with start date on or after the initial application date of double-blind treatment phase, and up to 17 days after the date of final application of the double-blind treatment phase and before the first application of DSP-5423P in the open-label treatment phase. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT), the subject is counted only once in the PT for the maximum severity. The denominator of percentages is the number of subjects in the safety population.
A common TEAE refers to a PT experienced by equal or more than 2% of subjects in 40MG or 80MG group in the double-blind treatment phase.

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）

ロナセンテープ貼付期の重症度別有害事象の発現割合を 2.7.4.7 項付録表 2.7.4.7-8 に示す。有害事象の多くは軽度又は中等度であった。主な有害事象のうち重度の事象の発現割合は、DSP-5423P dosed population 合計で統合失調症が 2.7%（14 名）、精神病性障害が 0.8%（4 名）、アカシジアが 0.4%（2 名）であった。そのうち中止に至ったのは、統合失調症 12 名、精神病性障害 3 名、アカシジア 1 名であった。主な有害事象以外で重度の有害事象が 2 名以上に発現したのは精神症状（2 名）であった。

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）

ロナセンテープ貼付期の重症度別有害事象の発現割合を 2.7.4.7 項付録表 2.7.4.7-19 に示す。有害事象の多くは軽度又は中等度であった。主な有害事象のうち重度の事象の発現割合は、DSP-5423P dosed population 合計で統合失調症が 2.7%（14 名）、精神病性障害が 0.8%（4 名）、アカシジアが 0.4%（2 名）であった。そのうち中止に至ったのは、統合失調症 11 名、精神病性障害 3 名、アカシジア 1 名であった。主な有害事象以外で重度の有害事象が 2 名以上に発現したのは精神症状（3 名）であった。

(2) 40 試験

40 試験の重症度別主な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-10 に示す。有害事象の多くは軽度又は中等度であり、重度の有害事象は全体で 3.5%（7/200 名）であった。主な有害事象のうち重度の事象は、アカシジア（1 名）、不眠症（1 名）と統合失調症（2 名）であった。このうち、アカシジアの 1 名及び統合失調症の 2 名でロナセンテープの貼付が中止された（2.7.6.10 項参照）。

表 2.7.4.2-10　重症度別の主な有害事象の発現割合（40 試験）

Safety population

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Subjects with any TEAE		82 (84.5)	92 (89.3)	174 (87.0)	60 (61.9)	77 (74.8)	137 (68.5)
Mild		54 (55.7)	57 (55.3)	111 (55.5)	45 (46.4)	57 (55.3)	102 (51.0)
Moderate		24 (24.7)	32 (31.1)	56 (28.0)	13 (13.4)	19 (18.4)	32 (16.0)
Severe		4 (4.1)	3 (2.9)	7 (3.5)	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)
Endocrine disorders	内分泌障害	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)
Hyperprolactinaemia	高プロラクチン血症	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)
Mild		7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	23 (23.7)	34 (33.0)	57 (28.5)	7 (7.2)	10 (9.7)	17 (8.5)
Dental caries	齲歯	5 (5.2)	8 (7.8)	13 (6.5)	0	0	0
Mild		3 (3.1)	7 (6.8)	10 (5.0)	0	0	0
Moderate		2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	5 (5.2)	5 (4.9)	10 (5.0)	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Mild		5 (5.2)	4 (3.9)	9 (4.5)	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Moderate		0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	7 (7.2)	3 (2.9)	10 (5.0)	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Mild		5 (5.2)	2 (1.9)	7 (3.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Moderate		2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Severe		0	0	0	0	0	0
Constipation	便秘	2 (2.1)	5 (4.9)	7 (3.5)	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Mild		2 (2.1)	5 (4.9)	7 (3.5)	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)
Mild		2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Moderate		1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Severe		0	0	0	0	0	0
Salivary hypersecretion	流涎過多	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)
Mild		3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	0	4 (3.9)	4 (2.0)	0	0	0
Mild		0	4 (3.9)	4 (2.0)	0	0	0
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	42 (43.3)	49 (47.6)	91 (45.5)	38 (39.2)	45 (43.7)	83 (41.5)
Application site erythema	適用部位紅斑	18 (18.6)	27 (26.2)	45 (22.5)	17 (17.5)	27 (26.2)	44 (22.0)
Mild		16 (16.5)	27 (26.2)	43 (21.5)	15 (15.5)	27 (26.2)	42 (21.0)
Moderate		2 (2.1)	0	2 (1.0)	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Severe		0	0	0	0	0	0
Application site pruritus	適用部位そう痒感	9 (9.3)	14 (13.6)	23 (11.5)	8 (8.2)	12 (11.7)	20 (10.0)
Mild		9 (9.3)	11 (10.7)	20 (10.0)	8 (8.2)	9 (8.7)	17 (8.5)
Moderate		0	3 (2.9)	3 (1.5)	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Severe		0	0	0	0	0	0
Application site dermatitis	適用部位皮膚炎	8 (8.2)	2 (1.9)	10 (5.0)	7 (7.2)	2 (1.9)	9 (4.5)
Mild		7 (7.2)	2 (1.9)	9 (4.5)	6 (6.2)	2 (1.9)	8 (4.0)
Moderate		1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Severe		0	0	0	0	0	0
Application site discolouration	適用部位変色	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)
Mild		4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	3 (2.9)	3 (1.5)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Mild		1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	32 (33.0)	41 (39.8)	73 (36.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	29 (29.9)	33 (32.0)	62 (31.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Mild		28 (28.9)	33 (32.0)	61 (30.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Moderate		1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (2.1)	2 (1.9)	4 (2.0)	0	0	0
Mild		2 (2.1)	2 (1.9)	4 (2.0)	0	0	0
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	12 (12.4)	13 (12.6)	25 (12.5)	0	0	0
Contusion	挫傷	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	0	0	0
Mild		3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	0	0	0
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Excoriation	擦過傷	3 (3.1)	2 (1.9)	5 (2.5)	0	0	0
Mild		3 (3.1)	2 (1.9)	5 (2.5)	0	0	0
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	0	0
Mild		1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)	0	0	0
Moderate		0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	10 (10.3)	28 (27.2)	38 (19.0)	7 (7.2)	24 (23.3)	31 (15.5)
Blood prolactin increased	血中プロラクチン増加	2 (2.1)	12 (11.7)	14 (7.0)	2 (2.1)	12 (11.7)	14 (7.0)
Mild		2 (2.1)	12 (11.7)	14 (7.0)	2 (2.1)	12 (11.7)	14 (7.0)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Weight increased	体重増加	3 (3.1)	7 (6.8)	10 (5.0)	3 (3.1)	4 (3.9)	7 (3.5)
Mild		3 (3.1)	7 (6.8)	10 (5.0)	3 (3.1)	4 (3.9)	7 (3.5)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Mild		1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	15 (15.5)	15 (14.6)	30 (15.0)	4 (4.1)	3 (2.9)	7 (3.5)
Back pain	背部痛	8 (8.2)	5 (4.9)	13 (6.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Mild		6 (6.2)	5 (4.9)	11 (5.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Moderate		2 (2.1)	0	2 (1.0)	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Arthralgia	関節痛	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	0	0
Mild		0	3 (2.9)	3 (1.5)	0	0	0
Moderate		1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Muscle rigidity	筋固縮	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Mild		1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	26 (26.8)	35 (34.0)	61 (30.5)	17 (17.5)	28 (27.2)	45 (22.5)
Akathisia	アカシジア	6 (6.2)	14 (13.6)	20 (10.0)	6 (6.2)	12 (11.7)	18 (9.0)
Mild		5 (5.2)	11 (10.7)	16 (8.0)	5 (5.2)	10 (9.7)	15 (7.5)
Moderate		0	3 (2.9)	3 (1.5)	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Severe		1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Tremor	振戦	4 (4.1)	10 (9.7)	14 (7.0)	4 (4.1)	8 (7.8)	12 (6.0)
Mild		3 (3.1)	9 (8.7)	12 (6.0)	3 (3.1)	8 (7.8)	11 (5.5)
Moderate		1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Severe		0	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	6 (6.2)	1 (1.0)	7 (3.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Mild		6 (6.2)	1 (1.0)	7 (3.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Mild		3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Dyskinesia	ジスキネジア	2 (2.1)	4 (3.9)	6 (3.0)	2 (2.1)	4 (3.9)	6 (3.0)
Mild		2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)
Moderate		0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Severe		0	0	0	0	0	0
Dystonia	ジストニア	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)
Mild		3 (3.1)	1 (1.0)	4 (2.0)	3 (3.1)	1 (1.0)	4 (2.0)
Moderate		1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Severe		0	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Bradykinesia	運動緩慢	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)
Mild		2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Somnolence	傾眠	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Mild		1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	25 (25.8)	28 (27.2)	53 (26.5)	12 (12.4)	18 (17.5)	30 (15.0)
Insomnia	不眠症	7 (7.2)	11 (10.7)	18 (9.0)	5 (5.2)	9 (8.7)	14 (7.0)
Mild		5 (5.2)	9 (8.7)	14 (7.0)	3 (3.1)	7 (6.8)	10 (5.0)
Moderate		2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)
Severe		0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Schizophrenia	統合失調症	9 (9.3)	9 (8.7)	18 (9.0)	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)
Mild		2 (2.1)	2 (1.9)	4 (2.0)	0	0	0
Moderate		6 (6.2)	6 (5.8)	12 (6.0)	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)
Severe		1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Restlessness	落ち着きのなさ	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Mild		2 (2.1)	2 (1.9)	4 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Moderate		2 (2.1)	0	2 (1.0)	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	7 (7.2)	15 (14.6)	22 (11.0)	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)
Eczema	湿疹	3 (3.1)	2 (1.9)	5 (2.5)	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Mild		3 (3.1)	1 (1.0)	4 (2.0)	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Moderate		0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0

Treatment-emergent adverse events (TEAE) are coded by MedDRA version 19.1. Treatment-related TEAE is defined as TEAE with causal relationship to the study treatment is definite, probable, or possible. Common TEAE refers to PT experienced by equal or more than 2% of subjects in the safety population. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT), the subject is counted only once in the PT for the maximum severity.

2.7.4.2.1.1.3　初回発現時期別

(1) 20 試験

二重盲検治療期

二重盲検治療期の初回発現時期別主な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-11 に示す。

主な有害事象のうち適用部位紅斑は、Day 1～7、Day 8～14、Day 15～28 及び Day 29 以降の初回発現割合が、40 mg 群で 3.6%、1.7%、0.6%及び 0%、80 mg 群で 4.1%、2.2%、2.3%及び 1.2%であった。適用部位そう痒感は、Day 1～7、Day 8～14、Day 15～28 及び Day 29 以降の初回発現割合が、80 mg 群で 3.6%、1.6%、0.6%及び 1.8%であった。適用部位紅斑及び適用部位そう痒感は貼付開始後早期に初回発現する傾向がみられた。その他の主な有

害事象では、初回発現時期に一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.4.2-11　初回発現時期別主な有害事象の発現割合（20 試験・二重盲検治療期）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 or more n/m (%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Constipation	便秘				
PLCB (N = 190)		1/190 (0.5)	2/173 (1.2)	0/155	2/144 (1.4)
40MG (N = 196)		5/196 (2.6)	2/179 (1.1)	0/168	1/155 (0.6)
80MG (N = 194)		3/194 (1.5)	2/183 (1.1)	1/175 (0.6)	2/169 (1.2)
Active (N = 390)		8/390 (2.1)	4/362 (1.1)	1/343 (0.3)	3/324 (0.9)
Toothache	歯痛				
PLCB (N = 190)		1/190 (0.5)	3/173 (1.7)	0/155	0/144
40MG (N = 196)		0/196	2/179 (1.1)	3/168 (1.8)	0/155
80MG (N = 194)		1/194 (0.5)	2/183 (1.1)	0/175	0/169
Active (N = 390)		1/390 (0.3)	4/362 (1.1)	3/343 (0.9)	0/324
Diarrhoea	下痢				
PLCB (N = 190)		0/190	1/173 (0.6)	0/155	1/144 (0.7)
40MG (N = 196)		0/196	0/179	0/168	1/155 (0.6)
80MG (N = 194)		2/194 (1.0)	0/183	0/175	3/169 (1.8)
Active (N = 390)		2/390 (0.5)	0/362	0/343	4/324 (1.2)
Salivary hypersecretion	流涎過多				
PLCB (N = 190)		0/190	1/173 (0.6)	0/155	0/144
40MG (N = 196)		0/196	0/179	0/168	0/155
80MG (N = 194)		1/194 (0.5)	1/183 (0.5)	2/175 (1.1)	0/169
Active (N = 390)		1/390 (0.3)	1/362 (0.3)	2/343 (0.6)	0/324

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 or more n/m (%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態				
Application site erythema	適用部位紅斑				
PLCB (N = 190)		1/190 (0.5)	1/173 (0.6)	1/155 (0.6)	0/144
40MG (N = 196)		7/196 (3.6)	3/179 (1.7)	1/168 (0.6)	0/155
80MG (N = 194)		8/194 (4.1)	4/183 (2.2)	4/175 (2.3)	2/169 (1.2)
Active (N = 390)		15/390 (3.8)	7/362 (1.9)	5/343 (1.5)	2/324 (0.6)
Application site pruritus	適用部位そう痒感				
PLCB (N = 190)		0/190	1/173 (0.6)	0/155	0/144
40MG (N = 196)		2/196 (1.0)	3/179 (1.7)	4/168 (2.4)	1/155 (0.6)
80MG (N = 194)		7/194 (3.6)	3/183 (1.6)	1/175 (0.6)	3/169 (1.8)
Active (N = 390)		9/390 (2.3)	6/362 (1.7)	5/343 (1.5)	4/324 (1.2)
Application site dermatitis	適用部位皮膚炎				
PLCB (N = 190)		1/190 (0.5)	0/173	0/155	0/144
40MG (N = 196)		2/196 (1.0)	1/179 (0.6)	0/168	1/155 (0.6)
80MG (N = 194)		1/194 (0.5)	1/183 (0.5)	0/175	0/169
Active (N = 390)		3/390 (0.8)	2/362 (0.6)	0/343	1/324 (0.3)
Gait disturbance	歩行障害				
PLCB (N = 190)		0/190	1/173 (0.6)	0/155	0/144
40MG (N = 196)		0/196	0/179	0/168	1/155 (0.6)
80MG (N = 194)		2/194 (1.0)	1/183 (0.5)	0/175	1/169 (0.6)
Active (N = 390)		2/390 (0.5)	1/362 (0.3)	0/343	2/324 (0.6)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 or more n/m (%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症				
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎				
PLCB (N = 190)		1/190 (0.5)	1/173 (0.6)	2/155 (1.3)	4/144 (2.8)
40MG (N = 196)		3/196 (1.5)	0/179	2/168 (1.2)	0/155
80MG (N = 194)		3/194 (1.5)	0/183	3/175 (1.7)	3/169 (1.8)
Active (N = 390)		6/390 (1.5)	0/362	5/343 (1.5)	3/324 (0.9)
Upper respiratory tract infection	上気道感染				
PLCB (N = 190)		0/190	0/173	1/155 (0.6)	0/144
40MG (N = 196)		2/196 (1.0)	1/179 (0.6)	1/168 (0.6)	0/155
80MG (N = 194)		1/194 (0.5)	1/183 (0.5)	1/175 (0.6)	0/169
Active (N = 390)		3/390 (0.8)	2/362 (0.6)	2/343 (0.6)	0/324
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害				
Muscle rigidity	筋固縮				
PLCB (N = 190)		0/190	0/173	0/155	0/144
40MG (N = 196)		0/196	1/179 (0.6)	1/168 (0.6)	1/155 (0.6)
80MG (N = 194)		2/194 (1.0)	1/183 (0.5)	3/175 (1.7)	1/169 (0.6)
Active (N = 390)		2/390 (0.5)	2/362 (0.6)	4/343 (1.2)	2/324 (0.6)
Nervous system disorders	神経系障害				
Akathisia	アカシジア				
PLCB (N = 190)		0/190	1/173 (0.6)	1/155 (0.6)	0/144
40MG (N = 196)		2/196 (1.0)	1/179 (0.6)	2/168 (1.2)	6/155 (3.9)
80MG (N = 194)		5/194 (2.6)	8/183 (4.4)	4/175 (2.3)	2/169 (1.2)
Active (N = 390)		7/390 (1.8)	9/362 (2.5)	6/343 (1.7)	8/324 (2.5)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 or more n/m (%)
Tremor	振戦				
PLCB (N = 190)		1/190 (0.5)	2/173 (1.2)	1/155 (0.6)	1/144 (0.7)
40MG (N = 196)		2/196 (1.0)	1/179 (0.6)	3/168 (1.8)	2/155 (1.3)
80MG (N = 194)		4/194 (2.1)	4/183 (2.2)	6/175 (3.4)	3/169 (1.8)
Active (N = 390)		6/390 (1.5)	5/362 (1.4)	9/343 (2.6)	5/324 (1.5)
Headache	頭痛				
PLCB (N = 190)		1/190 (0.5)	1/173 (0.6)	2/155 (1.3)	1/144 (0.7)
40MG (N = 196)		3/196 (1.5)	4/179 (2.2)	2/168 (1.2)	0/155
80MG (N = 194)		0/194	1/183 (0.5)	2/175 (1.1)	4/169 (2.4)
Active (N = 390)		3/390 (0.8)	5/362 (1.4)	4/343 (1.2)	4/324 (1.2)
Bradykinesia	運動緩慢				
PLCB (N = 190)		0/190	0/173	0/155	0/144
40MG (N = 196)		0/196	0/179	0/168	1/155 (0.6)
80MG (N = 194)		1/194 (0.5)	2/183 (1.1)	1/175 (0.6)	2/169 (1.2)
Active (N = 390)		1/390 (0.3)	2/362 (0.6)	1/343 (0.3)	3/324 (0.9)
Dyskinesia	ジスキネジア				
PLCB (N = 190)		0/190	0/173	2/155 (1.3)	1/144 (0.7)
40MG (N = 196)		1/196 (0.5)	0/179	0/168	0/155
80MG (N = 194)		1/194 (0.5)	2/183 (1.1)	1/175 (0.6)	1/169 (0.6)
Active (N = 390)		2/390 (0.5)	2/362 (0.6)	1/343 (0.3)	1/324 (0.3)
Psychiatric disorders	精神障害				
Insomnia	不眠症				
PLCB (N = 190)		4/190 (2.1)	2/173 (1.2)	2/155 (1.3)	1/144 (0.7)
40MG (N = 196)		2/196 (1.0)	2/179 (1.1)	4/168 (2.4)	2/155 (1.3)
80MG (N = 194)		3/194 (1.5)	4/183 (2.2)	2/175 (1.1)	1/169 (0.6)
Active (N = 390)		5/390 (1.3)	6/362 (1.7)	6/343 (1.7)	3/324 (0.9)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 or more n/m (%)
Schizophrenia	統合失調症				
PLCB (N = 190)		3/190 (1.6)	4/173 (2.3)	4/155 (2.6)	3/144 (2.1)
40MG (N = 196)		3/196 (1.5)	2/179 (1.1)	3/168 (1.8)	2/155 (1.3)
80MG (N = 194)		1/194 (0.5)	1/183 (0.5)	0/175	1/169 (0.6)
Active (N = 390)		4/390 (1.0)	3/362 (0.8)	3/343 (0.9)	3/324 (0.9)
Agitation	激越				
PLCB (N = 190)		1/190 (0.5)	2/173 (1.2)	3/155 (1.9)	1/144 (0.7)
40MG (N = 196)		2/196 (1.0)	0/179	4/168 (2.4)	1/155 (0.6)
80MG (N = 194)		1/194 (0.5)	1/183 (0.5)	1/175 (0.6)	2/169 (1.2)
Active (N = 390)		3/390 (0.8)	1/362 (0.3)	5/343 (1.5)	3/324 (0.9)
Psychotic disorder	精神病性障害				
PLCB (N = 190)		2/190 (1.1)	1/173 (0.6)	2/155 (1.3)	1/144 (0.7)
40MG (N = 196)		3/196 (1.5)	3/179 (1.7)	1/168 (0.6)	1/155 (0.6)
80MG (N = 194)		0/194	2/183 (1.1)	2/175 (1.1)	0/169
Active (N = 390)		3/390 (0.8)	5/362 (1.4)	3/343 (0.9)	1/324 (0.3)
Anxiety	不安				
PLCB (N = 190)		1/190 (0.5)	1/173 (0.6)	0/155	0/144
40MG (N = 196)		0/196	2/179 (1.1)	0/168	0/155
80MG (N = 194)		2/194 (1.0)	0/183	0/175	3/169 (1.8)
Active (N = 390)		2/390 (0.5)	2/362 (0.6)	0/343	3/324 (0.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Cough	咳嗽				
PLCB (N = 190)		0/190	2/173 (1.2)	0/155	0/144
40MG (N = 196)		0/196	0/179	0/168	0/155
80MG (N = 194)		1/194 (0.5)	0/183	2/175 (1.1)	1/169 (0.6)
Active (N = 390)		1/390 (0.3)	0/362	2/343 (0.6)	1/324 (0.3)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 or more n/m (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害				
Pruritus	そう痒症				
PLCB (N = 190)		1/190 (0.5)	1/173 (0.6)	0/155	0/144
40MG (N = 196)		0/196	1/179 (0.6)	2/168 (1.2)	0/155
80MG (N = 194)		0/194	3/183 (1.6)	1/175 (0.6)	0/169
Active (N = 390)		0/390	4/362 (1.1)	3/343 (0.9)	0/324

TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; This table shows counts of subjects. If a subject experienced more than one episode of an adverse event within a preferred term (PT) or a system organ class (SOC), the subject is counted only once in the PT or the SOC for the first episode. The denominator for percentages is the number of subjects who apply study drug in the time period. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1.

A common TEAE refers to a PT experienced by equal or more than 2% of subjects in 40MG or 80MG group in the double-blind treatment phase.

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）

ロナセンテープ貼付期の初回発現時期別主な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-12 に示す。DSP-5423P dosed population 合計で、Week 1～13 の発現割合が 2%以上及び Week 14～26 に発現割合が 2 倍以上に上昇したのは体重増加で、発現割合は Week 1～13 では 2.7%（14/521 名）、Week 14～26 では 6.0%（21/348 名）であった。その他の主な有害事象は Week 1～13 の発現割合が高いか、又は Week 1～13 と Week 14～26 で発現割合に大きな違いがなかった。

表 2.7.4.2-12　初回発現時期別主な有害事象の発現割合（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-24 週）

DSP-5423P dosed population

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Endocrine disorders	内分泌障害						
Hyperprolactinaemia	高プロラクチン血症						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		3/131 (2.3)	3/131 (2.3)	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	5/196 (2.6)	0/118	1/95 (1.1)	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	3/194 (1.5)	1/135 (0.7)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		0/390	8/390 (2.1)	1/253 (0.4)	1/212 (0.5)	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		3/521 (0.6)	11/521 (2.1)	1/348 (0.3)	1/212 (0.5)	.	.
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Constipation	便秘						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		4/131 (3.1)	5/131 (3.8)	1/95 (1.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		8/196 (4.1)	8/196 (4.1)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		8/194 (4.1)	12/194 (6.2)	0/135	1/117 (0.9)	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		16/390 (4.1)	20/390 (5.1)	0/253	1/212 (0.5)	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		20/521 (3.8)	25/521 (4.8)	1/348 (0.3)	1/212 (0.5)	.	.
Salivary hypersecretion	流涎過多						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		2/131 (1.5)	2/131 (1.5)	1/95 (1.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	4/196 (2.0)	1/118 (0.8)	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		4/194 (2.1)	6/194 (3.1)	4/135 (3.0)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		4/390 (1.0)	10/390 (2.6)	5/253 (2.0)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		6/521 (1.2)	12/521 (2.3)	6/348 (1.7)	0/212	.	.
Toothache	歯痛						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		2/131 (1.5)	3/131 (2.3)	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		5/196 (2.6)	5/196 (2.6)	1/118 (0.8)	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		3/194 (1.5)	3/194 (1.5)	2/135 (1.5)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		8/390 (2.1)	8/390 (2.1)	3/253 (1.2)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		10/521 (1.9)	11/521 (2.1)	3/348 (0.9)	0/212	.	.

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Diarrhoea	下痢						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		1/131 (0.8)	1/131 (0.8)	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	1/196 (0.5)	0/118	1/95 (1.1)	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		5/194 (2.6)	7/194 (3.6)	2/135 (1.5)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		6/390 (1.5)	8/390 (2.1)	2/253 (0.8)	1/212 (0.5)	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		7/521 (1.3)	9/521 (1.7)	2/348 (0.6)	1/212 (0.5)	.	.
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						
Application site erythema	適用部位紅斑						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		5/131 (3.8)	7/131 (5.3)	1/95 (1.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		11/196 (5.6)	11/196 (5.6)	1/118 (0.8)	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		18/194 (9.3)	20/194 (10.3)	2/135 (1.5)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		29/390 (7.4)	31/390 (7.9)	3/253 (1.2)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		34/521 (6.5)	38/521 (7.3)	4/348 (1.1)	0/212	.	.
Application site pruritus	適用部位そう痒感						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		3/131 (2.3)	4/131 (3.1)	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		10/196 (5.1)	12/196 (6.1)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		14/194 (7.2)	18/194 (9.3)	1/135 (0.7)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		24/390 (6.2)	30/390 (7.7)	1/253 (0.4)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		27/521 (5.2)	34/521 (6.5)	1/348 (0.3)	0/212	.	.
Application site dermatitis	適用部位皮膚炎						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	1/131 (0.8)	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		4/196 (2.0)	4/196 (2.0)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		2/194 (1.0)	4/194 (2.1)	2/135 (1.5)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		6/390 (1.5)	8/390 (2.1)	2/253 (0.8)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		6/521 (1.2)	9/521 (1.7)	2/348 (0.6)	0/212	.	.

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		3/131 (2.3)	6/131 (4.6)	2/95 (2.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		5/196 (2.6)	10/196 (5.1)	3/118 (2.5)	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		9/194 (4.6)	15/194 (7.7)	4/135 (3.0)	3/117 (2.6)	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		14/390 (3.6)	25/390 (6.4)	7/253 (2.8)	3/212 (1.4)	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		17/521 (3.3)	31/521 (6.0)	9/348 (2.6)	3/212 (1.4)	.	.
Upper respiratory tract infection	上気道感染						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		1/131 (0.8)	6/131 (4.6)	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		4/196 (2.0)	11/196 (5.6)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		3/194 (1.5)	4/194 (2.1)	1/135 (0.7)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		7/390 (1.8)	15/390 (3.8)	1/253 (0.4)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		8/521 (1.5)	21/521 (4.0)	1/348 (0.3)	0/212	.	.
Investigations	臨床検査						
Weight increased	体重増加						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		1/131 (0.8)	8/131 (6.1)	7/95 (7.4)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		3/196 (1.5)	3/196 (1.5)	5/118 (4.2)	2/95 (2.1)	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		1/194 (0.5)	3/194 (1.5)	9/135 (6.7)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		4/390 (1.0)	6/390 (1.5)	14/253 (5.5)	2/212 (0.9)	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		5/521 (1.0)	14/521 (2.7)	21/348 (6.0)	2/212 (0.9)	.	.
Blood prolactin increased	血中プロラクチン増加						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		1/131 (0.8)	2/131 (1.5)	1/95 (1.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	5/196 (2.6)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	6/194 (3.1)	1/135 (0.7)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		0/390	11/390 (2.8)	1/253 (0.4)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	13/521 (2.5)	2/348 (0.6)	0/212	.	.

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		1/131 (0.8)	3/131 (2.3)	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		2/196 (1.0)	2/196 (1.0)	1/118 (0.8)	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		2/194 (1.0)	5/194 (2.6)	0/135	1/117 (0.9)	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		4/390 (1.0)	7/390 (1.8)	1/253 (0.4)	1/212 (0.5)	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		5/521 (1.0)	10/521 (1.9)	1/348 (0.3)	1/212 (0.5)	.	.
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		1/131 (0.8)	1/131 (0.8)	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		3/196 (1.5)	5/196 (2.6)	2/118 (1.7)	1/95 (1.1)	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		2/194 (1.0)	2/194 (1.0)	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		5/390 (1.3)	7/390 (1.8)	2/253 (0.8)	1/212 (0.5)	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		6/521 (1.2)	8/521 (1.5)	2/348 (0.6)	1/212 (0.5)	.	.
Weight decreased	体重減少						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	2/131 (1.5)	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	3/196 (1.5)	4/118 (3.4)	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	1/194 (0.5)	1/135 (0.7)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		1/390 (0.3)	4/390 (1.0)	5/253 (2.0)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	6/521 (1.2)	5/348 (1.4)	0/212	.	.
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Muscle rigidity	筋固縮						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		2/131 (1.5)	2/131 (1.5)	2/95 (2.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		3/196 (1.5)	4/196 (2.0)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		7/194 (3.6)	9/194 (4.6)	2/135 (1.5)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		10/390 (2.6)	13/390 (3.3)	2/253 (0.8)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		12/521 (2.3)	15/521 (2.9)	4/348 (1.1)	0/212	.	.

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Nervous system disorders	神経系障害						
Akathisia	アカシジア						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		8/131 (6.1)	10/131 (7.6)	1/95 (1.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		11/196 (5.6)	17/196 (8.7)	4/118 (3.4)	1/95 (1.1)	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		19/194 (9.8)	24/194 (12.4)	3/135 (2.2)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		30/390 (7.7)	41/390 (10.5)	7/253 (2.8)	1/212 (0.5)	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		38/521 (7.3)	51/521 (9.8)	8/348 (2.3)	1/212 (0.5)	.	.
Tremor	振戦						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		4/131 (3.1)	5/131 (3.8)	2/95 (2.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		8/196 (4.1)	12/196 (6.1)	1/118 (0.8)	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		18/194 (9.3)	24/194 (12.4)	1/135 (0.7)	1/117 (0.9)	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		26/390 (6.7)	36/390 (9.2)	2/253 (0.8)	1/212 (0.5)	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		30/521 (5.8)	41/521 (7.9)	4/348 (1.1)	1/212 (0.5)	.	.
Headache	頭痛						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		2/131 (1.5)	3/131 (2.3)	2/95 (2.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		9/196 (4.6)	9/196 (4.6)	2/118 (1.7)	1/95 (1.1)	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		7/194 (3.6)	11/194 (5.7)	5/135 (3.7)	1/117 (0.9)	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		16/390 (4.1)	20/390 (5.1)	7/253 (2.8)	2/212 (0.9)	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		18/521 (3.5)	23/521 (4.4)	9/348 (2.6)	2/212 (0.9)	.	.
Bradykinesia	運動緩慢						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	1/95 (1.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	6/196 (3.1)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		6/194 (3.1)	9/194 (4.6)	1/135 (0.7)	1/117 (0.9)	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		7/390 (1.8)	15/390 (3.8)	1/253 (0.4)	1/212 (0.5)	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		7/521 (1.3)	15/521 (2.9)	2/348 (0.6)	1/212 (0.5)	.	.

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Dyskinesia	ジスキネジア						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	1/131 (0.8)	1/95 (1.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	2/196 (1.0)	2/118 (1.7)	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		5/194 (2.6)	6/194 (3.1)	1/135 (0.7)	1/117 (0.9)	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		6/390 (1.5)	8/390 (2.1)	3/253 (1.2)	1/212 (0.5)	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		6/521 (1.2)	9/521 (1.7)	4/348 (1.1)	1/212 (0.5)	.	.
Dizziness	浮動性めまい						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		1/131 (0.8)	2/131 (1.5)	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		2/196 (1.0)	3/196 (1.5)	2/118 (1.7)	1/95 (1.1)	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		1/194 (0.5)	2/194 (1.0)	0/135	1/117 (0.9)	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		3/390 (0.8)	5/390 (1.3)	2/253 (0.8)	2/212 (0.9)	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		4/521 (0.8)	7/521 (1.3)	2/348 (0.6)	2/212 (0.9)	.	.
Somnolence	傾眠						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		2/131 (1.5)	2/131 (1.5)	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		3/196 (1.5)	4/196 (2.0)	1/118 (0.8)	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		2/194 (1.0)	3/194 (1.5)	1/135 (0.7)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		5/390 (1.3)	7/390 (1.8)	2/253 (0.8)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		7/521 (1.3)	9/521 (1.7)	2/348 (0.6)	0/212	.	.
Psychiatric disorders	精神障害						
Insomnia	不眠症						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		2/131 (1.5)	4/131 (3.1)	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		10/196 (5.1)	15/196 (7.7)	5/118 (4.2)	2/95 (2.1)	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		10/194 (5.2)	15/194 (7.7)	4/135 (3.0)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		20/390 (5.1)	30/390 (7.7)	9/253 (3.6)	2/212 (0.9)	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		22/521 (4.2)	34/521 (6.5)	9/348 (2.6)	2/212 (0.9)	.	.

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Schizophrenia	統合失調症						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		3/131 (2.3)	7/131 (5.3)	4/95 (4.2)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		10/196 (5.1)	15/196 (7.7)	5/118 (4.2)	1/95 (1.1)	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		3/194 (1.5)	9/194 (4.6)	3/135 (2.2)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		13/390 (3.3)	24/390 (6.2)	8/253 (3.2)	1/212 (0.5)	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		16/521 (3.1)	31/521 (6.0)	12/348 (3.4)	1/212 (0.5)	.	.
Psychotic disorder	精神病性障害						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		5/131 (3.8)	6/131 (4.6)	1/95 (1.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		8/196 (4.1)	9/196 (4.6)	1/118 (0.8)	1/95 (1.1)	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		4/194 (2.1)	5/194 (2.6)	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		12/390 (3.1)	14/390 (3.6)	1/253 (0.4)	1/212 (0.5)	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		17/521 (3.3)	20/521 (3.8)	2/348 (0.6)	1/212 (0.5)	.	.
Agitation	激越						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		2/131 (1.5)	2/131 (1.5)	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		7/196 (3.6)	7/196 (3.6)	2/118 (1.7)	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		5/194 (2.6)	8/194 (4.1)	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		12/390 (3.1)	15/390 (3.8)	2/253 (0.8)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		14/521 (2.7)	17/521 (3.3)	2/348 (0.6)	0/212	.	.
Anxiety	不安						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		2/196 (1.0)	6/196 (3.1)	1/118 (0.8)	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		5/194 (2.6)	5/194 (2.6)	1/135 (0.7)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		7/390 (1.8)	11/390 (2.8)	2/253 (0.8)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		7/521 (1.3)	11/521 (2.1)	2/348 (0.6)	0/212	.	.

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Cough	咳嗽						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		1/131 (0.8)	2/131 (1.5)	1/95 (1.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	1/196 (0.5)	2/118 (1.7)	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		4/194 (2.1)	5/194 (2.6)	1/135 (0.7)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		4/390 (1.0)	6/390 (1.5)	3/253 (1.2)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		5/521 (1.0)	8/521 (1.5)	4/348 (1.1)	0/212	.	.
Vascular disorders	血管障害						
Hypertension	高血圧						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		5/131 (3.8)	5/131 (3.8)	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		2/196 (1.0)	2/196 (1.0)	1/118 (0.8)	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		1/194 (0.5)	2/194 (1.0)	3/135 (2.2)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		3/390 (0.8)	4/390 (1.0)	4/253 (1.6)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		8/521 (1.5)	9/521 (1.7)	4/348 (1.1)	0/212	.	.

TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; This table shows counts of subjects. If a subject experienced more than one episode of an adverse event within a preferred term (PT) or a system organ class (SOC), the subject is counted only once in the PT or the SOC for the first episode. The denominator for percentages is the number of subjects who apply study drug in the time period. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. The data cut-off at Open-Week 24 was used.

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）

ロナセンテープ貼付期の初回発現時期別主な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-13 に示す。DSP-5423P dosed population 合計で、初回発現割合が Week 1～13 で 2%以上かつ Week 14～26、Week 27～39、Week 40～52 のいずれかで 2 倍以上に上昇したのは体重増加で、その初回発現割合は Week 1～13 で 2.7%（14/521 名）、Week 14～26 で 6.0%（21/348 名）、Week 27～39 で 1.7%（5/298 名）、Week 40～52 で 3.3%（2/61 名）であった。Week 1～13 よりも Week 14～26 の発現割合が高かったが、貼付期間が長くなるにつれ初回発現割合が高くなるとは考えられなかった。その他の主な有害事象でも、Week 27～39、Week 40～52 の発現割合が大きく上昇した有害事象はみられず、Week 1～13 の発現割合が高いか、又は Week 1～13 と Week 14～26、Week 27～39、Week 40～52 で初回発現割合に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4.2-13　初回発現時期別主な有害事象の発現割合（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-52 週）

DSP-5423P dosed population

System Organ Class Preferred Term		Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Endocrine disorders	内分泌障害						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		3/131 (2.3)	3/131 (2.3)	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	5/196 (2.6)	0/118	1/95 (1.1)	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	3/194 (1.5)	1/135 (0.7)	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		0/390	8/390 (2.1)	1/253 (0.4)	1/212 (0.5)	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		3/521 (0.6)	11/521 (2.1)	1/348 (0.3)	1/298 (0.3)	0/61	0/41
Hyperprolactinaemia	高プロラクチン血症						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		3/131 (2.3)	3/131 (2.3)	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	5/196 (2.6)	0/118	1/95 (1.1)	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	3/194 (1.5)	1/135 (0.7)	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		0/390	8/390 (2.1)	1/253 (0.4)	1/212 (0.5)	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		3/521 (0.6)	11/521 (2.1)	1/348 (0.3)	1/298 (0.3)	0/61	0/41
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		11/131 (8.4)	17/131 (13.0)	3/95 (3.2)	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		23/196 (11.7)	30/196 (15.3)	4/118 (3.4)	4/95 (4.2)	1/20 (5.0)	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		27/194 (13.9)	40/194 (20.6)	11/135 (8.1)	2/117 (1.7)	1/27 (3.7)	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		50/390 (12.8)	70/390 (17.9)	15/253 (5.9)	6/212 (2.8)	2/47 (4.3)	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		61/521 (11.7)	87/521 (16.7)	18/348 (5.2)	6/298 (2.0)	2/61 (3.3)	0/41
Constipation	便秘						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		4/131 (3.1)	5/131 (3.8)	1/95 (1.1)	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		8/196 (4.1)	8/196 (4.1)	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		8/194 (4.1)	12/194 (6.2)	0/135	1/117 (0.9)	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		16/390 (4.1)	20/390 (5.1)	0/253	1/212 (0.5)	0/47	0/38

System Organ Class Preferred Term		Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		20/521 (3.8)	25/521 (4.8)	1/348 (0.3)	1/298 (0.3)	0/61	0/41
Salivary hypersecretion	流涎過多						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		2/131 (1.5)	2/131 (1.5)	1/95 (1.1)	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	4/196 (2.0)	1/118 (0.8)	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		4/194 (2.1)	6/194 (3.1)	4/135 (3.0)	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		4/390 (1.0)	10/390 (2.6)	5/253 (2.0)	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		6/521 (1.2)	12/521 (2.3)	6/348 (1.7)	0/298	0/61	0/41
Toothache	歯痛						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		2/131 (1.5)	3/131 (2.3)	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		5/196 (2.6)	5/196 (2.6)	1/118 (0.8)	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		3/194 (1.5)	3/194 (1.5)	2/135 (1.5)	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		8/390 (2.1)	8/390 (2.1)	3/253 (1.2)	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		10/521 (1.9)	11/521 (2.1)	3/348 (0.9)	0/298	0/61	0/41
Diarrhoea	下痢						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		1/131 (0.8)	1/131 (0.8)	0/95	1/86 (1.2)	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	1/196 (0.5)	0/118	1/95 (1.1)	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		5/194 (2.6)	7/194 (3.6)	2/135 (1.5)	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		6/390 (1.5)	8/390 (2.1)	2/253 (0.8)	1/212 (0.5)	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		7/521 (1.3)	9/521 (1.7)	2/348 (0.6)	2/298 (0.7)	0/61	0/41
Vomiting	嘔吐						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		2/196 (1.0)	4/196 (2.0)	0/118	1/95 (1.1)	1/20 (5.0)	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		3/194 (1.5)	4/194 (2.1)	0/135	1/117 (0.9)	1/27 (3.7)	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		5/390 (1.3)	8/390 (2.1)	0/253	2/212 (0.9)	2/47 (4.3)	0/38

System Organ Class Preferred Term		Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		5/521 (1.0)	8/521 (1.5)	0/348	2/298 (0.7)	2/61 (3.3)	0/41
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		10/131 (7.6)	18/131 (13.7)	2/95 (2.1)	0/86	3/14 (21.4)	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		31/196 (15.8)	35/196 (17.9)	8/118 (6.8)	2/95 (2.1)	1/20 (5.0)	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		43/194 (22.2)	57/194 (29.4)	5/135 (3.7)	3/117 (2.6)	1/27 (3.7)	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		74/390 (19.0)	92/390 (23.6)	13/253 (5.1)	5/212 (2.4)	2/47 (4.3)	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		84/521 (16.1)	110/521 (21.1)	15/348 (4.3)	5/298 (1.7)	5/61 (8.2)	0/41
Application site erythema	適用部位紅斑						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		5/131 (3.8)	7/131 (5.3)	1/95 (1.1)	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		11/196 (5.6)	11/196 (5.6)	1/118 (0.8)	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		18/194 (9.3)	20/194 (10.3)	2/135 (1.5)	0/117	1/27 (3.7)	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		29/390 (7.4)	31/390 (7.9)	3/253 (1.2)	0/212	1/47 (2.1)	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		34/521 (6.5)	38/521 (7.3)	4/348 (1.1)	0/298	1/61 (1.6)	0/41
Application site pruritus	適用部位そう痒感						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		3/131 (2.3)	4/131 (3.1)	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		10/196 (5.1)	12/196 (6.1)	0/118	0/95	2/20 (10.0)	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		14/194 (7.2)	18/194 (9.3)	1/135 (0.7)	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		24/390 (6.2)	30/390 (7.7)	1/253 (0.4)	0/212	2/47 (4.3)	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		27/521 (5.2)	34/521 (6.5)	1/348 (0.3)	0/298	2/61 (3.3)	0/41
Application site dermatitis	適用部位皮膚炎						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	1/131 (0.8)	0/95	0/86	1/14 (7.1)	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		4/196 (2.0)	4/196 (2.0)	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		2/194 (1.0)	4/194 (2.1)	2/135 (1.5)	0/117	0/27	0/21

System Organ Class Preferred Term		Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		6/390 (1.5)	8/390 (2.1)	2/253 (0.8)	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		6/521 (1.2)	9/521 (1.7)	2/348 (0.6)	0/298	1/61 (1.6)	0/41
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		14/131 (10.7)	22/131 (16.8)	9/95 (9.5)	1/86 (1.2)	1/14 (7.1)	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		19/196 (9.7)	37/196 (18.9)	10/118 (8.5)	2/95 (2.1)	1/20 (5.0)	1/17 (5.9)
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		22/194 (11.3)	36/194 (18.6)	7/135 (5.2)	6/117 (5.1)	2/27 (7.4)	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		41/390 (10.5)	73/390 (18.7)	17/253 (6.7)	8/212 (3.8)	3/47 (6.4)	1/38 (2.6)
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		55/521 (10.6)	95/521 (18.2)	26/348 (7.5)	9/298 (3.0)	4/61 (6.6)	1/41 (2.4)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		3/131 (2.3)	6/131 (4.6)	3/95 (3.2)	1/86 (1.2)	1/14 (7.1)	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		5/196 (2.6)	10/196 (5.1)	3/118 (2.5)	1/95 (1.1)	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		9/194 (4.6)	15/194 (7.7)	4/135 (3.0)	4/117 (3.4)	2/27 (7.4)	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		14/390 (3.6)	25/390 (6.4)	7/253 (2.8)	5/212 (2.4)	2/47 (4.3)	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		17/521 (3.3)	31/521 (6.0)	10/348 (2.9)	6/298 (2.0)	3/61 (4.9)	0/41
Upper respiratory tract infection	上気道感染						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		1/131 (0.8)	6/131 (4.6)	1/95 (1.1)	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		4/196 (2.0)	11/196 (5.6)	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		3/194 (1.5)	4/194 (2.1)	1/135 (0.7)	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		7/390 (1.8)	15/390 (3.8)	1/253 (0.4)	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		8/521 (1.5)	21/521 (4.0)	2/348 (0.6)	0/298	0/61	0/41
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		7/131 (5.3)	11/131 (8.4)	2/95 (2.1)	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		11/196 (5.6)	17/196 (8.7)	2/118 (1.7)	0/95	1/20 (5.0)	0/17

System Organ Class Preferred Term	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	7/194 (3.6)	12/194 (6.2)	5/135 (3.7)	1/117 (0.9)	1/27 (3.7)	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	18/390 (4.6)	29/390 (7.4)	7/253 (2.8)	1/212 (0.5)	2/47 (4.3)	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	25/521 (4.8)	40/521 (7.7)	9/348 (2.6)	1/298 (0.3)	2/61 (3.3)	0/41
Skin abrasion 皮膚擦過傷						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	1/131 (0.8)	2/131 (1.5)	1/95 (1.1)	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	3/196 (1.5)	4/196 (2.0)	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	2/194 (1.0)	3/194 (1.5)	1/135 (0.7)	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	5/390 (1.3)	7/390 (1.8)	1/253 (0.4)	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	6/521 (1.2)	9/521 (1.7)	2/348 (0.6)	0/298	0/61	0/41
Investigations 臨床検査						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	5/131 (3.8)	15/131 (11.5)	8/95 (8.4)	3/86 (3.5)	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	11/196 (5.6)	22/196 (11.2)	8/118 (6.8)	2/95 (2.1)	3/20 (15.0)	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	8/194 (4.1)	24/194 (12.4)	11/135 (8.1)	4/117 (3.4)	1/27 (3.7)	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	19/390 (4.9)	46/390 (11.8)	19/253 (7.5)	6/212 (2.8)	4/47 (8.5)	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	24/521 (4.6)	61/521 (11.7)	27/348 (7.8)	9/298 (3.0)	4/61 (6.6)	0/41
Weight increased 体重増加						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	1/131 (0.8)	8/131 (6.1)	7/95 (7.4)	1/86 (1.2)	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	3/196 (1.5)	3/196 (1.5)	5/118 (4.2)	3/95 (3.2)	2/20 (10.0)	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	1/194 (0.5)	3/194 (1.5)	9/135 (6.7)	1/117 (0.9)	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	4/390 (1.0)	6/390 (1.5)	14/253 (5.5)	4/212 (1.9)	2/47 (4.3)	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	5/521 (1.0)	14/521 (2.7)	21/348 (6.0)	5/298 (1.7)	2/61 (3.3)	0/41
Blood prolactin increased 血中プロラクチン増加						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	1/131 (0.8)	2/131 (1.5)	1/95 (1.1)	1/86 (1.2)	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	0/196	5/196 (2.6)	0/118	0/95	0/20	0/17

System Organ Class Preferred Term		Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	6/194 (3.1)	1/135 (0.7)	1/117 (0.9)	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		0/390	11/390 (2.8)	1/253 (0.4)	1/212 (0.5)	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	13/521 (2.5)	2/348 (0.6)	2/298 (0.7)	0/61	0/41
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		1/131 (0.8)	3/131 (2.3)	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		2/196 (1.0)	2/196 (1.0)	1/118 (0.8)	0/95	2/20 (10.0)	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		2/194 (1.0)	5/194 (2.6)	0/135	1/117 (0.9)	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		4/390 (1.0)	7/390 (1.8)	1/253 (0.4)	1/212 (0.5)	2/47 (4.3)	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		5/521 (1.0)	10/521 (1.9)	1/348 (0.3)	1/298 (0.3)	2/61 (3.3)	0/41
Weight decreased	体重減少						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	2/131 (1.5)	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	3/196 (1.5)	4/118 (3.4)	0/95	1/20 (5.0)	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	1/194 (0.5)	1/135 (0.7)	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		1/390 (0.3)	4/390 (1.0)	5/253 (2.0)	0/212	1/47 (2.1)	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	6/521 (1.2)	5/348 (1.4)	0/298	1/61 (1.6)	0/41
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		1/131 (0.8)	1/131 (0.8)	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		3/196 (1.5)	5/196 (2.6)	2/118 (1.7)	1/95 (1.1)	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		2/194 (1.0)	2/194 (1.0)	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		5/390 (1.3)	7/390 (1.8)	2/253 (0.8)	1/212 (0.5)	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		6/521 (1.2)	8/521 (1.5)	2/348 (0.6)	1/298 (0.3)	0/61	0/41

System Organ Class Preferred Term	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders　筋骨格系および結合組織障害						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	6/131 (4.6)	6/131 (4.6)	2/95 (2.1)	1/86 (1.2)	1/14 (7.1)	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	8/196 (4.1)	13/196 (6.6)	2/118 (1.7)	1/95 (1.1)	1/20 (5.0)	1/17 (5.9)
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	11/194 (5.7)	14/194 (7.2)	5/135 (3.7)	2/117 (1.7)	2/27 (7.4)	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	19/390 (4.9)	27/390 (6.9)	7/253 (2.8)	3/212 (1.4)	3/47 (6.4)	1/38 (2.6)
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	25/521 (4.8)	33/521 (6.3)	9/348 (2.6)	4/298 (1.3)	4/61 (6.6)	1/41 (2.4)
Muscle rigidity　筋固縮						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	2/131 (1.5)	2/131 (1.5)	2/95 (2.1)	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	3/196 (1.5)	4/196 (2.0)	0/118	0/95	1/20 (5.0)	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	7/194 (3.6)	9/194 (4.6)	2/135 (1.5)	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	10/390 (2.6)	13/390 (3.3)	2/253 (0.8)	0/212	1/47 (2.1)	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	12/521 (2.3)	15/521 (2.9)	4/348 (1.1)	0/298	1/61 (1.6)	0/41
Nervous system disorders　神経系障害						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	18/131 (13.7)	23/131 (17.6)	6/95 (6.3)	1/86 (1.2)	1/14 (7.1)	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	30/196 (15.3)	42/196 (21.4)	8/118 (6.8)	0/95	1/20 (5.0)	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	50/194 (25.8)	62/194 (32.0)	7/135 (5.2)	2/117 (1.7)	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	80/390 (20.5)	104/390 (26.7)	15/253 (5.9)	2/212 (0.9)	1/47 (2.1)	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	98/521 (18.8)	127/521 (24.4)	21/348 (6.0)	3/298 (1.0)	2/61 (3.3)	0/41
Akathisia　アカシジア						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	8/131 (6.1)	10/131 (7.6)	1/95 (1.1)	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	11/196 (5.6)	18/196 (9.2)	3/118 (2.5)	1/95 (1.1)	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	19/194 (9.8)	24/194 (12.4)	3/135 (2.2)	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	30/390 (7.7)	42/390 (10.8)	6/253 (2.4)	1/212 (0.5)	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	38/521 (7.3)	52/521 (10.0)	7/348 (2.0)	1/298 (0.3)	0/61	0/41

System Organ Class Preferred Term		Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Tremor	振戦						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		4/131 (3.1)	5/131 (3.8)	2/95 (2.1)	2/86 (2.3)	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		8/196 (4.1)	12/196 (6.1)	1/118 (0.8)	0/95	1/20 (5.0)	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		18/194 (9.3)	24/194 (12.4)	1/135 (0.7)	2/117 (1.7)	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		26/390 (6.7)	36/390 (9.2)	2/253 (0.8)	2/212 (0.9)	1/47 (2.1)	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		30/521 (5.8)	41/521 (7.9)	4/348 (1.1)	4/298 (1.3)	1/61 (1.6)	0/41
Headache	頭痛						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		2/131 (1.5)	3/131 (2.3)	2/95 (2.1)	1/86 (1.2)	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		9/196 (4.6)	9/196 (4.6)	2/118 (1.7)	2/95 (2.1)	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		7/194 (3.6)	11/194 (5.7)	5/135 (3.7)	1/117 (0.9)	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		16/390 (4.1)	20/390 (5.1)	7/253 (2.8)	3/212 (1.4)	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		18/521 (3.5)	23/521 (4.4)	9/348 (2.6)	4/298 (1.3)	0/61	0/41
Bradykinesia	運動緩慢						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	1/95 (1.1)	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	6/196 (3.1)	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		6/194 (3.1)	9/194 (4.6)	1/135 (0.7)	1/117 (0.9)	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		7/390 (1.8)	15/390 (3.8)	1/253 (0.4)	1/212 (0.5)	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		7/521 (1.3)	15/521 (2.9)	2/348 (0.6)	1/298 (0.3)	0/61	0/41
Dyskinesia	ジスキネジア						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	1/131 (0.8)	1/95 (1.1)	0/86	1/14 (7.1)	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	2/196 (1.0)	2/118 (1.7)	0/95	0/20	1/17 (5.9)
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		5/194 (2.6)	6/194 (3.1)	1/135 (0.7)	1/117 (0.9)	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		6/390 (1.5)	8/390 (2.1)	3/253 (1.2)	1/212 (0.5)	0/47	1/38 (2.6)
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		6/521 (1.2)	9/521 (1.7)	4/348 (1.1)	1/298 (0.3)	1/61 (1.6)	1/41 (2.4)

System Organ Class Preferred Term		Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Dizziness	浮動性めまい						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		1/131 (0.8)	2/131 (1.5)	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		2/196 (1.0)	3/196 (1.5)	2/118 (1.7)	1/95 (1.1)	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		1/194 (0.5)	2/194 (1.0)	0/135	2/117 (1.7)	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		3/390 (0.8)	5/390 (1.3)	2/253 (0.8)	3/212 (1.4)	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		4/521 (0.8)	7/521 (1.3)	2/348 (0.6)	3/298 (1.0)	0/61	0/41
Somnolence	傾眠						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		2/131 (1.5)	2/131 (1.5)	0/95	0/86	1/14 (7.1)	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		3/196 (1.5)	4/196 (2.0)	1/118 (0.8)	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		2/194 (1.0)	3/194 (1.5)	1/135 (0.7)	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		5/390 (1.3)	7/390 (1.8)	2/253 (0.8)	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		7/521 (1.3)	9/521 (1.7)	2/348 (0.6)	0/298	1/61 (1.6)	0/41
Psychiatric disorders	精神障害						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		14/131 (10.7)	21/131 (16.0)	5/95 (5.3)	2/86 (2.3)	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		46/196 (23.5)	59/196 (30.1)	11/118 (9.3)	2/95 (2.1)	1/20 (5.0)	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		28/194 (14.4)	44/194 (22.7)	9/135 (6.7)	5/117 (4.3)	1/27 (3.7)	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		74/390 (19.0)	103/390 (26.4)	20/253 (7.9)	7/212 (3.3)	2/47 (4.3)	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		88/521 (16.9)	124/521 (23.8)	25/348 (7.2)	9/298 (3.0)	2/61 (3.3)	0/41
Schizophrenia	統合失調症						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		3/131 (2.3)	7/131 (5.3)	4/95 (4.2)	1/86 (1.2)	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		10/196 (5.1)	15/196 (7.7)	5/118 (4.2)	2/95 (2.1)	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		3/194 (1.5)	9/194 (4.6)	3/135 (2.2)	2/117 (1.7)	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		13/390 (3.3)	24/390 (6.2)	8/253 (3.2)	4/212 (1.9)	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		16/521 (3.1)	31/521 (6.0)	12/348 (3.4)	5/298 (1.7)	0/61	0/41

System Organ Class Preferred Term		Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Insomnia	不眠症						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		2/131 (1.5)	4/131 (3.1)	0/95	1/86 (1.2)	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		10/196 (5.1)	15/196 (7.7)	5/118 (4.2)	2/95 (2.1)	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		10/194 (5.2)	15/194 (7.7)	4/135 (3.0)	1/117 (0.9)	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		20/390 (5.1)	30/390 (7.7)	9/253 (3.6)	3/212 (1.4)	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		22/521 (4.2)	34/521 (6.5)	9/348 (2.6)	4/298 (1.3)	0/61	0/41
Psychotic disorder	精神病性障害						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		5/131 (3.8)	6/131 (4.6)	1/95 (1.1)	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		8/196 (4.1)	9/196 (4.6)	1/118 (0.8)	1/95 (1.1)	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		4/194 (2.1)	5/194 (2.6)	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		12/390 (3.1)	14/390 (3.6)	1/253 (0.4)	1/212 (0.5)	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		17/521 (3.3)	20/521 (3.8)	2/348 (0.6)	1/298 (0.3)	0/61	0/41
Agitation	激越						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		2/131 (1.5)	2/131 (1.5)	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		7/196 (3.6)	7/196 (3.6)	2/118 (1.7)	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		5/194 (2.6)	8/194 (4.1)	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		12/390 (3.1)	15/390 (3.8)	2/253 (0.8)	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		14/521 (2.7)	17/521 (3.3)	2/348 (0.6)	0/298	0/61	0/41
Anxiety	不安						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		2/196 (1.0)	6/196 (3.1)	1/118 (0.8)	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		5/194 (2.6)	5/194 (2.6)	1/135 (0.7)	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		7/390 (1.8)	11/390 (2.8)	2/253 (0.8)	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		7/521 (1.3)	11/521 (2.1)	2/348 (0.6)	0/298	0/61	0/41

System Organ Class Preferred Term	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 呼吸器、胸郭および縦隔障害						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	2/131 (1.5)	4/131 (3.1)	1/95 (1.1)	3/86 (3.5)	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	2/196 (1.0)	7/196 (3.6)	3/118 (2.5)	0/95	1/20 (5.0)	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	7/194 (3.6)	13/194 (6.7)	2/135 (1.5)	2/117 (1.7)	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	9/390 (2.3)	20/390 (5.1)	5/253 (2.0)	2/212 (0.9)	1/47 (2.1)	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	11/521 (2.1)	24/521 (4.6)	6/348 (1.7)	5/298 (1.7)	1/61 (1.6)	0/41
Cough 咳嗽						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	1/131 (0.8)	2/131 (1.5)	1/95 (1.1)	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	0/196	1/196 (0.5)	2/118 (1.7)	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	4/194 (2.1)	5/194 (2.6)	1/135 (0.7)	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	4/390 (1.0)	6/390 (1.5)	3/253 (1.2)	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	5/521 (1.0)	8/521 (1.5)	4/348 (1.1)	0/298	0/61	0/41
Skin and subcutaneous tissue disorders 皮膚および皮下組織障害						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	3/131 (2.3)	6/131 (4.6)	2/95 (2.1)	1/86 (1.2)	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	16/196 (8.2)	22/196 (11.2)	5/118 (4.2)	2/95 (2.1)	1/20 (5.0)	1/17 (5.9)
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	15/194 (7.7)	20/194 (10.3)	5/135 (3.7)	3/117 (2.6)	0/27	1/21 (4.8)
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	31/390 (7.9)	42/390 (10.8)	10/253 (4.0)	5/212 (2.4)	1/47 (2.1)	2/38 (5.3)
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	34/521 (6.5)	48/521 (9.2)	12/348 (3.4)	6/298 (2.0)	1/61 (1.6)	2/41 (4.9)
Eczema 湿疹						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	0/131	1/131 (0.8)	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	3/196 (1.5)	5/196 (2.6)	1/118 (0.8)	0/95	1/20 (5.0)	1/17 (5.9)
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	0/194	1/194 (0.5)	0/135	1/117 (0.9)	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	3/390 (0.8)	6/390 (1.5)	1/253 (0.4)	1/212 (0.5)	1/47 (2.1)	1/38 (2.6)

System Organ Class Preferred Term	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	3/521 (0.6)	7/521 (1.3)	1/348 (0.3)	1/298 (0.3)	1/61 (1.6)	1/41 (2.4)
Vascular disorders 血管障害						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	6/131 (4.6)	7/131 (5.3)	0/95	1/86 (1.2)	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	5/196 (2.6)	6/196 (3.1)	2/118 (1.7)	0/95	1/20 (5.0)	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	2/194 (1.0)	4/194 (2.1)	3/135 (2.2)	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	7/390 (1.8)	10/390 (2.6)	5/253 (2.0)	0/212	1/47 (2.1)	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	13/521 (2.5)	17/521 (3.3)	5/348 (1.4)	1/298 (0.3)	1/61 (1.6)	0/41
Hypertension 高血圧						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	5/131 (3.8)	5/131 (3.8)	0/95	1/86 (1.2)	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	2/196 (1.0)	2/196 (1.0)	1/118 (0.8)	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	1/194 (0.5)	2/194 (1.0)	3/135 (2.2)	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	3/390 (0.8)	4/390 (1.0)	4/253 (1.6)	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	8/521 (1.5)	9/521 (1.7)	4/348 (1.1)	1/298 (0.3)	0/61	0/41

TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; This table shows counts of subjects. If a subject experienced more than one episode of an adverse event within a preferred term (PT) or a system organ class (SOC), the subject is counted only once in the PT or the SOC for the first episode. The denominator for percentages is the number of subjects who apply study drug in the time period. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. The final data at Open-Week 52 was used.

(2) 40 試験

40 試験の初回発現時期別の主な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-14 に示す。鼻咽頭炎以外の有害事象の多くは貼付開始から Week 13 までの貼付開始初期での発現割合が高く、貼付期間が長くなるほど発現割合が高くなる有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-14　初回発現時期別の主な有害事象の発現割合（40 試験）

Safety population

System Organ Class Preferred Term Cohort	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 to 42 n/m (%)	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 or later n/m (%)
Endocrine disorders	内分泌障害									
Hyperprolactinaemia	高プロラクチン血症									
Cohort 1 (N = 97)		1/97 (1.0)	0/91	2/87 (2.3)	0/82	3/97 (3.1)	5/97 (5.2)	1/71 (1.4)	1/66 (1.5)	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	1/102 (1.0)	3/99 (3.0)	0/95	4/103 (3.9)	7/103 (6.8)	0/81	0/69	0/61
Overall (N = 200)		1/200 (0.5)	1/193 (0.5)	5/186 (2.7)	0/177	7/200 (3.5)	12/200 (6.0)	1/152 (0.7)	1/135 (0.7)	0/121
Gastrointestinal disorders	胃腸障害									
Dental caries	齲歯									
Cohort 1 (N = 97)		1/97 (1.0)	0/91	0/87	0/82	1/97 (1.0)	1/97 (1.0)	2/71 (2.8)	1/66 (1.5)	1/60 (1.7)
Cohort 2 (N = 103)		1/103 (1.0)	0/102	0/99	2/95 (2.1)	3/103 (2.9)	5/103 (4.9)	2/81 (2.5)	0/69	1/61 (1.6)
Overall (N = 200)		2/200 (1.0)	0/193	0/186	2/177 (1.1)	4/200 (2.0)	6/200 (3.0)	4/152 (2.6)	1/135 (0.7)	2/121 (1.7)
Diarrhoea	下痢									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	1/82 (1.2)	1/97 (1.0)	2/97 (2.1)	1/71 (1.4)	0/66	2/60 (3.3)
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	2/95 (2.1)	2/103 (1.9)	3/103 (2.9)	0/81	1/69 (1.4)	1/61 (1.6)
Overall (N = 200)		0/200	0/193	0/186	3/177 (1.7)	3/200 (1.5)	5/200 (2.5)	1/152 (0.7)	1/135 (0.7)	3/121 (2.5)
Vomiting	嘔吐									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	2/82 (2.4)	2/97 (2.1)	3/97 (3.1)	1/71 (1.4)	0/66	3/60 (5.0)
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	0/95	0/103	1/103 (1.0)	1/81 (1.2)	0/69	1/61 (1.6)
Overall (N = 200)		0/200	0/193	0/186	2/177 (1.1)	2/200 (1.0)	4/200 (2.0)	2/152 (1.3)	0/135	4/121 (3.3)
Constipation	便秘									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	2/97 (2.1)	0/71	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		1/103 (1.0)	0/102	0/99	0/95	1/103 (1.0)	4/103 (3.9)	1/81 (1.2)	0/69	0/61
Overall (N = 200)		1/200 (0.5)	0/193	0/186	0/177	1/200 (0.5)	6/200 (3.0)	1/152 (0.7)	0/135	0/121

System Organ Class Preferred Term Cohort	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 to 42 n/m (%)	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 or later n/m (%)
Nausea	悪心									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	1/87 (1.1)	0/82	1/97 (1.0)	1/97 (1.0)	0/71	1/66 (1.5)	1/60 (1.7)
Cohort 2 (N = 103)		0/103	1/102 (1.0)	0/99	1/95 (1.1)	2/103 (1.9)	2/103 (1.9)	0/81	1/69 (1.4)	0/61
Overall (N = 200)		0/200	1/193 (0.5)	1/186 (0.5)	1/177 (0.6)	3/200 (1.5)	3/200 (1.5)	0/152	2/135 (1.5)	1/121 (0.8)
Salivary hypersecretion	流涎過多									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	1/87 (1.1)	0/82	1/97 (1.0)	1/97 (1.0)	0/71	1/66 (1.5)	1/60 (1.7)
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	0/95	0/103	1/103 (1.0)	1/81 (1.2)	0/69	1/61 (1.6)
Overall (N = 200)		0/200	0/193	1/186 (0.5)	0/177	1/200 (0.5)	2/200 (1.0)	1/152 (0.7)	1/135 (0.7)	2/121 (1.7)
Stomatitis	口内炎									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	0/97	0/71	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	0/95	0/103	2/103 (1.9)	2/81 (2.5)	0/69	0/61
Overall (N = 200)		0/200	0/193	0/186	0/177	0/200	2/200 (1.0)	2/152 (1.3)	0/135	0/121
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態									
Application site erythema	適用部位紅斑									
Cohort 1 (N = 97)		1/97 (1.0)	5/91 (5.5)	2/87 (2.3)	2/82 (2.4)	10/97 (10.3)	14/97 (14.4)	4/71 (5.6)	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		6/103 (5.8)	7/102 (6.9)	3/99 (3.0)	4/95 (4.2)	20/103 (19.4)	24/103 (23.3)	3/81 (3.7)	0/69	0/61
Overall (N = 200)		7/200 (3.5)	12/193 (6.2)	5/186 (2.7)	6/177 (3.4)	30/200 (15.0)	38/200 (19.0)	7/152 (4.6)	0/135	0/121
Application site pruritus	適用部位そう痒感									
Cohort 1 (N = 97)		1/97 (1.0)	1/91 (1.1)	2/87 (2.3)	1/82 (1.2)	5/97 (5.2)	8/97 (8.2)	0/71	1/66 (1.5)	0/60
Cohort 2 (N = 103)		3/103 (2.9)	2/102 (2.0)	6/99 (6.1)	0/95	11/103 (10.7)	12/103 (11.7)	2/81 (2.5)	0/69	0/61
Overall (N = 200)		4/200 (2.0)	3/193 (1.6)	8/186 (4.3)	1/177 (0.6)	16/200 (8.0)	20/200 (10.0)	2/152 (1.3)	1/135 (0.7)	0/121

System Organ Class Preferred Term Cohort	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 to 42 n/m (%)	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 or later n/m (%)
Application site dermatitis	適用部位皮膚炎									
Cohort 1 (N = 97)		1/97 (1.0)	2/91 (2.2)	0/87	0/82	3/97 (3.1)	5/97 (5.2)	3/71 (4.2)	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		1/103 (1.0)	0/102	1/99 (1.0)	0/95	2/103 (1.9)	2/103 (1.9)	0/81	0/69	0/61
Overall (N = 200)		2/200 (1.0)	2/193 (1.0)	1/186 (0.5)	0/177	5/200 (2.5)	7/200 (3.5)	3/152 (2.0)	0/135	0/121
Application site discolouration	適用部位変色									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	1/97 (1.0)	0/71	2/66 (3.0)	1/60 (1.7)
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	1/99 (1.0)	0/95	1/103 (1.0)	2/103 (1.9)	0/81	0/69	0/61
Overall (N = 200)		0/200	0/193	1/186 (0.5)	0/177	1/200 (0.5)	3/200 (1.5)	0/152	2/135 (1.5)	1/121 (0.8)
Malaise	倦怠感									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	0/97	0/71	0/66	1/60 (1.7)
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	1/99 (1.0)	1/95 (1.1)	2/103 (1.9)	3/103 (2.9)	0/81	0/69	0/61
Overall (N = 200)		0/200	0/193	1/186 (0.5)	1/177 (0.6)	2/200 (1.0)	3/200 (1.5)	0/152	0/135	1/121 (0.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症									
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎									
Cohort 1 (N = 97)		1/97 (1.0)	6/91 (6.6)	2/87 (2.3)	0/82	9/97 (9.3)	15/97 (15.5)	11/71 (15.5)	1/66 (1.5)	2/60 (3.3)
Cohort 2 (N = 103)		3/103 (2.9)	2/102 (2.0)	4/99 (4.0)	4/95 (4.2)	13/103 (12.6)	18/103 (17.5)	6/81 (7.4)	5/69 (7.2)	4/61 (6.6)
Overall (N = 200)		4/200 (2.0)	8/193 (4.1)	6/186 (3.2)	4/177 (2.3)	22/200 (11.0)	33/200 (16.5)	17/152 (11.2)	6/135 (4.4)	6/121 (5.0)
Pharyngitis	咽頭炎									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	1/82 (1.2)	1/97 (1.0)	1/97 (1.0)	1/71 (1.4)	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	1/99 (1.0)	0/95	1/103 (1.0)	1/103 (1.0)	1/81 (1.2)	0/69	0/61
Overall (N = 200)		0/200	0/193	1/186 (0.5)	1/177 (0.6)	2/200 (1.0)	2/200 (1.0)	2/152 (1.3)	0/135	0/121

System Organ Class Preferred Term Cohort	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 to 42 n/m (%)	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 or later n/m (%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症									
Contusion	挫傷									
Cohort 1 (N = 97)		1/97 (1.0)	0/91	0/87	0/82	1/97 (1.0)	1/97 (1.0)	1/71 (1.4)	0/66	1/60 (1.7)
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	0/95	0/103	1/103 (1.0)	1/81 (1.2)	0/69	1/61 (1.6)
Overall (N = 200)		1/200 (0.5)	0/193	0/186	0/177	1/200 (0.5)	2/200 (1.0)	2/152 (1.3)	0/135	2/121 (1.7)
Excoriation	擦過傷									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	2/97 (2.1)	0/71	1/66 (1.5)	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	1/99 (1.0)	1/95 (1.1)	2/103 (1.9)	2/103 (1.9)	0/81	0/69	0/61
Overall (N = 200)		0/200	0/193	1/186 (0.5)	1/177 (0.6)	2/200 (1.0)	4/200 (2.0)	0/152	1/135 (0.7)	0/121
Ligament sprain	靭帯捻挫									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	1/87 (1.1)	0/82	1/97 (1.0)	1/97 (1.0)	0/71	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		1/103 (1.0)	0/102	0/99	0/95	1/103 (1.0)	1/103 (1.0)	0/81	1/69 (1.4)	1/61 (1.6)
Overall (N = 200)		1/200 (0.5)	0/193	1/186 (0.5)	0/177	2/200 (1.0)	2/200 (1.0)	0/152	1/135 (0.7)	1/121 (0.8)
Investigations	臨床検査									
Blood prolactin increased	血中プロラクチン増加									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	1/87 (1.1)	0/82	1/97 (1.0)	1/97 (1.0)	0/71	1/66 (1.5)	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	3/99 (3.0)	2/95 (2.1)	5/103 (4.9)	11/103 (10.7)	0/81	0/69	1/61 (1.6)
Overall (N = 200)		0/200	0/193	4/186 (2.2)	2/177 (1.1)	6/200 (3.0)	12/200 (6.0)	0/152	1/135 (0.7)	1/121 (0.8)
Weight increased	体重増加									
Cohort 1 (N = 97)		1/97 (1.0)	0/91	0/87	0/82	1/97 (1.0)	1/97 (1.0)	0/71	0/66	2/60 (3.3)
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	0/95	0/103	2/103 (1.9)	1/81 (1.2)	3/69 (4.3)	1/61 (1.6)
Overall (N = 200)		1/200 (0.5)	0/193	0/186	0/177	1/200 (0.5)	3/200 (1.5)	1/152 (0.7)	3/135 (2.2)	3/121 (2.5)

System Organ Class Preferred Term Cohort	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 to 42 n/m (%)	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 or later n/m (%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	0/97	0/71	1/66 (1.5)	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	1/95 (1.1)	1/103 (1.0)	2/103 (1.9)	1/81 (1.2)	0/69	0/61
Overall (N = 200)		0/200	0/193	0/186	1/177 (0.6)	1/200 (0.5)	2/200 (1.0)	1/152 (0.7)	1/135 (0.7)	0/121
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害									
Back pain										
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	2/87 (2.3)	1/82 (1.2)	3/97 (3.1)	6/97 (6.2)	1/71 (1.4)	1/66 (1.5)	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	1/99 (1.0)	0/95	1/103 (1.0)	2/103 (1.9)	1/81 (1.2)	0/69	2/61 (3.3)
Overall (N = 200)		0/200	0/193	3/186 (1.6)	1/177 (0.6)	4/200 (2.0)	8/200 (4.0)	2/152 (1.3)	1/135 (0.7)	2/121 (1.7)
Arthralgia	背部痛									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	0/97	0/71	0/66	1/60 (1.7)
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	0/95	0/103	2/103 (1.9)	0/81	1/69 (1.4)	0/61
Overall (N = 200)		0/200	0/193	0/186	0/177	0/200	2/200 (1.0)	0/152	1/135 (0.7)	1/121 (0.8)
Muscle rigidity	筋固縮									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	0/97	1/71 (1.4)	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	1/95 (1.1)	1/103 (1.0)	2/103 (1.9)	1/81 (1.2)	0/69	0/61
Overall (N = 200)		0/200	0/193	0/186	1/177 (0.6)	1/200 (0.5)	2/200 (1.0)	2/152 (1.3)	0/135	0/121
Nervous system disorders	神経系障害									
Akathisia	アカシジア									
Cohort 1 (N = 97)		3/97 (3.1)	0/91	1/87 (1.1)	0/82	4/97 (4.1)	4/97 (4.1)	2/71 (2.8)	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		3/103 (2.9)	1/102 (1.0)	5/99 (5.1)	0/95	9/103 (8.7)	12/103 (11.7)	1/81 (1.2)	1/69 (1.4)	0/61
Overall (N = 200)		6/200 (3.0)	1/193 (0.5)	6/186 (3.2)	0/177	13/200 (6.5)	16/200 (8.0)	3/152 (2.0)	1/135 (0.7)	0/121

System Organ Class Preferred Term Cohort	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 to 42 n/m (%)	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 or later n/m (%)
Tremor	振戦									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	1/97 (1.0)	1/71 (1.4)	2/66 (3.0)	0/60
Cohort 2 (N = 103)		1/103 (1.0)	2/102 (2.0)	3/99 (3.0)	0/95	6/103 (5.8)	7/103 (6.8)	1/81 (1.2)	2/69 (2.9)	0/61
Overall (N = 200)		1/200 (0.5)	2/193 (1.0)	3/186 (1.6)	0/177	6/200 (3.0)	8/200 (4.0)	2/152 (1.3)	4/135 (3.0)	0/121
Headache	頭痛									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	1/87 (1.1)	1/82 (1.2)	2/97 (2.1)	2/97 (2.1)	0/71	2/66 (3.0)	2/60 (3.3)
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	0/95	0/103	0/103	0/81	1/69 (1.4)	0/61
Overall (N = 200)		0/200	0/193	1/186 (0.5)	1/177 (0.6)	2/200 (1.0)	2/200 (1.0)	0/152	3/135 (2.2)	2/121 (1.7)
Dizziness	浮動性めまい									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	0/97	1/71 (1.4)	1/66 (1.5)	1/60 (1.7)
Cohort 2 (N = 103)		1/103 (1.0)	0/102	0/99	0/95	1/103 (1.0)	1/103 (1.0)	1/81 (1.2)	0/69	1/61 (1.6)
Overall (N = 200)		1/200 (0.5)	0/193	0/186	0/177	1/200 (0.5)	1/200 (0.5)	2/152 (1.3)	1/135 (0.7)	2/121 (1.7)
Dyskinesia	ジスキネジア									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	1/97 (1.0)	1/71 (1.4)	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	1/99 (1.0)	0/95	1/103 (1.0)	1/103 (1.0)	2/81 (2.5)	1/69 (1.4)	0/61
Overall (N = 200)		0/200	0/193	1/186 (0.5)	0/177	1/200 (0.5)	2/200 (1.0)	3/152 (2.0)	1/135 (0.7)	0/121
Dystonia	ジストニア									
Cohort 1 (N = 97)		1/97 (1.0)	0/91	1/87 (1.1)	0/82	2/97 (2.1)	2/97 (2.1)	1/71 (1.4)	1/66 (1.5)	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	1/102 (1.0)	0/99	0/95	1/103 (1.0)	2/103 (1.9)	0/81	0/69	0/61
Overall (N = 200)		1/200 (0.5)	1/193 (0.5)	1/186 (0.5)	0/177	3/200 (1.5)	4/200 (2.0)	1/152 (0.7)	1/135 (0.7)	0/121
Bradykinesia	運動緩慢									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	1/87 (1.1)	0/82	1/97 (1.0)	1/97 (1.0)	0/71	1/66 (1.5)	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	1/95 (1.1)	1/103 (1.0)	2/103 (1.9)	1/81 (1.2)	0/69	0/61
Overall (N = 200)		0/200	0/193	1/186 (0.5)	1/177 (0.6)	2/200 (1.0)	3/200 (1.5)	1/152 (0.7)	1/135 (0.7)	0/121

System Organ Class Preferred Term Cohort	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 to 42 n/m (%)	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 or later n/m (%)
Somnolence	傾眠									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	1/97 (1.0)	0/71	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		1/103 (1.0)	0/102	0/99	1/95 (1.1)	2/103 (1.9)	2/103 (1.9)	1/81 (1.2)	0/69	1/61 (1.6)
Overall (N = 200)		1/200 (0.5)	0/193	0/186	1/177 (0.6)	2/200 (1.0)	3/200 (1.5)	1/152 (0.7)	0/135	1/121 (0.8)
Psychiatric disorders	精神障害									
Insomnia	不眠症									
Cohort 1 (N = 97)		1/97 (1.0)	2/91 (2.2)	0/87	0/82	3/97 (3.1)	4/97 (4.1)	0/71	2/66 (3.0)	1/60 (1.7)
Cohort 2 (N = 103)		5/103 (4.9)	0/102	2/99 (2.0)	0/95	7/103 (6.8)	8/103 (7.8)	0/81	0/69	3/61 (4.9)
Overall (N = 200)		6/200 (3.0)	2/193 (1.0)	2/186 (1.1)	0/177	10/200 (5.0)	12/200 (6.0)	0/152	2/135 (1.5)	4/121 (3.3)
Schizophrenia	統合失調症									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	1/82 (1.2)	1/97 (1.0)	2/97 (2.1)	2/71 (2.8)	3/66 (4.5)	2/60 (3.3)
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	2/95 (2.1)	2/103 (1.9)	5/103 (4.9)	3/81 (3.7)	0/69	1/61 (1.6)
Overall (N = 200)		0/200	0/193	0/186	3/177 (1.7)	3/200 (1.5)	7/200 (3.5)	5/152 (3.3)	3/135 (2.2)	3/121 (2.5)
Restlessness	落ち着きのなさ									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	1/87 (1.1)	0/82	1/97 (1.0)	2/97 (2.1)	1/71 (1.4)	0/66	1/60 (1.7)
Cohort 2 (N = 103)		1/103 (1.0)	0/102	0/99	0/95	1/103 (1.0)	1/103 (1.0)	0/81	1/69 (1.4)	0/61
Overall (N = 200)		1/200 (0.5)	0/193	1/186 (0.5)	0/177	2/200 (1.0)	3/200 (1.5)	1/152 (0.7)	1/135 (0.7)	1/121 (0.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害									
Eczema	湿疹									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	1/97 (1.0)	1/71 (1.4)	0/66	1/60 (1.7)
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	1/95 (1.1)	1/103 (1.0)	1/103 (1.0)	0/81	0/69	1/61 (1.6)
Overall (N = 200)		0/200	0/193	0/186	1/177 (0.6)	1/200 (0.5)	2/200 (1.0)	1/152 (0.7)	0/135	2/121 (1.7)

Treatment-emergent adverse events (TEAE) are coded by MedDRA version 19.1. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT), the subject is counted only once in the PT for the first episode. Denominator of percentage (m) for each phase of interest is the number of subjects who treated with the study medication, ie, between the date of initial application and the date of final application. TEAE refers to PT experienced by equal or more than 2% of subjects in the safety population.

2.7.4.2.1.1.4　ロナセン錠とロナセンテープの比較

40 試験で発現した主な有害事象（全体で発現割合が 2%以上の有害事象）の、コホート 1 のロナセン錠投与期（6 週間）での発現割合及びコホート 2 のロナセンテープ貼付開始後 6 週までの発現割合を表 2.7.4.2-15 に示す。

40 試験で発現したロナセンテープの主な有害事象のうち、コホート 2 のロナセンテープ貼付開始後 6 週まで及びコホート 1 のロナセン錠投与期の発現割合を比較し、ロナセンテープで 2%以上高かった有害事象は、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、鼻咽頭炎、血中プロラクチン増加、振戦、不眠症であった。ロナセン錠で 2%以上高かった有害事象は、アカシジア、ジストニア、傾眠であった。

表 2.7.4.2-15　ロナセン錠とロナセンテープでの主な有害事象の比較（40 試験）

Safety population

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ロナセンテープ貼付開始後 6 週まで Cohort 2 (N = 103) n/m (%)	ロナセン錠投与期 6 週間 (N = 108) n (%)
Endocrine disorders	内分泌障害		
Hyperprolactinaemia	高プロラクチン血症	4/103 (3.9)	3 (2.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害		
Dental caries	齲歯	3/103 (2.9)	2 (1.9)
Diarrhoea	下痢	2/103 (1.9)	2 (1.9)
Vomiting	嘔吐	0/103	2 (1.9)
Constipation	便秘	1/103 (1.0)	.
Nausea	悪心	2/103 (1.9)	2 (1.9)
Salivary hypersecretion	流涎過多	0/103	2 (1.9)
Stomatitis	口内炎	0/103	.
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態		
Application site erythema	適用部位紅斑	20/103 (19.4)	.
Application site pruritus	適用部位そう痒感	11/103 (10.7)	.
Application site dermatitis	適用部位皮膚炎	2/103 (1.9)	.
Application site discolouration	適用部位変色	1/103 (1.0)	.
Malaise	倦怠感	2/103 (1.9)	.
Infections and infestations	感染症および寄生虫症		
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	13/103 (12.6)	11 (10.2)
Pharyngitis	咽頭炎	1/103 (1.0)	.
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症		
Contusion	挫傷	0/103	
Excoriation	擦過傷	2/103 (1.9)	1 (0.9)
Ligament sprain	靭帯捻挫	1/103 (1.0)	.
Investigations	臨床検査		
Blood prolactin increased	血中プロラクチン増加	5/103 (4.9)	3 (2.8)
Weight increased	体重増加	0/103	.

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ロナセンテープ貼付開始後 6 週まで Cohort 2 (N = 103) n/m (%)	ロナセン錠投与期 6 週間 (N = 108) n (%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1/103 (1.0)	1 (0.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害		
Back pain	背部痛	1/103 (1.0)	.
Arthralgia	関節痛	0/103	.
Muscle rigidity	筋固縮	1/103 (1.0)	2 (1.9)
Nervous system disorders	神経系障害		
Akathisia	アカシジア	9/103 (8.7)	16 (14.8)
Tremor	振戦	6/103 (5.8)	4 (3.7)
Headache	頭痛	0/103	1 (0.9)
Dizziness	浮動性めまい	1/103 (1.0)	.
Dyskinesia	ジスキネジア	1/103 (1.0)	3 (2.8)
Dystonia	ジストニア	1/103 (1.0)	4 (3.7)
Bradykinesia	運動緩慢	1/103 (1.0)	.
Somnolence	傾眠	2/103 (1.9)	9 (8.3)
Psychiatric disorders	精神障害		
Insomnia	不眠症	7/103 (6.8)	3 (2.8)
Schizophrenia	統合失調症	2/103 (1.9)	1 (0.9)
Restlessness	落ち着きのなさ	1/103 (1.0)	.
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害		
Eczema	湿疹	1/103 (1.0)	1 (0.9)

Adverse events in the DSP-5423 (tablet) treatment phase, of which onset date is between initial dose date of DSP-5423 (tablet) and a day before the initial application date of DSP-5423P are summarized. Adverse events are coded by MedDRA version 19.1. Treatment-related adverse event is defined as TEAE with causal relationship to the study treatment is definite, probable, or possible. If a subject experienced more than one episode of adverse event within a preferred term (PT) or a system organ class (SOC), the subject is counted only once in the PT or the SOC. Denominator of percentage (m) for each phase of interest is the number of subjects who treated with the study medication, ie, between the date of initial application and the date of final application. TEAE refers to PT experienced by equal or more than 2% of subjects in the safety population.

2.7.4.2.1.2　死亡

(1)　20 試験

二重盲検治療期

二重盲検治療期の有害事象による死亡の一覧を表 2.7.4.2-16 に示す。マレーシアの 80 mg 群の 1 名（4[redacted]歳男性）が Day 35 に発現した急性心筋梗塞により Day 36 に死亡した。治験担当医師は、被験者の死亡時の広範な身体外傷を考慮すると、犯罪の可能性を除外することができなかったため、治験薬による可能性は低いと考え、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-16　死亡に至った有害事象の一覧（20 試験・二重盲検治療期）

DSP-5423P 80 mg

Site	Subject ID/ Age/ Sex/ Country	# (#)	MedDRA System Organ Class/器官別大分類 MedDRA Preferred Term/基本語 Reported Term for the Adverse Event	Start Day End Day Duration (days) Epoch of Onset Dose at Onset Date	Severity/ Causality/ Serious Event (Details)	Outcome/ Action Taken with Study Treatment
[redacted]	4[redacted]18/ 4[redacted]/ M/ MYS	1	Cardiac disorders/心臓障害 Acute myocardial infarction/急性心筋梗塞 Cardiogenic shock secondary to NSTEMI	Day 35 Day 36 2 Double-blind treatment phase 80 mg/day	SEVERE/ NOT RELATED/ Y (Results in death, Requires or prolongs hospitalization)	FATAL/ DRUG WITHDRAWN

JPN = JAPAN, CHN = CHINA, KOR = KOREA, REPUBLIC OF, MYS = MALAYSIA, PHL = PHILIPPINES, RUS = RUSSIAN FEDERATION, TWN = TAIWAN, UKR = UKRAINE

Adverse events are coded by MedDRA version 19.1. In case of double-blind treatment phase, study day (Day) is relative to the initial application in the double-blind treatment phase, but open-label treatment phase, study day (Day) is relative to the first day of receiving an active treatment in the open-label treatment phase. A day before Day 1 is Day -1. Duration of adverse event is end date - start date + 1.

(#): No. in Double-blind treatment (only in case of the ongoing AE from Double-blind treatment) or No. in the Open-label phase (only in the case of worsened during the Open-label phase)

*, in the case that the dose at onset date is zero or missing, the most recent non-zero dose is displayed.

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）

ロナセンテープ貼付期の有害事象による死亡の一覧を表 2.7.4.2-17 に示す。有害事象によりロナセンテープ貼付期に 4 名死亡し、そのうち 1 名は二重盲検治療期に、その他の 3 名は非盲検治療期に死亡した。マレーシアの 4[redacted]歳男性が Day 71 に大腸炎を発現し、同日死亡した。マレーシアの 6[redacted]歳男性は Day 123 に死亡し、老衰による自然死と報告され、有害事象名は死亡であった。フィリピンの 2[redacted]歳女性は Day 142 に自殺既遂により死亡した。3 名のいずれも、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-17　死亡に至った有害事象の一覧（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-24 週）

DSP-5423P 80 mg

Site	Subject ID/ Age/ Sex/ Country	# (#)	MedDRA System Organ Class/器官別大分類 MedDRA Preferred Term/基本語 Reported Term for the Adverse Event	Start Date (Day) End Date (Day) Duration (days) Epoch of Onset Dose at Onset Date	Severity/ Causality/ Serious Event (Details)	Outcome/ Action Taken with Study Treatment
[redacted]	4[redacted]18/ 4[redacted]/ M/ MYS	1	Cardiac disorders/心臓障害 Acute myocardial infarction/急性心筋梗塞 Cardiogenic shock secondary to NSTEMI	(35) (36) 2 Double-blind treatment phase 80 mg/day	SEVERE/ NOT RELATED/ Y (Results in death, Requires or prolongs hospitalization)	FATAL/ DRUG WITHDRAWN
	4[redacted]25/ 4[redacted]/ M/ MYS	501	Gastrointestinal disorders/胃腸障害 Colitis/大腸炎 Colitis	(71) (71) 1 Open-label treatment phase 80 mg/day	SEVERE/ NOT RELATED/ Y (Results in death)	FATAL/ DRUG WITHDRAWN
[redacted]	4[redacted]08/ 6[redacted]/ M/ MYS	503	General disorders and administration site conditions/一般・全身障害および投与部位の状態 Death/死亡 Natural cause of death due to old age	(123) (123) 1 Open-label treatment phase 60 mg/day *	SEVERE/ NOT RELATED/ Y (Results in death)	FATAL/ NOT APPLICABLE
[redacted]	5[redacted]01/ 2[redacted]/ F/ PHL	506	Psychiatric disorders/精神障害 Completed suicide/自殺既遂 Suicide attempt completed	(142) (142) 1 Open-label treatment phase 40 mg/day	SEVERE/ NOT RELATED/ Y (Results in death)	FATAL/ DRUG WITHDRAWN

JPN = JAPAN, CHN = CHINA, KOR = KOREA, REPUBLIC OF, MYS = MALAYSIA, PHL = PHILIPPINES, RUS = RUSSIAN FEDERATION, TWN = TAIWAN, UKR = UKRAINE

Adverse events are coded by MedDRA version 19.1. In case that subjects didn't receive an active treatment, study day (Day) is relative to the initial application in the double-blind treatment phase, but if subjects received an active treatment, study day (Day) is relative to the first day of receiving an active treatment regardless of treatment phase.

(#): No. in DB treatment (only in case of the ongoing AE from DB treatment) or No. in the Open-label phase (only in the case of worsened during the Open-label phase)

*, in the case that the dose at onset date is zero or missing, the most recent non-zero dose is displayed.

The data cut-off at Open-Week 24 was used.

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）

ロナセンテープ貼付期の有害事象による死亡の一覧を表 2.7.4.2-18 に示す。非盲検治療期 24 週後以降に有害事象により 1 名が死亡した。日本の 4[redacted]歳男性で、Day 356 に突然死した。屋外で作業を行っており、最後に無事が確認された 5 分程度後にうつ伏せの状態で顔まで水に浸かって倒れているところを発見され、緊急搬送されたが死亡が確認された。被験者死後に CT を実施した結果からは明らかな大動脈解離、大量出血（血胸、腹水）などの致命的疾患は同定できず、また自殺を疑う明らかな所見及び溺死所見もなかった。死因の確定が困難で、治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.4.2-18　死亡に至った有害事象の一覧（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-52 週）

All Patients
DSP-5423P 80 mg

Site	Subject ID/ Age/ Sex/ Country	# (#)	MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term/ Reported Term for the Adverse Event	Start Date (Day) End Date (Day) Duration (days) Epoch of Onset Dose at Onset Date	Severity/ Causality/ Serious Event (Details)	Outcome/ Action Taken with Study Treatment
[redacted]	4[redacted]18/ 4[redacted] M/ MYS	1	Cardiac disorders/ 心臓障害 Acute myocardial infarction/ 急性心筋梗塞 Cardiogenic shock secondary to NSTEMI	(35) (36) 2 Double-blind treatment phase 80 mg/day	SEVERE/ NOT RELATED/ Y (Results in death, Requires or prolongs hospitalization)	FATAL/ DRUG WITHDRAWN
	4[redacted]25/ 4[redacted] M/ MYS	501	Gastrointestinal disorders/ 胃腸障害 Colitis/ 大腸炎 Colitis	(71) (71) 1 Open-label treatment phase 80 mg/day	SEVERE/ NOT RELATED/ Y (Results in death)	FATAL/ DRUG WITHDRAWN
[redacted]	4[redacted]08/ 6[redacted] M/ MYS	503	General disorders and administration site conditions/ 一般・全身障害および投与部位の状態 Death/ 死亡 Natural cause of death due to old age	(123) (123) 1 Open-label treatment phase 60 mg/day *	SEVERE/ NOT RELATED/ Y (Results in death)	FATAL/ NOT APPLICABLE
[redacted]	5[redacted]01/ 2[redacted] F/ PHL	506	Psychiatric disorders/ 精神障害 Completed suicide/ 自殺既遂 Suicide attempt completed	(142) (142) 1 Open-label treatment phase 40 mg/day	SEVERE/ NOT RELATED/ Y (Results in death)	FATAL/ DRUG WITHDRAWN

Placebo

Site	Subject ID/ Age/ Sex/ Country	# (#)	MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term/ Reported Term for the Adverse Event	Start Date (Day) End Date (Day) Duration (days) Epoch of Onset Dose at Onset Date	Severity/ Causality/ Serious Event (Details)	Outcome/ Action Taken with Study Treatment
[redacted]	1[redacted]01/ 4[redacted]/ M/ JPN	508	General disorders and administration site conditions/ 一般・全身障害および投与部位の状態 Sudden death/ 突然死 Sudden death	(356) (356) 1 Open-label treatment phase 60 mg/day *	SEVERE/ POSSIBLE/ Y (Results in death)	FATAL/ DRUG WITHDRAWN

JPN = JAPAN, CHN = CHINA, KOR = KOREA, REPUBLIC OF, MYS = MALAYSIA, PHL = PHILIPPINES, RUS = RUSSIAN FEDERATION, TWN = TAIWAN, UKR = UKRAINE

Adverse events are coded by MedDRA version 19.1. In case that subjects didn't receive an active treatment, study day (Day) is relative to the initial application in the double-blind treatment phase, but if subjects received an active treatment, study day (Day) is relative to the first day of receiving an active treatment regardless of treatment phase.

(#): No. in DB treatment (only in case of the ongoing AE from DB treatment) or No. in the Open-label phase (only in the case of worsened during the Open-label phase)

*, in the case that the dose at onset date is zero or missing, the most recent non-zero dose is displayed.

The final data at Open-Week 52 was used.

(2) 40 試験

有害事象により死亡した被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

(1) 20 試験

二重盲検治療期

二重盲検治療期の重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-19 に、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-20 に示す。重篤な有害事象の詳細な叙述は 2.7.6.9 項付録に示す。

死亡を含む重篤な有害事象の発現被験者数（発現件数）発現割合は、プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順に 9 名（9 件）4.7%、8 名（8 件）4.1%、10 名（10 件）5.2%であった。実薬群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は、統合失調症及び精神病性障害で、重篤な有害事象で貼付量依存的に発現割合が高くなった事象はなかった。

重篤な有害事象のうち治験薬の貼付中止に至った事象は 40 mg 群の統合失調症（3 名）、全身性強直性間代性発作（1 名）、精神病性障害（1 名）、80 mg 群の統合失調症（1 名）、自殺企図（1 名）、肺炎（1 名）、急性心筋梗塞（1 名）、ギラン・バレー症候群（1 名）、肺結核（1 名）、プラセボ群の統合失調症（1 名）、カタトニー（1 名）、精神病性障害（1 名）であった。

治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、40 mg 群の統合失調症（2 名）、全身性強直性間代性発作（1 名）、精神病性障害（1 名）、精神症状（1 名）、80 mg 群の統合失調症（2 名）、自殺企図（1 名）、プラセボ群のカタトニー（1 名）、意識消失（1 名）であった。以下に実薬群（40 mg 群、80 mg 群）で治験薬との因果関係が否定されなかった事象を簡潔に記載する。

- 40 mg 群の日本の 5[redacted]歳女性が全身性強直性間代性発作（重度）を発現した。Day 20 に間代性と強直性けいれんの発作が起こり、フェノバルビタールを投与した。呼名に反応し、会話成立後に治験を中止して Day 21 に回復した。治験薬との因果関係は Possible（関連あるかもしれない）とされた。
- 40 mg 群の日本の 4[redacted]歳男性が統合失調症（重度）を発現した。Day 14 に幻覚被害妄想状態が認められ、治験継続は困難と判断され、治験を中止した。他の抗精神病薬を投与し Day 70 に回復した。治験薬貼付開始後に発現したことから治験薬との因果関係は Possible（関連あるかもしれない）とされた。
- 40 mg 群の韓国の 3[redacted]歳男性が統合失調症（重度）を発現した。Day 26 に統合失調症が悪化し、治験薬貼付を中止して Day 32 に消失又は回復した。治験薬との因果関係は Possible（関連あるかもしれない）とされた。
- 40 mg 群のマレーシアの 3[redacted]歳男性が精神病性障害（重度）を発現した。Day 31 に精神病性障害を発現し、治験薬貼付を中止して軽快し、治験薬との因果関係は Probable（多分関連あり）とされた。
- 40 mg 群のマレーシアの 2[redacted]歳女性が精神症状（軽度）を発現した。Day 15 に発現し、

治験薬貼付を継続して Day 20 に消失又は回復し、治験薬との因果関係は Possible（関連あるかもしれない）とされた。

- 80 mg 群の韓国の 3[redacted]歳男性が統合失調症（重度）を発現した。Day 7 に統合失調症が悪化し、治験薬貼付を中止して Day 40 に消失又は回復し、治験薬との因果関係は Definite（明らかに関連あり）とされた。
- 80 mg 群のマレーシアの 2[redacted]歳男性が統合失調症（重度）を発現した。Day 39 に統合失調症が悪化し、治験薬貼付を継続して軽快した。治験薬との因果関係は Possible（関連あるかもしれない）とされた。
- 80 mg 群のマレーシアの 2[redacted]歳男性が自殺企図（重度）を発現した。Day 22 に自殺企図を発現し、治験薬貼付を中止して Day 31 に回復したが後遺症ありとなった。治験薬との因果関係は Probable（多分関連あり）とされた。

転帰が「消失又は回復」、「軽快」以外となった重篤な有害事象は、40 mg 群の統合失調症（3 名、いずれも未回復）、上腕骨骨折（1 名、未回復）、80 mg 群の自殺企図（1 名、回復したが後遺症あり）、急性心筋梗塞（1 名、死亡）、ギラン・バレー症候群（1 名、未回復）、肺結核（1 名、未回復）、プラセボ群の統合失調症（2 名、いずれも未回復）、カタトニー（1 名、未回復）であった。

表 2.7.4.2-19　重篤な有害事象の発現割合（20 試験・二重盲検治療期）

Safety population

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
Subjects with any serious TEAE		9 (4.7)	8 (4.1)	10 (5.2)	18 (4.6)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)
Pneumonia	肺炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Pulmonary tuberculosis	肺結核	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Traumatic haematoma	外傷性血腫	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Generalised tonic-clonic seizure	全身性強直性間代性発作	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Guillain-Barre syndrome	ギラン・バレー症候群	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.5)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
Psychiatric disorders	精神障害	7 (3.7)	6 (3.1)	4 (2.1)	10 (2.6)
Schizophrenia	統合失調症	4 (2.1)	4 (2.0)	2 (1.0)	6 (1.5)
Psychotic disorder	精神病性障害	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Psychiatric symptom	精神症状	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Suicide attempt	自殺企図	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Catatonia	カタトニー	1 (0.5)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Choking	息詰まり	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Social circumstances	社会環境	1 (0.5)	0	0	0
Social stay hospitalisation	社会的入院	1 (0.5)	0	0	0

Treatment emergent adverse events (TEAE) in the double-blind treatment phase are defined as events with start date on or after the initial application date of double-blind treatment phase, and up to 17 days after the date of final application of the double-blind treatment phase and before the first application of DSP-5423P in the open-label treatment phase. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT) or a system organ class (SOC), the subject is counted only once in the PT or the SOC. The denominator of percentages is the number of subjects in the safety population.

表 2.7.4.2-20　重篤な有害事象の一覧（20 試験・二重盲検治療期）

DSP-5423P 40 mg

Site	Subject ID/ Age/ Sex/ Country	# (#)	MedDRA System Organ Class/器官別大分類 MedDRA Preferred Term/基本語 Reported Term for the Adverse Event	Start Date (Day) End Date (Day) Duration (days) Epoch of Onset Dose at Onset Date	Severity/ Causality/ Serious Event (Details)	Outcome/ Action Taken with Study Treatment
[redacted]	1[redacted]01/ 5[redacted]/ F/ JPN	3	Nervous system disorders/神経系障害 Generalised tonic-clonic seizure/全身性強直性間代性発作 Tonic-clonic convulsions	(20) (21) 2 Double-blind treatment phase 40 mg/day	SEVERE/ POSSIBLE/ Y (Other medically important event)	RECOVERED/RESOLVED/ DRUG WITHDRAWN
[redacted]	1[redacted]01/ 4[redacted]/ M/ JPN	1	Psychiatric disorders/精神障害 Schizophrenia/統合失調症 Aggravation of schizophrenia	(14) ONGOING - Double-blind treatment phase 40 mg/day *	SEVERE/ POSSIBLE/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED/ DRUG WITHDRAWN
[redacted]	1[redacted]07/ 6[redacted]/ F/ JPN	3	Injury, poisoning and procedural complications/傷害、中毒および処置合併症 Humerus fracture/上腕骨骨折 fracture of humerus	(16) ONGOING - Double-blind treatment phase 40 mg/day	MODERATE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED/ DOSE NOT CHANGED
[redacted]	2[redacted]07/ 3[redacted]/ M/ KOR	6	Psychiatric disorders/精神障害 Schizophrenia/統合失調症 Worsening of Schizophrenia	(26) (32) 7 Double-blind treatment phase 40 mg/day	SEVERE/ POSSIBLE/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERED/RESOLVED/ DRUG WITHDRAWN
[redacted]	2[redacted]01/ 3[redacted]/ F/ KOR	1	Psychiatric disorders/精神障害 Schizophrenia/統合失調症 Worsening of schizophrenia	(-2) ONGOING - Washout phase 0 mg/day	MODERATE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED/ DRUG WITHDRAWN
[redacted]	2[redacted]02/ 2[redacted]/ F/ KOR	5	Psychiatric disorders/精神障害 Schizophrenia/統合失調症 Worsening of schizophrenia	(24) ONGOING - Double-blind treatment phase 40 mg/day	MODERATE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED/ DOSE NOT CHANGED

DSP-5423P 40 mg

Site	Subject ID/ Age/ Sex/ Country	# (#)	MedDRA System Organ Class/器官別大分類 MedDRA Preferred Term/基本語 Reported Term for the Adverse Event	Start Date (Day) End Date (Day) Duration (days) Epoch of Onset Dose at Onset Date	Severity/ Causality/ Serious Event (Details)	Outcome/ Action Taken with Study Treatment
[redacted]	4[redacted]24/ 3[redacted]/ M/ MYS	1	Psychiatric disorders/精神障害 Psychotic disorder/精神病性障害 Exacerbation of psychosis	(31) ONGOING - Double-blind treatment phase 40 mg/day	SEVERE/ PROBABLE/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERING/RESOLVING/ DRUG WITHDRAWN
[redacted]	4[redacted]20/ 2[redacted]/ F/ MYS	1	Psychiatric disorders/精神障害 Psychiatric symptom/精神症状 Exacerbation of Psychiatric Symptom.	(15) (20) 6 Double-blind treatment phase 40 mg/day	MILD/ POSSIBLE/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERED/RESOLVED/ DOSE NOT CHANGED
[redacted]	4[redacted]01/ 2[redacted]/ M/ MYS	1	Psychiatric disorders/精神障害 Schizophrenia/統合失調症 Worsening of Schizophrenia	(30) ONGOING - Double-blind treatment phase 40 mg/day	MODERATE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERING/RESOLVING/ DOSE NOT CHANGED

DSP-5423P 80 mg

Site	Subject ID/ Age/ Sex/ Country	# (#)	MedDRA System Organ Class/器官別大分類 MedDRA Preferred Term/基本語 Reported Term for the Adverse Event	Start Date (Day) End Date (Day) Duration (days) Epoch of Onset Dose at Onset Date	Severity/ Causality/ Serious Event (Details)	Outcome/ Action Taken with Study Treatment
[redacted]	1[redacted]02/ 5[redacted]/ F/ JPN	1	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/呼吸器、胸郭および縦隔障害 Choking/息詰まり Choked on food	(9) (9) 1 Double-blind treatment phase 80 mg/day	SEVERE/ NOT RELATED/ Y (Life threatening)	RECOVERED/RESOLVED/ DOSE NOT CHANGED
[redacted]	2[redacted]01/ 3[redacted]/ M/ KOR	2	Psychiatric disorders/精神障害 Schizophrenia/統合失調症 Worsening of schizophrenia	(7) (40) 34 Double-blind treatment phase 80 mg/day	SEVERE/ DEFINITE/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERED/RESOLVED/ DRUG WITHDRAWN

DSP-5423P 80 mg

Site	Subject ID/ Age/ Sex/ Country	# (#)	MedDRA System Organ Class/器官別大分類 MedDRA Preferred Term/基本語 Reported Term for the Adverse Event	Start Date (Day) End Date (Day) Duration (days) Epoch of Onset Dose at Onset Date	Severity/ Causality/ Serious Event (Details)	Outcome/ Action Taken with Study Treatment
[redacted]	4[redacted]08/ 2[redacted]/ M/ MYS	1	Psychiatric disorders/精神障害 Suicide attempt/自殺企図 Suicidal attempt	(22) (31) 10 Double-blind treatment phase 80 mg/day *	SEVERE/ PROBABLE/ Y (Life threatening, Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE/ DRUG WITHDRAWN
[redacted]	4[redacted]12/ 6[redacted]/ M/ MYS	1	Infections and infestations/感染症および寄生虫症 Pneumonia/肺炎 Pneumonia	(5) (12) 8 Double-blind treatment phase 80 mg/day	MODERATE/ NOT RELATED/ Y (Other medically important event)	RECOVERED/RESOLVED/ DRUG WITHDRAWN
	4[redacted]18/ 4[redacted]/ M/ MYS	1	Cardiac disorders/心臓障害 Acute myocardial infarction/急性心筋梗塞 Cardiogenic shock secondary to NSTEMI	(35) (36) 2 Double-blind treatment phase 80 mg/day	SEVERE/ NOT RELATED/ Y (Results in death, Requires or prolongs hospitalization)	FATAL/ DRUG WITHDRAWN
[redacted]	4[redacted]08/ 3[redacted]/ M/ MYS	1	Nervous system disorders/神経系障害 Guillain-Barre syndrome/ギラン・バレー症候群 GUILLAIN BARRE SYNDROME	(3) ONGOING - Double-blind treatment phase 80 mg/day	SEVERE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization, Results in persistent or significant disability/incapacity)	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED/ DRUG WITHDRAWN
[redacted]	4[redacted]04/ 2[redacted]/ M/ MYS	2	Psychiatric disorders/精神障害 Schizophrenia/統合失調症 Worsening of schizophrenia	(39) ONGOING - Double-blind treatment phase 80 mg/day	SEVERE/ POSSIBLE/ Y (Requires or prolongs hospitalization, Other medically important event)	RECOVERING/RESOLVING/ DOSE NOT CHANGED
[redacted]	4[redacted]08/ 6[redacted]/ M/ MYS	1	Psychiatric disorders/精神障害 Psychotic disorder/精神病性障害 Exacerbation of psychotic symptoms with aggression	(23) (40) 18 Double-blind treatment phase 80 mg/day	MILD/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERED/RESOLVED/ DOSE NOT CHANGED

DSP-5423P 80 mg

Site	Subject ID/ Age/ Sex/ Country	# (#)	MedDRA System Organ Class/器官別大分類 / MedDRA Preferred Term/基本語 / Reported Term for the Adverse Event	Start Date (Day) / End Date (Day) / Duration (days) / Epoch of Onset / Dose at Onset Date	Severity/ Causality/ Serious Event (Details)	Outcome/ Action Taken with Study Treatment
[redacted]	5[redacted]10/ 3[redacted]/ M/ PHL	1	Injury, poisoning and procedural complications/傷害、中毒および処置合併症 Traumatic haematoma/外傷性血腫 Contusion Hematomas, left zygoma and left supraorbital area	(19) (26) 8 Double-blind treatment phase 80 mg/day	MILD/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERED/RESOLVED/ DOSE NOT CHANGED
[redacted]	5[redacted]11/ 3[redacted]/ M/ PHL	2	Infections and infestations/感染症および寄生虫症 Pulmonary tuberculosis/肺結核 Pulmonary Tuberculosis	(41) ONGOING - Double-blind treatment phase 80 mg/day	MODERATE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization, Other medically important event)	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED/ DRUG WITHDRAWN

Placebo

Site	Subject ID/ Age/ Sex/ Country	# (#)	MedDRA System Organ Class/器官別大分類 / MedDRA Preferred Term/基本語 / Reported Term for the Adverse Event	Start Date (Day) / End Date (Day) / Duration (days) / Epoch of Onset / Dose at Onset Date	Severity/ Causality/ Serious Event (Details)	Outcome/ Action Taken with Study Treatment
[redacted]	1[redacted]02/ 4[redacted]/ M/ JPN	1	Psychiatric disorders/精神障害 Catatonia/カタトニー Catatonia	(19) ONGOING - Double-blind treatment phase 0 mg/day	SEVERE/ POSSIBLE/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED/ DRUG WITHDRAWN
[redacted]	1[redacted]06/ 6[redacted]/ F/ JPN	1	Psychiatric disorders/精神障害 Schizophrenia/統合失調症 schizophrenia aggravated	(17) ONGOING - Double-blind treatment phase 0 mg/day	SEVERE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERING/RESOLVING/ DOSE NOT CHANGED

Placebo

Site	Subject ID/ Age/ Sex/ Country	# (#)	MedDRA System Organ Class/器官別大分類 MedDRA Preferred Term/基本語 Reported Term for the Adverse Event	Start Date (Day) End Date (Day) Duration (days) Epoch of Onset Dose at Onset Date	Severity/ Causality/ Serious Event (Details)	Outcome/ Action Taken with Study Treatment
[redacted]	1[redacted]01/ 6[redacted]/ F/ JPN	3	Nervous system disorders/神経系障害 Loss of consciousness/意識消失 Transient loss of consciousness	(24) (27) 4 Follow-up phase 0 mg/day *	MILD/ POSSIBLE/ Y (Other medically important event)	RECOVERED/RESOLVED/ NOT APPLICABLE
[redacted]	2[redacted]03/ 4[redacted]/ F/ KOR	2	Psychiatric disorders/精神障害 Schizophrenia/統合失調症 Worsening of schizophrenia	(8) ONGOING - Double-blind treatment phase 0 mg/day *	MODERATE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED/ DRUG WITHDRAWN
[redacted]	4[redacted]11/ 3[redacted]/ F/ MYS	1	Psychiatric disorders/精神障害 Schizophrenia/統合失調症 Worsening of Schizophrenia	(24) ONGOING - Double-blind treatment phase 0 mg/day	MODERATE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERING/RESOLVING/ DOSE NOT CHANGED
[redacted]	4[redacted]01/ 5[redacted]/ M/ MYS	1	Psychiatric disorders/精神障害 Schizophrenia/統合失調症 Worsening of Schizophrenia	(17) ONGOING - Double-blind treatment phase 0 mg/day	MODERATE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED/ DOSE NOT CHANGED
[redacted]	4[redacted]03/ 3[redacted]/ F/ MYS	1	Social circumstances/社会環境 Social stay hospitalisation/社会的入院 Hospitalization due to parents request.	(25) (41) 17 Double-blind treatment phase 0 mg/day	MILD/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERED/RESOLVED/ DOSE NOT CHANGED

Placebo

Site	Subject ID/ Age/ Sex/ Country	# (#)	MedDRA System Organ Class/器官別大分類 MedDRA Preferred Term/基本語 Reported Term for the Adverse Event	Start Date (Day) End Date (Day) Duration (days) Epoch of Onset Dose at Onset Date	Severity/ Causality/ Serious Event (Details)	Outcome/ Action Taken with Study Treatment
	4[redacted]05/ 3[redacted]/ M/ MYS	9	Psychiatric disorders/精神障害 Psychotic disorder/精神病性障害 Exacerbation of psychotic symptoms and aggression	(24) (30) 7 Double-blind treatment phase 0 mg/day	MODERATE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERED/RESOLVED/ DOSE NOT CHANGED
[redacted]	5[redacted]04/ 3[redacted]/ M/ PHL	3	Psychiatric disorders/精神障害 Psychotic disorder/精神病性障害 Worsening of psychotic symptoms related to Schizophrenia	(18) ONGOING - Double-blind treatment phase 0 mg/day	SEVERE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERING/RESOLVING/ DRUG WITHDRAWN

JPN = JAPAN, CHN = CHINA, KOR = KOREA, REPUBLIC OF, MYS = MALAYSIA, PHL = PHILIPPINES, RUS = RUSSIAN FEDERATION, TWN = TAIWAN, UKR = UKRAINE

Adverse events are coded by MedDRA version 19.1. In case of double-blind treatment phase, study day (Day) is relative to the initial application in the double-blind treatment phase, but open-label treatment phase, study day (Day) is relative to the first day of receiving an active treatment in the open-label treatment phase. A day before Day 1 is Day -1. Duration of adverse event is end date - start date + 1.

(#): No. in Double-blind treatment (only in case of the ongoing AE from Double-blind treatment) or No. in the Open-label phase (only in the case of worsened during the Open-label phase)

*, in the case that the dose at onset date is zero or missing, the most recent non-zero dose is displayed.

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）

ロナセンテープ貼付期の重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-21 に、重篤な有害事象の一覧を 2.7.4.7 項付録表 2.7.4.7-9 に示す。重篤な有害事象の詳細な叙述は 2.7.6.9 項付録に示す。

DSP-5423P dosed population 合計で、ロナセンテープ貼付期の死亡を含む重篤な有害事象の発現被験者数（発現件数）発現割合は、61 名（67 件）11.7%であった。DSP-5423P dosed population 合計で 3 名以上に発現した重篤な有害事象は、統合失調症 27 名（5.2%）、精神病性障害が 7 名（1.3%）、自殺念慮が 3 名（0.6%）であった。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、統合失調症（8 名）、自殺念慮（3 名）、精神病性障害（4 名）、精神症状（2 名）、アカシジア（2 名）、全身性強直性間代性発作（1 名）、自殺企図（1 名）、異常行動（1 名）、攻撃性（1 名）、上部消化管出血（1 名）であった。

死亡に至った有害事象（2.7.4.2.1.2 参照）及び二重盲検治療期に発現した重篤な有害事象以外で、治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象のうち、器官別大分類が精神障害で治験薬の効果不十分又は原疾患に関連すると考えられる事象は、統合失調症（5 名）、精神病性障害（3 名）、精神症状（1 名）、異常行動（1 名）、攻撃性（1 名）であった。その他、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、アカシジア（2 名）、自殺念慮（3 名）、上部消化管出血（1 名）で、以下にそれらの事象を簡潔に記載する。

- 日本の 4[redacted]歳男性にアカシジア（重度）が発現した。二重盲検治療期に 40 mg 群で Day 15 にアカシジア（非重篤）が発現したためビペリデンを投与開始し、Day 29 に回復した。非盲検治療期に移行し（非盲検治療期開始日：Day 43）、ロナセンテープ 40 mg/日を 1 週間、60 mg/日を 1 週間貼付し、80 mg/日に増量した。Day 81 にアカシジアが発現し、本人及び家族の同意撤回の申し出によりロナセンテープの貼付を中止した。ビペリデンを投与し、Day 93 に回復した。治験担当医師は、症状が薬原性錐体外路症状と相違なく、治験薬の最高用量貼付中に発現したことから、治験薬との因果関係は Definite（明らかに関連あり）と判断した。
- 台湾の 3[redacted]歳男性にアカシジア（中等度）が発現した。二重盲検治療期に 40 mg 群で非盲検治療期に移行し（非盲検治療期開始日：Day 43）、Day 60 まで 40 mg/日を貼付し、Day 71 に 80 mg/日に増量後、Day 75 にアカシジアを発現した。ビペリデンを投与し、ロナセンテープの貼付は継続し、Day 89 に回復した。
- 日本の 2[redacted]歳女性に自殺念慮（中等度）が発現した。二重盲検治療期の 40 mg 群で非盲検治療期に移行し（非盲検治療期開始日：Day 41）、ロナセンテープ 40 mg/日を 1 週間、60 mg/日を 1 週間貼付し、Day 57 に 80 mg/日に増量した。Day 179 に自殺念慮が発現したため治験を中止し、入院治療して回復した。治験担当医師は、治験薬の投与期間中の発現であることから、治験薬との因果関係は Possible（関連あるかもしれない）と判断した。
- マレーシアの 2[redacted]歳男性に自殺念慮（軽度）が発現した。二重盲検治療期の 40 mg 群で非盲検治療期に移行し（非盲検治療期開始日：Day 43）、ロナセンテープ 40 mg/

日を貼付し、Day 127 に 60 mg/日に増量した。Day 134 に同意撤回により治験を中止し、事後観察期中の Day 146 に自殺念慮を発現し、Day 148 に回復した。治験薬との因果関係は Probable（多分関連あり）とされた。

- マレーシアの 4[redacted]歳男性に自殺念慮（重度）が発現した。二重盲検治療期のプラセボ群で非盲検治療期に移行し（非盲検治療期開始日：Day 1）、ロナセンテープ 40 mg/日を 1 週間、60 mg/日を 1 週間貼付し、Day 15 に自殺念慮を発現した。同日ロナセンテープを 80 mg/日に増量し、Day 16 に回復した。治験薬との因果関係は Possible（関連あるかもしれない）とされた。
- 中国の 6[redacted]歳男性に上部消化管出血（中等度）が発現した。二重盲検治療期のプラセボ群で非盲検治療期に移行し（非盲検治療期開始日：Day 1）、ロナセンテープ 40 mg/日を 1 週間貼付し、60 mg/日を 1 日間貼付し、Day 9 に上部消化管出血を発現した。ロナセンテープの貼付を中止し、Day 25 に回復した。治験薬との因果関係は Possible（関連あるかもしれない）とされた。

二重盲検治療期にはみられず非盲検治療期に新たに発現した重篤な有害事象は、大腸炎、上部消化管出血、死亡、各種物質毒性、粉砕骨折、アカシジア、自殺念慮、異常行動、攻撃性、自殺既遂、喘息、低血圧であった。

非盲検治療期に発現した重篤な有害事象により貼付を中止したのは、統合失調症が 9 名、精神病性障害が 2 名、大腸炎、上部消化管出血、各種物質毒性、自殺念慮、自殺企図、自殺既遂、精神症状が各 1 名であった。非盲検治療期に発現した重篤な有害事象により貼付量を増量したのは、統合失調症（3 名）、精神病性障害（2 名）、精神症状（1 名）、社会的入院（1 名）、自殺念慮（1 名）であった。非盲検治療期に発現した重篤な有害事象による貼付量の減量はなかった。

なお、非盲検治療期 24 週時の解析に含まれないが、2018 年 5 月 31 日までに死亡以外の重篤な有害事象として、統合失調症（2 名）、精神症状（1 名）、胆管結石（1 名）、バルトリン腺膿瘍（1 名）、椎間板突出（1 名）、大腿骨頚部骨折（1 名）、椎間板炎（1 名）、体重増加（1 名）、幻覚（1 名）が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-21　重篤な有害事象の発現割合（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-24 週）

DSP-5423P dosed population

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Subjects with any serious TEAE		16 (12.2)	21 (10.7)	24 (12.4)	45 (11.5)	61 (11.7)
Subjects with any serious extrapyramidal TEAE		0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Subjects with any serious TEAE related to skin		0	0	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
Colitis	大腸炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Death	死亡	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
Pneumonia	肺炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Pulmonary tuberculosis	肺結核	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)	5 (1.0)
Toxicity to various agents	各種物質毒性	1 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
Comminuted fracture	粉砕骨折	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Traumatic haematoma	外傷性血腫	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Nervous system disorders	神経系障害	0	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (1.0)	4 (0.8)
Akathisia	アカシジア	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Generalised tonic-clonic seizure	全身性強直性間代性発作	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Guillain-Barre syndrome	ギラン・バレー症候群	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Psychiatric disorders	精神障害	14 (10.7)	16 (8.2)	13 (6.7)	29 (7.4)	43 (8.3)
Schizophrenia	統合失調症	9 (6.9)	9 (4.6)	9 (4.6)	18 (4.6)	27 (5.2)
Psychotic disorder	精神病性障害	4 (3.1)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	7 (1.3)
Suicidal ideation	自殺念慮	1 (0.8)	2 (1.0)	0	2 (0.5)	3 (0.6)
Psychiatric symptom	精神症状	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Suicide attempt	自殺企図	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Abnormal behaviour	異常行動	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Aggression	攻撃性	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Completed suicide	自殺既遂	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
Asthma	喘息	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Choking	息詰まり	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Social circumstances	社会環境	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Social stay hospitalisation	社会的入院	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Vascular disorders	血管障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Hypotension	低血圧	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)

Treatment emergent adverse events (TEAE) in the DSP-5423P treatment period are defined as events with start date on or after the initial application date of DSP-5423P and up to 17 days after the final application date of DSP-5423P over the DSP-5423P treatment period. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT) or a system organ class (SOC), the subject is counted only once in the PT or the SOC. The denominator of percentages is the number of subjects in the DSP-5423P dosed population. The data cut-off at Open-Week 24 was used.

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）

ロナセンテープ貼付期の重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-22 に、重篤な有害事象の一覧を 2.7.4.7 項付録表 2.7.4.7-20 に示す。重篤な有害事象の詳細な叙述は 2.7.6.9 項付録に示す。

DSP-5423P dosed population 合計で、ロナセンテープ貼付期の死亡を含む重篤な有害事象の発現被験者数（発現件数）発現割合は、71 名（79 件）13.6%であった。DSP-5423P dosed population 合計で 3 名以上に発現した重篤な有害事象は、統合失調症 29 名（5.6%）、精神病性障害が 7 名（1.3%）、精神症状 3 名（0.6%）、自殺念慮 3 名（0.6%）、各種物質毒性 3 名（0.6%）であった。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、統合失調症（8 名）、精神病性障害（4 名）、自殺念慮（3 名）、精神症状（2 名）、アカシジア（2 名）、全身性強直性間代性発作（1 名）、自殺企図（1 名）、異常行動（1 名）、攻撃性（1 名）、上部消化管出血（1 名）、突然死（1 名）であった。

非盲検治療期 24 週時以降に発現した、死亡を含む重篤な有害事象の発現被験者数（発現件数）は 11 名（12 件）（統合失調症が 2 名、大腿骨頚部骨折、胆管結石、幻覚、精神症状、椎間板炎、各種物質毒性、体重増加、突然死が各 1 名、バルトリン腺膿瘍及び椎間板突出が 1 名）であった。そのうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、突然死のみであった［死亡に至った有害事象（2.7.4.2.1.2 項）参照］。非盲検治療期 24 週時以降に新たに発現した重篤な有害事象は、大腿骨頚部骨折、バルトリン腺膿瘍、椎間板突出、胆管結石、幻覚、椎間板炎、体重増加、突然死であった。

また、非盲検治療期 24 週時以降に発現した重篤な有害事象により貼付を中止したのは、大腿骨頚部骨折、幻覚、精神症状、椎間板炎、突然死の各 1 名であった。貼付を中止した有害事象又は事後観察期に発現した有害事象以外で、貼付量を変更した事象はなかった。

表 2.7.4.2-22　重篤な有害事象の発現割合（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-52 週）

DSP-5423P dosed population

System Organ Class Preferred Term		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Subjects with any serious TEAE		18 (13.7)	24 (12.2)	29 (14.9)	53 (13.6)	71 (13.6)
Subjects with any serious extrapyramidal TEAE		0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Subjects with any serious TEAE related to skin		0	0	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
Colitis	大腸炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
Death	死亡	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Sudden death	突然死	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Bile duct stone	胆管結石	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.0)	4 (0.8)
Bartholin's abscess	バルトリン腺腫瘍	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Intervertebral discitis	椎間板炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Pneumonia	肺炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Pulmonary tuberculosis	肺結核	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	3 (1.5)	3 (1.5)	6 (1.5)	7 (1.3)
Toxicity to various agents	各種物質毒性	1 (0.8)	0	2 (1.0)	2 (0.5)	3 (0.6)
Comminuted fracture	粉砕骨折	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Femoral neck fracture	大腿骨頸部骨折	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Traumatic haematoma	外傷性血腫	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Investigations	臨床検査	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Weight increased	体重増加	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Nervous system disorders	神経系障害	0	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (1.0)	4 (0.8)
Akathisia	アカシジア	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Generalised tonic-clonic seizure	全身性強直性間代性発作	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Guillain-Barre syndrome	ギラン・バレー症候群	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Psychiatric disorders	精神障害	14 (10.7)	17 (8.7)	16 (8.2)	33 (8.5)	47 (9.0)
Schizophrenia	統合失調症	9 (6.9)	10 (5.1)	10 (5.2)	20 (5.1)	29 (5.6)
Psychotic disorder	精神病性障害	4 (3.1)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	7 (1.3)
Psychiatric symptom	精神症状	0	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	3 (0.6)
Suicidal ideation	自殺念慮	1 (0.8)	2 (1.0)	0	2 (0.5)	3 (0.6)
Suicide attempt	自殺企図	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Abnormal behaviour	異常行動	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Aggression	攻撃性	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Completed suicide	自殺既遂	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Hallucination	幻覚	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
Asthma	喘息	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Choking	息詰まり	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Social circumstances	社会環境	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Social stay hospitalisation	社会的入院	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Vascular disorders	血管障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Hypotension	低血圧	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)

Treatment emergent adverse events (TEAE) in the DSP-5423P treatment period are defined as events with start date on or after the initial application date of DSP-5423P and up to 17 days after the final application date of DSP-5423P over the DSP-5423P treatment period. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT) or a system organ class (SOC), the subject is counted only once in the PT or the SOC. The denominator of percentages is the number of subjects in the DSP-5423P dosed population. The final data at Open-Week 52 was used.

(2) 40 試験

40 試験での重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-23 に示す。重篤な有害事象の詳細な叙述は 2.7.6.10 項付録に示す。

重篤な有害事象は 12 名に 13 件発現した。その内訳は統合失調症が 6 名、衝動制御障害、骨折、鼻出血、喘息、誤嚥性肺炎が各 1 名、ヘモフィルス性肺炎と肺炎が 1 名に発現した。これらのうち、治験薬の貼付中止に至った有害事象は衝動制御障害 1 名、骨折 1 名、統合失調症 4 名で、治験薬との因果関係が否定されなかったのは鼻出血 1 名及び統合失調症 2 名であった。

- 鼻出血（中等度、治験薬との因果関係あり）を発現した 1 名は、コホート 1 の 3[redacted]歳女性で、ロナセン錠投与後にロナセンテープを貼付開始し（Day 1）、Day 289 に鼻出血を発現した。Day 292 にも再度鼻出血があり、出血が止まらないことから入院となった。Day 305 に回復した。治験薬投与開始から時間が経過していること、及び原因が特定できないことから、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断された。
- 統合失調症（中等度、治験薬との因果関係あり）を発現した 1 名は、コホート 2 の 3[redacted]歳男性で、ロナセンテープを貼付開始し、Day 119 に幻聴・不眠が出現し、Day 122 に衝動的な行動も見られ統合失調症の悪化で入院し、Day 123 に治験中止となった。治験開始以降、入院まで併用薬の使用もなく病状は安定していたが、治験中に職場の異動、兄の急死、[redacted]関係などのライフイベントが立て続けに起こり、安定した生活の維持が難しくなっていた。大きなライフイベントが続けて起こったことが悪化の一因とは考えられるが、治験中の原疾患の悪化であり、治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと治験担当医師により判断された。
- 統合失調症（中等度、治験薬との因果関係あり）を発現した他の 1 名は、コホート 2 の 4[redacted]歳男性で、ロナセンテープを貼付開始し、Day 76 に症状の増悪があり、Day 90 に治験を中止し入院となった。治験担当医師は、治験薬と治験開始前に内服していた抗精神病薬の薬効プロファイルが異なること、前治療薬に比べ治験薬の鎮静効果が低い可能性もあること、治験薬を中止し前治療薬へ切り替えた後に症状改善を認めたことから、治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。

表 2.7.4.2-23　重篤な有害事象の一覧（40 試験）

Safety population
Cohort 1

Site	Subject ID/ Age/ Sex/ Safety	#	MedDRA System Organ Class（器官別大分類）/ MedDRA Preferred Term（基本語）/ Reported Term for the Adverse Event	Start Date (Day) End Date (Day) Duration (days) Epoch of Onset Dose at Onset Date	Severity/ Causality/ Serious Event (Details)	Outcome/ Action Taken with Study Treatment
[redacted]	1[redacted]01/ 3[redacted]/ M/ Y	5	Psychiatric disorders（精神障害）/ Impulse-control disorder（衝動制御障害）/ Poor impulse control	(7) (14) 8 PATCH TREATMENT P 80 mg/day	SEVERE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERED/RESOLVED/ DRUG WITHDRAWN
[redacted]	1[redacted]03/ 7[redacted]/ F/ Y	2	Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）/ Fracture（骨折）/ Fracture	(51) ONGOING - PATCH TREATMENT P 80 mg/day	SEVERE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED/ DRUG WITHDRAWN
[redacted]	1[redacted]01/ 3[redacted]/ F/ Y	4	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）/ Epistaxis（鼻出血）/ Epistaxis	(289) (305) 17 PATCH TREATMENT P 60 mg/day	MODERATE/ POSSIBLE/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERED/RESOLVED/ DOSE NOT CHANGED
[redacted]	1[redacted]02/ 5[redacted]/ M/ Y	4	Psychiatric disorders（精神障害）/ Schizophrenia（統合失調症）/ Worse of schizophrenia	(270) (290) 21 PATCH TREATMENT P 80 mg/day	MODERATE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERED/RESOLVED/ DOSE NOT CHANGED
[redacted]	1[redacted]03/ 6[redacted]/ M/ Y	2	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）/ Asthma（喘息）/ Asthma attack	(51) (63) 13 PATCH TREATMENT P 40 mg/day	MODERATE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERED/RESOLVED/ DOSE NOT CHANGED
[redacted]	1[redacted]02/ 3[redacted]/ F/ Y	2	Psychiatric disorders（精神障害）/ Schizophrenia（統合失調症）/ Schizophrenia aggravated	(48) ONGOING - PATCH TREATMENT P 40 mg/day	MODERATE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERING/RESOLVING/ DRUG WITHDRAWN

Cohort 2

Site	Subject ID/ Age/ Sex/ Safety	#	MedDRA System Organ Class（器官別大分類）/ MedDRA Preferred Term（基本語）/ Reported Term for the Adverse Event	Start Date (Day) End Date (Day) Duration (days) Epoch of Onset Dose at Onset Date	Severity/ Causality/ Serious Event (Details)	Outcome/ Action Taken with Study Treatment
[redacted]	1[redacted]02/ 3[redacted]/ M/ Y	2	Psychiatric disorders（精神障害）/ Schizophrenia（統合失調症）/ worsening of schizophrenia	(119) ONGOING - PATCH TREATMENT P 80 mg/day *	MODERATE/ POSSIBLE/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERING/RESOLVING/ DRUG WITHDRAWN
	1[redacted]03/ 4[redacted]/ M/ Y	4	Psychiatric disorders（精神障害）/ Schizophrenia（統合失調症）/ Worsening of schizophrenia	(76) ONGOING - PATCH TREATMENT P 80 mg/day	MODERATE/ POSSIBLE/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERING/RESOLVING/ DRUG WITHDRAWN
[redacted]	1[redacted]04/ 5[redacted]/ F/ Y	2	Infections and infestations（感染症および寄生虫症）/ Pneumonia haemophilus（ヘモフィルス性肺炎）/ Hemophilus influenzae pneumonia	(44) (56) 13 PATCH TREATMENT P 60 mg/day	MODERATE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERED/RESOLVED/ DOSE NOT CHANGED
		17	Infections and infestations（感染症および寄生虫症）/ Pneumonia（肺炎）/ Pneumonia	(246) (259) 14 PATCH TREATMENT P 60 mg/day	MODERATE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERED/RESOLVED/ DOSE NOT CHANGED
[redacted]	1[redacted]02/ 3[redacted]/ M/ Y	1	Psychiatric disorders（精神障害）/ Schizophrenia（統合失調症）/ Schizophrenia aggravated	(93) (152) 60 PATCH TREATMENT P 60 mg/day	MODERATE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERED/RESOLVED/ DOSE INCREASED

Cohort 2

Site	Subject ID/ Age/ Sex/ Safety	#	MedDRA System Organ Class（器官別大分類）/ MedDRA Preferred Term（基本語）/ Reported Term for the Adverse Event	Start Date (Day) End Date (Day) Duration (days) Epoch of Onset Dose at Onset Date	Severity/ Causality/ Serious Event (Details)	Outcome/ Action Taken with Study Treatment
[redacted]	1[redacted]04/ 5[redacted]/ F/ Y	1	Psychiatric disorders（精神障害）/ Schizophrenia（統合失調症）/ Schizophrenia aggravated	(67) ONGOING - PATCH TREATMENT P 40 mg/day *	MODERATE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED/ DRUG WITHDRAWN
[redacted]	1[redacted]02/ 6[redacted]/ M/ Y	2	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）/ Pneumonia aspiration（誤嚥性肺炎）/ Pneumonia aspiration	(108) (127) 20 PATCH TREATMENT P 40 mg/day	SEVERE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERED/RESOLVED/ DOSE NOT CHANGED

Adverse events are coded by MedDRA version 19.1. Study day (Day) is relative to the initial application date of the DSP-5423P treatment phase. A day before Day 1 is Day -1. Duration of adverse event is end date - start date + 1. T, tablet formulation; P, patch formulation.
*, in the case that the dose at onset date is zero or missing, the most recent non-zero dose is displayed.

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　中止又は減量に至った有害事象

(1) 20 試験

二重盲検治療期

治験薬の貼付中止に至った有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-24 に、治験薬の貼付中止に至った有害事象の一覧を 2.7.4.7 項付録表 2.7.4.7-10 に示す。

中止に至った有害事象の発現被験者数（発現件数）発現割合はプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順（以下、同順）に 17 名（18 件）8.9%、16 名（19 件）8.2%、11 名（15 件）5.7%であった。治験薬の貼付中止に至った有害事象で発現割合が高かったのは、精神病性障害［発現被験者数（発現割合）：3 名（1.6%）、7 名（3.6%）、2 名（1.0%）］、統合失調症［11 名（5.8%）、6 名（3.1%）、2 名（1.0%）］であった。中止に至った有害事象で貼付量依存的に発現割合が高くなったものはなかった。

表 2.7.4.2-24　治験薬の貼付中止に至った有害事象の発現割合
（20 試験・二重盲検治療期）

Safety population

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
Subjects with any TEAE leading to treatment discontinuation		17 (8.9)	16 (8.2)	11 (5.7)	27 (6.9)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	0	0	0
Application site eczema	適用部位湿疹	1 (0.5)	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)
Pneumonia	肺炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Pulmonary tuberculosis	肺結核	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Ankle fracture	足関節部骨折	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Pulmonary contusion	肺挫傷	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Investigations	臨床検査	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)
Akinesia	無動	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Dyskinesia	ジスキネジア	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Generalised tonic-clonic seizure	全身性強直性間代性発作	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Guillain-Barre syndrome	ギラン・バレー症候群	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	1 (0.5)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	16 (8.4)	14 (7.1)	6 (3.1)	20 (5.1)
Psychotic disorder	精神病性障害	3 (1.6)	7 (3.6)	2 (1.0)	9 (2.3)
Schizophrenia	統合失調症	11 (5.8)	6 (3.1)	2 (1.0)	8 (2.1)
Agitation	激越	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Sexually inappropriate behaviour	不適切な性的行動	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Suicidal ideation	自殺念慮	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Suicide attempt	自殺企図	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Catatonia	カタトニー	1 (0.5)	0	0	0
Negativism	拒絶症	1 (0.5)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)

Treatment emergent adverse events (TEAE) in the double-blind treatment phase are defined as events with start date on or after the initial application date of double-blind treatment phase, and up to 17 days after the date of final application of the double-blind treatment phase and before the first application of DSP-5423P in the open-label treatment phase. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT) or a system organ class (SOC), the subject is counted only once in the PT or the SOC. The denominator of percentages is the number of subjects in the safety population.

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）

治験薬の貼付中止に至った有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-25、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-26 に、治験薬の貼付中止に至った有害事象の一覧を 2.7.4.7 項付録表 2.7.4.7-11 示す。

DSP-5423P dosed population 合計で、ロナセンテープ貼付期に貼付中止に至った有害事象の発現被験者数（発現件数）発現割合は 63 名（72 件）12.1%であった。治験薬の貼付中止に至った有害事象で 2 名以上に発現したのは、統合失調症［発現被験者数（発現割合）：23 名 (4.4%)］、精神病性障害［13 名 (2.5%)］、精神症状［3.名 (0.6%)］、自殺念慮［2 名 (0.4%)］、自殺企図［2 名 (0.4%)］であった。

DSP-5423P dosed population 合計で、ロナセンテープ貼付期に減量に至った有害事象の発現被験者数（発現割合）は 31 名（6.0%）であった。治験薬の減量に至った有害事象で 3

名以上に発現したのは、アカシジア［発現被験者数（発現割合）：9 名（1.7%）］、振戦［6 名（1.2%）］、傾眠［3 名（0.6%）］、流涎過多［3 名（0.6%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［3 名（0.6%）］であった。

表 2.7.4.2-25　治験薬の貼付中止に至った有害事象の発現割合（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-24 週）

DSP-5423P dosed population

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Subjects with any TEAE leading to treatment discontinuation		12 (9.2)	27 (13.8)	24 (12.4)	51 (13.1)	63 (12.1)
Subjects with any extrapyramidal TEAE leading to treatment discontinuation		0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Subjects with any TEAE related to skin leading to treatment discontinuation		0	0	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Bradycardia	徐脈	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.8)	0	2 (1.0)	2 (0.5)	3 (0.6)
Colitis	大腸炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Nausea	悪心	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
Pneumonia	肺炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Pulmonary tuberculosis	肺結核	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
Ankle fracture	足関節部骨折	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Pulmonary contusion	肺挫傷	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Toxicity to various agents	各種物質毒性	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Investigations	臨床検査	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Weight increased	体重増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Limb discomfort	四肢不快感	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Muscle rigidity	筋固縮	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Nervous system disorders	神経系障害	0	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)	4 (0.8)
Akathisia	アカシジア	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Akinesia	無動	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Dyskinesia	ジスキネジア	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Generalised tonic-clonic seizure	全身性強直性間代性発作	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Guillain-Barre syndrome	ギラン・バレー症候群	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Parkinsonian gait	パーキンソン歩行	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Psychiatric disorders	精神障害	9 (6.9)	22 (11.2)	16 (8.2)	38 (9.7)	47 (9.0)
Schizophrenia	統合失調症	4 (3.1)	9 (4.6)	10 (5.2)	19 (4.9)	23 (4.4)
Psychotic disorder	精神病性障害	4 (3.1)	7 (3.6)	2 (1.0)	9 (2.3)	13 (2.5)
Psychiatric symptom	精神症状	1 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.6)
Suicidal ideation	自殺念慮	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Suicide attempt	自殺企図	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Abnormal behaviour	異常行動	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Aggression	攻撃性	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Agitation	激越	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Completed suicide	自殺既遂	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Sexually inappropriate behaviour	不適切な性的行動	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)

Treatment emergent adverse events (TEAE) in the DSP-5423P treatment period are defined as events with start date on or after the initial application date of DSP-5423P and up to 17 days after the final application date of DSP-5423P over the DSP-5423P treatment period. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT) or a system organ class (SOC), the subject is counted only once in the PT or the SOC. The denominator of percentages is the number of subjects in the DSP-5423P dosed population. The data cut-off at Open-Week 24 was used.

表 2.7.4.2-26　治験薬の減量に至った有害事象の発現割合（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-24 週）

DSP-5423P dosed population

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Subjects with any TEAE leading to dose reduced		10 (7.6)	8 (4.1)	13 (6.7)	21 (5.4)	31 (6.0)
Eye disorders	眼障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Vision blurred	霧視	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (1.0)	4 (0.8)
Salivary hypersecretion	流涎過多	0	3 (1.5)	0	3 (0.8)	3 (0.6)
Nausea	悪心	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
Malaise	倦怠感	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Liver disorder	肝障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Investigations	臨床検査	0	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.0)	4 (0.8)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	3 (0.6)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Weight increased	体重増加	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Diet refusal	拒食	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.6)
Muscle rigidity	筋固縮	1 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
Muscular weakness	筋力低下	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Nervous system disorders	神経系障害	9 (6.9)	4 (2.0)	8 (4.1)	12 (3.1)	21 (4.0)
Akathisia	アカシジア	4 (3.1)	3 (1.5)	2 (1.0)	5 (1.3)	9 (1.7)
Tremor	振戦	2 (1.5)	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.0)	6 (1.2)
Somnolence	傾眠	1 (0.8)	0	2 (1.0)	2 (0.5)	3 (0.6)
Dystonia	ジストニア	1 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
Bradykinesia	運動緩慢	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Dyskinesia	ジスキネジア	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Headache	頭痛	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Resting tremor	安静時振戦	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Sedation	鎮静	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)

Treatment emergent adverse events (TEAE) in the DSP-5423P treatment period are defined as events with start date on or after the initial application date of DSP-5423P and up to 17 days after the final application date of DSP-5423P over the DSP-5423P treatment period. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT) or a system organ class (SOC), the subject is counted only once in the PT or the SOC. The denominator of percentages is the number of subjects in the DSP-5423P dosed population. The data cut-off at Open-Week 24 was used.

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）

治験薬の貼付中止に至った有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-27、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-28、治験薬の貼付中止に至った有害事象の一覧を 2.7.4.7 項付録表 2.7.4.7-21 に示す。

DSP-5423P dosed population 合計で、ロナセンテープ貼付期に貼付中止に至った有害事象の発現被験者数（発現件数）発現割合は 68 名（77 件）13.1%であった。治験薬の貼付中止に至った有害事象で 2 名以上に発現したのは、統合失調症［発現被験者数（発現割合）：22 名（4.2%）］、精神病性障害［13 名（2.5%）］、精神症状［4 名（0.8%）］、自殺念慮［2 名（0.4%）］、自殺企図［2 名（0.4%）］であった。

DSP-5423P dosed population 合計で、ロナセンテープ貼付期に減量に至った有害事象の発現被験者数（発現割合）は 32 名（6.1%）であった。治験薬の減量に至った有害事象で 3 名以上に発現したのは、アカシジア［発現被験者数（発現割合）：9 名（1.7%）］、振戦［7 名（1.3%）］、傾眠［3 名（0.6%）］、流涎過多［3 名（0.6%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［3 名（0.6%）］であった。

表 2.7.4.2-27　治験薬の貼付中止に至った有害事象の発現割合（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-52 週）

DSP-5423P dosed population

System Organ Class Preferred Term		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Subjects with any TEAE leading to treatment discontinuation		14 (10.7)	28 (14.3)	26 (13.4)	54 (13.8)	68 (13.1)
Subjects with any extrapyramidal TEAE leading to treatment discontinuation		0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Subjects with any TEAE related to skin leading to treatment discontinuation		0	0	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Bradycardia	徐脈	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.8)	0	2 (1.0)	2 (0.5)	3 (0.6)
Colitis	大腸炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Nausea	悪心	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Sudden death	突然死	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	3 (1.5)	3 (0.8)	3 (0.6)
Intervertebral discitis	椎間板炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Pneumonia	肺炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Pulmonary tuberculosis	肺結核	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.6)
Ankle fracture	足関節部骨折	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Femoral neck fracture	大腿骨頸部骨折	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Pulmonary contusion	肺挫傷	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Toxicity to various agents	各種物質毒性	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Investigations	臨床検査	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Weight increased	体重増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および結合組織障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Limb discomfort	四肢不快感	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Muscle rigidity	筋固縮	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Nervous system disorders	神経系障害	0	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)	4 (0.8)
Akathisia	アカシジア	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Akinesia	無動	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Dyskinesia	ジスキネジア	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Generalised tonic-clonic seizure	全身性強直性間代性発作	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Guillain-Barre syndrome	ギラン・バレー症候群	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Parkinsonian gait	パーキンソン歩行	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Psychiatric disorders	精神障害	10 (7.6)	22 (11.2)	17 (8.8)	39 (10.0)	49 (9.4)
Schizophrenia	統合失調症	4 (3.1)	9 (4.6)	9 (4.6)	18 (4.6)	22 (4.2)
Psychotic disorder	精神病性障害	4 (3.1)	7 (3.6)	2 (1.0)	9 (2.3)	13 (2.5)
Psychiatric symptom	精神症状	1 (0.8)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	4 (0.8)
Suicidal ideation	自殺念慮	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Suicide attempt	自殺企図	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Abnormal behaviour	異常行動	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Aggression	攻撃性	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Agitation	激越	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Completed suicide	自殺既遂	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Hallucination	幻覚	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Insomnia	不眠症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Sexually inappropriate behaviour	不適切な性的行動	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)

Treatment emergent adverse events (TEAE) in the DSP-5423P treatment period are defined as events with start date on or after the initial application date of DSP-5423P and up to 17 days after the final application date of DSP-5423P over the DSP-5423P treatment period. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT) or a system organ class (SOC), the subject is counted only once in the PT or the SOC. The denominator of percentages is the number of subjects in the DSP-5423P dosed population. The final data at Open-Week 52 was used.

表 2.7.4.2-28　治験薬の減量に至った有害事象の発現割合（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-52 週）

DSP-5423P dosed population

System Organ Class Preferred Term		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Subjects with any TEAE leading to dose reduced		11 (8.4)	8 (4.1)	13 (6.7)	21 (5.4)	32 (6.1)
Eye disorders	眼障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Vision blurred	霧視	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (1.0)	4 (0.8)
Salivary hypersecretion	流涎過多	0	3 (1.5)	0	3 (0.8)	3 (0.6)
Nausea	悪心	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
Malaise	倦怠感	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Liver disorder	肝障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Investigations	臨床検査	0	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.0)	4 (0.8)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	3 (0.6)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Weight increased	体重増加	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Diet refusal	拒食	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.6)
Muscle rigidity	筋固縮	1 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
Muscular weakness	筋力低下	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Nervous system disorders	神経系障害	10 (7.6)	4 (2.0)	8 (4.1)	12 (3.1)	22 (4.2)
Akathisia	アカシジア	4 (3.1)	3 (1.5)	2 (1.0)	5 (1.3)	9 (1.7)
Tremor	振戦	3 (2.3)	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.0)	7 (1.3)
Somnolence	傾眠	1 (0.8)	0	2 (1.0)	2 (0.5)	3 (0.6)
Dystonia	ジストニア	1 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
Bradykinesia	運動緩慢	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Dyskinesia	ジスキネジア	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Headache	頭痛	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Resting tremor	安静時振戦	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Sedation	鎮静	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)

Treatment emergent adverse events (TEAE) in the DSP-5423P treatment period are defined as events with start date on or after the initial application date of DSP-5423P and up to 17 days after the final application date of DSP-5423P over the DSP-5423P treatment period. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT) or a system organ class (SOC), the subject is counted only once in the PT or the SOC. The denominator of percentages is the number of subjects in the DSP-5423P dosed population. The final data at Open-Week 52 was used.

(2) 40 試験

ロナセンテープの貼付中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-29 に、ロナセンテープの貼付中止に至った有害事象の一覧を 2.7.4.7 項付録表 2.7.4.7-12 に示す。

ロナセンテープの貼付中止に至った有害事象は全体で 28 名（14.0%）に発現した。統合失調症が最も多く 7 名で、適用部位皮膚炎、適用部位紅斑、アカシジア、ジスキネジア、振戦が各 2 名に発現した。ほかに 2 名以上に発現した事象はなかった。

表 2.7.4.2-29　ロナセンテープの貼付中止に至った有害事象の発現割合（40 試験）

Safety population

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Subjects with any TEAE		16 (16.5)	12 (11.7)	28 (14.0)	11 (11.3)	9 (8.7)	20 (10.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.1)	5 (4.9)	9 (4.5)	4 (4.1)	5 (4.9)	9 (4.5)
Application site dermatitis	適用部位皮膚炎	2 (2.1)	0	2 (1.0)	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Application site erythema	適用部位紅斑	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Application site discolouration	適用部位変色	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Application site exfoliation	適用部位皮膚剥脱	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Application site pruritus	適用部位そう痒感	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Application site rash	適用部位発疹	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Application site urticaria	適用部位蕁麻疹	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Thirst	口渇	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Fracture	骨折	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Investigations	臨床検査	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Muscle rigidity	筋固縮	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Nervous system disorders	神経系障害	4 (4.1)	1 (1.0)	5 (2.5)	3 (3.1)	1 (1.0)	4 (2.0)
Akathisia	アカシジア	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Dyskinesia	ジスキネジア	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	 Cohort 2 (N = 103) n (%)	 Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	 Cohort 2 (N = 103) n (%)	 Overall (N = 200) n (%)
Tremor	振戦	2 (2.1)	0	2 (1.0)	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Dystonia	ジストニア	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Judgement impaired	判断力低下	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	7 (7.2)	5 (4.9)	12 (6.0)	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)
Schizophrenia	統合失調症	3 (3.1)	4 (3.9)	7 (3.5)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Depression	うつ病	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Depressive symptom	抑うつ症状	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Impulse-control disorder	衝動制御障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Suicidal ideation	自殺念慮	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Suicide attempt	自殺企図	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0

Treatment-emergent adverse events (TEAE) are coded by MedDRA version 19.1. Treatment-related TEAE is defined as TEAE with causal relationship to the study treatment is definite, probable, or possible. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT) or a system organ class (SOC), the subject is counted only once in the PT or the SOC.

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1　器官別大分類別の有害事象

(1) 20 試験

二重盲検治療期

二重盲検治療期に発現割合が実薬群合計で 10%以上の器官別大分類別有害事象は、胃腸障害（12.8%）、一般・全身障害および投与部位の状態（19.5%）、感染症および寄生虫症（10.8%）、神経系障害（20.3%）、精神障害（19.0%）であった。

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）

ロナセンテープ貼付期に発現割合が DSP-5423P dosed population 合計で 20%以上の器官別大分類別有害事象は、胃腸障害（20.9%）、一般・全身障害および投与部位の状態（24.4%）、感染症および寄生虫症（23.4%）、神経系障害（28.6%）、精神障害（28.8%）であった。

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）

ロナセンテープ貼付期に発現割合が DSP-5423P dosed population 合計で 20%以上の器官別大分類別有害事象は、胃腸障害（21.7%）、一般・全身障害および投与部位の状態（25.9%）、感染症および寄生虫症（25.9%）、神経系障害（29.4%）、精神障害（30.7%）であった。

(2) 40 試験

40 試験では、発現割合が全体で 20%以上の器官別大分類別有害事象は、胃腸障害（28.5%）、一般・全身障害および投与部位の状態（45.5%）、感染症および寄生虫症（36.5%）、神経系障害（30.5%）、精神障害（26.5%）であった。

2.7.4.2.1.5.2　注目すべき有害事象

本剤の注目すべき有害事象を定義し（表 2.7.4.1-2）、その発現状況を評価した。

2.7.4.2.1.5.2.1　錐体外路系有害事象

(1) 20 試験

二重盲検治療期

錐体外路系有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-30 に、前治療薬としての抗パーキンソン薬の使用割合を表 2.7.4.2-31 に、抗パーキンソン薬の併用割合を表 2.7.4.2-32 に、初回発現時期別錐体外路系有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-33 に示す。

錐体外路系有害事象はプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順（以下、同順）に 7.9%、10.7%、20.6%に発現した。発現割合が高かった錐体外路系有害事象は、アカシジア（1.1%、5.6%、9.8%）、振戦（2.6%、4.1%、8.8%）であった。錐体外路系有害事象に重篤な事象はなく、重度と判断された事象は、80 mg 群のアカシジア（0.5%）、プラセボ群の精神運動亢進（0.5%）であった。治験薬の貼付中止に至った錐体外路系有害事象は、無動（40 mg 群 0.5%）、ジ

スキネジア（40 mg 群 0.5%）、精神運動亢進（プラセボ群 0.5%）であった。

抗パーキンソン薬を前治療薬として使用していた被験者の割合は、プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群のいずれも 20%超であった。二重盲検治療期に抗パーキンソン薬を併用した被験者の割合は、プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順に 3.2%、6.6%、13.9%であった。

二重盲検治療期の錐体外路系有害事象の初回発現時期に明らかな特徴は認められなかった。

表 2.7.4.2-30　錐体外路系有害事象の発現割合（20 試験・二重盲検治療期）

Safety population

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	器官別大分類 基本語	PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
Subjects with any extrapyramidal TEAE		15 (7.9)	21 (10.7)	40 (20.6)	61 (15.6)
Mild		11 (5.8)	18 (9.2)	29 (14.9)	47 (12.1)
Moderate		3 (1.6)	3 (1.5)	10 (5.2)	13 (3.3)
Severe		1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Eye disorders	眼障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Oculogyric crisis	眼球回転発作	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Mild		0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Moderate		0	0	0	0
Severe		0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (2.1)	5 (1.3)
Gait disturbance	歩行障害	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (2.1)	5 (1.3)
Mild		1 (0.5)	0	2 (1.0)	2 (0.5)
Moderate		0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)
Severe		0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	4 (2.0)	7 (3.6)	11 (2.8)
Muscle rigidity	筋固縮	0	3 (1.5)	7 (3.6)	10 (2.6)
Mild		0	1 (0.5)	4 (2.1)	5 (1.3)
Moderate		0	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (1.3)
Severe		0	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Mild		0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Moderate		0	0	0	0
Severe		0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	12 (6.3)	16 (8.2)	39 (20.1)	55 (14.1)
Akathisia	アカシジア	2 (1.1)	11 (5.6)	19 (9.8)	30 (7.7)
Mild		2 (1.1)	9 (4.6)	13 (6.7)	22 (5.6)
Moderate		0	2 (1.0)	5 (2.6)	7 (1.8)
Severe		0	0	1 (0.5)	1 (0.3)

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	器官別大分類 基本語	PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
Tremor	振戦	5 (2.6)	8 (4.1)	17 (8.8)	25 (6.4)
Mild		4 (2.1)	8 (4.1)	16 (8.2)	24 (6.2)
Moderate		1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Severe		0	0	0	0
Bradykinesia	運動緩慢	0	1 (0.5)	6 (3.1)	7 (1.8)
Mild		0	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.0)
Moderate		0	0	3 (1.5)	3 (0.8)
Severe		0	0	0	0
Dyskinesia	ジスキネジア	3 (1.6)	1 (0.5)	5 (2.6)	6 (1.5)
Mild		3 (1.6)	1 (0.5)	5 (2.6)	6 (1.5)
Moderate		0	0	0	0
Severe		0	0	0	0
Dystonia	ジストニア	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)
Mild		0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Moderate		0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Severe		0	0	0	0
Parkinsonian gait	パーキンソン歩行	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)
Mild		0	0	0	0
Moderate		0	0	2 (1.0)	2 (0.5)
Severe		0	0	0	0
Akinesia	無動	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Mild		0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Moderate		0	0	0	0
Severe		0	0	0	0
Hypertonia	筋緊張亢進	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Mild		0	0	0	0
Moderate		0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Severe		0	0	0	0
Reduced facial expression	表情減少	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Mild		0	0	0	0
Moderate		0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Severe		0	0	0	0
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	2 (1.1)	0	0	0
Mild		1 (0.5)	0	0	0
Moderate		0	0	0	0
Severe		1 (0.5)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	器官別大分類 基本語	PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (2.1)	3 (1.5)	0	3 (0.8)
Restlessness	落ち着きのなさ	4 (2.1)	3 (1.5)	0	3 (0.8)
Mild		2 (1.1)	3 (1.5)	0	3 (0.8)
Moderate		2 (1.1)	0	0	0
Severe		0	0	0	0

Treatment emergent adverse events (TEAE) in the double-blind treatment phase are defined as events with start date on or after the initial application date of double-blind treatment phase, and up to 17 days after the date of final application of the double-blind treatment phase and before the first application of DSP-5423P in the open-label treatment phase. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT), the subject is counted only once in the PT for the maximum severity. The denominator of percentages is the number of subjects in the safety population. Extrapyramidal TEAE are defined by preferred term prior to the data summary.

表 2.7.4.2-31　抗パーキンソン薬の前治療使用割合（20 試験・二重盲検治療期）

Safety population

WHO Drug ATC Level 3 (Pharmacological Subgroup)	PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)	Overall (N = 580) n (%)
Subjects with any prior medication	174 (91.6)	182 (92.9)	180 (92.8)	362 (92.8)	536 (92.4)
Subjects with antipsychotics	162 (85.3)	170 (86.7)	167 (86.1)	337 (86.4)	499 (86.0)
Subjects with antiparkinson drugs	48 (25.3)	43 (21.9)	44 (22.7)	87 (22.3)	135 (23.3)
Subjects with psychotropic drugs	62 (32.6)	75 (38.3)	73 (37.6)	148 (37.9)	210 (36.2)
Subjects with hypnotic drugs	60 (31.6)	68 (34.7)	64 (33.0)	132 (33.8)	192 (33.1)

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

表 2.7.4.1-10 再掲

表 2.7.4.2-32　抗パーキンソン薬の併用割合（20 試験・二重盲検治療期）

Safety population

WHO Drug ATC Level 3 (Pharmacological Subgroup)	PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)	Overall (N = 580) n (%)
Subjects with any concomitant medication	135 (71.1)	143 (73.0)	150 (77.3)	293 (75.1)	428 (73.8)
Subjects with antipsychotics	9 (4.7)	9 (4.6)	6 (3.1)	15 (3.8)	24 (4.1)
Subjects with antiparkinson drugs	6 (3.2)	13 (6.6)	27 (13.9)	40 (10.3)	46 (7.9)
Subjects with psychotropic drugs	83 (43.7)	86 (43.9)	86 (44.3)	172 (44.1)	255 (44.0)
Subjects with hypnotic drugs	73 (38.4)	70 (35.7)	80 (41.2)	150 (38.5)	223 (38.4)

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

表 2.7.4.2-33　初回発現時期別錐体外路系有害事象の発現割合（20 試験・二重盲検治療期）

Safety population

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 or more n/m (%)
Subjects with any extrapyramidal TEAE					
PLCB (N = 190)		2/190 (1.1)	4/173 (2.3)	5/155 (3.2)	4/144 (2.8)
40MG (N = 196)		5/196 (2.6)	3/179 (1.7)	5/168 (3.0)	8/155 (5.2)
80MG (N = 194)		9/194 (4.6)	16/183 (8.7)	9/175 (5.1)	6/169 (3.6)
Active (N = 390)		14/390 (3.6)	19/362 (5.2)	14/343 (4.1)	14/324 (4.3)
Eye disorders	眼障害				
PLCB (N = 190)		0/190	0/173	0/155	0/144
40MG (N = 196)		0/196	0/179	0/168	0/155
80MG (N = 194)		1/194 (0.5)	0/183	0/175	0/169
Active (N = 390)		1/390 (0.3)	0/362	0/343	0/324
Oculogyric crisis	眼球回転発作				
PLCB (N = 190)		0/190	0/173	0/155	0/144
40MG (N = 196)		0/196	0/179	0/168	0/155
80MG (N = 194)		1/194 (0.5)	0/183	0/175	0/169
Active (N = 390)		1/390 (0.3)	0/362	0/343	0/324
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態				
PLCB (N = 190)		0/190	1/173 (0.6)	0/155	0/144
40MG (N = 196)		0/196	0/179	0/168	1/155 (0.6)
80MG (N = 194)		2/194 (1.0)	1/183 (0.5)	0/175	1/169 (0.6)
Active (N = 390)		2/390 (0.5)	1/362 (0.3)	0/343	2/324 (0.6)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 or more n/m (%)
Gait disturbance	歩行障害				
PLCB (N = 190)		0/190	1/173 (0.6)	0/155	0/144
40MG (N = 196)		0/196	0/179	0/168	1/155 (0.6)
80MG (N = 194)		2/194 (1.0)	1/183 (0.5)	0/175	1/169 (0.6)
Active (N = 390)		2/390 (0.5)	1/362 (0.3)	0/343	2/324 (0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害				
PLCB (N = 190)		0/190	0/173	0/155	0/144
40MG (N = 196)		1/196 (0.5)	1/179 (0.6)	1/168 (0.6)	1/155 (0.6)
80MG (N = 194)		2/194 (1.0)	1/183 (0.5)	3/175 (1.7)	1/169 (0.6)
Active (N = 390)		3/390 (0.8)	2/362 (0.6)	4/343 (1.2)	2/324 (0.6)
Muscle rigidity	筋固縮				
PLCB (N = 190)		0/190	0/173	0/155	0/144
40MG (N = 196)		0/196	1/179 (0.6)	1/168 (0.6)	1/155 (0.6)
80MG (N = 194)		2/194 (1.0)	1/183 (0.5)	3/175 (1.7)	1/169 (0.6)
Active (N = 390)		2/390 (0.5)	2/362 (0.6)	4/343 (1.2)	2/324 (0.6)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直				
PLCB (N = 190)		0/190	0/173	0/155	0/144
40MG (N = 196)		1/196 (0.5)	0/179	0/168	0/155
80MG (N = 194)		0/194	0/183	0/175	0/169
Active (N = 390)		1/390 (0.3)	0/362	0/343	0/324
Nervous system disorders	神経系障害				
PLCB (N = 190)		2/190 (1.1)	3/173 (1.7)	4/155 (2.6)	3/144 (2.1)
40MG (N = 196)		4/196 (2.0)	2/179 (1.1)	4/168 (2.4)	6/155 (3.9)
80MG (N = 194)		9/194 (4.6)	16/183 (8.7)	8/175 (4.6)	6/169 (3.6)
Active (N = 390)		13/390 (3.3)	18/362 (5.0)	12/343 (3.5)	12/324 (3.7)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 or more n/m (%)
Akathisia	アカシジア				
PLCB (N = 190)		0/190	1/173 (0.6)	1/155 (0.6)	0/144
40MG (N = 196)		2/196 (1.0)	1/179 (0.6)	2/168 (1.2)	6/155 (3.9)
80MG (N = 194)		5/194 (2.6)	8/183 (4.4)	4/175 (2.3)	2/169 (1.2)
Active (N = 390)		7/390 (1.8)	9/362 (2.5)	6/343 (1.7)	8/324 (2.5)
Tremor	振戦				
PLCB (N = 190)		1/190 (0.5)	2/173 (1.2)	1/155 (0.6)	1/144 (0.7)
40MG (N = 196)		2/196 (1.0)	1/179 (0.6)	3/168 (1.8)	2/155 (1.3)
80MG (N = 194)		4/194 (2.1)	4/183 (2.2)	6/175 (3.4)	3/169 (1.8)
Active (N = 390)		6/390 (1.5)	5/362 (1.4)	9/343 (2.6)	5/324 (1.5)
Bradykinesia	運動緩慢				
PLCB (N = 190)		0/190	0/173	0/155	0/144
40MG (N = 196)		0/196	0/179	0/168	1/155 (0.6)
80MG (N = 194)		1/194 (0.5)	2/183 (1.1)	1/175 (0.6)	2/169 (1.2)
Active (N = 390)		1/390 (0.3)	2/362 (0.6)	1/343 (0.3)	3/324 (0.9)
Dyskinesia	ジスキネジア				
PLCB (N = 190)		0/190	0/173	2/155 (1.3)	1/144 (0.7)
40MG (N = 196)		1/196 (0.5)	0/179	0/168	0/155
80MG (N = 194)		1/194 (0.5)	2/183 (1.1)	1/175 (0.6)	1/169 (0.6)
Active (N = 390)		2/390 (0.5)	2/362 (0.6)	1/343 (0.3)	1/324 (0.3)
Dystonia	ジストニア				
PLCB (N = 190)		0/190	0/173	0/155	0/144
40MG (N = 196)		0/196	0/179	0/168	1/155 (0.6)
80MG (N = 194)		1/194 (0.5)	1/183 (0.5)	0/175	0/169
Active (N = 390)		1/390 (0.3)	1/362 (0.3)	0/343	1/324 (0.3)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 or more n/m (%)
Parkinsonian gait	パーキンソン歩行				
PLCB (N = 190)		0/190	0/173	0/155	0/144
40MG (N = 196)		0/196	0/179	0/168	0/155
80MG (N = 194)		0/194	0/183	2/175 (1.1)	0/169
Active (N = 390)		0/390	0/362	2/343 (0.6)	0/324
Akinesia	無動				
PLCB (N = 190)		0/190	0/173	0/155	0/144
40MG (N = 196)		0/196	1/179 (0.6)	0/168	0/155
80MG (N = 194)		0/194	0/183	0/175	0/169
Active (N = 390)		0/390	1/362 (0.3)	0/343	0/324
Hypertonia	筋緊張亢進				
PLCB (N = 190)		0/190	0/173	0/155	0/144
40MG (N = 196)		0/196	0/179	0/168	0/155
80MG (N = 194)		0/194	0/183	1/175 (0.6)	0/169
Active (N = 390)		0/390	0/362	1/343 (0.3)	0/324
Reduced facial expression	表情減少				
PLCB (N = 190)		0/190	0/173	0/155	0/144
40MG (N = 196)		0/196	0/179	0/168	0/155
80MG (N = 194)		1/194 (0.5)	0/183	0/175	0/169
Active (N = 390)		1/390 (0.3)	0/362	0/343	0/324
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進				
PLCB (N = 190)		1/190 (0.5)	0/173	0/155	1/144 (0.7)
40MG (N = 196)		0/196	0/179	0/168	0/155
80MG (N = 194)		0/194	0/183	0/175	0/169
Active (N = 390)		0/390	0/362	0/343	0/324

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 or more n/m (%)
Psychiatric disorders	精神障害				
PLCB (N = 190)		0/190	2/173 (1.2)	1/155 (0.6)	1/144 (0.7)
40MG (N = 196)		1/196 (0.5)	0/179	0/168	2/155 (1.3)
80MG (N = 194)		0/194	0/183	0/175	0/169
Active (N = 390)		1/390 (0.3)	0/362	0/343	2/324 (0.6)
Restlessness	落ち着きのなさ				
PLCB (N = 190)		0/190	2/173 (1.2)	1/155 (0.6)	1/144 (0.7)
40MG (N = 196)		1/196 (0.5)	0/179	0/168	2/155 (1.3)
80MG (N = 194)		0/194	0/183	0/175	0/169
Active (N = 390)		1/390 (0.3)	0/362	0/343	2/324 (0.6)

TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; This table shows counts of subjects. If a subject experienced more than one episode of an adverse event within a preferred term (PT) or a system organ class (SOC), the subject is counted only once in the PT or the SOC for the first episode. The denominator for percentages is the number of subjects who apply study drug in the time period. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. Extrapyramidal TEAE are determined by preferred term prior to the data summary.

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）

錐体外路系有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-34 に、抗パーキンソン薬の併用割合を表 2.7.4.2-35 に、初回発現時期別錐体外路系有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-36 に示す。

錐体外路系有害事象は DSP-5423P dosed population 合計の 22.6%（118/521 名）に発現した。発現割合が 5%以上であった錐体外路系有害事象は、アカシジア 11.5%、振戦 8.8%であった。重篤な錐体外路系有害事象はアカシジアが 2 名に発現した。重度と判断された事象は、アカシジア（2 名）のみであった。2 名が錐体外路系有害事象によりロナセンテープの貼付を中止し、貼付中止に至った有害事象は 1 名でジスキネジア及び無動、もう 1 名ではアカシジア、パーキンソン歩行及び筋固縮であった。

二重盲検治療期の開始時に抗パーキンソン薬を前治療薬として使用していた被験者の割合は、プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群ともに 20%超であった。ロナセンテープ貼付期に抗パーキンソン薬を併用した被験者の割合は、16.5%であった。

錐体外路系有害事象の合計、アカシジア及び振戦では Week 1～13 が Week 14～26 よりも初回発現割合が高かった。長期間貼付に伴って初回発現割合が増加する有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-34　錐体外路系の有害事象の発現割合（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-24 週）

DSP-5423P dosed population

Preferred Term		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Subjects with any extrapyramidal TEAE		24 (18.3)	39 (19.9)	55 (28.4)	94 (24.1)	118 (22.6)
Akathisia	アカシジア	11 (8.4)	22 (11.2)	27 (13.9)	49 (12.6)	60 (11.5)
Tremor	振戦	7 (5.3)	13 (6.6)	26 (13.4)	39 (10.0)	46 (8.8)
Muscle rigidity	筋固縮	4 (3.1)	4 (2.0)	11 (5.7)	15 (3.8)	19 (3.6)
Bradykinesia	運動緩慢	1 (0.8)	6 (3.1)	11 (5.7)	17 (4.4)	18 (3.5)
Dyskinesia	ジスキネジア	2 (1.5)	4 (2.0)	8 (4.1)	12 (3.1)	14 (2.7)
Gait disturbance	歩行障害	1 (0.8)	2 (1.0)	6 (3.1)	8 (2.1)	9 (1.7)
Dystonia	ジストニア	2 (1.5)	2 (1.0)	4 (2.1)	6 (1.5)	8 (1.5)
Restlessness	落ち着きのなさ	3 (2.3)	4 (2.0)	1 (0.5)	5 (1.3)	8 (1.5)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Oculogyric crisis	眼球回転発作	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Parkinsonian gait	パーキンソン歩行	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
Akinesia	無動	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Drooling	よだれ	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Hypertonia	筋緊張亢進	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Movement disorder	運動障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Protrusion tongue	舌突出	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Reduced facial expression	表情減少	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Resting tremor	安静時振戦	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Treatment emergent adverse events (TEAE) in the DSP-5423P treatment period are defined as events with start date on or after the initial application date of DSP-5423P and up to 17 days after the final application date of DSP-5423P over the DSP-5423P treatment period. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. Extrapyramidal TEAE are determined by preferred term prior to the data summary. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT), the subject is counted only once in the PT. The denominator of percentages is the number of subjects in the DSP-5423P dosed population. The data cut-off at Open-Week 24 was used.

表 2.7.4.2-35　抗パーキンソン薬の併用割合（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-24 週）

DSP-5423P dosed population

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

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

表 2.7.4.2-36　初回発現時期別錐体外路系有害事象の発現割合（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-24 週）

DSP-5423P dosed population

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Subjects with any extrapyramidal TEAE							
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		15/131 (11.5)	18/131 (13.7)	6/95 (6.3)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		20/196 (10.2)	33/196 (16.8)	6/118 (5.1)	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		41/194 (21.1)	52/194 (26.8)	3/135 (2.2)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		61/390 (15.6)	85/390 (21.8)	9/253 (3.6)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		76/521 (14.6)	103/521 (19.8)	15/348 (4.3)	0/212	.	.
Eye disorders	眼障害						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	1/196 (0.5)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		1/194 (0.5)	1/194 (0.5)	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		1/390 (0.3)	2/390 (0.5)	0/253	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	2/521 (0.4)	0/348	0/212	.	.
Oculogyric crisis	眼球回転発作						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	1/196 (0.5)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		1/194 (0.5)	1/194 (0.5)	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		1/390 (0.3)	2/390 (0.5)	0/253	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	2/521 (0.4)	0/348	0/212	.	.
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	1/95 (1.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		0/390	0/390	0/253	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		0/521	0/521	1/348 (0.3)	0/212	.	.

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Protrusion tongue	舌突出						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	1/95 (1.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		0/390	0/390	0/253	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		0/521	0/521	1/348 (0.3)	0/212	.	.
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		1/131 (0.8)	1/131 (0.8)	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	2/196 (1.0)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		4/194 (2.1)	5/194 (2.6)	1/135 (0.7)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		5/390 (1.3)	7/390 (1.8)	1/253 (0.4)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		6/521 (1.2)	8/521 (1.5)	1/348 (0.3)	0/212	.	.
Gait disturbance	歩行障害						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		1/131 (0.8)	1/131 (0.8)	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	2/196 (1.0)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		4/194 (2.1)	5/194 (2.6)	1/135 (0.7)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		5/390 (1.3)	7/390 (1.8)	1/253 (0.4)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		6/521 (1.2)	8/521 (1.5)	1/348 (0.3)	0/212	.	.
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		2/131 (1.5)	2/131 (1.5)	2/95 (2.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		4/196 (2.0)	6/196 (3.1)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		7/194 (3.6)	10/194 (5.2)	2/135 (1.5)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		11/390 (2.8)	16/390 (4.1)	2/253 (0.8)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		13/521 (2.5)	18/521 (3.5)	4/348 (1.1)	0/212	.	.
Muscle rigidity	筋固縮						

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		2/131 (1.5)	2/131 (1.5)	2/95 (2.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		3/196 (1.5)	4/196 (2.0)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		7/194 (3.6)	9/194 (4.6)	2/135 (1.5)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		10/390 (2.6)	13/390 (3.3)	2/253 (0.8)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		12/521 (2.3)	15/521 (2.9)	4/348 (1.1)	0/212	.	.
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	2/196 (1.0)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		1/390 (0.3)	2/390 (0.5)	0/253	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	2/521 (0.4)	0/348	0/212	.	.
Muscle spasms	筋痙縮						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	1/194 (0.5)	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		0/390	1/390 (0.3)	0/253	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		0/521	1/521 (0.2)	0/348	0/212	.	.
Nervous system disorders	神経系障害						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		12/131 (9.2)	15/131 (11.5)	4/95 (4.2)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		16/196 (8.2)	26/196 (13.3)	6/118 (5.1)	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		40/194 (20.6)	50/194 (25.8)	3/135 (2.2)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		56/390 (14.4)	76/390 (19.5)	9/253 (3.6)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		68/521 (13.1)	91/521 (17.5)	13/348 (3.7)	0/212	.	.

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Akathisia	アカシジア						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		8/131 (6.1)	10/131 (7.6)	1/95 (1.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		11/196 (5.6)	17/196 (8.7)	4/118 (3.4)	1/95 (1.1)	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		19/194 (9.8)	24/194 (12.4)	3/135 (2.2)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		30/390 (7.7)	41/390 (10.5)	7/253 (2.8)	1/212 (0.5)	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		38/521 (7.3)	51/521 (9.8)	8/348 (2.3)	1/212 (0.5)	.	.
Tremor	振戦						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		4/131 (3.1)	5/131 (3.8)	2/95 (2.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		8/196 (4.1)	12/196 (6.1)	1/118 (0.8)	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		18/194 (9.3)	24/194 (12.4)	1/135 (0.7)	1/117 (0.9)	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		26/390 (6.7)	36/390 (9.2)	2/253 (0.8)	1/212 (0.5)	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		30/521 (5.8)	41/521 (7.9)	4/348 (1.1)	1/212 (0.5)	.	.
Bradykinesia	運動緩慢						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	1/95 (1.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	6/196 (3.1)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		6/194 (3.1)	9/194 (4.6)	1/135 (0.7)	1/117 (0.9)	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		7/390 (1.8)	15/390 (3.8)	1/253 (0.4)	1/212 (0.5)	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		7/521 (1.3)	15/521 (2.9)	2/348 (0.6)	1/212 (0.5)	.	.
Dyskinesia	ジスキネジア						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	1/131 (0.8)	1/95 (1.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	2/196 (1.0)	2/118 (1.7)	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		5/194 (2.6)	6/194 (3.1)	1/135 (0.7)	1/117 (0.9)	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		6/390 (1.5)	8/390 (2.1)	3/253 (1.2)	1/212 (0.5)	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		6/521 (1.2)	9/521 (1.7)	4/348 (1.1)	1/212 (0.5)	.	.

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Dystonia	ジストニア						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		2/131 (1.5)	2/131 (1.5)	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	1/196 (0.5)	1/118 (0.8)	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		2/194 (1.0)	4/194 (2.1)	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		2/390 (0.5)	5/390 (1.3)	1/253 (0.4)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		4/521 (0.8)	7/521 (1.3)	1/348 (0.3)	0/212	.	.
Parkinsonian gait	パーキンソン歩行						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		2/194 (1.0)	2/194 (1.0)	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		2/390 (0.5)	2/390 (0.5)	0/253	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		2/521 (0.4)	2/521 (0.4)	0/348	0/212	.	.
Akinesia	無動						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	1/196 (0.5)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		1/390 (0.3)	1/390 (0.3)	0/253	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	1/521 (0.2)	0/348	0/212	.	.
Drooling	よだれ						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		1/131 (0.8)	1/131 (0.8)	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		0/390	0/390	0/253	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	1/521 (0.2)	0/348	0/212	.	.

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Hypertonia	筋緊張亢進						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		1/194 (0.5)	1/194 (0.5)	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		1/390 (0.3)	1/390 (0.3)	0/253	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	1/521 (0.2)	0/348	0/212	.	.
Movement disorder	運動障害						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	1/196 (0.5)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		0/390	1/390 (0.3)	0/253	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		0/521	1/521 (0.2)	0/348	0/212	.	.
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	1/95 (1.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		0/390	0/390	0/253	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		0/521	0/521	1/348 (0.3)	0/212	.	.
Reduced facial expression	表情減少						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		1/194 (0.5)	1/194 (0.5)	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		1/390 (0.3)	1/390 (0.3)	0/253	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	1/521 (0.2)	0/348	0/212	.	.

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Resting tremor	安静時振戦						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	1/196 (0.5)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		0/390	1/390 (0.3)	0/253	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		0/521	1/521 (0.2)	0/348	0/212	.	.
Psychiatric disorders	精神障害						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		2/131 (1.5)	2/131 (1.5)	1/95 (1.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		2/196 (1.0)	4/196 (2.0)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	1/194 (0.5)	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		2/390 (0.5)	5/390 (1.3)	0/253	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		4/521 (0.8)	7/521 (1.3)	1/348 (0.3)	0/212	.	.
Restlessness	落ち着きのなさ						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		2/131 (1.5)	2/131 (1.5)	1/95 (1.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		2/196 (1.0)	4/196 (2.0)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	1/194 (0.5)	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		2/390 (0.5)	5/390 (1.3)	0/253	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		4/521 (0.8)	7/521 (1.3)	1/348 (0.3)	0/212	.	.

TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; This table shows counts of subjects. If a subject experienced more than one episode of an adverse event within a preferred term (PT) or a system organ class (SOC), the subject is counted only once in the PT or the SOC for the first episode. The denominator for percentages is the number of subjects who apply study drug in the time period. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. Extrapyramidal TEAE are determined by preferred term prior to the data summary. The data cut-off at Open-Week 24 was used.

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）

錐体外路系有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-37 に、抗パーキンソン薬の併用割合を表 2.7.4.2-38 に、初回発現時期別錐体外路系有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-39 に示す。

錐体外路系有害事象は DSP-5423P dosed population 合計の 23.2%（121/521 名）に発現した。発現割合が 5%以上であった錐体外路系有害事象は、アカシジア 11.5%、振戦 9.6%であった。非盲検治療期 24 週時の解析以降に追加となった重篤な錐体外路系有害事象、重度と判断された事象、錐体外路系有害事象によりロナセンテープの貼付を中止した事象はなかった。

二重盲検治療期の開始時に抗パーキンソン薬を前治療薬として使用していた被験者の割合は、プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群ともに 20%超であった。ロナセンテープ貼付期に抗パーキンソン薬を併用した被験者の割合は、17.1%であった。

錐体外路系有害事象の合計、アカシジア及び振戦では Week 1～13 が Week 14～26 よりも初回発現割合が高く、Week 27～39、Week 40～52 で発現割合は大きく上昇しなかった。その他の錐体外路系の有害事象でも長期間貼付に伴って初回発現割合が増加する有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-37　錐体外路系の有害事象の発現割合（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-52 週）

DSP-5423P dosed population

Preferred Term		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Subjects with any extrapyramidal TEAE		25 (19.1)	40 (20.4)	56 (28.9)	96 (24.6)	121 (23.2)
Akathisia	アカシジア	11 (8.4)	22 (11.2)	27 (13.9)	49 (12.6)	60 (11.5)
Tremor	振戦	9 (6.9)	14 (7.1)	27 (13.9)	41 (10.5)	50 (9.6)
Muscle rigidity	筋固縮	4 (3.1)	5 (2.6)	11 (5.7)	16 (4.1)	20 (3.8)
Bradykinesia	運動緩慢	1 (0.8)	6 (3.1)	11 (5.7)	17 (4.4)	18 (3.5)
Dyskinesia	ジスキネジア	3 (2.3)	5 (2.6)	8 (4.1)	13 (3.3)	16 (3.1)
Gait disturbance	歩行障害	1 (0.8)	2 (1.0)	6 (3.1)	8 (2.1)	9 (1.7)
Dystonia	ジストニア	2 (1.5)	2 (1.0)	4 (2.1)	6 (1.5)	8 (1.5)
Restlessness	落ち着きのなさ	3 (2.3)	4 (2.0)	1 (0.5)	5 (1.3)	8 (1.5)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Oculogyric crisis	眼球回転発作	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Parkinsonian gait	パーキンソン歩行	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
Akinesia	無動	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Drooling	よだれ	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Hypertonia	筋緊張亢進	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Movement disorder	運動障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Protrusion tongue	舌突出	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Reduced facial expression	表情減少	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)

Preferred Term		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Resting tremor	安静時振戦	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Treatment emergent adverse events (TEAE) in the DSP-5423P treatment period are defined as events with start date on or after the initial application date of DSP-5423P and up to 17 days after the final application date of DSP-5423P over the DSP-5423P treatment period. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. Extrapyramidal TEAE are determined by preferred term prior to the data summary. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT), the subject is counted only once in the PT. The denominator of percentages is the number of subjects in the DSP-5423P dosed population. The final data at Open-Week 52 was used.

表 2.7.4.2-38　抗パーキンソン薬の併用割合（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-52 週）

DSP-5423P dosed population

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

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

表 2.7.4.2-39　初回発現時期別錐体外路系有害事象の発現割合（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-52 週）

DSP-5423P dosed population

System Organ Class Preferred Term	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Subjects with any extrapyramidal TEAE						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	15/131 (11.5)	18/131 (13.7)	6/95 (6.3)	1/86 (1.2)	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	20/196 (10.2)	34/196 (17.3)	5/118 (4.2)	0/95	1/20 (5.0)	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	41/194 (21.1)	52/194 (26.8)	3/135 (2.2)	1/117 (0.9)	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	61/390 (15.6)	86/390 (22.1)	8/253 (3.2)	1/212 (0.5)	1/47 (2.1)	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	76/521 (14.6)	104/521 (20.0)	14/348 (4.0)	2/298 (0.7)	1/61 (1.6)	0/41
Eye disorders　眼障害						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	0/131	0/131	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	0/196	1/196 (0.5)	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	1/194 (0.5)	1/194 (0.5)	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	1/390 (0.3)	2/390 (0.5)	0/253	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	1/521 (0.2)	2/521 (0.4)	0/348	0/298	0/61	0/41
Oculogyric crisis　眼球回転発作						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	0/131	0/131	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	0/196	1/196 (0.5)	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	1/194 (0.5)	1/194 (0.5)	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	1/390 (0.3)	2/390 (0.5)	0/253	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	1/521 (0.2)	2/521 (0.4)	0/348	0/298	0/61	0/41
Gastrointestinal disorders　胃腸障害						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	0/131	0/131	1/95 (1.1)	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	0/196	0/196	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	0/194	0/194	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	0/390	0/390	0/253	0/212	0/47	0/38

System Organ Class Preferred Term		Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		0/521	0/521	1/348 (0.3)	0/298	0/61	0/41
Protrusion tongue	舌突出						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	1/95 (1.1)	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		0/390	0/390	0/253	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		0/521	0/521	1/348 (0.3)	0/298	0/61	0/41
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		1/131 (0.8)	1/131 (0.8)	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	2/196 (1.0)	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		4/194 (2.1)	5/194 (2.6)	1/135 (0.7)	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		5/390 (1.3)	7/390 (1.8)	1/253 (0.4)	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		6/521 (1.2)	8/521 (1.5)	1/348 (0.3)	0/298	0/61	0/41
Gait disturbance	歩行障害						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		1/131 (0.8)	1/131 (0.8)	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	2/196 (1.0)	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		4/194 (2.1)	5/194 (2.6)	1/135 (0.7)	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		5/390 (1.3)	7/390 (1.8)	1/253 (0.4)	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		6/521 (1.2)	8/521 (1.5)	1/348 (0.3)	0/298	0/61	0/41
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		2/131 (1.5)	2/131 (1.5)	2/95 (2.1)	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		4/196 (2.0)	6/196 (3.1)	0/118	0/95	1/20 (5.0)	0/17

System Organ Class Preferred Term		Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		7/194 (3.6)	10/194 (5.2)	2/135 (1.5)	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		11/390 (2.8)	16/390 (4.1)	2/253 (0.8)	0/212	1/47 (2.1)	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		13/521 (2.5)	18/521 (3.5)	4/348 (1.1)	0/298	1/61 (1.6)	0/41
Muscle rigidity	筋固縮						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		2/131 (1.5)	2/131 (1.5)	2/95 (2.1)	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		3/196 (1.5)	4/196 (2.0)	0/118	0/95	1/20 (5.0)	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		7/194 (3.6)	9/194 (4.6)	2/135 (1.5)	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		10/390 (2.6)	13/390 (3.3)	2/253 (0.8)	0/212	1/47 (2.1)	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		12/521 (2.3)	15/521 (2.9)	4/348 (1.1)	0/298	1/61 (1.6)	0/41
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	2/196 (1.0)	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		1/390 (0.3)	2/390 (0.5)	0/253	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	2/521 (0.4)	0/348	0/298	0/61	0/41
Muscle spasms	筋痙縮						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	1/194 (0.5)	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		0/390	1/390 (0.3)	0/253	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		0/521	1/521 (0.2)	0/348	0/298	0/61	0/41
Nervous system disorders	神経系障害						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		12/131 (9.2)	15/131 (11.5)	4/95 (4.2)	1/86 (1.2)	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		16/196 (8.2)	27/196 (13.8)	5/118 (4.2)	0/95	1/20 (5.0)	0/17

System Organ Class Preferred Term		Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		40/194 (20.6)	50/194 (25.8)	3/135 (2.2)	1/117 (0.9)	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		56/390 (14.4)	77/390 (19.7)	8/253 (3.2)	1/212 (0.5)	1/47 (2.1)	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		68/521 (13.1)	92/521 (17.7)	12/348 (3.4)	2/298 (0.7)	1/61 (1.6)	0/41
Akathisia	アカシジア						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		8/131 (6.1)	10/131 (7.6)	1/95 (1.1)	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		11/196 (5.6)	18/196 (9.2)	3/118 (2.5)	1/95 (1.1)	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		19/194 (9.8)	24/194 (12.4)	3/135 (2.2)	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		30/390 (7.7)	42/390 (10.8)	6/253 (2.4)	1/212 (0.5)	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		38/521 (7.3)	52/521 (10.0)	7/348 (2.0)	1/298 (0.3)	0/61	0/41
Tremor	振戦						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		4/131 (3.1)	5/131 (3.8)	2/95 (2.1)	2/86 (2.3)	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		8/196 (4.1)	12/196 (6.1)	1/118 (0.8)	0/95	1/20 (5.0)	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		18/194 (9.3)	24/194 (12.4)	1/135 (0.7)	2/117 (1.7)	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		26/390 (6.7)	36/390 (9.2)	2/253 (0.8)	2/212 (0.9)	1/47 (2.1)	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		30/521 (5.8)	41/521 (7.9)	4/348 (1.1)	4/298 (1.3)	1/61 (1.6)	0/41
Bradykinesia	運動緩慢						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	1/95 (1.1)	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	6/196 (3.1)	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		6/194 (3.1)	9/194 (4.6)	1/135 (0.7)	1/117 (0.9)	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		7/390 (1.8)	15/390 (3.8)	1/253 (0.4)	1/212 (0.5)	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		7/521 (1.3)	15/521 (2.9)	2/348 (0.6)	1/298 (0.3)	0/61	0/41
Dyskinesia	ジスキネジア						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	1/131 (0.8)	1/95 (1.1)	0/86	1/14 (7.1)	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	2/196 (1.0)	2/118 (1.7)	0/95	0/20	1/17 (5.9)

System Organ Class Preferred Term		Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		5/194 (2.6)	6/194 (3.1)	1/135 (0.7)	1/117 (0.9)	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		6/390 (1.5)	8/390 (2.1)	3/253 (1.2)	1/212 (0.5)	0/47	1/38 (2.6)
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		6/521 (1.2)	9/521 (1.7)	4/348 (1.1)	1/298 (0.3)	1/61 (1.6)	1/41 (2.4)
Dystonia	ジストニア						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		2/131 (1.5)	2/131 (1.5)	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	1/196 (0.5)	1/118 (0.8)	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		2/194 (1.0)	4/194 (2.1)	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		2/390 (0.5)	5/390 (1.3)	1/253 (0.4)	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		4/521 (0.8)	7/521 (1.3)	1/348 (0.3)	0/298	0/61	0/41
Parkinsonian gait	パーキンソン歩行						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		2/194 (1.0)	2/194 (1.0)	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		2/390 (0.5)	2/390 (0.5)	0/253	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		2/521 (0.4)	2/521 (0.4)	0/348	0/298	0/61	0/41
Akinesia	無動						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	1/196 (0.5)	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		1/390 (0.3)	1/390 (0.3)	0/253	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	1/521 (0.2)	0/348	0/298	0/61	0/41
Drooling	よだれ						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		1/131 (0.8)	1/131 (0.8)	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	0/20	0/17

System Organ Class Preferred Term		Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		0/390	0/390	0/253	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	1/521 (0.2)	0/348	0/298	0/61	0/41
Hypertonia	筋緊張亢進						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		1/194 (0.5)	1/194 (0.5)	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		1/390 (0.3)	1/390 (0.3)	0/253	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	1/521 (0.2)	0/348	0/298	0/61	0/41
Movement disorder	運動障害						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	1/196 (0.5)	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		0/390	1/390 (0.3)	0/253	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		0/521	1/521 (0.2)	0/348	0/298	0/61	0/41
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	1/95 (1.1)	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		0/390	0/390	0/253	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		0/521	0/521	1/348 (0.3)	0/298	0/61	0/41
Reduced facial expression	表情減少						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	0/20	0/17

System Organ Class Preferred Term	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	1/194 (0.5)	1/194 (0.5)	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	1/390 (0.3)	1/390 (0.3)	0/253	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	1/521 (0.2)	1/521 (0.2)	0/348	0/298	0/61	0/41
Resting tremor　安静時振戦						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	0/131	0/131	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	0/196	1/196 (0.5)	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	0/194	0/194	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	0/390	1/390 (0.3)	0/253	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	0/521	1/521 (0.2)	0/348	0/298	0/61	0/41
Psychiatric disorders　精神障害						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	2/131 (1.5)	2/131 (1.5)	1/95 (1.1)	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	2/196 (1.0)	4/196 (2.0)	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	0/194	1/194 (0.5)	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	2/390 (0.5)	5/390 (1.3)	0/253	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	4/521 (0.8)	7/521 (1.3)	1/348 (0.3)	0/298	0/61	0/41
Restlessness　落ち着きのなさ						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)	2/131 (1.5)	2/131 (1.5)	1/95 (1.1)	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	2/196 (1.0)	4/196 (2.0)	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	0/194	1/194 (0.5)	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	2/390 (0.5)	5/390 (1.3)	0/253	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	4/521 (0.8)	7/521 (1.3)	1/348 (0.3)	0/298	0/61	0/41

TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; This table shows counts of subjects. If a subject experienced more than one episode of an adverse event within a preferred term (PT) or a system organ class (SOC), the subject is counted only once in the PT or the SOC for the first episode. The denominator for percentages is the number of subjects who apply study drug in the time period. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. Extrapyramidal TEAE are determined by preferred term prior to the data summary. The final data at Open-Week 52 was used.

(2) 40 試験

錐体外路系有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-40 に、前治療薬としての抗パーキンソン薬の使用割合を表 2.7.4.2-41 に、抗パーキンソン薬の併用割合を表 2.7.4.2-42 に、初回発現時期別錐体外路系有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-43 に示す。

全体で錐体外路系有害事象の発現割合は 25.5%（51/200 名）であった。そのうち 5%以上発現した事象はアカシジア 10.0%（20/200 名）、振戦 7.0%（14/200 名）であった。錐体外路系有害事象に重篤な事象はなく、重度と判断された事象はアカシジア（0.5%）であった。ロナセンテープの貼付中止に至った錐体外路系有害事象は、筋固縮（0.5%）、アカシジア（1.0%）、ジスキネジア（1.0%）、振戦（1.0%）、ジストニア（0.5%）であった。

抗パーキンソン薬を前治療薬として使用していた被験者の割合は 29.0%であった。ロナセンテープ貼付期に抗パーキンソン薬を併用した被験者の割合は 27.5%であった。

錐体外路系有害事象の合計、アカシジア及び振戦では Week 1～13 が Week 14～26 よりも初回発現割合が高かった。長期間貼付に伴って初回発現割合が増加する有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-40　錐体外路系有害事象の発現割合（40 試験）

Safety population

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Cohort 2 (N = 103) n (%)	Overall (N = 200) n (%)
Any TEAE related to extrapyramidal symptoms		21 (21.6)	30 (29.1)	51 (25.5)
Eye disorders	眼障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Oculogyric crisis	眼球回転発作	1 (1.0)	0	1 (0.5)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Gait disturbance	歩行障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)
Muscle rigidity	筋固縮	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Nervous system disorders	神経系障害	15 (15.5)	27 (26.2)	42 (21.0)
Akathisia	アカシジア	6 (6.2)	14 (13.6)	20 (10.0)
Tremor	振戦	4 (4.1)	10 (9.7)	14 (7.0)
Dyskinesia	ジスキネジア	2 (2.1)	4 (3.9)	6 (3.0)
Dystonia	ジストニア	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)
Bradykinesia	運動緩慢	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)
Parkinsonian gait	パーキンソン歩行	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Parkinsonism	パーキンソニズム	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Cohort 2 (N = 103) n (%)	Overall (N = 200) n (%)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (4.1)	3 (2.9)	7 (3.5)
Restlessness	落ち着きのなさ	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)
Bradyphrenia	精神緩慢	0	1 (1.0)	1 (0.5)

Treatment-emergent adverse events (TEAE) are coded by MedDRA version 19.1. Treatment-related TEAE is defined as TEAE with causal relationship to the study treatment is definite, probable, or possible. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT) or a system organ class (SOC), the subject is counted only once in the PT or the SOC. Extrapyramidal TEAE are determined by preferred term prior to the database lock.

表 2.7.4.2-41　抗パーキンソン薬の前治療使用割合（40 試験）

Safety population

WHO Drug ATC Level 3 (Pharmacological Subgroup) WHO Drug Preferred Name	Cohort 1 (N = 97) n (%)	Cohort 2 (N = 103) n (%)	Overall (N = 200) n (%)
Any prior medication	30 (30.9)	28 (27.2)	58 (29.0)
ANTICHOLINERGIC AGENTS	29 (29.9)	28 (27.2)	57 (28.5)
Biperiden	27 (27.8)	23 (22.3)	50 (25.0)
Trihexyphenidyl	6 (6.2)	7 (6.8)	13 (6.5)
HYPNOTICS AND SEDATIVES	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Promethazine	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)

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

表 2.7.4.2-42　抗パーキンソン薬の併用割合（40 試験）

Safety population

WHO Drug ATC Level 3 (Pharmacological Subgroup) WHO Drug Preferred Name	Cohort 1 (N = 97) n (%)	Cohort 2 (N = 103) n (%)	Overall (N = 200) n (%)
Any concomitant medication	32 (33.0)	23 (22.3)	55 (27.5)
ANTICHOLINERGIC AGENTS	30 (30.9)	22 (21.4)	52 (26.0)
Biperiden	27 (27.8)	19 (18.4)	46 (23.0)
Trihexyphenidyl	8 (8.2)	5 (4.9)	13 (6.5)
DOPAMINERGIC AGENTS	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Pramipexole	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Rotigotine	0	1 (1.0)	1 (0.5)
HYPNOTICS AND SEDATIVES	2 (2.1)	2 (1.9)	4 (2.0)
Promethazine	2 (2.1)	2 (1.9)	4 (2.0)

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

表 2.7.4.2-43　初回発現時期別錐体外路系有害事象の発現割合（40 試験）

Safety population

System Organ Class Preferred Term Cohort	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 to 42 n/m (%)	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 or later n/m (%)
Any TEAE related to extrapyramidal symptoms										
Cohort 1 (N = 97)		4/97 (4.1)	0/91	4/87 (4.6)	0/82	8/97 (8.2)	13/97 (13.4)	5/71 (7.0)	2/66 (3.0)	1/60 (1.7)
Cohort 2 (N = 103)		5/103 (4.9)	3/102 (2.9)	8/99 (8.1)	1/95 (1.1)	17/103 (16.5)	23/103 (22.3)	2/81 (2.5)	4/69 (5.8)	1/61 (1.6)
Overall (N = 200)		9/200 (4.5)	3/193 (1.6)	12/186 (6.5)	1/177 (0.6)	25/200 (12.5)	36/200 (18.0)	7/152 (4.6)	6/135 (4.4)	2/121 (1.7)
Eye disorders	眼障害									
Oculogyric crisis	眼球回転発作									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	0/97	1/71 (1.4)	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	0/95	0/103	0/103	0/81	0/69	0/61
Overall (N = 200)		0/200	0/193	0/186	0/177	0/200	0/200	1/152 (0.7)	0/135	0/121
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態									
Gait disturbance	歩行障害									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	0/97	0/71	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	0/95	0/103	0/103	1/81 (1.2)	0/69	0/61
Overall (N = 200)		0/200	0/193	0/186	0/177	0/200	0/200	1/152 (0.7)	0/135	0/121
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害									
Muscle rigidity	筋固縮									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	0/97	1/71 (1.4)	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	1/95 (1.1)	1/103 (1.0)	2/103 (1.9)	1/81 (1.2)	0/69	0/61
Overall (N = 200)		0/200	0/193	0/186	1/177 (0.6)	1/200 (0.5)	2/200 (1.0)	2/152 (1.3)	0/135	0/121
Muscle spasms	筋痙縮									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	1/97 (1.0)	0/71	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	0/95	0/103	0/103	0/81	0/69	0/61
Overall (N = 200)		0/200	0/193	0/186	0/177	0/200	1/200 (0.5)	0/152	0/135	0/121

System Organ Class Preferred Term Cohort	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 to 42 n/m (%)	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 or later n/m (%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	1/87 (1.1)	0/82	1/97 (1.0)	1/97 (1.0)	0/71	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	0/95	0/103	0/103	0/81	0/69	0/61
Overall (N = 200)		0/200	0/193	1/186 (0.5)	0/177	1/200 (0.5)	1/200 (0.5)	0/152	0/135	0/121
Nervous system disorders	神経系障害									
Akathisia	アカシジア									
Cohort 1 (N = 97)		3/97 (3.1)	0/91	1/87 (1.1)	0/82	4/97 (4.1)	4/97 (4.1)	2/71 (2.8)	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		3/103 (2.9)	1/102 (1.0)	5/99 (5.1)	0/95	9/103 (8.7)	12/103 (11.7)	1/81 (1.2)	1/69 (1.4)	0/61
Overall (N = 200)		6/200 (3.0)	1/193 (0.5)	6/186 (3.2)	0/177	13/200 (6.5)	16/200 (8.0)	3/152 (2.0)	1/135 (0.7)	0/121
Tremor	振戦									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	1/97 (1.0)	1/71 (1.4)	2/66 (3.0)	0/60
Cohort 2 (N = 103)		1/103 (1.0)	2/102 (2.0)	3/99 (3.0)	0/95	6/103 (5.8)	7/103 (6.8)	1/81 (1.2)	2/69 (2.9)	0/61
Overall (N = 200)		1/200 (0.5)	2/193 (1.0)	3/186 (1.6)	0/177	6/200 (3.0)	8/200 (4.0)	2/152 (1.3)	4/135 (3.0)	0/121
Dyskinesia	ジスキネジア									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	1/97 (1.0)	1/71 (1.4)	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	1/99 (1.0)	0/95	1/103 (1.0)	1/103 (1.0)	2/81 (2.5)	1/69 (1.4)	0/61
Overall (N = 200)		0/200	0/193	1/186 (0.5)	0/177	1/200 (0.5)	2/200 (1.0)	3/152 (2.0)	1/135 (0.7)	0/121
Dystonia	ジストニア									
Cohort 1 (N = 97)		1/97 (1.0)	0/91	1/87 (1.1)	0/82	2/97 (2.1)	2/97 (2.1)	1/71 (1.4)	1/66 (1.5)	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	1/102 (1.0)	0/99	0/95	1/103 (1.0)	2/103 (1.9)	0/81	0/69	0/61
Overall (N = 200)		1/200 (0.5)	1/193 (0.5)	1/186 (0.5)	0/177	3/200 (1.5)	4/200 (2.0)	1/152 (0.7)	1/135 (0.7)	0/121
Bradykinesia	運動緩慢									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	1/87 (1.1)	0/82	1/97 (1.0)	1/97 (1.0)	0/71	1/66 (1.5)	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	1/95 (1.1)	1/103 (1.0)	2/103 (1.9)	1/81 (1.2)	0/69	0/61
Overall (N = 200)		0/200	0/193	1/186 (0.5)	1/177 (0.6)	2/200 (1.0)	3/200 (1.5)	1/152 (0.7)	1/135 (0.7)	0/121

System Organ Class Preferred Term Cohort	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 to 42 n/m (%)	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 or later n/m (%)
Parkinsonian gait	パーキンソン歩行									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	0/97	0/71	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	1/102 (1.0)	0/99	1/95 (1.1)	2/103 (1.9)	2/103 (1.9)	0/81	1/69 (1.4)	0/61
Overall (N = 200)		0/200	1/193 (0.5)	0/186	1/177 (0.6)	2/200 (1.0)	2/200 (1.0)	0/152	1/135 (0.7)	0/121
Parkinsonism	パーキンソニズム									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	1/97 (1.0)	0/71	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		1/103 (1.0)	0/102	0/99	0/95	1/103 (1.0)	1/103 (1.0)	0/81	0/69	1/61 (1.6)
Overall (N = 200)		1/200 (0.5)	0/193	0/186	0/177	1/200 (0.5)	2/200 (1.0)	0/152	0/135	1/121 (0.8)
Psychiatric disorders	精神障害									
Restlessness	落ち着きのなさ									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	1/87 (1.1)	0/82	1/97 (1.0)	2/97 (2.1)	1/71 (1.4)	0/66	1/60 (1.7)
Cohort 2 (N = 103)		1/103 (1.0)	0/102	0/99	0/95	1/103 (1.0)	1/103 (1.0)	0/81	1/69 (1.4)	0/61
Overall (N = 200)		1/200 (0.5)	0/193	1/186 (0.5)	0/177	2/200 (1.0)	3/200 (1.5)	1/152 (0.7)	1/135 (0.7)	1/121 (0.8)
Bradyphrenia	精神緩慢									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	0/97	0/71	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	0/95	0/103	1/103 (1.0)	0/81	0/69	0/61
Overall (N = 200)		0/200	0/193	0/186	0/177	0/200	1/200 (0.5)	0/152	0/135	0/121

Treatment-emergent adverse events (TEAE) are coded by MedDRA version 19.1. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT), the subject is counted only once in the PT for the first episode. Denominator of percentage (m) for each phase of interest is the number of subjects who treated with the study medication, ie, between the date of initial application and the date of final application. Extrapyramidal TEAE are determined by preferred term prior to the database lock.

(3) ロナセン錠とロナセンテープの比較

40 試験で発現した錐体外路系有害事象の、コホート 1 のロナセン錠投与期（6 週間）での発現割合を表 2.7.4.2-44 に、コホート 2 のロナセンテープ貼付開始後 6 週までの発現割合を表 2.7.4.2-45 に示す。また、抗パーキンソン薬の併用割合をコホート 1 のロナセン錠投与期について表 2.7.4.2-46 に、コホート 2 のロナセンテープ貼付開始後 6 週までについて表 2.7.4.2-47 に示す。

錐体外路系有害事象の発現割合は、コホート 1 のロナセン錠投与期及びコホート 2 のロナセンテープ貼付開始後 6 週まで（以下、同順）で、それぞれ 23.1%（25/108 名）及び 16.5%（17/103 名）であった。錐体外路系有害事象のうち発現割合の高かった事象のそれぞれの発現割合は、アカシジアで 14.8%（16/108 名）及び 8.7%（9/103 名）、振戦で 3.7%（4/108 名）及び 5.8%（6/103 名）、パーキンソニズムで 4.6%（5/108 名）及び 1.0%（1/103 名）、ジストニアで 3.7%（4/108 名）及び 1.0%（1/103 名）であった。

抗パーキンソン薬を併用した被験者の割合は、コホート 1 のロナセン錠投与期では 21.3%（23/108 名）及びコホート 2 のロナセンテープ貼付開始後 6 週までては 16.5%（17/103 名）であった。

表 2.7.4.2-44　コホート 1 のロナセン錠投与期の錐体外路系有害事象（40 試験）

Subjects treated with DSP-5423 (tablet)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Adverse event (N = 108) n (%)	Treatment-related adverse event (N = 108) n (%)
Subjects with any adverse event in DSP-5423 (tablet) treatment phase		25 (23.1)	25 (23.1)
Eye disorders	眼障害	1 (0.9)	1 (0.9)
Oculogyric crisis	眼球回転発作	1 (0.9)	1 (0.9)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.9)	1 (0.9)
Gait disturbance	歩行障害	1 (0.9)	1 (0.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (1.9)	2 (1.9)
Muscle rigidity	筋固縮	2 (1.9)	2 (1.9)
Nervous system disorders	神経系障害	24 (22.2)	24 (22.2)
Akathisia	アカシジア	16 (14.8)	16 (14.8)
Parkinsonism	パーキンソニズム	5 (4.6)	5 (4.6)
Dystonia	ジストニア	4 (3.7)	4 (3.7)
Tremor	振戦	4 (3.7)	4 (3.7)
Dyskinesia	ジスキネジア	3 (2.8)	3 (2.8)

Adverse events in the DSP-5423 (tablet) treatment phase, of which onset date is between initial dose date of DSP-5423 (tablet) and a day before the initial application date of DSP-5423P are summarized. Adverse events are coded by MedDRA version 19.1. Treatment-related adverse event is defined as TEAE with causal relationship to the study treatment is definite, probable, or possible. If a subject experienced more than one episode of adverse event within a preferred term (PT) or a system organ class (SOC), the subject is counted only once in the PT or the SOC. Extrapyramidal TEAE are determined by preferred term prior to the database lock.

表 2.7.4.2-45　コホート 2 のロナセンテープ貼付開始後 6 週までの錐体外路系有害事象（40 試験）

Safety population

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Cohort 2 Week1 to 6 n/m (%)
Any TEAE related to extrapyramidal symptoms		17/103 (16.5)
Eye disorders	眼障害	
Oculogyric crisis	眼球回転発作	0/103
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	
Gait disturbance	歩行障害	0/103
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	
Muscle rigidity	筋固縮	1/103 (1.0)
Muscle spasms	筋痙縮	0/103
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0/103
Nervous system disorders	神経系障害	
Akathisia	アカシジア	9/103 (8.7)
Tremor	振戦	6/103 (5.8)
Dyskinesia	ジスキネジア	1/103 (1.0)
Dystonia	ジストニア	1/103 (1.0)
Bradykinesia	運動緩慢	1/103 (1.0)
Parkinsonian gait	パーキンソン歩行	2/103 (1.9)
Parkinsonism	パーキンソニズム	1/103 (1.0)
Psychiatric disorders	精神障害	
Restlessness	落ち着きのなさ	1/103 (1.0)
Bradyphrenia	精神緩慢	0/103

Treatment-emergent adverse events (TEAE) are coded by MedDRA version 19.1. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT), the subject is counted only once in the PT for the first episode. Denominator of percentage (m) for each phase of interest is the number of subjects who treated with the study medication, ie, between the date of initial application and the date of final application. Extrapyramidal TEAE are determined by preferred term prior to the database lock.

表 2.7.4.2-46　コホート 1 のロナセン錠投与期の抗パーキンソン薬の併用割合（40 試験）

Subjects treated with DSP-5423 (tablet)

	Cohort 1 (N = 108) n/m (%)
DSP-5423 (tablet) treatment phase	
Overall	23/108 (21.3)

Numerator and denominator of percentage (n, m) are the number of patients treated with at least once antiparkinson drug(s) and DSP-5423 (tablet), respectively, in the period.

表 2.7.4.2-47　コホート 2 のロナセンテープ貼付開始後 6 週の抗パーキンソン薬の併用割合（40 試験）

Safety population

	Cohort 2 (N = 103) n/m (%)
DSP-5423P treatment phase	
Day -1	3/103 (2.9)
Week 1 to 6	17/103 (16.5)
Week 7 or later	19/92 (20.7)
Overall	23/103 (22.3)
DSP-5423P treatment phase (patients who do not take antiparkinson drugs on Day -1)	
Day -1	0/100
Week 1 to 6	14/100 (14.0)
Week 7 or later	19/89 (21.3)
Overall	20/100 (20.0)

Day is relative to the start date of DSP-5423P treatment. Numerator and denominator of percentage (n, m) are the number of patients treated with at least once antiparkinson drug(s) and DSP-5423P, respectively, in the period.

2.7.4.2.1.5.2.2　鎮静、耐糖能異常、体重増加、血中プロラクチン値増加、QTc 延長及び催不整脈作用に関連する有害事象

本剤の安全性を検討するうえで特に重要と思われた鎮静、耐糖能異常、体重増加、血中プロラクチン値増加、QTc 延長及び催不整脈作用に関連する有害事象を特定し、それらの発現割合を、20 試験の二重盲検治療期について表 2.7.4.2-48 に、40 試験について表 2.7.4.2-49 に示す。また、それぞれの有害事象に該当する個々の有害事象を下記の(1)～(5)で検討した。なお、20 試験の二重盲検治療期では、盲検性の維持のためにプロラクチン値を治験責任医師及び治験分担医師等に開示せず、安全性の評価を行わなかった。

20 試験の二重盲検治療期では鎮静、耐糖能異常、体重増加、QTc 延長及び催不整脈作用に関連する有害事象のいずれも、プラセボ群と比べて 40 mg 群及び 80 mg 群で発現割合が高いものはなかった。40 試験では鎮静関連は 3.0%、耐糖能異常関連は 9.5%、体重増加関連は 5.5%、血中プロラクチン値増加関連は 16.5%、QTc 延長及び催不整脈作用関連は 0.5%に発現した。

表 2.7.4.2-48　鎮静、耐糖能異常、体重増加、血中プロラクチン値増加、QTc 延長及び催不整脈作用に関連する有害事象の発現割合（20 試験・二重盲検治療期）

Safety population

	PLCB N = 190 n (%)	40MG N = 196 n (%)	80MG N = 194 n (%)
有害事象	114 (60.0)	123 (62.8)	130 (67.0)
鎮静関連	5 (2.6)	3 (1.5)	3 (1.5)
耐糖能異常関連	11 (5.8)	9 (4.6)	4 (2.1)
体重増加関連	6 (3.2)	4 (2.0)	3 (1.5)
QTc 延長及び催不整脈作用関連	1 (0.5)	1 (0.5)	0
副作用	58 (30.5)	69 (35.2)	82 (42.3)
鎮静関連	4 (2.1)	3 (1.5)	2 (1.0)
耐糖能異常関連	9 (4.7)	7 (3.6)	4 (2.1)
体重増加関連	5 (2.6)	4 (2.0)	3 (1.5)
QTc 延長及び催不整脈作用関連	1 (0.5)	1 (0.5)	0

n (%) = 発現被験者数（発現割合）
同一被験者で同一項目が複数回発現している場合は 1 名として集計した。

表 2.7.4.2-49　鎮静、耐糖能異常、体重増加、血中プロラクチン値増加、QTc 延長及び催不整脈作用に関連する有害事象の発現割合（40 試験）

Safety population

	40 試験 N = 200 n (%)
有害事象	174 (87.0)
鎮静関連	6 (3.0)
耐糖能異常関連	19 (9.5)
体重増加関連	11 (5.5)
血中プロラクチン値増加関連	33 (16.5)
QTc 延長及び催不整脈作用関連	1 (0.5)
副作用	137 (68.5)
鎮静関連	5 (2.5)
耐糖能異常関連	13 (6.5)
体重増加関連	8 (4.0)
血中プロラクチン値増加関連	30 (15.0)
QTc 延長及び催不整脈作用関連	1 (0.5)

n (%) = 発現被験者数（発現割合）
同一被験者で同一項目が複数回発現している場合は 1 名として集計した。
The data cut-off at Open-Week 24 was used for 20 study.

(1) 鎮静関連の個々の有害事象

鎮静に関連する個々の有害事象の発現割合を 20 試験の二重盲検治療期について表 2.7.4.2-50 に、40 試験について表 2.7.4.2-51 に示す。20 試験の二重盲検治療期で鎮静関連有害事象の発現割合は、プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群（以下、同順）でそれぞれ 2.6%、

1.5%、1.5%であり、発現した事象は過眠症及び傾眠で、発現割合は過眠症が 0%、0%、0.5%、傾眠が 2.6%、1.5%、1.0%であった。40 試験で鎮静関連有害事象は 3.0%に発現し、発現した事象は疲労及び傾眠で、発現割合は疲労が 0.5%、傾眠が 2.5%であった。

表 2.7.4.2-50　鎮静関連の個々の有害事象の発現割合（20 試験・二重盲検治療期）

Safety population

Preferred Term	PLCB N = 190 n (%)	40MG N = 196 n (%)	80MG N = 194 n (%)
注目すべき有害事象 鎮静関連	5 (2.6)	3 (1.5)	3 (1.5)
過眠症	0	0	1 (0.5)
傾眠	5 (2.6)	3 (1.5)	2 (1.0)

n (%) = 発現被験者数（発現割合）
MedDRA/J V19.1
同一被験者で基本語の同じ有害事象が複数回発現した場合は、その基本語で 1 名と集計した。

表 2.7.4.2-51　鎮静関連の個々の有害事象の発現割合（40 試験）

Safety population

Preferred Term	40 試験 N = 200 n (%)
注目すべき有害事象 鎮静関連	6 (3.0)
疲労	1 (0.5)
傾眠	5 (2.5)

n (%) = 発現被験者数（発現割合）
MedDRA/J V19.1
同一被験者で基本語の同じ有害事象が複数回発現した場合は、その基本語で 1 名と集計した。

(2) 耐糖能異常関連の個々の有害事象

耐糖能異常に関連する個々の有害事象の発現割合を 20 試験の二重盲検治療期について表 2.7.4.2-52 に、40 試験について表 2.7.4.2-53 に示す。20 試験の二重盲検治療期で耐糖能異常関連有害事象の発現割合は、プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群（以下、同順）でそれぞれ 5.8%、4.6%、2.1%で、40 mg 群又は 80 mg 群に発現した耐糖能異常関連有害事象（発現割合）は、血中コレステロール増加（0%、0.5%、0%）、血中ブドウ糖異常（0%、0%、0.5%）、体重減少（1.1%、0.5%、0%）、体重増加（3.2%、1.5%、1.5%）、糖尿病（0%、0.5%、0%）、高コレステロール血症（0%、0.5%、0%）、食欲亢進（0.5%、0.5%、0%）、多飲症（0%、0.5%、0%）、高脂血症（0%、0%、0.5%）であった。40 試験で耐糖能異常関連有害事象は 9.5%に発現し、発現した事象は口渇（1.0%）、血中コレステロール増加（0.5%）、尿中ブドウ糖陽性（0.5%）、体重減少（1.5%）、体重増加（5.0%）、糖尿病（1.0%）、過食（0.5%）、低血糖（0.5%）、食欲亢進（1.0%）であった。

表 2.7.4.2-52　耐糖能異常関連の個々の有害事象の発現割合（20 試験・二重盲検治療期）

Safety population

Preferred Term	PLCB N = 190 n (%)	40MG N = 196 n (%)	80MG N = 194 n (%)
注目すべき有害事象 耐糖能異常関連	11 (5.8)	9 (4.6)	4 (2.1)
口渇	1 (0.5)	0	0
血中コレステロール増加	0	1 (0.5)	0
血中ブドウ糖異常	0	0	1 (0.5)
体重減少	2 (1.1)	1 (0.5)	0
体重増加	6 (3.2)	3 (1.5)	3 (1.5)
糖尿病	0	1 (0.5)	0
高コレステロール血症	0	1 (0.5)	0
高血糖	1 (0.5)	0	0
食欲亢進	1 (0.5)	1 (0.5)	0
多飲症	0	1 (0.5)	0
高脂血症	0	0	1 (0.5)
意識消失	1 (0.5)	0	0

n (%) = 発現被験者数（発現割合）
MedDRA/J V19.1
同一被験者で基本語の同じ有害事象が複数回発現した場合は、その基本語で 1 名と集計した。

表 2.7.4.2-53　耐糖能異常関連の個々の有害事象の発現割合（40 試験）

Safety population

Preferred Term	40 試験 N = 200 n (%)
注目すべき有害事象 耐糖能異常関連	19 (9.5)
口渇	2 (1.0)
血中コレステロール増加	1 (0.5)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.5)
体重減少	3 (1.5)
体重増加	10 (5.0)
糖尿病	2 (1.0)
過食	1 (0.5)
低血糖	1 (0.5)
食欲亢進	2 (1.0)

n (%) = 発現被験者数（発現割合）
MedDRA/J V19.1
同一被験者で基本語の同じ有害事象が複数回発現した場合は、その基本語で 1 名と集計した。

(3) 体重増加関連の個々の有害事象

体重増加に関連する個々の有害事象の発現割合を 20 試験の二重盲検治療期について表 2.7.4.2-54 に、40 試験について表 2.7.4.2-55 に示す。20 試験の二重盲検治療期で体重増加関連有害事象の発現割合は、プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群（以下、同順）でそれぞれ 3.2%、2.0%、1.5%で、40 mg 群又は 80 mg 群に発現した体重増加関連有害事象（発現割合）

は、体重増加（3.2%、1.5%、1.5%）、食欲亢進（0.5%、0.5%、0%）であった。40 試験で体重増加関連有害事象は 5.5%に発現し、発現した事象は体重増加（5.0%）、過食（0.5%）、食欲亢進（1.0%）であった。

表 2.7.4.2-54　体重増加関連の個々の有害事象の発現割合（20 試験・二重盲検治療期）

Safety population

Preferred Term	PLCB N = 190 n (%)	40MG N = 196 n (%)	80MG N = 194 n (%)
注目すべき有害事象 体重増加関連	6 (3.2)	4 (2.0)	3 (1.5)
体重増加	6 (3.2)	3 (1.5)	3 (1.5)
食欲亢進	1 (0.5)	1 (0.5)	0

n (%) = 発現被験者数（発現割合）
MedDRA/J V19.1
同一被験者で基本語の同じ有害事象が複数回発現した場合は、その基本語で 1 名と集計した。

表 2.7.4.2-55　体重増加関連の個々の有害事象の発現割合（40 試験）

Safety population

Preferred Term	40 試験 N = 200 n (%)
注目すべき有害事象 体重増加関連	11 (5.5)
体重増加	10 (5.0)
過食	1 (0.5)
食欲亢進	2 (1.0)

n (%) = 発現被験者数（発現割合）
MedDRA/J V19.1
同一被験者で基本語の同じ有害事象が複数回発現した場合は、その基本語で 1 名と集計した。

(4) 血中プロラクチン値増加関連の個々の有害事象

血中プロラクチン値増加に関連する個々の有害事象の発現割合を 40 試験について表 2.7.4.2-56 に示す。なお、20 試験の二重盲検治療期では、盲検性の維持のためにプロラクチン値を治験責任医師及び治験分担医師等に開示せず、安全性の評価を行わなかった。40 試験で血中プロラクチン値増加関連有害事象は 16.5%に発現し、発現した事象は高プロラクチン血症（7.0%）、血中プロラクチン増加（7.0%）、乳房痛（0.5%）、乳汁漏出症（0.5%）、不正子宮出血（1.0%）、性機能不全（0.5%）であった。

表 2.7.4.2-56　血中プロラクチン値増加関連の個々の有害事象の発現割合（40 試験）

Safety population

Preferred Term	40 試験 N = 200 n (%)
注目すべき有害事象 血中プロラクチン値増加関連	33 (16.5)
高プロラクチン血症	14 (7.0)
血中プロラクチン増加	14 (7.0)
乳房痛	1 (0.5)
乳汁漏出症	1 (0.5)
不正子宮出血	2 (1.0)
性機能不全	1 (0.5)

n (%) = 発現被験者数（発現割合）
MedDRA/J V19.1
同一被験者で基本語の同じ有害事象が複数回発現した場合は、その基本語で 1 名と集計した。

(5) QTc 延長及び催不整脈作用関連の個々の有害事象

QTc 延長及び催不整脈作用に関連する個々の有害事象の発現割合を 20 試験の二重盲検治療期について表 2.7.4.2-57 に、40 試験について表 2.7.4.2-58 に示す。20 試験の二重盲検治療期で QTc 延長及び催不整脈作用関連有害事象の発現割合は、プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群（以下、同順）でそれぞれ 0.5%、0.5%、0%で、40 mg 群又は 80 mg 群に発現した QTc 延長及び催不整脈作用関連有害事象（発現割合）は、失神（0%、0.5%、0%）であった。40 試験では心電図 QT 延長が 0.5%に発現した。

表 2.7.4.2-57　QTc 延長及び催不整脈作用関連の個々の有害事象の発現割合（20 試験・二重盲検治療期）

Safety population

Preferred Term	PLCB N = 190 n (%)	40MG N = 196 n (%)	80MG N = 194 n (%)
注目すべき有害事象 QTc 延長及び催不整脈作用関連	1 (0.5)	1 (0.5)	0
意識消失	1 (0.5)	0	0
失神	0	1 (0.5)	0

n (%) = 発現被験者数（発現割合）
MedDRA/J V19.1
同一被験者で基本語の同じ有害事象が複数回発現した場合は、その基本語で 1 名と集計した。

表 2.7.4.2-58　QTc 延長及び催不整脈作用関連の個々の有害事象の発現割合
（40 試験）

Safety population

Preferred Term	40 試験 N = 200 n (%)
注目すべき有害事象 QTc 延長及び催不整脈作用関連	1 (0.5)
心電図ＱＴ延長	1 (0.5)

n (%) = 発現被験者数（発現割合）
MedDRA/J V19.1
同一被験者で基本語の同じ有害事象が複数回発現した場合は、その基本語で 1 名と集計した。

2.7.4.2.1.5.2.3　貼付部位の皮膚関連有害事象

治験薬の貼付部位に発現した皮膚関連有害事象を評価した。

(1) 20 試験

二重盲検治療期

重症度別貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-59 に、初回発現時期別貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-60 に示す。

貼付部位の皮膚関連有害事象はプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群（以下、同順）でそれぞれ 4.2%、13.3%、18.6%に発現した。発現割合が高かった貼付部位の皮膚関連有害事象は、適用部位紅斑（1.6%、5.6%、9.3%）、適用部位そう痒感（0.5%、5.1%、7.2%）であった。貼付部位の皮膚関連有害事象に重篤な事象及び重度の事象はなく、中止に至った事象はプラセボ群に発現した適用部位湿疹（0.5%）のみであった。初回発現時期は貼付開始 1 週間以内の割合が高かった。

表 2.7.4.2-59　重症度別貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合
（20 試験・二重盲検治療期）

Safety population

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	器官別大分類 基本語	PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
Subjects with any TEAE related to skin		8 (4.2)	26 (13.3)	36 (18.6)	62 (15.9)
Mild		8 (4.2)	24 (12.2)	35 (18.0)	59 (15.1)
Moderate		0	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)
Severe		0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	8 (4.2)	25 (12.8)	36 (18.6)	61 (15.6)
Application site erythema	適用部位紅斑	3 (1.6)	11 (5.6)	18 (9.3)	29 (7.4)
Mild		3 (1.6)	9 (4.6)	17 (8.8)	26 (6.7)
Moderate		0	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)
Severe		0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	器官別大分類 基本語	PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
Application site pruritus	適用部位そう痒感	1 (0.5)	10 (5.1)	14 (7.2)	24 (6.2)
Mild		1 (0.5)	10 (5.1)	14 (7.2)	24 (6.2)
Moderate		0	0	0	0
Severe		0	0	0	0
Application site dermatitis	適用部位皮膚炎	1 (0.5)	4 (2.0)	2 (1.0)	6 (1.5)
Mild		1 (0.5)	4 (2.0)	2 (1.0)	6 (1.5)
Moderate		0	0	0	0
Severe		0	0	0	0
Application site eczema	適用部位湿疹	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)
Mild		1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)
Moderate		0	0	0	0
Severe		0	0	0	0
Application site irritation	適用部位刺激感	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)
Mild		0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)
Moderate		0	0	0	0
Severe		0	0	0	0
Application site erosion	適用部位びらん	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)
Mild		0	2 (1.0)	0	2 (0.5)
Moderate		0	0	0	0
Severe		0	0	0	0
Application site vesicles	適用部位小水疱	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)
Mild		0	2 (1.0)	0	2 (0.5)
Moderate		0	0	0	0
Severe		0	0	0	0
Application site acne	適用部位ざ瘡	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Mild		0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Moderate		0	0	0	0
Severe		0	0	0	0
Application site discolouration	適用部位変色	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Mild		0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Moderate		0	0	0	0
Severe		0	0	0	0
Application site rash	適用部位発疹	3 (1.6)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Mild		3 (1.6)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Moderate		0	0	0	0
Severe		0	0	0	0
Application site reaction	適用部位反応	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Mild		0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Moderate		0	0	0	0
Severe		0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	器官別大分類 基本語	PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Application site infection	適用部位感染	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Mild		0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Moderate		0	0	0	0
Severe		0	0	0	0

Treatment emergent adverse events (TEAE) in the double-blind treatment phase are defined as events with start date on or after the initial application date of double-blind treatment phase, and up to 17 days after the date of final application of the double-blind treatment phase and before the first application of DSP-5423P in the open-label treatment phase. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT), the subject is counted only once in the PT for the maximum severity. The denominator of percentages is the number of subjects in the safety population. Skin related TEAE are defined as the TEAE with the location of event of the application site.

表 2.7.4.2-60　初回発現時期別貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合（20 試験・二重盲検治療期）

Safety population

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 or more n/m (%)
Subjects with any TEAE related to skin					
PLCB (N = 190)		2/190 (1.1)	4/173 (2.3)	2/155 (1.3)	0/144
40MG (N = 196)		12/196 (6.1)	6/179 (3.4)	6/168 (3.6)	2/155 (1.3)
80MG (N = 194)		17/194 (8.8)	10/183 (5.5)	5/175 (2.9)	4/169 (2.4)
Active (N = 390)		29/390 (7.4)	16/362 (4.4)	11/343 (3.2)	6/324 (1.9)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態				
PLCB (N = 190)		2/190 (1.1)	4/173 (2.3)	2/155 (1.3)	0/144
40MG (N = 196)		11/196 (5.6)	6/179 (3.4)	6/168 (3.6)	2/155 (1.3)
80MG (N = 194)		17/194 (8.8)	10/183 (5.5)	5/175 (2.9)	4/169 (2.4)
Active (N = 390)		28/390 (7.2)	16/362 (4.4)	11/343 (3.2)	6/324 (1.9)
Application site erythema	適用部位紅斑				
PLCB (N = 190)		1/190 (0.5)	1/173 (0.6)	1/155 (0.6)	0/144
40MG (N = 196)		7/196 (3.6)	3/179 (1.7)	1/168 (0.6)	0/155
80MG (N = 194)		8/194 (4.1)	4/183 (2.2)	4/175 (2.3)	2/169 (1.2)
Active (N = 390)		15/390 (3.8)	7/362 (1.9)	5/343 (1.5)	2/324 (0.6)
Application site pruritus	適用部位そう痒感				
PLCB (N = 190)		0/190	1/173 (0.6)	0/155	0/144
40MG (N = 196)		2/196 (1.0)	3/179 (1.7)	4/168 (2.4)	1/155 (0.6)
80MG (N = 194)		7/194 (3.6)	3/183 (1.6)	1/175 (0.6)	3/169 (1.8)
Active (N = 390)		9/390 (2.3)	6/362 (1.7)	5/343 (1.5)	4/324 (1.2)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 or more n/m (%)
Application site dermatitis	適用部位皮膚炎				
PLCB (N = 190)		1/190 (0.5)	0/173	0/155	0/144
40MG (N = 196)		2/196 (1.0)	1/179 (0.6)	0/168	1/155 (0.6)
80MG (N = 194)		1/194 (0.5)	1/183 (0.5)	0/175	0/169
Active (N = 390)		3/390 (0.8)	2/362 (0.6)	0/343	1/324 (0.3)
Application site eczema	適用部位湿疹				
PLCB (N = 190)		0/190	1/173 (0.6)	0/155	0/144
40MG (N = 196)		0/196	0/179	1/168 (0.6)	0/155
80MG (N = 194)		0/194	1/183 (0.5)	0/175	1/169 (0.6)
Active (N = 390)		0/390	1/362 (0.3)	1/343 (0.3)	1/324 (0.3)
Application site irritation	適用部位刺激感				
PLCB (N = 190)		0/190	0/173	0/155	0/144
40MG (N = 196)		0/196	0/179	1/168 (0.6)	0/155
80MG (N = 194)		1/194 (0.5)	1/183 (0.5)	0/175	0/169
Active (N = 390)		1/390 (0.3)	1/362 (0.3)	1/343 (0.3)	0/324
Application site erosion	適用部位びらん				
PLCB (N = 190)		0/190	0/173	0/155	0/144
40MG (N = 196)		0/196	2/179 (1.1)	0/168	0/155
80MG (N = 194)		0/194	0/183	0/175	0/169
Active (N = 390)		0/390	2/362 (0.6)	0/343	0/324
Application site vesicles	適用部位小水疱				
PLCB (N = 190)		0/190	0/173	0/155	0/144
40MG (N = 196)		0/196	1/179 (0.6)	1/168 (0.6)	0/155
80MG (N = 194)		0/194	0/183	0/175	0/169
Active (N = 390)		0/390	1/362 (0.3)	1/343 (0.3)	0/324

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 or more n/m (%)
Application site acne	適用部位ざ瘡				
PLCB (N = 190)		0/190	0/173	0/155	0/144
40MG (N = 196)		0/196	0/179	0/168	0/155
80MG (N = 194)		0/194	0/183	0/175	1/169 (0.6)
Active (N = 390)		0/390	0/362	0/343	1/324 (0.3)
Application site discolouration	適用部位変色				
PLCB (N = 190)		0/190	0/173	0/155	0/144
40MG (N = 196)		0/196	0/179	0/168	0/155
80MG (N = 194)		0/194	0/183	0/175	1/169 (0.6)
Active (N = 390)		0/390	0/362	0/343	1/324 (0.3)
Application site rash	適用部位発疹				
PLCB (N = 190)		0/190	2/173 (1.2)	1/155 (0.6)	0/144
40MG (N = 196)		0/196	0/179	0/168	0/155
80MG (N = 194)		1/194 (0.5)	0/183	0/175	0/169
Active (N = 390)		1/390 (0.3)	0/362	0/343	0/324
Application site reaction	適用部位反応				
PLCB (N = 190)		0/190	0/173	0/155	0/144
40MG (N = 196)		1/196 (0.5)	0/179	0/168	0/155
80MG (N = 194)		0/194	0/183	0/175	0/169
Active (N = 390)		1/390 (0.3)	0/362	0/343	0/324
Infections and infestations	感染症および寄生虫症				
PLCB (N = 190)		0/190	0/173	0/155	0/144
40MG (N = 196)		1/196 (0.5)	0/179	0/168	0/155
80MG (N = 194)		0/194	0/183	0/175	0/169
Active (N = 390)		1/390 (0.3)	0/362	0/343	0/324

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 or more n/m (%)
Application site infection	適用部位感染				
PLCB (N = 190)		0/190	0/173	0/155	0/144
40MG (N = 196)		1/196 (0.5)	0/179	0/168	0/155
80MG (N = 194)		0/194	0/183	0/175	0/169
Active (N = 390)		1/390 (0.3)	0/362	0/343	0/324

TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; This table shows counts of subjects. If a subject experienced more than one episode of an adverse event within a preferred term (PT) or a system organ class (SOC), the subject is counted only once in the PT or the SOC for the first episode. The denominator for percentages is the number of subjects who apply study drug in the time period. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. Skin related TEAE are defined as the TEAE with the location of event of the application site.

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）

重症度別貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-61 に、初回発現時期別貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-62 に示す。

貼付部位の皮膚関連有害事象は DSP-5423P dosed population 合計の 17.9%（93/521 名）に発現した。発現割合が 2%以上であった貼付部位の皮膚関連有害事象は、適用部位紅斑（8.1%）、適用部位そう痒感（6.7%）、適用部位皮膚炎（2.1%）であった。貼付部位の皮膚関連有害事象に、重篤な事象及び重度の事象はなかった。貼付開始から Week 13 までの貼付開始初期での発現割合が高く、貼付期間が長くなるほど発現割合が高くなる有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-61　重症度別貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-24 週）

DSP-5423P dosed population

器官別大分類 基本語 Maximum Severity	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Subjects with any TEAE related to skin	15 (11.5)	29 (14.8)	49 (25.3)	78 (20.0)	93 (17.9)
Mild	13 (9.9)	27 (13.8)	44 (22.7)	71 (18.2)	84 (16.1)
Moderate	2 (1.5)	2 (1.0)	5 (2.6)	7 (1.8)	9 (1.7)
Severe	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (11.5)	28 (14.3)	49 (25.3)	77 (19.7)	92 (17.7)
適用部位紅斑	8 (6.1)	12 (6.1)	22 (11.3)	34 (8.7)	42 (8.1)
Mild	8 (6.1)	10 (5.1)	19 (9.8)	29 (7.4)	37 (7.1)
Moderate	0	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (1.3)	5 (1.0)
Severe	0	0	0	0	0
適用部位そう痒感	4 (3.1)	12 (6.1)	19 (9.8)	31 (7.9)	35 (6.7)
Mild	3 (2.3)	12 (6.1)	17 (8.8)	29 (7.4)	32 (6.1)
Moderate	1 (0.8)	0	2 (1.0)	2 (0.5)	3 (0.6)
Severe	0	0	0	0	0
適用部位皮膚炎	1 (0.8)	4 (2.0)	6 (3.1)	10 (2.6)	11 (2.1)
Mild	0	4 (2.0)	5 (2.6)	9 (2.3)	9 (1.7)
Moderate	1 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
Severe	0	0	0	0	0
適用部位刺激感	1 (0.8)	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)	5 (1.0)
Mild	1 (0.8)	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)	5 (1.0)
Moderate	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0

器官別大分類 基本語 Maximum Severity	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
適用部位湿疹	1 (0.8)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	4 (0.8)
Mild	1 (0.8)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	4 (0.8)
Moderate	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0
適用部位びらん	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Mild	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Moderate	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0
適用部位発疹	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
Mild	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
Moderate	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0
適用部位小水疱	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Mild	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Moderate	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0
適用部位ざ瘡	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Mild	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Moderate	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0
適用部位変色	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Mild	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Moderate	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0

器官別大分類 基本語 Maximum Severity	PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
適用部位乾燥	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Mild	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Moderate	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0
適用部位丘疹	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Mild	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Moderate	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0
適用部位反応	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Mild	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Moderate	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
適用部位膿瘍	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Mild	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Severe	0	0	0	0	0
適用部位感染	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Mild	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Moderate	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0

Treatment emergent adverse events (TEAE) in the DSP-5423P treatment period are defined as events with start date on or after the initial application date of DSP-5423P and up to 17 days after the final application date of DSP-5423P over the DSP-5423P treatment period. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT), the subject is counted only once in the PT for the maximum severity. The denominator of percentages is the number of subjects in the DSP-5423P dosed population. Skin related TEAE are defined as the TEAE with the location of event of the application site. The data cut-off at Open-Week 24 was used.

表 2.7.4.2-62　初回発現時期別貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-24 週）

DSP-5423P dosed population

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Subjects with any TEAE related to skin							
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		9/131 (6.9)	14/131 (10.7)	1/95 (1.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		26/196 (13.3)	27/196 (13.8)	2/118 (1.7)	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		35/194 (18.0)	45/194 (23.2)	4/135 (3.0)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		61/390 (15.6)	72/390 (18.5)	6/253 (2.4)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		70/521 (13.4)	86/521 (16.5)	7/348 (2.0)	0/212	.	.
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		9/131 (6.9)	14/131 (10.7)	1/95 (1.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		25/196 (12.8)	26/196 (13.3)	2/118 (1.7)	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		35/194 (18.0)	45/194 (23.2)	4/135 (3.0)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		60/390 (15.4)	71/390 (18.2)	6/253 (2.4)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		69/521 (13.2)	85/521 (16.3)	7/348 (2.0)	0/212	.	.
Application site erythema	適用部位紅斑						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		5/131 (3.8)	7/131 (5.3)	1/95 (1.1)	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		11/196 (5.6)	11/196 (5.6)	1/118 (0.8)	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		18/194 (9.3)	20/194 (10.3)	2/135 (1.5)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		29/390 (7.4)	31/390 (7.9)	3/253 (1.2)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		34/521 (6.5)	38/521 (7.3)	4/348 (1.1)	0/212	.	.
Application site pruritus	適用部位そう痒感						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		3/131 (2.3)	4/131 (3.1)	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		10/196 (5.1)	12/196 (6.1)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		14/194 (7.2)	18/194 (9.3)	1/135 (0.7)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		24/390 (6.2)	30/390 (7.7)	1/253 (0.4)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		27/521 (5.2)	34/521 (6.5)	1/348 (0.3)	0/212	.	.

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Application site dermatitis	適用部位皮膚炎						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	1/131 (0.8)	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		4/196 (2.0)	4/196 (2.0)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		2/194 (1.0)	4/194 (2.1)	2/135 (1.5)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		6/390 (1.5)	8/390 (2.1)	2/253 (0.8)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		6/521 (1.2)	9/521 (1.7)	2/348 (0.6)	0/212	.	.
Application site irritation	適用部位刺激感						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	1/131 (0.8)	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	1/196 (0.5)	1/118 (0.8)	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		2/194 (1.0)	2/194 (1.0)	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		3/390 (0.8)	3/390 (0.8)	1/253 (0.4)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		3/521 (0.6)	4/521 (0.8)	1/348 (0.3)	0/212	.	.
Application site eczema	適用部位湿疹						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		1/131 (0.8)	1/131 (0.8)	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	1/196 (0.5)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		1/194 (0.5)	2/194 (1.0)	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		2/390 (0.5)	3/390 (0.8)	0/253	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		3/521 (0.6)	4/521 (0.8)	0/348	0/212	.	.
Application site erosion	適用部位びらん						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		2/196 (1.0)	2/196 (1.0)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		2/390 (0.5)	2/390 (0.5)	0/253	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		2/521 (0.4)	2/521 (0.4)	0/348	0/212	.	.
Application site rash	適用部位発疹						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	.	.	.

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		1/194 (0.5)	2/194 (1.0)	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		1/390 (0.3)	2/390 (0.5)	0/253	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	2/521 (0.4)	0/348	0/212	.	.
Application site vesicles	適用部位小水疱						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		2/196 (1.0)	2/196 (1.0)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		2/390 (0.5)	2/390 (0.5)	0/253	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		2/521 (0.4)	2/521 (0.4)	0/348	0/212	.	.
Application site acne	適用部位ざ瘡						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		1/194 (0.5)	1/194 (0.5)	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		1/390 (0.3)	1/390 (0.3)	0/253	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	1/521 (0.2)	0/348	0/212	.	.
Application site discolouration	適用部位変色						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		1/194 (0.5)	1/194 (0.5)	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		1/390 (0.3)	1/390 (0.3)	0/253	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	1/521 (0.2)	0/348	0/212	.	.
Application site dryness	適用部位乾燥						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	1/194 (0.5)	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		0/390	1/390 (0.3)	0/253	0/212	.	.

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		0/521	1/521 (0.2)	0/348	0/212	.	.
Application site papules	適用部位丘疹						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		1/131 (0.8)	1/131 (0.8)	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		0/390	0/390	0/253	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	1/521 (0.2)	0/348	0/212	.	.
Application site reaction	適用部位反応						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	1/196 (0.5)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		1/390 (0.3)	1/390 (0.3)	0/253	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	1/521 (0.2)	0/348	0/212	.	.
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	1/196 (0.5)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	1/135 (0.7)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		1/390 (0.3)	1/390 (0.3)	1/253 (0.4)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	1/521 (0.2)	1/348 (0.3)	0/212	.	.
Application site abscess	適用部位膿瘍						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	1/135 (0.7)	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		0/390	0/390	1/253 (0.4)	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		0/521	0/521	1/348 (0.3)	0/212	.	.

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Application site infection	適用部位感染						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	.	.	.
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	1/196 (0.5)	0/118	0/95	.	.
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	0/135	0/117	.	.
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		1/390 (0.3)	1/390 (0.3)	0/253	0/212	.	.
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	1/521 (0.2)	0/348	0/212	.	.

TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; This table shows counts of subjects. If a subject experienced more than one episode of an adverse event within a preferred term (PT) or a system organ class (SOC), the subject is counted only once in the PT or the SOC for the first episode. The denominator for percentages is the number of subjects who apply study drug in the time period. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. Skin related TEAE are defined as the TEAE with the location of event of the application site. The data cut-off at Open-Week 24 was used.

ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）

重症度別貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-63 に、初回発現時期別貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-64 に示す。

貼付部位の皮膚関連有害事象は DSP-5423P dosed population 合計の 18.6%（97/521 名）に発現した。発現割合が 2%以上であった貼付部位の皮膚関連有害事象は、適用部位紅斑（8.3%）、適用部位そう痒感（7.1%）、適用部位皮膚炎（2.3%）であった。貼付部位の皮膚関連有害事象に、重篤な事象及び重度の事象はなかった。貼付開始から Week 13 までの貼付開始初期での発現割合が高く、貼付期間が長くなるほど発現割合が高くなる有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-63　重症度別貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-52 週）

DSP-5423P dosed population

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Subjects with any TEAE related to skin		16 (12.2)	31 (15.8)	50 (25.8)	81 (20.8)	97 (18.6)
Mild		14 (10.7)	29 (14.8)	45 (23.2)	74 (19.0)	88 (16.9)
Moderate		2 (1.5)	2 (1.0)	5 (2.6)	7 (1.8)	9 (1.7)
Severe		0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	16 (12.2)	30 (15.3)	50 (25.8)	80 (20.5)	96 (18.4)
Application site erythema	適用部位紅斑	8 (6.1)	12 (6.1)	23 (11.9)	35 (9.0)	43 (8.3)
Mild		8 (6.1)	10 (5.1)	20 (10.3)	30 (7.7)	38 (7.3)
Moderate		0	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (1.3)	5 (1.0)
Severe		0	0	0	0	0
Application site pruritus	適用部位そう痒感	4 (3.1)	14 (7.1)	19 (9.8)	33 (8.5)	37 (7.1)
Mild		3 (2.3)	14 (7.1)	17 (8.8)	31 (7.9)	34 (6.5)
Moderate		1 (0.8)	0	2 (1.0)	2 (0.5)	3 (0.6)
Severe		0	0	0	0	0
Application site dermatitis	適用部位皮膚炎	2 (1.5)	4 (2.0)	6 (3.1)	10 (2.6)	12 (2.3)
Mild		1 (0.8)	4 (2.0)	5 (2.6)	9 (2.3)	10 (1.9)
Moderate		1 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
Severe		0	0	0	0	0
Application site irritation	適用部位刺激感	1 (0.8)	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)	5 (1.0)
Mild		1 (0.8)	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)	5 (1.0)

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Moderate		0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0
Application site eczema	適用部位湿疹	1 (0.8)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	4 (0.8)
Mild		1 (0.8)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	4 (0.8)
Moderate		0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0
Application site erosion	適用部位びらん	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Mild		0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Moderate		0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0
Application site rash	適用部位発疹	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
Mild		0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
Moderate		0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0
Application site vesicles	適用部位小水疱	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Mild		0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Moderate		0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0
Application site acne	適用部位ざ瘡	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Mild		0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Moderate		0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Severe		0	0	0	0	0
Application site discolouration	適用部位変色	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Mild		0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Moderate		0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0
Application site dryness	適用部位乾燥	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Mild		0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Moderate		0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0
Application site papules	適用部位丘疹	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Mild		1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Moderate		0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0
Application site reaction	適用部位反応	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Mild		0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Moderate		0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Application site abscess	適用部位膿瘍	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Mild		0	0	0	0	0
Moderate		0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Severe		0	0	0	0	0
Application site infection	適用部位感染	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Mild		0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Moderate		0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0

Treatment emergent adverse events (TEAE) in the DSP-5423P treatment period are defined as events with start date on or after the initial application date of DSP-5423P and up to 17 days after the final application date of DSP-5423P over the DSP-5423P treatment period. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT), the subject is counted only once in the PT for the maximum severity. The denominator of percentages is the number of subjects in the DSP-5423P dosed population. Skin related TEAE are defined as the TEAE with the location of event of the application site. The final data at Open-Week 52 was used.

表 2.7.4.2-64　初回発現時期別貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-52 週）

DSP-5423P dosed population

System Organ Class Preferred Term		Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
Subjects with any TEAE related to skin							
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		9/131 (6.9)	14/131 (10.7)	1/95 (1.1)	0/86	1/14 (7.1)	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		26/196 (13.3)	27/196 (13.8)	2/118 (1.7)	0/95	2/20 (10.0)	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		35/194 (18.0)	45/194 (23.2)	4/135 (3.0)	0/117	1/27 (3.7)	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		61/390 (15.6)	72/390 (18.5)	6/253 (2.4)	0/212	3/47 (6.4)	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		70/521 (13.4)	86/521 (16.5)	7/348 (2.0)	0/298	4/61 (6.6)	0/41
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		9/131 (6.9)	14/131 (10.7)	1/95 (1.1)	0/86	1/14 (7.1)	0/3

System Organ Class Preferred Term		Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		25/196 (12.8)	26/196 (13.3)	2/118 (1.7)	0/95	2/20 (10.0)	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		35/194 (18.0)	45/194 (23.2)	4/135 (3.0)	0/117	1/27 (3.7)	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		60/390 (15.4)	71/390 (18.2)	6/253 (2.4)	0/212	3/47 (6.4)	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		69/521 (13.2)	85/521 (16.3)	7/348 (2.0)	0/298	4/61 (6.6)	0/41
Application site erythema	適用部位紅斑						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		5/131 (3.8)	7/131 (5.3)	1/95 (1.1)	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		11/196 (5.6)	11/196 (5.6)	1/118 (0.8)	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		18/194 (9.3)	20/194 (10.3)	2/135 (1.5)	0/117	1/27 (3.7)	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		29/390 (7.4)	31/390 (7.9)	3/253 (1.2)	0/212	1/47 (2.1)	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		34/521 (6.5)	38/521 (7.3)	4/348 (1.1)	0/298	1/61 (1.6)	0/41
Application site pruritus	適用部位そう痒感						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		3/131 (2.3)	4/131 (3.1)	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		10/196 (5.1)	12/196 (6.1)	0/118	0/95	2/20 (10.0)	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		14/194 (7.2)	18/194 (9.3)	1/135 (0.7)	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		24/390 (6.2)	30/390 (7.7)	1/253 (0.4)	0/212	2/47 (4.3)	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		27/521 (5.2)	34/521 (6.5)	1/348 (0.3)	0/298	2/61 (3.3)	0/41
Application site dermatitis	適用部位皮膚炎						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	1/131 (0.8)	0/95	0/86	1/14 (7.1)	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		4/196 (2.0)	4/196 (2.0)	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		2/194 (1.0)	4/194 (2.1)	2/135 (1.5)	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		6/390 (1.5)	8/390 (2.1)	2/253 (0.8)	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		6/521 (1.2)	9/521 (1.7)	2/348 (0.6)	0/298	1/61 (1.6)	0/41
Application site irritation	適用部位刺激感						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	1/131 (0.8)	0/95	0/86	0/14	0/3

System Organ Class Preferred Term		Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	1/196 (0.5)	1/118 (0.8)	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		2/194 (1.0)	2/194 (1.0)	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		3/390 (0.8)	3/390 (0.8)	1/253 (0.4)	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		3/521 (0.6)	4/521 (0.8)	1/348 (0.3)	0/298	0/61	0/41
Application site eczema	適用部位湿疹						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		1/131 (0.8)	1/131 (0.8)	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	1/196 (0.5)	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		1/194 (0.5)	2/194 (1.0)	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		2/390 (0.5)	3/390 (0.8)	0/253	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		3/521 (0.6)	4/521 (0.8)	0/348	0/298	0/61	0/41
Application site erosion	適用部位びらん						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		2/196 (1.0)	2/196 (1.0)	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		2/390 (0.5)	2/390 (0.5)	0/253	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		2/521 (0.4)	2/521 (0.4)	0/348	0/298	0/61	0/41
Application site rash	適用部位発疹						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		1/194 (0.5)	2/194 (1.0)	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		1/390 (0.3)	2/390 (0.5)	0/253	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	2/521 (0.4)	0/348	0/298	0/61	0/41
Application site vesicles	適用部位小水疱						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	0/86	0/14	0/3

System Organ Class Preferred Term		Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		2/196 (1.0)	2/196 (1.0)	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		2/390 (0.5)	2/390 (0.5)	0/253	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		2/521 (0.4)	2/521 (0.4)	0/348	0/298	0/61	0/41
Application site acne	適用部位ざ瘡						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		1/194 (0.5)	1/194 (0.5)	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		1/390 (0.3)	1/390 (0.3)	0/253	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	1/521 (0.2)	0/348	0/298	0/61	0/41
Application site discolouration	適用部位変色						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		1/194 (0.5)	1/194 (0.5)	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		1/390 (0.3)	1/390 (0.3)	0/253	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	1/521 (0.2)	0/348	0/298	0/61	0/41
Application site dryness	適用部位乾燥						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	1/194 (0.5)	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		0/390	1/390 (0.3)	0/253	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		0/521	1/521 (0.2)	0/348	0/298	0/61	0/41
Application site papules	適用部位丘疹						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		1/131 (0.8)	1/131 (0.8)	0/95	0/86	0/14	0/3

System Organ Class Preferred Term		Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		0/390	0/390	0/253	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	1/521 (0.2)	0/348	0/298	0/61	0/41
Application site reaction	適用部位反応						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	1/196 (0.5)	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		1/390 (0.3)	1/390 (0.3)	0/253	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	1/521 (0.2)	0/348	0/298	0/61	0/41
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		1/196 (0.5)	1/196 (0.5)	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	1/135 (0.7)	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		1/390 (0.3)	1/390 (0.3)	1/253 (0.4)	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		1/521 (0.2)	1/521 (0.2)	1/348 (0.3)	0/298	0/61	0/41
Application site abscess	適用部位膿瘍						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	0/86	0/14	0/3
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)		0/196	0/196	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)		0/194	0/194	1/135 (0.7)	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)		0/390	0/390	1/253 (0.4)	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)		0/521	0/521	1/348 (0.3)	0/298	0/61	0/41
Application site infection	適用部位感染						
PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131)		0/131	0/131	0/95	0/86	0/14	0/3

System Organ Class Preferred Term	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 to 52 n/m (%)	Week 53 or more n/m (%)
40MG-to-FLEX DOSE (N = 196)	1/196 (0.5)	1/196 (0.5)	0/118	0/95	0/20	0/17
80MG-to-FLEX DOSE (N = 194)	0/194	0/194	0/135	0/117	0/27	0/21
Active-to-FLEX DOSE (N = 390)	1/390 (0.3)	1/390 (0.3)	0/253	0/212	0/47	0/38
Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	1/521 (0.2)	1/521 (0.2)	0/348	0/298	0/61	0/41

TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; This table shows counts of subjects. If a subject experienced more than one episode of an adverse event within a preferred term (PT) or a system organ class (SOC), the subject is counted only once in the PT or the SOC for the first episode. The denominator for percentages is the number of subjects who apply study drug in the time period. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. Skin related TEAE are defined as the TEAE with the location of event of the application site. The final data at Open-Week 52 was used.

(2) 40 試験

重症度別貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-65 に、初回発現時期別貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-66 に示す。

全体で貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合は 41.5%（83/200 名）であった。重篤な貼付部位の皮膚関連有害事象は発現せず、また発現したいずれの事象も軽度又は中等度で、重度の事象はなかった。いずれの有害事象も貼付開始から Week 13 までの貼付開始初期での初回発現割合が高く、貼付期間が長くなるほど発現割合が高くなる有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-65　重症度別貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合（40 試験）

Safety population

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Any TEAE related to skin		39 (40.2)	44 (42.7)	83 (41.5)	37 (38.1)	41 (39.8)	78 (39.0)
Mild		33 (34.0)	39 (37.9)	72 (36.0)	31 (32.0)	36 (35.0)	67 (33.5)
Moderate		6 (6.2)	5 (4.9)	11 (5.5)	6 (6.2)	5 (4.9)	11 (5.5)
Severe		0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	39 (40.2)	44 (42.7)	83 (41.5)	37 (38.1)	41 (39.8)	78 (39.0)
Application site erythema	適用部位紅斑	18 (18.6)	27 (26.2)	45 (22.5)	17 (17.5)	27 (26.2)	44 (22.0)
Mild		16 (16.5)	27 (26.2)	43 (21.5)	15 (15.5)	27 (26.2)	42 (21.0)
Moderate		2 (2.1)	0	2 (1.0)	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Severe		0	0	0	0	0	0
Application site pruritus	適用部位そう痒感	9 (9.3)	14 (13.6)	23 (11.5)	8 (8.2)	12 (11.7)	20 (10.0)
Mild		9 (9.3)	11 (10.7)	20 (10.0)	8 (8.2)	9 (8.7)	17 (8.5)
Moderate		0	3 (2.9)	3 (1.5)	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Severe		0	0	0	0	0	0
Application site dermatitis	適用部位皮膚炎	8 (8.2)	2 (1.9)	10 (5.0)	7 (7.2)	2 (1.9)	9 (4.5)
Mild		7 (7.2)	2 (1.9)	9 (4.5)	6 (6.2)	2 (1.9)	8 (4.0)
Moderate		1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Severe		0	0	0	0	0	0
Application site discolouration	適用部位変色	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)
Mild		4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Application site papules	適用部位丘疹	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Mild		1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Moderate		0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Severe		0	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Application site rash	適用部位発疹	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Mild		1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Moderate		0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Severe		0	0	0	0	0	0
Application site dryness	適用部位乾燥	0	2 (1.9)	2 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Mild		0	2 (1.9)	2 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Application site erosion	適用部位びらん	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Mild		1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Application site exfoliation	適用部位皮膚剥脱	0	2 (1.9)	2 (1.0)	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Mild		0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Moderate		0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Severe		0	0	0	0	0	0
Application site urticaria	適用部位蕁麻疹	2 (2.1)	0	2 (1.0)	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Mild		0	0	0	0	0	0
Moderate		2 (2.1)	0	2 (1.0)	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Severe		0	0	0	0	0	0
Application site eczema	適用部位湿疹	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Mild		1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Application site vesicles	適用部位小水疱	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Mild		0	0	0	0	0	0
Moderate		1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Severe		0	0	0	0	0	0

Treatment-emergent adverse events (TEAE) are coded by MedDRA version 19.1. Treatment-related adverse event is defined as TEAE with causal relationship to the study treatment is definite, probable, or possible. Skin related TEAE are defined as the TEAE with the location of event of the application site. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT), the subject is counted only once in the PT for the maximum severity.

表 2.7.4.2-66　初回発現時期別貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合（40 試験）

Safety population

System Organ Class Preferred Term Cohort	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 to 42 n/m (%)	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 or later n/m (%)
Any TEAE related to skin										
Cohort 1 (N = 97)		3/97 (3.1)	9/91 (9.9)	4/87 (4.6)	5/82 (6.1)	21/97 (21.6)	28/97 (28.9)	7/71 (9.9)	3/66 (4.5)	1/60 (1.7)
Cohort 2 (N = 103)		10/103 (9.7)	9/102 (8.8)	11/99 (11.1)	4/95 (4.2)	34/103 (33.0)	39/103 (37.9)	5/81 (6.2)	0/69	0/61
Overall (N = 200)		13/200 (6.5)	18/193 (9.3)	15/186 (8.1)	9/177 (5.1)	55/200 (27.5)	67/200 (33.5)	12/152 (7.9)	3/135 (2.2)	1/121 (0.8)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態									
Application site erythema	適用部位紅斑									
Cohort 1 (N = 97)		1/97 (1.0)	5/91 (5.5)	2/87 (2.3)	2/82 (2.4)	10/97 (10.3)	14/97 (14.4)	4/71 (5.6)	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		6/103 (5.8)	7/102 (6.9)	3/99 (3.0)	4/95 (4.2)	20/103 (19.4)	24/103 (23.3)	3/81 (3.7)	0/69	0/61
Overall (N = 200)		7/200 (3.5)	12/193 (6.2)	5/186 (2.7)	6/177 (3.4)	30/200 (15.0)	38/200 (19.0)	7/152 (4.6)	0/135	0/121
Application site pruritus	適用部位そう痒感									
Cohort 1 (N = 97)		1/97 (1.0)	1/91 (1.1)	2/87 (2.3)	1/82 (1.2)	5/97 (5.2)	8/97 (8.2)	0/71	1/66 (1.5)	0/60
Cohort 2 (N = 103)		3/103 (2.9)	2/102 (2.0)	6/99 (6.1)	0/95	11/103 (10.7)	12/103 (11.7)	2/81 (2.5)	0/69	0/61
Overall (N = 200)		4/200 (2.0)	3/193 (1.6)	8/186 (4.3)	1/177 (0.6)	16/200 (8.0)	20/200 (10.0)	2/152 (1.3)	1/135 (0.7)	0/121
Application site dermatitis	適用部位皮膚炎									
Cohort 1 (N = 97)		1/97 (1.0)	2/91 (2.2)	0/87	0/82	3/97 (3.1)	5/97 (5.2)	3/71 (4.2)	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		1/103 (1.0)	0/102	1/99 (1.0)	0/95	2/103 (1.9)	2/103 (1.9)	0/81	0/69	0/61
Overall (N = 200)		2/200 (1.0)	2/193 (1.0)	1/186 (0.5)	0/177	5/200 (2.5)	7/200 (3.5)	3/152 (2.0)	0/135	0/121
Application site discolouration	適用部位変色									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	1/97 (1.0)	0/71	2/66 (3.0)	1/60 (1.7)
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	1/99 (1.0)	0/95	1/103 (1.0)	2/103 (1.9)	0/81	0/69	0/61
Overall (N = 200)		0/200	0/193	1/186 (0.5)	0/177	1/200 (0.5)	3/200 (1.5)	0/152	2/135 (1.5)	1/121 (0.8)

System Organ Class Preferred Term Cohort	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 to 42 n/m (%)	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 or later n/m (%)
Application site papules	適用部位丘疹									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	0/97	1/71 (1.4)	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		1/103 (1.0)	0/102	0/99	1/95 (1.1)	2/103 (1.9)	2/103 (1.9)	0/81	0/69	0/61
Overall (N = 200)		1/200 (0.5)	0/193	0/186	1/177 (0.6)	2/200 (1.0)	2/200 (1.0)	1/152 (0.7)	0/135	0/121
Application site rash	適用部位発疹									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	1/82 (1.2)	1/97 (1.0)	1/97 (1.0)	0/71	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	0/95	0/103	1/103 (1.0)	0/81	0/69	1/61 (1.6)
Overall (N = 200)		0/200	0/193	0/186	1/177 (0.6)	1/200 (0.5)	2/200 (1.0)	0/152	0/135	1/121 (0.8)
Application site dryness	適用部位乾燥									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	0/97	0/71	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	1/99 (1.0)	0/95	1/103 (1.0)	1/103 (1.0)	1/81 (1.2)	0/69	0/61
Overall (N = 200)		0/200	0/193	1/186 (0.5)	0/177	1/200 (0.5)	1/200 (0.5)	1/152 (0.7)	0/135	0/121
Application site erosion	適用部位びらん									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	1/82 (1.2)	1/97 (1.0)	1/97 (1.0)	0/71	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	1/95 (1.1)	1/103 (1.0)	1/103 (1.0)	0/81	0/69	0/61
Overall (N = 200)		0/200	0/193	0/186	2/177 (1.1)	2/200 (1.0)	2/200 (1.0)	0/152	0/135	0/121
Application site exfoliation	適用部位皮膚剥脱									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	0/82	0/97	0/97	0/71	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	1/95 (1.1)	1/103 (1.0)	2/103 (1.9)	0/81	0/69	0/61
Overall (N = 200)		0/200	0/193	0/186	1/177 (0.6)	1/200 (0.5)	2/200 (1.0)	0/152	0/135	0/121
Application site urticaria	適用部位蕁麻疹									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	1/91 (1.1)	0/87	0/82	1/97 (1.0)	1/97 (1.0)	1/71 (1.4)	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	0/95	0/103	0/103	0/81	0/69	0/61
Overall (N = 200)		0/200	1/193 (0.5)	0/186	0/177	1/200 (0.5)	1/200 (0.5)	1/152 (0.7)	0/135	0/121

System Organ Class Preferred Term Cohort	器官別大分類 基本語	Day 1 to 7 n/m (%)	Day 8 to 14 n/m (%)	Day 15 to 28 n/m (%)	Day 29 to 42 n/m (%)	Week 1 to 6 n/m (%)	Week 1 to 13 n/m (%)	Week 14 to 26 n/m (%)	Week 27 to 39 n/m (%)	Week 40 or later n/m (%)
Application site eczema	適用部位湿疹									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	0/91	0/87	1/82 (1.2)	1/97 (1.0)	1/97 (1.0)	0/71	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	0/95	0/103	0/103	0/81	0/69	0/61
Overall (N = 200)		0/200	0/193	0/186	1/177 (0.6)	1/200 (0.5)	1/200 (0.5)	0/152	0/135	0/121
Application site vesicles	適用部位小水疱									
Cohort 1 (N = 97)		0/97	1/91 (1.1)	0/87	0/82	1/97 (1.0)	1/97 (1.0)	0/71	0/66	0/60
Cohort 2 (N = 103)		0/103	0/102	0/99	0/95	0/103	0/103	0/81	0/69	0/61
Overall (N = 200)		0/200	1/193 (0.5)	0/186	0/177	1/200 (0.5)	1/200 (0.5)	0/152	0/135	0/121

Treatment-emergent adverse events (TEAE) are coded by MedDRA version 19.1. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT), the subject is counted only once in the PT for the first episode. Denominator of percentage (m) for each phase of interest is the number of subjects who treated with the study medication, ie, between the date of initial application and the date of final application. Skin related TEAE are defined as the TEAE with the location of event of the application site.