2.7.6.8　PET 試験（D4904019）

評価資料：5.3.4.2.01

治験の標題

DSP-5423P の統合失調症患者を対象とした PET によるドパミン D_2 受容体占有率の検討試験〔第 2 相試験〕

治験責任医師及び実施医療機関

本治験は[redacted]（治験責任医師：[redacted]）で実施した。

治験期間

最初の被験者の同意取得日：20[redacted]年 8 月 30 日

最終被験者の検査・観察終了日：20[redacted]年 5 月 1 日

開発のフェーズ

第 2 相試験

報告書作成日

20[redacted]年 11 月 6 日（第 1 版）

1. 試験計画

1.1 目的

1) 主要目的

- DSP-5423P を 2 週間貼付したときの線条体ドパミン D_2 受容体占有率を positron emission tomography（PET）により検討する。

2) 副次的目的

- DSP-5423P を 2 週間貼付したときの血漿中薬物濃度と線条体ドパミン D_2 受容体占有率の関係を検討する。
- DSP-5423P を 2 週間貼付したときと DSP-5423 を 2 週間服薬したときの血漿中薬物濃度と線条体ドパミン D_2 受容体占有率の関係を比較する。
- DSP-5423P を 2 週間貼付したときの Positive and Negative Syndrome Scale（PANSS）合計スコア変化量及び Clinical Global Impressions scale-Severity of Illness （CGI-S）スコア変化量を検討する。
- DSP-5423P を 2 週間貼付したときの安全性及び接着性を検討する。

1.2 治験デザイン

DSP-5423P 10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群及び 60 mg 群：ランダム化、非盲検、無対照
DSP-5423P 80 mg 群：非盲検、無対照

1.3 対象

PANSS 合計スコア 120 未満で 20 歳以上 65 歳未満の統合失調症患者

選択基準

下記のすべての基準を満たす患者を組み入れた。

1) DSM-IV-TR の診断基準により統合失調症と診断された患者。
2) スクリーニング時の PANSS 合計スコアが 120 未満の患者。
3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 65 歳未満の患者。
4) 外来患者。
5) スクリーニング時の 4 週間以上前よりブロナンセリンが単独投与されており、2 週間以上前より 1 回 4 又は 8 mg を 1 日 2 回、朝･夕食後に投与されている患者。
6) 治験期間中を通じて、DSP-5423P の貼付を補助できる同居人などがいる患者。
7) 本治験の目的・内容、予測される薬効・薬理作用及び危険性などについて十分説明を受け、理解が得られた者で、本人から自由意思による同意を文書で得られた患者。

除外基準

下記のいずれかに該当した場合、本治験から除外した。

1) ロナセン®添付文書で禁忌に該当する患者。
   a) 昏睡状態の患者。
   b) バルビツール酸誘導体などの中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者。
   c) アドレナリン、アゾール系抗真菌剤（外用剤を除く）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害剤を投与中の患者。
   d) 治験薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。
2) 悪性症候群、遅発性ジスキネジア、水中毒の合併又は既往歴がある患者。
3) パーキンソン病の患者。
4) 自殺企図の既往のある患者、自殺念慮を有する患者。
5) 糖尿病又はその既往歴のある患者。
6) 脱水・栄養不良状態などを伴う身体的疲弊のある患者。
7) 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、あるいは、これらの既往があり治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者。
8) スクリーニング時の頭部核磁気共鳴画像診断法（MRI）検査により重篤な脳の異常が認められた患者。

9) スクリーニング時までに錐体外路症状に対する治療薬の使用を中止できないと判断される患者。
10) 貼付部位に皮膚の損傷又は疾患のある患者。
11) スクリーニング時の前 6 ヵ月（180 日）以内に、薬物乱用又は薬物依存歴、アルコール乱用又はアルコール依存歴のある患者。
12) スクリーニング時の前 3 ヵ月（90 日）以内に抗精神病薬のデポ剤（持続性製剤）の投与を受けた患者。
13) スクリーニング時の前 6 ヵ月（180 日）以内に電気痙攣療法を受けた患者。
14) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、適切な避妊手段を講じず妊娠する可能性のある患者又は授乳中の患者。
15) 薬剤アレルギーの既往又は合併のある患者（薬剤が原因のアナフィラキシー、発疹及び蕁麻疹などのアレルギー反応の既往がある患者）。
16) 悪性腫瘍の既往歴又は合併症がある患者。
17) HIV に感染している患者。
18) 同意取得前 3 ヵ月（90 日）以内に他の治験薬の投与を受けていた患者、同意取得前までに他の治験が終了していない患者。
19) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者。

1.4 治験薬及びロット番号

治験成分記号：DSP-5423、DSP-5423P

一般名：ブロナンセリン

治験薬名	含量及び剤形	ロット番号
DSP-5423 錠 4 mg	1 錠中にブロナンセリン 4 mg を含有する白色の素錠	12011
DSP-5423P 10 mg/20 cm^2	1 枚（20 cm^2）中にブロナンセリン 10.35 mg を含有する貼付剤	11057
DSP-5423P 20 mg/40 cm^2	1 枚（40 cm^2）中にブロナンセリン 20.70 mg を含有する貼付剤	11055

1.5 投与量、投与方法及び投与期間：

1) DSP-5423 服薬期

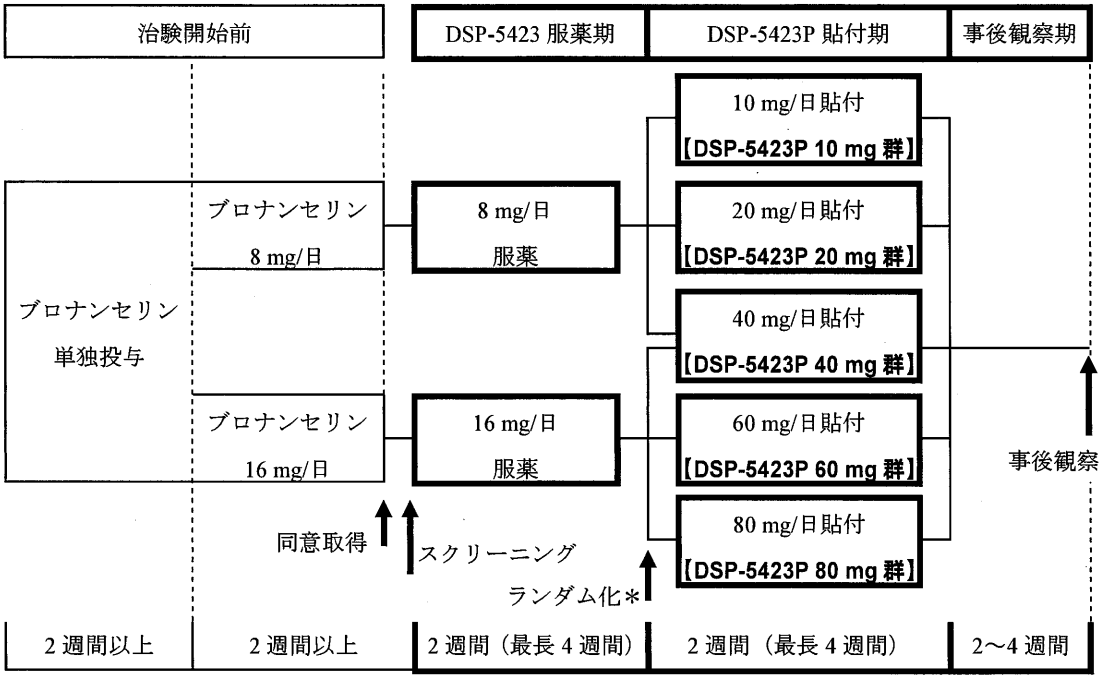
DSP-5423 を 8 又は 16 mg/日（同意取得前に服薬していたブロナンセリンと同一用量）で 1 日 2 回 2 週間（最長 4 週間）、朝・夕食後に服薬した。

2) DSP-5423P 貼付期

DSP-5423P を 10、20、40、60 又は 80 mg/日を 1 日 1 回 2 週間（最長 4 週間）、夜（夕食後から就寝時までの間、入浴する場合は入浴後）に上背部又は胸部に貼付した。ただし、貼付部位は DSP-5423P 貼付期を通じて変更しないこととした。

1.6 治療期間

DSP-5423 服薬期：2 週間（最長 4 週間）、DSP-5423P 貼付期：2 週間（最長 4 週間）



＊DSP-5423P 80 mg/日貼付を除く。

1.7 評価項目

(1) 薬力学及び有効性

1) 主要評価項目

線条体ドパミン D_2 受容体占有率

2) 副次的評価項目

DSP-5423P 貼付前後での PANSS 合計スコア及び CGI-S スコアの変化量

(2) 薬物動態

ブロナンセリン及び代謝物*の血漿中薬物濃度

*：M-1（N-脱エチル体）、M-2（N-オキシド体）、M-3（7OH）（水酸化体）、M-3（8OH）（水酸化体）、M-4（エチレンジアミン体）、M-8（カルボン酸体）

(3) 安全性

1) 有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現件数
2) 錐体外路系有害事象の発現被験者数及び発現件数
3) DSP-5423P 貼付前後の DIEPSS 合計スコア変化量（概括重症度を除く）
4) DSP-5423P 貼付時の抗パーキンソン薬の併用被験者数

5) DSP-5423P 貼付前後の血清プロラクチン濃度変化量
6) DSP-5423P 貼付前後の 12 誘導心電図パラメータ（QTc）変化量
7) 皮膚関連有害事象の発現被験者数及び発現件数
8) 臨床検査値、バイタルサイン及び体重

有害事象

有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる（投与後新たに発現あるいは増悪した）、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（検査値の異常変動を含む）、症状又は疾患のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わない。

本治験では、DSP-5423 服薬開始から事後観察期終了時までに発現したものを有害事象とした。ただし、最終検査時より後に発現したもので、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬との因果関係を否定できないと判断した事象も含めた。

副作用

発現した有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないもの（「関連なし」以外のもの）を副作用とした。

治験薬との因果関係

1) 明らかに関連あり：
　時間的な関連が明らかにあり、関連性が明確な場合。（再投与・再服薬により同様の事象が発現するなどを含む。）
2) 多分関連あり：
　時間的な関連が明らかにあり、他の理由（併用薬、合併症、原疾患など）による可能性がほとんどない場合。
3) 関連あるかもしれない：
　時間的な関連に矛盾がなく、他の理由（併用薬、合併症、原疾患など）による可能性も推定されるが、治験薬による可能性（例えば治験薬概要書に記載された薬剤の性質から事象との関連性が示唆される場合）も除外できない場合。
4) 関連なし：
　時間的な関連がない場合。あるいは他の理由（併用薬、合併症、原疾患など）によると考えられる場合。
5) 判定困難：
　被験者の死亡・転院・来院せず・検査拒否などの理由により、因果関係評価のための情報が不足していて判定できない場合。

(4) その他

1) Drug Attitude Inventory-10（DAI-10）合計スコア

2) 剤型に関するアンケート

3) DSP-5423P の接着性

1.8 スケジュール表

表 2.7.6.8-1 治験スケジュール

			DSP-5423 服薬期	DSP-5423P 貼付期		中止時	事後観察期 [a]
Visit No.	-	1	2	3	4	-	5
時期		スクリーニング時	服薬後 2 週	貼付後 1 週	貼付後 2 週	中止時	事後観察期 2～4 週間
許容範囲		服薬期 Day −14～1	服薬期 Day 13～29	貼付期 Day 6～10	貼付期 Day 13～29	最終服薬日又は最終貼付終了日+5 日以内	最終貼付終了日+14～28 日
同意取得	●						
被験者背景		●					
ランダム化 [b]			●				
治験薬の処方		●	●	●			
服薬（貼付）遵守状況			●	●	●	●	
頭部 MRI 検査		●					
PET スキャン			●		●		
PANSS		●	●[f]	●	●[f]	●	
CGI-S		●	●[f]	●	●[f]	●	
DIEPSS		●	●[f]	●	●[f]	●	
臨床検査 [c]		●	●		●	●	
妊娠検査 [d]		●					
12 誘導心電図		●	●		●	●	
体重		●	●	●	●	●	
体温・血圧・脈拍数		●	●	●	●	●	
有害事象 [e]			●	●	●	●	●
血漿中薬物濃度			●[f]		●[f]		
DAI-10			●		●	●[g]	
剤型に関するアンケート					●	●[g]	
あなたのお薬日記				●	●	●[g]	

a) DSP-5423P を貼付した被験者のみ実施した。

b) Visit 2 に規定したすべての調査、観察、検査を実施した後にランダム化した。治験実施計画書 3.00 版以降はランダム化をしなかった。

c) 空腹時（採血前 10 時間以上絶食）に実施した。

d) 妊娠可能な女性のみ実施した。

e) DSP-5423 服薬開始後から有害事象を収集した。

f) PET スキャン実施日と同日に実施した。

g) DSP-5423P を貼付した被験者のみ実施した。

注：Visit 2 に規定したすべての調査、観察、検査を実施した後、その日の夜から DSP-5423P の貼付を開始した。

1.9 統計手法

1.9.1 解析対象集団

1) 薬力学解析対象集団

以下のように定義した。

- 選択基準 1)、5)、7)のすべてに合致し、除外基準 8)、9)のいずれにも該当しない被験者。
- DSP-5423P の貼付後に少なくとも一つの線条体ドパミン D_2 受容体占有率データを有する患者。
- DSP-5423 服薬及び DSP-5423P 貼付状況が 75%以上の被験者。
- 治験期間中に抗精神病薬、併用禁止の抗パーキンソン薬、ドパミン D_2 受容体遮断作用を有する薬剤を使用していない被験者。
- 重大な治験実施計画書からの逸脱のない被験者。

2) 安全性解析対象集団

DSP-5423P を貼付された被験者。

1.9.2 データ解析

(1) 薬力学の解析

1) 主要評価項目

DSP-5423P 貼付 2 週間後の線条体ドパミン D_2 受容体占有率の要約統計量を貼付枚数別、測定時期別に算出した。DSP-5423 投与 2 週間後の線条体ドパミン D_2 受容体占有率についても同様の解析を行った。線条体のドパミン D_2 受容体占有率と PET スキャンの前後の血漿中薬物濃度の平均値の散布図を作成した。

2) 副次的評価項目

PANSS、CGI-S の解析は薬力学解析対象集団を対象とした。

a) DSP-5423P 貼付前後での PANSS 合計スコア及び CGI-S スコアの変化量

PANSS 合計スコア及び CGI-S スコアの変化量の要約統計量を評価時期別に算出した。

b) PANSS 合計スコアと線条体ドパミン D_2 受容体占有率

線条体ドパミン D_2 受容体占有率と PET 検査日の PANSS 合計スコアの散布図を作成した。

c) CGI-S と線条体ドパミン D_2 受容体占有率

線条体ドパミン D_2 受容体占有率と PET 検査日の CGI-S の散布図を作成した。

(2) 安全性の解析

1) 有害事象及び副作用

すべての有害事象は MedDRA の基本語（PT）を用いて集計した。DSP-5423 服薬期に発現した有害事象と DSP-5423P 貼付期に発現した有害事象を別々に以下につい

て集計した。

- 有害事象を発現した被験者
- 死亡した被験者
- 重篤な有害事象を発現した被験者
- 有害事象により中止した被験者
- 副作用を発現した被験者
- 錐体外路系有害事象又は副作用を発現した被験者
- 抗パーキンソン薬の治療を受けた被験者
- 皮膚関連有害事象の発現被験者

2) DIEPSS

- 評価時期別に概括重症度を除いた合計スコアの DSP-5423P 貼付前後の変化量の要約統計量を算出した。
- 錐体外路症状及び DIEPSS 合計スコアと線条体ドパミン D_2 受容体占有率

線条体ドパミン D_2 受容体占有率と、錐体外路症状の有無及び PET 検査日の DIEPSS 合計スコア（概括重症度を除く）の散布図をそれぞれ作成した。なお、錐体外路症状の有無は PET 検査日の DIEPSS の概括重症度スコアが 0 の場合を「無」、1 以上の場合を「有」とした。

3) 臨床検査値、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図

評価時期別に検査値の要約統計量を算出した。計数値は頻度を集計した。

(3) その他の解析

DAI-10、剤型アンケート及び DSP-5423P の接着性の解析は安全性解析対象集団を対象とした。

1) DAI-10

評価時期別に合計スコア及び変化量の要約統計量を算出した。

2) 剤型アンケート

評価時期別に頻度を集計した。

3) DSP-5423P の接着性

各接着状態の DSP-5423P 貼付期を通じた割合の要約統計量を算出した。

2. 結果

2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8-2 に示した。DSP-5423 服薬期の投与を開始した 18 名のうち 16 名が DSP-5423P 貼付期に移行した。DSP-5423 服薬期に 8 mg/日を服薬した 5 名のうち 3 名が DSP-5423P 10 mg/日を、2 名が 20 mg/日を貼付した。また、DSP-5423 16 mg/日を服薬した 11 名のうち 3 名が DSP-5423P 40 mg/日を、4 名が 60 mg/ 日を、4 名が 80 mg/日を貼付した。DSP-5423P 60 及び 80 mg/日を貼付した各 1 名が貼付を中止し、14 名が貼付を完了した。

2名の中止理由はいずれも被験者の申し出であった。

表 2.7.6.8- 2　Disposition by Treatment Group

All subjects

Disposition Reason for discontinuation	Screening failure	Not Assigned	DSP-5423P 10 mg	DSP-5423P 20 mg	DSP-5423P 40 mg	DSP-5423P 60 mg	DSP-5423P 80 mg
Informed consent	1	2	3	2	3	4	4
Treated with tablet	-	2	3	2	3	4	4
DSP-5423 8 mg	-	1	3	2	-	-	-
DSP-5423 16 mg	-	1	-	-	3	4	4
Randomized	-	-	3	2	3	4	-
Treated with patch	-	-	3	2	3	4	4
Completed	-	-	3	2	3	3	3
Discontinued	1	2	0	0	0	1	1
Withdrawal by subject	1	2	0	0	0	1	1

- Subjects who treated DSP-5423P 80 mg were not randomized.

2.2　解析対象集団

解析対象集団及び各集団の被験者数を表 2.7.6.8- 3 に示した。DSP-5423P を貼付した 16 名のうち、薬力学解析対象集団は DSP-5423P 貼付期の PET スキャンを実施していない 2 名を除外した14名となった。安全性解析対象集団はDSP-5423Pを貼付した16名であった。

表 2.7.6.8- 3　Analysis Population

All subjects

Population	DSP-5423P 10 mg	DSP-5423P 20 mg	DSP-5423P 40 mg	DSP-5423P 60 mg	DSP-5423P 80 mg
Pharmacodynamic analysis set	3	2	3	3	3
Safety analysis set	3	2	3	4	4

2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

薬力学解析対象集団 14 名の人口統計学的及び他の基準値の特性を表2.7.6.8- 4 に示した。いずれの群も男女が各 1～2 名であった。年齢は 22～64 歳、病型は鑑別不能型が 7 名、妄想型が 3 名、緊張型、残遺型が各 2 名、初発時期は同意取得の 2～507 ヵ月前で多くは 7 年（84 ヵ月）以上前であった。

表 2.7.6.8- 4　Demographics (PD)

Category	DSP-5423P 10 mg N=3	DSP-5423P 20 mg N=2	DSP-5423P 40 mg N=3	DSP-5423P 60 mg N=3	DSP-5423P 80 mg N=3
Sex					
Male	2 (66.7%)	1 (50.0%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
Female	1 (33.3%)	1 (50.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
Age (year)					
n	3	2	3	3	3
Mean (SD)	51.0 (10.6)	57.0 (9.9)	33.3 (10.6)	51.3 (10.2)	41.3 (20.6)
Median	47.0	57.0	35.0	47.0	43.0
Min, Max	43, 63	50, 64	22, 43	44, 63	20, 61
Ethnicity					
Not Hispanic or Latino	3 (100.0%)	2 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)
Race					
Asian	3 (100.0%)	2 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)
Height (cm)					
n	3	2	3	3	3
Mean (SD)	160.00 (8.89)	161.75 (4.60)	160.33 (13.80)	166.00 (9.64)	165.33 (2.52)
Median	163.00	161.75	155.00	170.00	165.00
Min, Max	150.0, 167.0	158.5, 165.0	150.0, 176.0	155.0, 173.0	163.0, 168.0
Weight (kg)					
n	3	2	3	3	3
Mean (SD)	60.67 (7.52)	55.50 (12.73)	70.50 (15.16)	81.33 (13.90)	70.33 (8.96)
Median	60.00	55.50	79.00	76.50	75.00
Min, Max	53.5, 68.5	46.5, 64.5	53.0, 79.5	70.5, 97.0	60.0, 76.0
Concomitant disease					
Exist	2 (66.7%)	2 (100.0%)	1 (33.3%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)
Not exist	1 (33.3%)	0	2 (66.7%)	0	0
Subtype of Schizophrenia (DSM-IV-TR)					
Schizophrenia, Catatonic type	0	0	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)
Schizophrenia, Paranoid type	0	1 (50.0%)	0	0	2 (66.7%)
Schizophrenia, Residual type	1 (33.3%)	0	0	1 (33.3%)	0
Schizophrenia, Undifferentiated type	2 (66.7%)	1 (50.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	0
Duration from first episode to informed consent (month)					
n	3	2	3	3	3
Mean (SD)	196.0 (122.3)	152.5 (212.8)	86.3 (55.5)	311.0 (137.9)	218.7 (257.2)
Median	161.0	152.5	84.0	238.0	136.0
Min, Max	95, 332	2, 303	32, 143	225, 470	13, 507
Duration of current episode (month)					
n	3	2	3	3	3
Mean (SD)	156.7 (82.6)	152.5 (212.8)	83.7 (55.9)	186.0 (34.2)	48.7 (62.6)
Median	161.0	152.5	76.0	172.0	13.0

Category	DSP-5423P 10 mg N=3	DSP-5423P 20 mg N=2	DSP-5423P 40 mg N=3	DSP-5423P 60 mg N=3	DSP-5423P 80 mg N=3
Min, Max	72, 237	2, 303	32, 143	161, 225	12, 121
Number of episode					
1	1 (33.3%)	2 (100.0%)	2 (66.7%)	0	1 (33.3%)
2	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)
3	1 (33.3%)	0	0	2 (66.7%)	0
5 or more	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
Overall MRI interpretation					
Within normal limits	3 (100.0%)	2 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)
PANSS Total Score					
n	3	2	3	3	3
Mean (SD)	69.0 (19.7)	68.0 (5.7)	77.0 (8.5)	81.7 (15.0)	75.3 (25.7)
Median	66.0	68.0	76.0	81.0	61.0
Min, Max	51, 90	64, 72	69, 86	67, 97	60, 105
CGI-S					
Normal, not at all ill	1 (33.3%)	0	0	0	0
Borderline mentally ill	0	1 (50.0%)	0	0	0
Mildly ill	1 (33.3%)	1 (50.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)
Moderately ill	1 (33.3%)	0	2 (66.7%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)
DIEPSS Overall severity					
0	0	0	0	0	3 (100.0%)
1 or more	3 (100.0%)	2 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	0
DIEPSS Total Score except Overall severity					
n	3	2	3	3	3
Mean (SD)	3.7 (0.6)	3.0 (1.4)	3.7 (1.5)	1.7 (0.6)	0.0 (0.0)
Median	4.0	3.0	4.0	2.0	0.0
Min, Max	3, 4	2, 4	2, 5	1, 2	0, 0

Age: age at Informed Consent

2.4 有効性

2.4.1 主要評価項目

(1) 線条体ドパミン D_2 受容体占有率

薬力学解析対象集団 14 名での、DSP-5423 服薬期及び DSP-5423P 貼付期の線条体ドパミン D_2 受容体占有率を表 2.7.6.8- 5、図 2.7.6.8- 1 及び表 2.7.6.8- 6、図 2.7.6.8- 2 に示した。被験者ごとの線条体ドパミン D_2 受容体占有率を表 2.7.6.8- 7 に示した。

DSP-5423 は、1 回目（トラフ）より 2 回目（ピーク）測定時の方が高い占有率を示し、2 回の測定の占有率［平均値（最小値～最大値）］は、DSP-5423 8 mg/日が 59.18%（43.6～72.7%）、16 mg/ 日が 66.27 %（45.7～79.8%）であった。DSP-5423 8 mg/ 日の 5 名及び 16 mg/ 日

の 9 名は全員、2 回目（ピーク）の占有率が 60%以上 80%未満であった。

DSP-5423P は、1 回目と 2 回目の測定時の占有率が同程度で、2 回の測定の占有率［平均値（最小値～最大値）］は、DSP-5423P 10、20、40、60、80 mg/日がそれぞれ 33.32%（15.2～46.2%）、29.93%（12.8～53.2%）、61.18%（51.5～68.7%）、59.00%（37.5～73.8%）、69.92%（63.4～77.6%）であった。DSP-5423P 40 mg/日の 3 名中 2 名、60 mg/ 日の 3 名中 2 名、80 mg/ 日の 3 名中 3 名は占有率が 60%を超えた。一方、80 mg/日までの用量で占有率が 80%を超えた被験者はいなかった。

DSP-5423 及び DSP-5423P の各投与量での線条体ドパミン D_2 受容体の占有率（平均値）を比較したところ、DSP-5423 8 mg/日の 1 回目（トラフ）及び 2 回目（ピーク）が 52.86%及び 65.50%に対し、DSP-5423P 40 mg/日の 1 回目及び 2 回目は 60.27%及び 62.10%で DSP-5423 8 mg/日の占有率の範囲内であった。また、DSP-5423 16 mg/日の 1 回目（トラフ）及び 2 回目（ピーク）が 58.78%及び 73.77%に対し、DSP-5423P 80 mg/日の 1 回目及び 2 回目は 72.80%及び 67.03%で DSP-5423 16 mg/日の占有率の範囲内であった。

表 2.7.6.8- 5　Summary of Receptor Occupancy in Tablet Phase

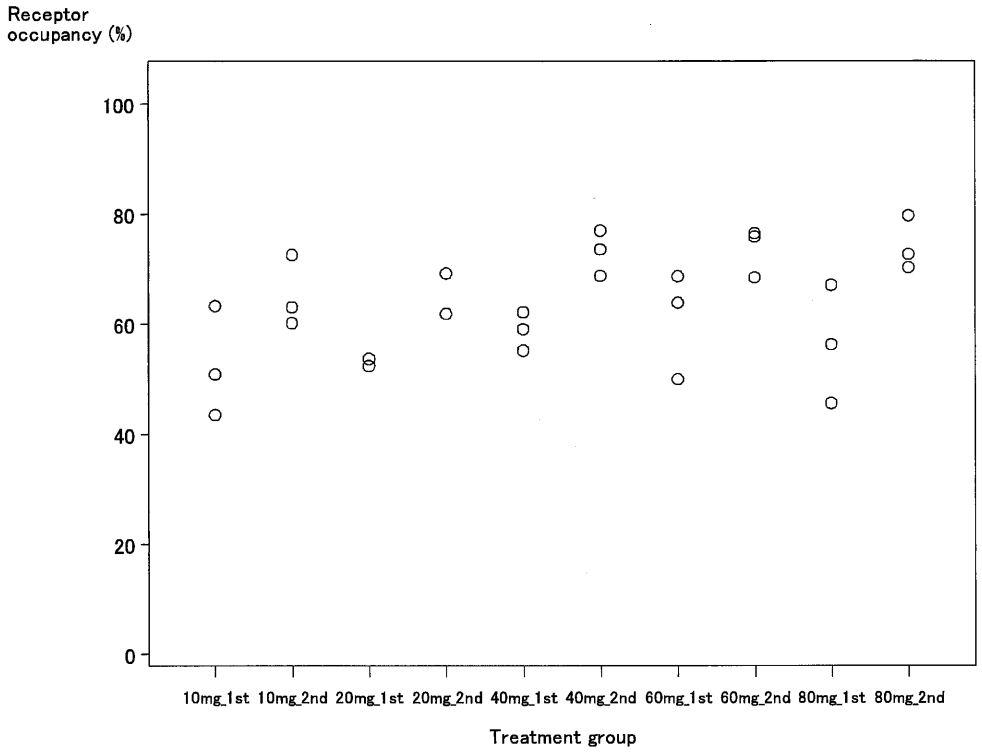
PD

		Dopamine D_2 receptor occupancy (%)				
Treatment group	Sequence	n	Mean (SD)	Min	Median	Max
DSP-5423 8 mg (N=5)	1	5	52.86 (7.09)	43.6	52.50	63.4
	2	5	65.50 (5.26)	60.3	63.20	72.7
	Total	10	59.18 (8.89)	43.6	61.15	72.7
DSP-5423P 10 mg (N=3)	1	3	52.67 (10.00)	43.6	51.00	63.4
	2	3	65.40 (6.49)	60.3	63.20	72.7
	Total	6	59.03 (10.27)	43.6	61.75	72.7
DSP-5423P 20 mg (N=2)	1	2	53.15 (0.92)	52.5	53.15	53.8
	2	2	65.65 (5.16)	62.0	65.65	69.3
	Total	4	59.40 (7.83)	52.5	57.90	69.3
DSP-5423 16 mg (N=9)	1	9	58.78 (7.71)	45.7	59.20	68.8
	2	9	73.77 (3.92)	68.6	73.70	79.8
	Total	18	66.27 (9.73)	45.7	68.70	79.8
DSP-5423P 40 mg (N=3)	1	3	58.93 (3.51)	55.3	59.20	62.3
	2	3	73.23 (4.12)	68.9	73.70	77.1
	Total	6	66.08 (8.55)	55.3	65.60	77.1
DSP-5423P 60 mg (N=3)	1	3	60.97 (9.71)	50.1	64.00	68.8
	2	3	73.73 (4.46)	68.6	76.00	76.6
	Total	6	67.35 (9.72)	50.1	68.70	76.6
DSP-5423P 80 mg (N=3)	1	3	56.43 (10.75)	45.7	56.40	67.2
	2	3	74.33 (4.88)	70.4	72.80	79.8
	Total	6	65.38 (12.32)	45.7	68.80	79.8

- Sequence: 1 = first time point, 2 = second time point, Total = first and second time points

図 2.7.6.8- 1　Receptor Occupancy in Tablet Phase

PD



DSP-5423 服薬期の用量：DSP-5423P 10 及び 20 mg 群は DSP-5423 8 mg/日、DSP-5423P 40、60 及び 80 mg 群は 16 mg/日

表 2.7.6.8- 6　Summary of Receptor Occupancy in Patch Phase

PD

			Dopamine D_2 receptor occupancy (%)			
Treatment group	Sequence	n	Mean (SD)	Min	Median	Max
DSP-5423P 10 mg (N=3)	1	3	29.27 (12.73)	15.2	32.60	40.0
	2	3	37.37 (9.00)	28.2	37.70	46.2
	Total	6	33.32 (10.81)	15.2	35.15	46.2
DSP-5423P 20 mg (N=2)	1	2	33.00 (28.57)	12.8	33.00	53.2
	2	2	26.85 (19.87)	12.8	26.85	40.9
	Total	4	29.93 (20.40)	12.8	26.85	53.2
DSP-5423P 40 mg (N=3)	1	3	60.27 (7.89)	51.5	62.50	66.8
	2	3	62.10 (6.16)	56.5	61.10	68.7
	Total	6	61.18 (6.41)	51.5	61.80	68.7
DSP-5423P 60 mg (N=3)	1	3	60.23 (18.86)	38.7	68.20	73.8
	2	3	57.77 (17.59)	37.5	66.80	69.0
	Total	6	59.00 (16.36)	37.5	67.50	73.8
DSP-5423P 80 mg (N=3)	1	3	72.80 (4.28)	69.4	71.40	77.6
	2	3	67.03 (5.53)	63.4	64.30	73.4
	Total	6	69.92 (5.43)	63.4	70.40	77.6

- Sequence: 1 = first time point, 2 = second time point, Total = first and second time points

図 2.7.6.8- 2　Receptor Occupancy in Patch Phase

PD

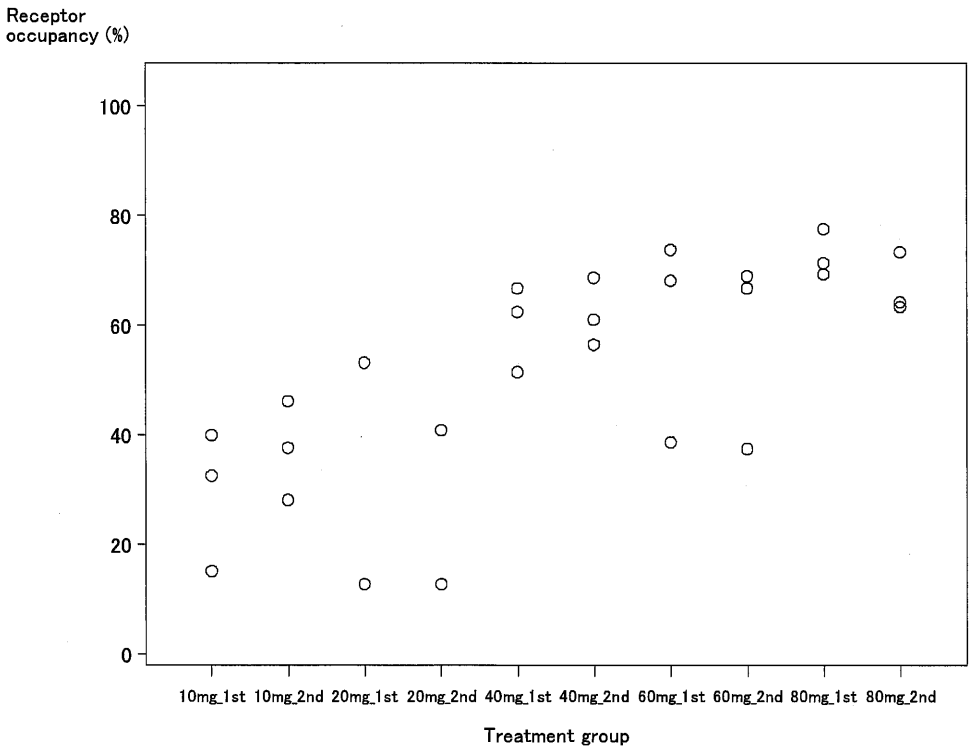


表 2.7.6.8- 7　Listing of Receptor Occupancy

Treatment group	Subject No. / Age/Sex	Visit	Measurement date Phase/Day	Receptor occupancy (%) First time point	Receptor occupancy (%) Second time point
DSP-5423P 10 mg	[redacted]/4[redacted]/M	Tablet, week 2	T/15	63.4	72.7
		Patch, week 2	P/15	40.0	46.2
	[redacted]/4[redacted]/F	Tablet, week 2	T/15	43.6	63.2
		Patch, week 2	P/15	32.6	28.2
	[redacted]/6[redacted]/M	Tablet, week 2	T/15	51.0	60.3
		Patch, week 2	P/15	15.2	37.7
DSP-5423P 20 mg	[redacted]/6[redacted]/F	Tablet, week 2	T/15	52.5	62.0
		Patch, week 2	P/15	12.8	12.8
	[redacted]/5[redacted]/M	Tablet, week 2	T/15	53.8	69.3
		Patch, week 2	P/15	53.2	40.9
DSP-5423P 40 mg	[redacted]/3[redacted]/M	Tablet, week 2	T/22	62.3	77.1
		Patch, week 2	P/15	62.5	61.1
	[redacted]/4[redacted]/F	Tablet, week 2	T/15	55.3	68.9
		Patch, week 2	P/15	51.5	56.5
	[redacted]/2[redacted]/F	Tablet, week 2	T/15	59.2	73.7
		Patch, week 2	P/29	66.8	68.7
DSP-5423P 60 mg	[redacted]/4[redacted]/M	Tablet, week 2	T/15	50.1	68.6
		Patch, week 2	P/15	38.7	37.5
	[redacted]/4[redacted]/F	Tablet, week 2	T/22	64.0	76.6
		Patch, week 2	P/15	.	69.0
		Patch, week 2 (2)	P/29	68.2	.
	[redacted]/6[redacted]/M	Tablet, week 2	T/22	68.8	76.0
		Patch, week 2	P/15	.	66.8
		Patch, week 2 (2)	P/29	73.8	.
	[redacted]/3[redacted]/M	Tablet, week 2	T/15	59.7	68.8
DSP-5423P 80 mg	[redacted]/5[redacted]/M	Tablet, week 2	T/15	77.4	86.8
	[redacted]/2[redacted]/M	Tablet, week 2	T/15	45.7	72.8
		Patch, week 2	P/15	77.6	73.4
	[redacted]/4[redacted]/F	Tablet, week 2	T/15	56.4	70.4
		Patch, week 2	P/15	.	64.3
		Patch, week 2 (2)	P/26	71.4	.
	[redacted]/6[redacted]/M	Tablet, week 2	T/15	67.2	79.8
		Patch, week 2	P/15	69.4	63.4

- Sex: M = Male, F = Female
- Phase: T = Tablet, P = Patch
- Day: number of days elapsed from date of initial administration for the Phase

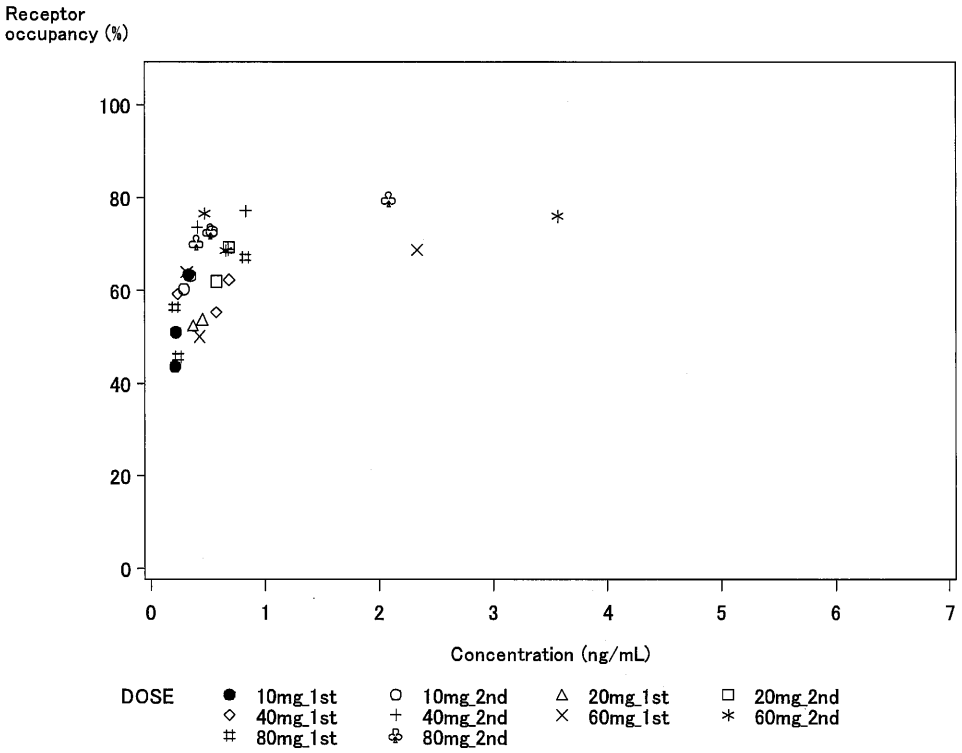
(2) 線条体ドパミン D_2 受容体占有率と血漿中ブロナンセリン濃度

DSP-5423 服薬期及びDSP-5423P 貼付期の線条体ドパミン D_2 受容体占有率と血漿中ブロナンセリン濃度の散布図を図 2.7.6.8- 3 及び図 2.7.6.8- 4 に示した。

DSP-5423 は、血漿中ブロナンセリン濃度が高くなるほど占有率も高くなり、血漿中濃度が約 0.5 ng/mL を超えると占有率は 60～80%の範囲内となった。DSP-5423P も、血漿中ブロナンセリン濃度が高くなるほど占有率も高くなり、血漿中濃度が約 2 ng/mL を超えると占有率は 60～80%の範囲内となった。

図 2.7.6.8- 3　Receptor Occupancy and Plasma Blonanserin Concentration in Tablet Phase

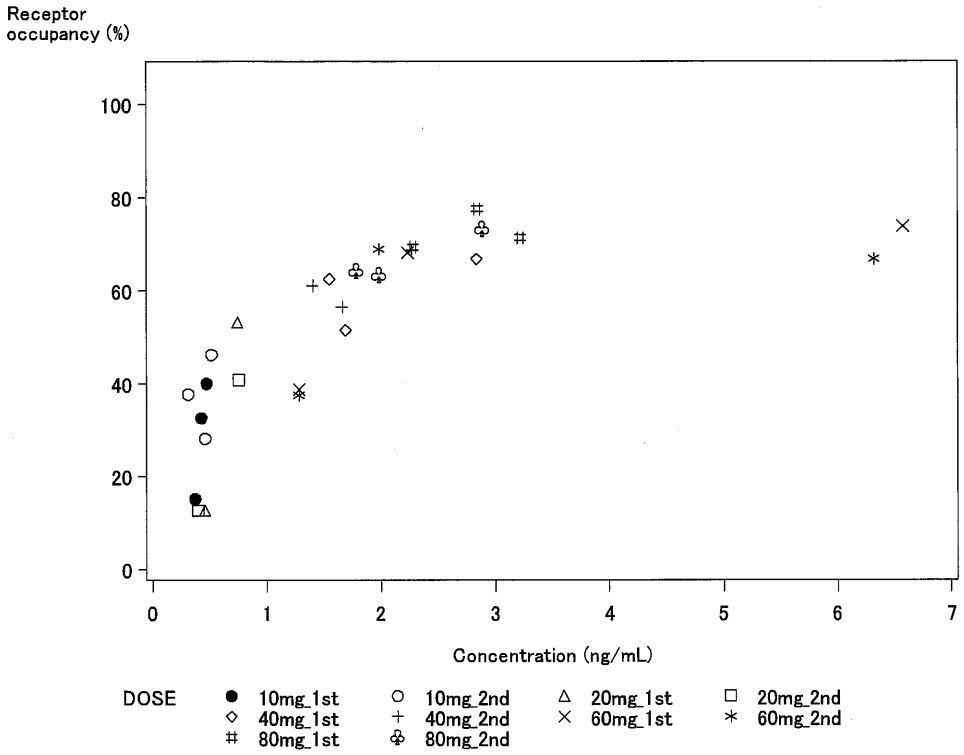
PD



DSP-5423 服薬期の用量：DSP-5423P 10 及び 20 mg 群は DSP-5423 8 mg/日、DSP-5423P 40、60 及び 80 mg 群は 16 mg/日

図 2.7.6.8- 4　Receptor Occupancy and Plasma Blonanserin Concentration in Patch Phase

PD



2.4.2　副次的評価項目

2.4.2.1　有効性

(1) PANSS

DSP-5423 服薬期及び DSP-5423P 貼付期の PANSS 合計スコア及びその変化量を表 2.7.6.8- 8（スクリーニング時からの変化量）及び表 2.7.6.8- 9（DSP-5423 服薬期からの変化量）に示した。いずれの群も、スクリーニング時から貼付期 2 週目まで PANSS 合計スコアはほとんど変わらなかった。

表 2.7.6.8- 8　Change from Screening Visit in PANSS Total Score

PD

Treatment group	PANSS Total Score					Change from Screening Visit				
Visit	n	Mean (SD)	Min	Median	Max	m	Mean (SD)	Min	Median	Max
DSP-5423P 10 mg (N=3)										
Screening	3	69.0 (19.7)	51	66.0	90					
Tablet, week 2	3	69.0 (19.7)	51	66.0	90	3	0.0 (0.0)	0	0.0	0
DSP-5423P 20 mg (N=2)										
Screening	2	68.0 (5.7)	64	68.0	72					
Tablet, week 2	2	68.5 (6.4)	64	68.5	73	2	0.5 (0.7)	0	0.5	1
DSP-5423P 40 mg (N=3)										
Screening	3	77.0 (8.5)	69	76.0	86					
Tablet, week 2	3	77.0 (9.5)	68	76.0	87	3	0.0 (1.0)	-1	0.0	1
DSP-5423P 60 mg (N=3)										
Screening	3	81.7 (15.0)	67	81.0	97					
Tablet, week 2	3	80.7 (14.0)	67	80.0	95	3	-1.0 (1.0)	-2	-1.0	0
DSP-5423P 80 mg (N=3)										
Screening	3	75.3 (25.7)	60	61.0	105					
Tablet, week 2	3	75.0 (26.0)	59	61.0	105	3	-0.3 (0.6)	-1	0.0	0

- n: the total number of subjects with corresponding visit value available
- m: the total number of subjects with both Tablet phase and the corresponding visit values available

表 2.7.6.8- 9　Change from Tablet Phase in PANSS Total Score

PD

Treatment group	PANSS Total Score					Change from Week 2 in Tablet Phase				
Visit	n	Mean (SD)	Min	Median	Max	m	Mean (SD)	Min	Median	Max
DSP-5423P 10 mg (N=3)										
Tablet, week 2	3	69.0 (19.7)	51	66.0	90					
Patch, week 1	3	69.0 (19.7)	51	66.0	90	3	0.0 (0.0)	0	0.0	0
Patch, week 2	3	69.0 (19.7)	51	66.0	90	3	0.0 (0.0)	0	0.0	0
DSP-5423P 20 mg (N=2)										
Tablet, week 2	2	68.5 (6.4)	64	68.5	73					
Patch, week 1	2	68.0 (8.5)	62	68.0	74	2	-0.5 (2.1)	-2	-0.5	1
Patch, week 2	2	68.0 (8.5)	62	68.0	74	2	-0.5 (2.1)	-2	-0.5	1
DSP-5423P 40 mg (N=3)										
Tablet, week 2	3	77.0 (9.5)	68	76.0	87					
Patch, week 1	3	76.3 (8.5)	68	76.0	85	3	-0.7 (1.2)	-2	0.0	0
Patch, week 2	3	75.0 (8.5)	67	74.0	84	3	-2.0 (1.0)	-3	-2.0	-1
DSP-5423P 60 mg (N=3)										
Tablet, week 2	3	80.7 (14.0)	67	80.0	95					
Patch, week 1	3	79.7 (14.5)	65	80.0	94	3	-1.0 (1.0)	-2	-1.0	0
Patch, week 2	3	79.7 (14.5)	65	80.0	94	3	-1.0 (1.0)	-2	-1.0	0
DSP-5423P 80 mg (N=3)										
Tablet, week 2	3	75.0 (26.0)	59	61.0	105					
Patch, week 1	3	75.0 (26.0)	59	61.0	105	3	0.0 (0.0)	0	0.0	0
Patch, week 2	3	75.7 (25.4)	60	62.0	105	3	0.7 (0.6)	0	1.0	1

- n: the total number of subjects with corresponding visit value available
- m: the total number of subjects with both Tablet phase and the corresponding visit values available

(2) CGI-S

DSP-5423 服薬期及び DSP-5423P 貼付期の CGI-S 及びその変化量を表 2.7.6.8- 10（スクリーニング時からの変化量）及び表 2.7.6.8- 11（DSP-5423 服薬期からの変化量）に示した。いずれの群も、スクリーニング時から貼付期 2 週目まで CGI-S は変わらなかった。

表 2.7.6.8- 10　Change from Screening Visit in CGI-S

PD

Treatment group	CGI-S					Change from Screening Visit				
Visit	n	Mean (SD)	Min	Median	Max	m	Mean (SD)	Min	Median	Max
DSP-5423P 10 mg (N=3)										
Screening	3	2.7 (1.5)	1	3.0	4					
Tablet, week 2	3	2.7 (1.5)	1	3.0	4	3	0.0 (0.0)	0	0.0	0
DSP-5423P 20 mg (N=2)										
Screening	2	2.5 (0.7)	2	2.5	3					
Tablet, week 2	2	2.5 (0.7)	2	2.5	3	2	0.0 (0.0)	0	0.0	0
DSP-5423P 40 mg (N=3)										
Screening	3	3.7 (0.6)	3	4.0	4					
Tablet, week 2	3	3.7 (0.6)	3	4.0	4	3	0.0 (0.0)	0	0.0	0
DSP-5423P 60 mg (N=3)										
Screening	3	3.7 (0.6)	3	4.0	4					
Tablet, week 2	3	3.7 (0.6)	3	4.0	4	3	0.0 (0.0)	0	0.0	0
DSP-5423P 80 mg (N=3)										
Screening	3	3.3 (0.6)	3	3.0	4					
Tablet, week 2	3	3.3 (0.6)	3	3.0	4	3	0.0 (0.0)	0	0.0	0

- n: the total number of subjects with corresponding visit value available
- m: the total number of subjects with both Tablet phase and the corresponding visit values available

表 2.7.6.8- 11　Change from Tablet Phase in CGI-S

PD

Treatment group	CGI-S					Change from Week 2 in Tablet Phase				
Visit	n	Mean (SD)	Min	Median	Max	m	Mean (SD)	Min	Median	Max
DSP-5423P 10 mg (N=3)										
Tablet, week 2	3	2.7 (1.5)	1	3.0	4					
Patch, week 1	3	2.7 (1.5)	1	3.0	4	3	0.0 (0.0)	0	0.0	0
Patch, week 2	3	2.7 (1.5)	1	3.0	4	3	0.0 (0.0)	0	0.0	0
DSP-5423P 20 mg (N=2)										
Tablet, week 2	2	2.5 (0.7)	2	2.5	3					
Patch, week 1	2	2.5 (0.7)	2	2.5	3	2	0.0 (0.0)	0	0.0	0
Patch, week 2	2	2.5 (0.7)	2	2.5	3	2	0.0 (0.0)	0	0.0	0
DSP-5423P 40 mg (N=3)										
Tablet, week 2	3	3.7 (0.6)	3	4.0	4					
Patch, week 1	3	3.7 (0.6)	3	4.0	4	3	0.0 (0.0)	0	0.0	0
Patch, week 2	3	3.7 (0.6)	3	4.0	4	3	0.0 (0.0)	0	0.0	0
DSP-5423P 60 mg (N=3)										
Tablet, week 2	3	3.7 (0.6)	3	4.0	4					
Patch, week 1	3	3.7 (0.6)	3	4.0	4	3	0.0 (0.0)	0	0.0	0
Patch, week 2	3	3.7 (0.6)	3	4.0	4	3	0.0 (0.0)	0	0.0	0
DSP-5423P 80 mg (N=3)										
Tablet, week 2	3	3.3 (0.6)	3	3.0	4					
Patch, week 1	3	3.3 (0.6)	3	3.0	4	3	0.0 (0.0)	0	0.0	0
Patch, week 2	3	3.3 (0.6)	3	3.0	4	3	0.0 (0.0)	0	0.0	0

- n: the total number of subjects with corresponding visit value available
- m: the total number of subjects with both Tablet phase and the corresponding visit values available

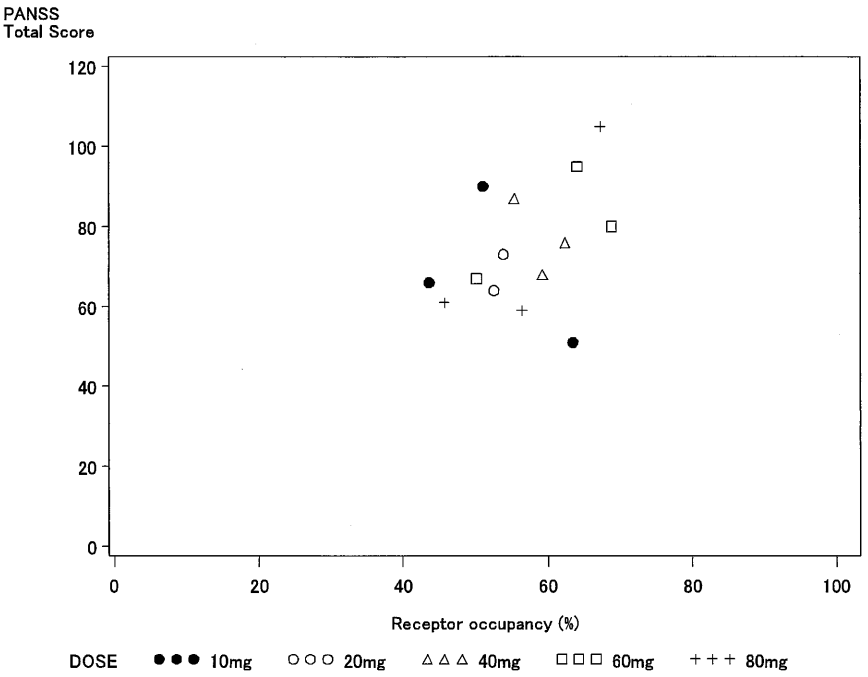
2.4.2.2　有効性と薬力学

(1) PANSS と線条体ドパミン D_2 受容体占有率

DSP-5423 服薬期及び DSP-5423P 貼付期の PANSS 合計スコアと線条体ドパミン D_2 受容体占有率（1 回目及び 2 回目測定）の関係を図 2.7.6.8- 5～図 2.7.6.8- 8 に示した。DSP-5423 及び DSP-5423P のいずれも、PANSS 合計スコアと線条体ドパミン D_2 受容体占有率に関連はみられなかった。

図 2.7.6.8- 5　PANSS Total Score and Receptor Occupancy in Tablet Phase（First PET Scan）

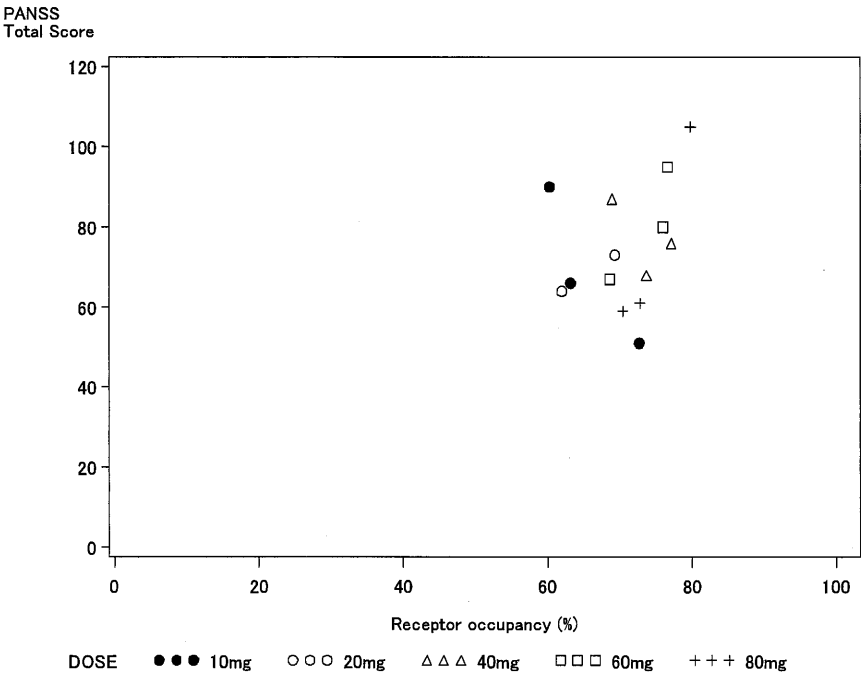
PD



DSP-5423 服薬期の用量：DSP-5423P 10 及び 20 mg 群は DSP-5423 8 mg/日、DSP-5423P 40、60 及び 80 mg 群は 16 mg/日

図 2.7.6.8- 6　PANSS Total Score and Receptor Occupancy in Tablet Phase　（Second PET Scan）

PD



DSP-5423 服薬期の用量：DSP-5423P 10 及び 20 mg 群は DSP-5423 8 mg/日、DSP-5423P 40、60 及び 80 mg 群は 16 mg/日

図 2.7.6.8- 7　PANSS Total Score and Receptor Occupancy in Patch Phase（First PET Scan）

PD

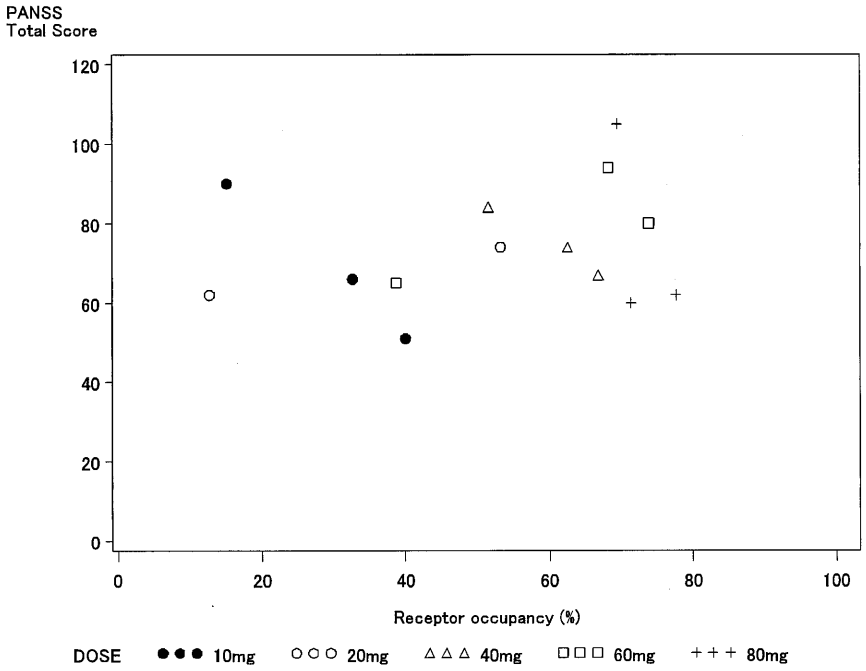
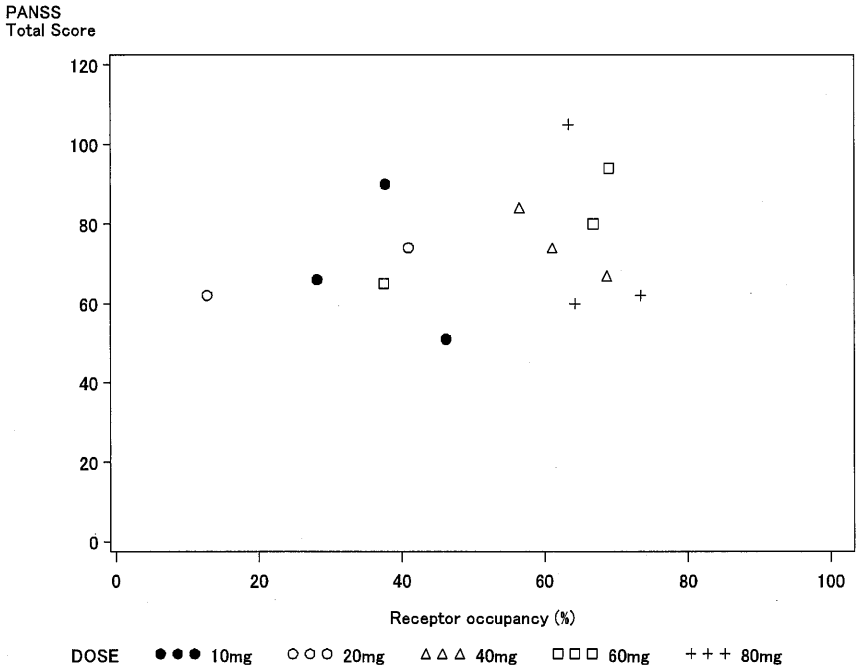


図 2.7.6.8- 8　PANSS Total Score and Receptor Occupancy in Patch Phase (Second PET Scan)

PD

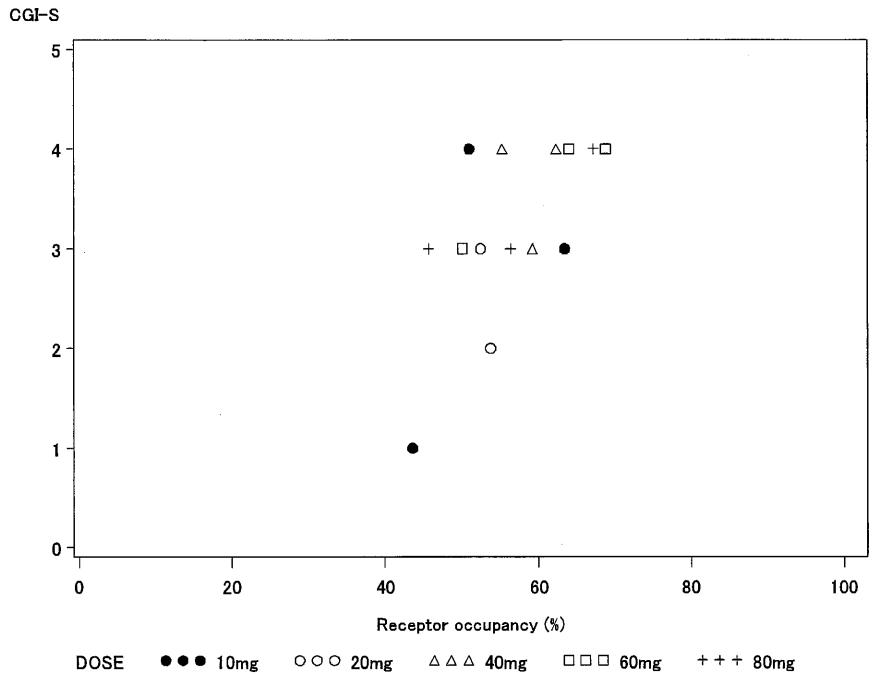


(2) CGI-S と線条体ドパミン D_2 受容体占有率

DSP-5423 服薬期及び DSP-5423P 貼付期の CGI-S と線条体ドパミン D_2 受容体占有率（1 及び 2 回目測定）の関係を図 2.7.6.8- 9～図 2.7.6.8- 12 に示した。DSP-5423 及び DSP-5423P のいずれも、CGI-S と線条体ドパミン D_2 受容体占有率に関連はみられなかった。

図 2.7.6.8- 9　CGI-S and Receptor Occupancy in Tablet Phase（First PET Scan）

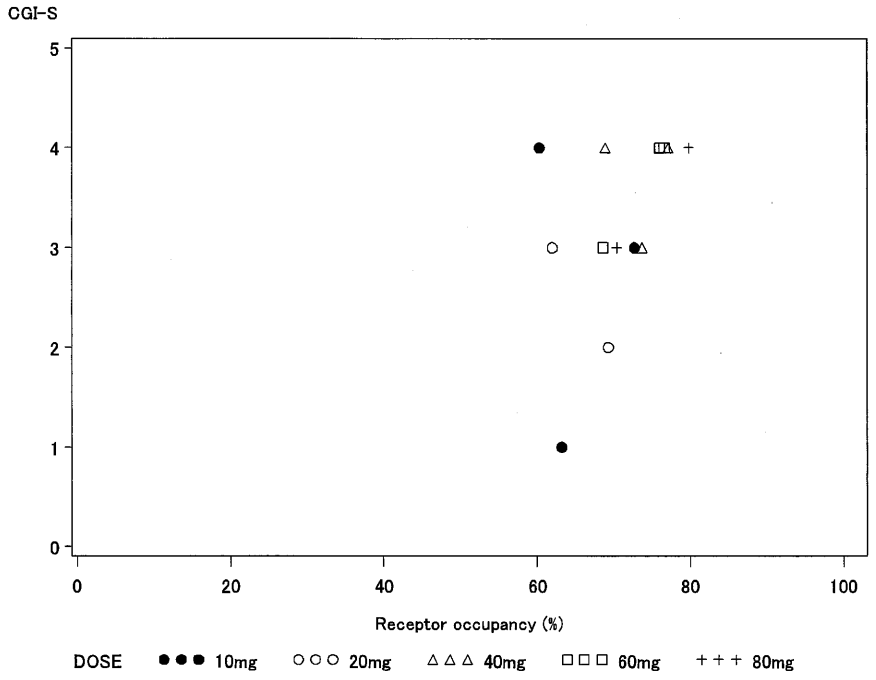
PD



DSP-5423 服薬期の用量：DSP-5423P 10 及び 20 mg 群は DSP-5423 8 mg/日、DSP-5423P 40、60 及び 80 mg 群は 16 mg/日

図 2.7.6.8- 10　CGI-S and Receptor Occupancy in Tablet Phase（Second PET Scan）

PD



DSP-5423 服薬期の用量：DSP-5423P 10 及び 20 mg 群は DSP-5423 8 mg/日、DSP-5423P 40、60 及び 80 mg 群は 16 mg/日

図 2.7.6.8- 11　CGI-S and Receptor Occupancy in Patch Phase（First PET Scan）

PD

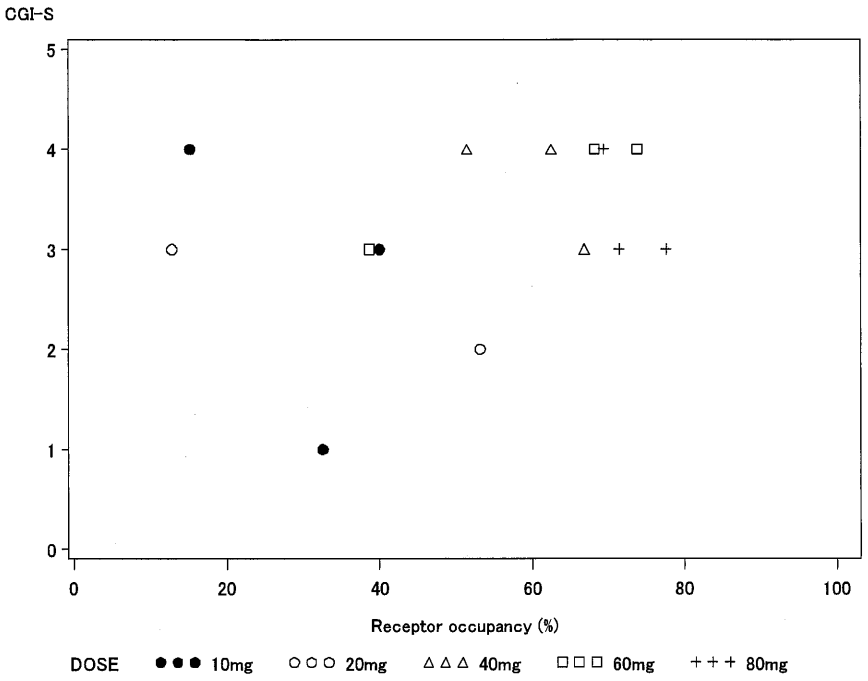
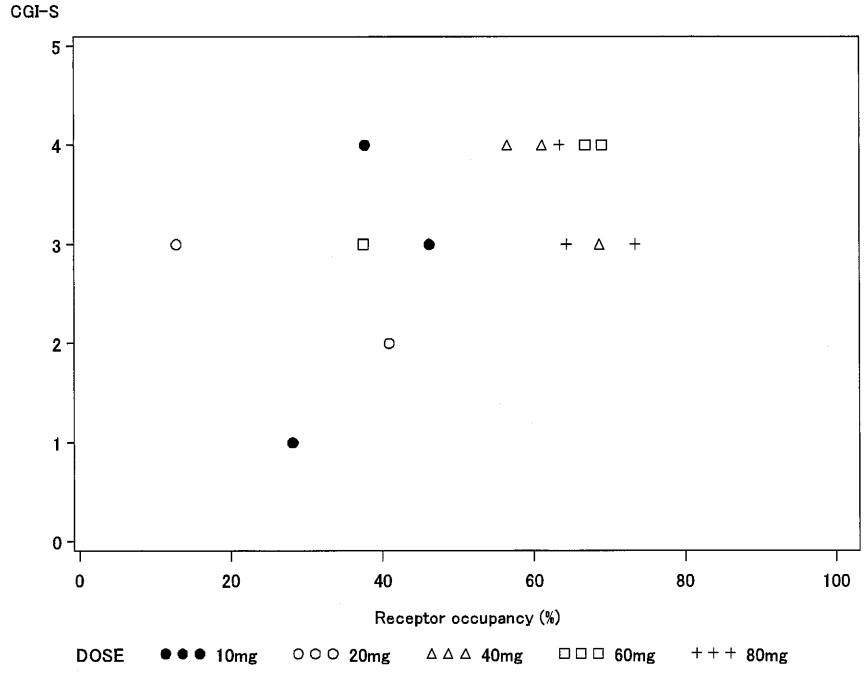


図 2.7.6.8- 12　CGI-S and Receptor Occupancy in Patch Phase（Second PET Scan）

PD



2.5 薬物動態

2.5.1 血漿中ブロナンセリン濃度

薬力学解析対象集団での、DSP-5423 服薬期及び DSP-5423P 貼付期の PET スキャン実施日の血漿中ブロナンセリン濃度(1 及び 2 回目)を表 2.7.6.8- 12 及び表 2.7.6.8- 13 に示した。

DSP-5423 の血漿中ブロナンセリン濃度は 1 回目（トラフ）より 2 回目（ピーク）の測定の方が高く、DSP-5423P は 1 回目と 2 回目の測定で同程度であった。DSP-5423P 60 mg 群で高濃度を示した 1 名を除くと、DSP-5423 と DSP-5423P のいずれも、投与量に応じて血漿中ブロナンセリン濃度は高くなる傾向がみられた。

表 2.7.6.8- 12　Summary of Plasma Blonanserin Concentration in Tablet Phase PD

		Plasma Blonanserin concentration (ng/mL)					
Treatment group	Sequence	n	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max
DSP-5423 8 mg (N=5)	1	10	0.32000 (0.10079)	0.30573	0.1965	0.32090	0.4799
	2	10	0.49058 (0.15756)	0.46596	0.2540	0.53800	0.7337
DSP-5423P 10 mg (N=3)	1	6	0.25673 (0.06147)	0.25104	0.1965	0.22895	0.3507
	2	6	0.39492 (0.11806)	0.38071	0.2540	0.35210	0.5612
DSP-5423P 20 mg (N=2)	1	4	0.41490 (0.06451)	0.41088	0.3263	0.42670	0.4799
	2	4	0.63408 (0.07408)	0.63092	0.5598	0.62140	0.7337
DSP-5423 16 mg (N=9)	1	18	0.65351 (0.64907)	0.47828	0.2090	0.43135	2.4638
	2	18	1.07200 (1.05348)	0.78284	0.3753	0.63190	3.8713
DSP-5423P 40 mg (N=3)	1	6	0.50263 (0.21297)	0.45555	0.2195	0.57805	0.7098
	2	6	0.64282 (0.19840)	0.61461	0.3792	0.68355	0.8688
DSP-5423P 60 mg (N=3)	1	6	1.02790 (1.01655)	0.68362	0.3065	0.43135	2.4638
	2	6	1.56797 (1.56380)	1.03307	0.4052	0.66300	3.8713
DSP-5423P 80 mg (N=3)	1	6	0.42998 (0.31333)	0.35131	0.2090	0.24540	0.8898
	2	6	1.00522 (0.87576)	0.75561	0.3753	0.52345	2.4784

- Sequence: 1 = first time point, 2 = second time point

表 2.7.6.8- 13　Summary of Plasma Blonanserin Concentration in Patch Phase PD

			Plasma Blonanserin concentration (ng/mL)				
Treatment group	Sequence	n	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max
DSP-5423P 10 mg (N=3)	1	6	0.42478 (0.04684)	0.42261	0.3602	0.42705	0.4901
	2	6	0.43152 (0.09831)	0.42163	0.3046	0.46155	0.5613
DSP-5423P 20 mg (N=2)	1	4	0.60155 (0.16657)	0.58372	0.4270	0.61675	0.7457
	2	4	0.57840 (0.20726)	0.54985	0.3949	0.57700	0.7647
DSP-5423P 40 mg (N=3)	1	6	2.02845 (0.63334)	1.95365	1.4925	1.69525	2.8633
	2	6	1.77953 (0.41346)	1.74190	1.3724	1.66025	2.4262
DSP-5423P 60 mg (N=3)	1	6	3.36878 (2.53118)	2.66430	1.2759	2.24035	6.8730
	2	6	3.19632 (2.44328)	2.52287	1.2169	1.98330	6.3926
DSP-5423P 80 mg (N=3)	1	6	2.78422 (0.43313)	2.75492	2.1621	2.84640	3.2703
	2	6	2.22118 (0.53930)	2.17012	1.6617	1.98735	3.0173

- Sequence: 1 = first time point, 2 = second time point

2.5.2　血漿中代謝物濃度

DSP-5423 服薬期及び DSP-5423P 貼付期の PET スキャン実施日の各代謝物の血漿中濃度を表 2.7.6.8- 14～表 2.7.6.8- 25 に示した。各代謝物の血漿中濃度の要約統計量を算出する際、定量下限未満の測定値は解析から除外した。いずれの代謝物も、血漿中代謝物濃度は DSP-5423P の方が DSP-5423 より低かった。

(1) M-1

表 2.7.6.8- 14　Summary of Plasma M-1 Concentration in Tablet Phase

PD

		Plasma Metabolite concentration (ng/mL)						Plasma Concentration Ratio of Metabolites to Blonanserin					
Treatment group	Sequence	n	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max	n	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max
DSP-5423 8 mg (N=5)	1	10	0.36316 (0.12227)	0.34481	0.2130	0.32800	0.5300	10	1.151 (0.247)	1.128	0.82	1.154	1.61
	2	10	0.38591 (0.12221)	0.36596	0.1880	0.38120	0.5682	10	0.800 (0.170)	0.785	0.64	0.730	1.12
DSP-5423P 10 mg (N=3)	1	6	0.27693 (0.05065)	0.27291	0.2130	0.28580	0.3388	6	1.123 (0.324)	1.087	0.82	0.981	1.61
	2	6	0.31100 (0.08801)	0.29907	0.1880	0.35130	0.3870	6	0.808 (0.218)	0.786	0.64	0.701	1.12
DSP-5423P 20 mg (N=2)	1	4	0.49250 (0.05831)	0.48969	0.4058	0.51710	0.5300	4	1.193 (0.061)	1.192	1.10	1.212	1.24
	2	4	0.49828 (0.06194)	0.49538	0.4296	0.49765	0.5682	4	0.789 (0.086)	0.785	0.71	0.777	0.89
DSP-5423 16 mg (N=9)	1	18	0.57902 (0.32257)	0.50711	0.2301	0.54720	1.3926	18	1.127 (0.434)	1.060	0.56	1.006	2.28
	2	18	0.64598 (0.34060)	0.57665	0.2642	0.58980	1.4898	18	0.785 (0.276)	0.737	0.36	0.819	1.42
DSP-5423P 40 mg (N=3)	1	6	0.52885 (0.20530)	0.49158	0.2623	0.56775	0.8045	6	1.087 (0.145)	1.079	0.88	1.122	1.26
	2	6	0.54993 (0.20990)	0.50909	0.2642	0.63080	0.7504	6	0.838 (0.131)	0.828	0.60	0.850	0.97
DSP-5423P 60 mg (N=3)	1	6	0.72720 (0.46961)	0.60985	0.2867	0.55735	1.3926	6	0.944 (0.329)	0.892	0.56	0.978	1.32
	2	6	0.81012 (0.50171)	0.69302	0.3743	0.60500	1.4898	6	0.714 (0.250)	0.671	0.38	0.807	0.93
DSP-5423P 80 mg (N=3)	1	6	0.48102 (0.22407)	0.43500	0.2301	0.46325	0.7648	6	1.348 (0.641)	1.238	0.86	0.986	2.28
	2	6	0.57788 (0.22293)	0.54348	0.3547	0.52125	0.8799	6	0.805 (0.412)	0.719	0.36	0.702	1.42

- Sequence: 1 = first time point, 2 = second time point
- Metabolite concentration was measured as equivalent concentration of blonanserin (ng/mL).

表 2.7.6.8- 15　Summary of Plasma M-1 Concentration in Patch Phase

PD

		Plasma Metabolite concentration (ng/mL)						Plasma Concentration Ratio of Metabolites to Blonanserin					
				Geometric						Geometric			
Treatment group	Sequence	n	Mean (SD)	mean	Min	Median	Max	n	Mean (SD)	mean	Min	Median	Max
DSP-5423P 10 mg (N=3)	1	6	0.02947 (0.00549)	0.02897	0.0195	0.03145	0.0340	6	0.069 (0.010)	0.069	0.05	0.074	0.08
	2	6	0.03057 (0.00559)	0.03013	0.0232	0.03220	0.0382	6	0.072 (0.004)	0.071	0.07	0.071	0.08
DSP-5423P 20 mg (N=2)	1	4	0.04018 (0.00904)	0.03939	0.0298	0.04070	0.0495	4	0.068 (0.005)	0.067	0.06	0.068	0.07
	2	4	0.03975 (0.00925)	0.03893	0.0317	0.03945	0.0484	4	0.071 (0.010)	0.071	0.06	0.071	0.08
DSP-5423P 40 mg (N=3)	1	6	0.07520 (0.01037)	0.07458	0.0589	0.07525	0.0876	6	0.041 (0.015)	0.038	0.02	0.043	0.06
	2	6	0.07743 (0.01234)	0.07657	0.0593	0.07970	0.0925	6	0.046 (0.015)	0.044	0.02	0.051	0.06
DSP-5423P 60 mg (N=3)	1	6	0.16375 (0.12368)	0.13013	0.0671	0.10235	0.3320	6	0.053 (0.023)	0.049	0.03	0.049	0.08
	2	6	0.16705 (0.13391)	0.12879	0.0600	0.09765	0.3469	6	0.054 (0.020)	0.051	0.03	0.054	0.08
DSP-5423P 80 mg (N=3)	1	6	0.17773 (0.03100)	0.17531	0.1329	0.18960	0.2093	6	0.064 (0.006)	0.064	0.06	0.065	0.07
	2	6	0.16247 (0.04376)	0.15807	0.1322	0.13720	0.2327	6	0.073 (0.005)	0.073	0.07	0.072	0.08

- Sequence: 1 = first time point, 2 = second time point
- Metabolite concentration was measured as equivalent concentration of blonanserin (ng/mL).

(2) M-2

表 2.7.6.8- 16　Summary of Plasma M-2 Concentration in Tablet Phase

PD

		Plasma Metabolite concentration (ng/mL)						Plasma Concentration Ratio of Metabolites to Blonanserin					
Treatment group	Sequence	n	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max	n	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max
DSP-5423 8 mg (N=5)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 10 mg (N=3)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 20 mg (N=2)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423 16 mg (N=9)	1	2	0.01470 (0.00071)	0.01469	0.0142	0.01470	0.0152	2	0.018 (0.001)	0.018	0.02	0.018	0.02
	2	8	0.06031 (0.04661)	0.04825	0.0208	0.04690	0.1578	8	0.078 (0.026)	0.075	0.05	0.072	0.13
DSP-5423P 40 mg (N=3)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	2	0.02990 (0.01287)	0.02848	0.0208	0.02990	0.0390	2	0.072 (0.024)	0.070	0.05	0.072	0.09
DSP-5423P 60 mg (N=3)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 80 mg (N=3)	1	2	0.01470 (0.00071)	0.01469	0.0142	0.01470	0.0152	2	0.018 (0.001)	0.018	0.02	0.018	0.02
	2	6	0.07045 (0.05015)	0.05752	0.0253	0.05550	0.1578	6	0.080 (0.028)	0.076	0.05	0.072	0.13

- Sequence: 1 = first time point, 2 = second time point
- Metabolite concentration was measured as equivalent concentration of blonanserin (ng/mL).

表 2.7.6.8- 17　Summary of Plasma M-2 Concentration in Patch Phase

PD

		Plasma Metabolite concentration (ng/mL)						Plasma Concentration Ratio of Metabolites to Blonanserin					
Treatment group	Sequence	n	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max	n	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max
DSP-5423P 10 mg (N=3)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 20 mg (N=2)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 40 mg (N=3)	1	2	0.01475 (0.00092)	0.01474	0.0141	0.01475	0.0154	2	0.005 (0.000)	0.005	0.00	0.005	0.01
	2	2	0.01505 (0.00233)	0.01496	0.0134	0.01505	0.0167	2	0.007 (0.002)	0.007	0.01	0.007	0.01
DSP-5423P 60 mg (N=3)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 80 mg (N=3)	1	6	0.03150 (0.00170)	0.03146	0.0294	0.03155	0.0339	6	0.011 (0.001)	0.011	0.01	0.011	0.01
	2	6	0.02820 (0.00972)	0.02670	0.0156	0.02925	0.0419	6	0.013 (0.002)	0.012	0.01	0.013	0.01

- Sequence: 1 = first time point, 2 = second time point
- Metabolite concentration was measured as equivalent concentration of blonanserin (ng/mL).

(3) M-3（7OH）

表 2.7.6.8- 18　Summary of Plasma M-3 (7OH) Concentration in Tablet Phase

PD

		Plasma Metabolite concentration (ng/mL)						Plasma Concentration Ratio of Metabolites to Blonanserin					
Treatment group	Sequence	n	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max	n	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max
DSP-5423 8 mg (N=5)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 10 mg (N=3)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 20 mg (N=2)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423 16 mg (N=9)	1	8	0.34003 (0.34748)	0.23562	0.1115	0.16070	0.9334	8	0.767 (0.218)	0.741	0.51	0.729	1.12
	2	8	0.76336 (0.62844)	0.59036	0.3056	0.47000	1.9668	8	0.933 (0.225)	0.912	0.70	0.855	1.31
DSP-5423P 40 mg (N=3)	1	2	0.12520 (0.01937)	0.12445	0.1115	0.12520	0.1389	2	0.528 (0.028)	0.527	0.51	0.528	0.55
	2	2	0.31275 (0.01011)	0.31267	0.3056	0.31275	0.3199	2	0.771 (0.103)	0.767	0.70	0.771	0.84
DSP-5423P 60 mg (N=3)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 80 mg (N=3)	1	6	0.41163 (0.37994)	0.29148	0.1472	0.18385	0.9334	6	0.846 (0.190)	0.830	0.68	0.752	1.12
	2	6	0.91357 (0.66679)	0.72968	0.3249	0.67470	1.9668	6	0.987 (0.234)	0.966	0.79	0.871	1.31

- Sequence: 1 = first time point, 2 = second time point
- Metabolite concentration was measured as equivalent concentration of blonanserin (ng/mL).

表 2.7.6.8- 19　Summary of Plasma M-3 (7OH) Concentration in Patch Phase

PD

		Plasma Metabolite concentration (ng/mL)						Plasma Concentration Ratio of Metabolites to Blonanserin					
Treatment group	Sequence	n	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max	n	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max
DSP-5423P 10 mg (N=3)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 20 mg (N=2)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 40 mg (N=3)	1	2	0.06545 (0.00488)	0.06536	0.0620	0.06545	0.0689	2	0.023 (0.001)	0.023	0.02	0.023	0.02
	2	2	0.05685 (0.00361)	0.05679	0.0543	0.05685	0.0594	2	0.025 (0.004)	0.025	0.02	0.025	0.03
DSP-5423P 60 mg (N=3)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 80 mg (N=3)	1	6	0.23187 (0.05443)	0.22615	0.1634	0.24525	0.2881	6	0.087 (0.033)	0.082	0.05	0.086	0.13
	2	6	0.18792 (0.07660)	0.17165	0.0873	0.22275	0.2630	6	0.083 (0.028)	0.079	0.05	0.085	0.12

- Sequence: 1 = first time point, 2 = second time point
- Metabolite concentration was measured as equivalent concentration of blonanserin (ng/mL).

(4) M-3（8OH）

表 2.7.6.8- 20　Summary of Plasma M-3 (8OH) Concentration in Tablet Phase

PD

		Plasma Metabolite concentration (ng/mL)						Plasma Concentration Ratio of Metabolites to Blonanserin					
Treatment group	Sequence	n	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max	n	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max
DSP-5423 8 mg (N=5)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 10 mg (N=3)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 20 mg (N=2)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423 16 mg (N=9)	1	8	1.00468 (0.99207)	0.70249	0.2635	0.57430	2.7756	8	2.335 (0.776)	2.209	1.20	2.496	3.12
	2	8	2.55984 (1.97872)	2.06737	1.0305	1.69320	6.2633	8	3.249 (0.640)	3.193	2.35	3.221	4.11
DSP-5423P 40 mg (N=3)	1	2	0.31870 (0.07806)	0.31388	0.2635	0.31870	0.3739	2	1.337 (0.193)	1.330	1.20	1.337	1.47
	2	2	1.16585 (0.19141)	1.15797	1.0305	1.16585	1.3012	2	2.892 (0.763)	2.841	2.35	2.892	3.43
DSP-5423P 60 mg (N=3)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 80 mg (N=3)	1	6	1.23333 (1.06099)	0.91889	0.4267	0.62130	2.7756	6	2.668 (0.551)	2.616	1.84	2.909	3.12
	2	6	3.02450 (2.10659)	2.50800	1.3152	1.96450	6.2633	6	3.368 (0.624)	3.319	2.53	3.285	4.11

- Sequence: 1 = first time point, 2 = second time point
- Metabolite concentration was measured as equivalent concentration of blonanserin (ng/mL).

表 2.7.6.8- 21　Summary of Plasma M-3 (8OH) Concentration in Patch Phase

PD

		Plasma Metabolite concentration (ng/mL)						Plasma Concentration Ratio of Metabolites to Blonanserin					
Treatment group	Sequence	n	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max	n	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max
DSP-5423P 10 mg (N=3)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 20 mg (N=2)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 40 mg (N=3)	1	2	0.16910 (0.01824)	0.16861	0.1562	0.16910	0.1820	2	0.060 (0.006)	0.059	0.06	0.060	0.06
	2	2	0.13675 (0.00431)	0.13672	0.1337	0.13675	0.1398	2	0.060 (0.008)	0.060	0.06	0.060	0.07
DSP-5423P 60 mg (N=3)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 80 mg (N=3)	1	6	0.61982 (0.14742)	0.60514	0.4257	0.59020	0.8175	6	0.232 (0.089)	0.220	0.15	0.184	0.35
	2	6	0.50210 (0.16705)	0.47696	0.2735	0.50800	0.7137	6	0.232 (0.086)	0.220	0.16	0.189	0.36

- Sequence: 1 = first time point, 2 = second time point
- Metabolite concentration was measured as equivalent concentration of blonanserin (ng/mL).

(5) M-4

表 2.7.6.8- 22　Summary of Plasma M-4 Concentration in Tablet Phase

PD

		Plasma Metabolite concentration (ng/mL)						Plasma Concentration Ratio of Metabolites to Blonanserin					
Treatment group	Sequence	n	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max	n	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max
DSP-5423 8 mg (N=5)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 10 mg (N=3)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 20 mg (N=2)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423 16 mg (N=9)	1	8	0.16768 (0.06415)	0.15644	0.0921	0.16375	0.2499	8	0.550 (0.291)	0.492	0.28	0.460	1.05
	2	8	0.19374 (0.08167)	0.17982	0.1180	0.17590	0.3324	8	0.310 (0.155)	0.278	0.13	0.271	0.57
DSP-5423P 40 mg (N=3)	1	2	0.12610 (0.00933)	0.12593	0.1195	0.12610	0.1327	2	0.534 (0.015)	0.534	0.52	0.534	0.54
	2	2	0.13210 (0.00919)	0.13194	0.1256	0.13210	0.1386	2	0.326 (0.056)	0.324	0.29	0.326	0.37
DSP-5423P 60 mg (N=3)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 80 mg (N=3)	1	6	0.18153 (0.06944)	0.16818	0.0921	0.21000	0.2499	6	0.555 (0.344)	0.479	0.28	0.387	1.05
	2	6	0.21428 (0.08541)	0.19937	0.1180	0.21405	0.3324	6	0.305 (0.181)	0.264	0.13	0.233	0.57

- Sequence: 1 = first time point, 2 = second time point
- Metabolite concentration was measured as equivalent concentration of blonanserin (ng/mL).

表 2.7.6.8- 23　Summary of Plasma M-4 Concentration in Patch Phase

PD

		Plasma Metabolite concentration (ng/mL)						Plasma Concentration Ratio of Metabolites to Blonanserin					
				Geometric						Geometric			
Treatment group	Sequence	n	Mean (SD)	mean	Min	Median	Max	n	Mean (SD)	mean	Min	Median	Max
DSP-5423P 10 mg (N=3)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 20 mg (N=2)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 40 mg (N=3)	1	2	0.02255 (0.00035)	0.02255	0.0223	0.02255	0.0228	2	0.008 (0.000)	0.008	0.01	0.008	0.01
	2	2	0.02575 (0.00007)	0.02575	0.0257	0.02575	0.0258	2	0.011 (0.001)	0.011	0.01	0.011	0.01
DSP-5423P 60 mg (N=3)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 80 mg (N=3)	1	6	0.08138 (0.02195)	0.07875	0.0518	0.08515	0.1104	6	0.030 (0.012)	0.029	0.02	0.026	0.05
	2	6	0.08888 (0.02348)	0.08598	0.0556	0.09870	0.1149	6	0.044 (0.019)	0.040	0.02	0.050	0.07

- Sequence: 1 = first time point, 2 = second time point
- Metabolite concentration was measured as equivalent concentration of blonanserin (ng/mL).

(6) M-8

表 2.7.6.8- 24　Summary of Plasma M-8 Concentration in Tablet Phase

PD

		Plasma Metabolite concentration (ng/mL)						Plasma Concentration Ratio of Metabolites to Blonanserin					
Treatment group	Sequence	n	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max	n	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max
DSP-5423 8 mg (N=5)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 10 mg (N=3)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 20 mg (N=2)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423 16 mg (N=9)	1	8	1.79228 (0.69071)	1.67329	0.9235	1.72160	2.7169	8	5.659 (2.233)	5.261	3.05	5.466	8.46
	2	8	1.28946 (0.39711)	1.23487	0.7883	1.23430	1.7954	8	2.233 (1.277)	1.907	0.69	2.188	4.33
DSP-5423P 40 mg (N=3)	1	2	1.98010 (0.23787)	1.97294	1.8119	1.98010	2.1483	2	8.360 (0.148)	8.359	8.25	8.360	8.46
	2	2	1.29580 (0.49158)	1.24831	0.9482	1.29580	1.6434	2	3.249 (1.534)	3.063	2.16	3.249	4.33
DSP-5423P 60 mg (N=3)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 80 mg (N=3)	1	6	1.72967 (0.79862)	1.58389	0.9235	1.46505	2.7169	6	4.758 (1.756)	4.509	3.05	4.144	7.48
	2	6	1.28735 (0.41524)	1.23043	0.7883	1.23430	1.7954	6	1.894 (1.124)	1.628	0.69	1.779	3.80

- Sequence: 1 = first time point, 2 = second time point
- Metabolite concentration was measured as equivalent concentration of blonanserin (ng/mL).

表 2.7.6.8- 25　Summary of Plasma M-8 Concentration in Patch Phase

PD

		Plasma Metabolite concentration (ng/mL)						Plasma Concentration Ratio of Metabolites to Blonanserin					
Treatment group	Sequence	n	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max	n	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max
DSP-5423P 10 mg (N=3)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 20 mg (N=2)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 40 mg (N=3)	1	2	0.43700 (0.02616)	0.43661	0.4185	0.43700	0.4555	2	0.154 (0.007)	0.154	0.15	0.154	0.16
	2	2	0.32490 (0.02008)	0.32459	0.3107	0.32490	0.3391	2	0.143 (0.005)	0.143	0.14	0.143	0.15
DSP-5423P 60 mg (N=3)	1	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
	2	0	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.
DSP-5423P 80 mg (N=3)	1	6	0.78637 (0.16348)	0.77103	0.5714	0.84790	0.9448	6	0.293 (0.091)	0.280	0.18	0.323	0.38
	2	6	0.55345 (0.13946)	0.53807	0.3499	0.52615	0.7277	6	0.249 (0.021)	0.248	0.21	0.256	0.27

- Sequence: 1 = first time point, 2 = second time point
- Metabolite concentration was measured as equivalent concentration of blonanserin (ng/mL).

2.6 安全性

2.6.1 有害事象

有害事象は MedDRA/J Ver. 15.0 を用いて読み替えた。

DSP-5423 服薬期に発現し継続している有害事象で DSP-5423P 貼付期に悪化した場合は、悪化した日を発現日とし、DSP-5423P 貼付期に発現した有害事象としても取り扱うこととした。

安全性解析対象集団 16 名での DSP-5423P 貼付期の有害事象の発現状況を表 2.7.6.8- 26 に示した。

DSP-5423P では、有害事象は 10、20、40 mg/日で発現せず、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。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）は 80 mg/日の 4 名中 1 名に 1 件発現した。死亡、重篤な有害事象、有害事象による投与中止、皮膚関連の有害事象はなかった。錐体外路系の有害事象は 80 mg/日の 1 名に 1 件認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

DSP-5423 では、有害事象は 16 名中 5 名に 5 件認められ、いずれも錐体外路系の事象であり副作用と判断された。死亡、重篤な有害事象、有害事象による投与中止、皮膚関連の有害事象はなかった。

表 2.7.6.8- 26　Summary of Adverse Events in Patch Phase

SAF

Item	DSP-5423P 10 mg N=3 n, e	DSP-5423P 20 mg N=2 n, e	DSP-5423P 40 mg N=3 n, e	DSP-5423P 60 mg N=4 n, e	DSP-5423P 80 mg N=4 n, e	DSP-5423P Total N=16 n, e
Adverse event	0, 0	0, 0	0, 0	2, 3	2, 2	4, 5
Death	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
Serious	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
Withdrawal	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
EPS-related	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1	1, 1
Skin-related	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
Adverse drug reaction	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1	1, 1
Death	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
Serious	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
Withdrawal	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
EPS-related	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1	1, 1
Skin-related	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

- EPS: Extrapyramidal syndrome
- EPS-related: the adverse events that map to one of the following preferred term.
  akathisia, dyskinesia
- Skin-related: the adverse events that appeared in application site.
- DSP-5423P Total is the sum of all subjects in all study groups.
- N: the number of subjects included in safety analysis set
- n: the number of subjects experiencing the event

- e: the total number of event

DSP-5423P 貼付期の個々の有害事象及び副作用の発現被験者数を表 2.7.6.8- 27 及び表 2.7.6.8- 28、被験者ごとのすべての有害事象の一覧を表 2.7.6.8- 29 に示した。

DSP-5423P では、回転性めまい・悪心、筋骨格痛、熱傷、ジスキネジーが各 1 名に認められた。重症度は筋骨格痛及びジスキネジーが中等度で、それ以外は軽度であった。ジスキネジーを除き、すべて治験薬と関連なしと判断された。ジスキネジーは錐体外路系の事象であり、DSP-5423P 80 mg/日の 1 名に DSP-5423P 貼付 8 日目に発現し、治験薬の貼付は継続され、その他の治療をすることなく貼付終了後 9 日目に消失した。

DSP-5423 では、アカシジアが 5 名に認められ、いずれも重症度は軽度であり、副作用と判断された（表 2.7.6.8- 29）。アカシジアは錐体外路系の事象であり、いずれも DSP-5423 服薬 2～6 日目に発現し、治験薬の服薬を継続して抗パーキンソン薬を併用し、服薬終了後 1～6 日目（DSP-5423P 貼付 2～7 日目）に消失した。

表 2.7.6.8- 27　Frequency of Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term in Patch Phase

SAF

SOC PT	DSP-5423P 10 mg N=3 n	DSP-5423P 20 mg N=2 n	DSP-5423P 40 mg N=3 n	DSP-5423P 60 mg N=4 n	DSP-5423P 80 mg N=4 n	DSP-5423P Total N=16 n
AE	0	0	0	2	2	4
Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害）	0	0	0	1	0	1
Vertigo（回転性めまい）	0	0	0	1	0	1
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	0	0	0	1	0	1
Nausea（悪心）	0	0	0	1	0	1
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	0	0	0	0	1	1
Thermal burn（熱傷）	0	0	0	0	1	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	0	0	0	1	0	1
Musculoskeletal pain（筋骨格痛）	0	0	0	1	0	1
Nervous system disorders（神経系障害）	0	0	0	0	1	1
Dyskinesia（ジスキネジー）	0	0	0	0	1	1

- All adverse events were coded using MedDRA dictionary version 15.0.
- DSP-5423P Total is the sum of all subjects in all study groups.
- N: the number of subjects included in safety analysis set
- n: the number of subjects experiencing the event

表 2.7.6.8- 28　Frequency of Adverse Drug Reactions by System Organ Class and Preferred Term in Patch Phase

SAF

	DSP-5423P 10 mg	DSP-5423P 20 mg	DSP-5423P 40 mg	DSP-5423P 60 mg	DSP-5423P 80 mg	DSP-5423P Total
SOC	N=3	N=2	N=3	N=4	N=4	N=16
PT	n	n	n	n	n	n
ADR	0	0	0	0	1	1
Nervous system disorders（神経系障害）	0	0	0	0	1	1
Dyskinesia（ジスキネジー）	0	0	0	0	1	1

- All Adverse drug reactions were coded using MedDRA dictionary version 15.0.
- DSP-5423P Total is the sum of all subjects in all study groups.
- N: the number of subjects included in safety analysis set
- n: the number of subjects experiencing the event

表 2.7.6.8- 29　Listing of Adverse Events

Treatment group	Subject No. / Age/Sex	Reported Term	Preferred Term	Application Site	Onset date Phase/Day	Duration of AE	Serious/ Severity	Action taken for the AE study treatment/Other	Outcome/ Causality
DSP-5423P 10 mg	[redacted]/4[redacted]/F	akathisia	Akathisia（アカシジア）	No	T/5	11	N/MILD	Dose not changed/Y	1/3
DSP-5423P 20 mg	[redacted]/5[redacted]/M	akathisia	Akathisia（アカシジア）	No	T/6	15	N/MILD	Dose not changed/Y	1/2
DSP-5423P 60 mg	[redacted]/4[redacted]/M	akathisia	Akathisia（アカシジア）	No	T/3	13	N/MILD	Dose not changed/Y	1/2
		nausea	Nausea（悪心）	No	P/2	6	N/MILD	Dose not changed/Y	1/4
		vertigo	Vertigo（回転性めまい）	No	P/2	6	N/MILD	Dose not changed/Y	1/4
	[redacted]/44/F	akathisia	Akathisia（アカシジア）	No	T/2	21	N/MILD	Dose not changed/Y	1/2
	[redacted]/6[redacted]/M	buttock pain	Musculoskeletal pain（筋骨格痛）	No	P/20	67+	N/MODERATE	Dose not changed/N	2/4
DSP-5423P 80 mg	[redacted]/5[redacted]/M	dyskinesia	Dyskinesia（ジスキネジー）	No	P/8	24	N/MODERATE	Dose not changed/N	1/2
	[redacted]/2[redacted]/M	akathisia	Akathisia（アカシジア）	No	T/2	14	N/MILD	Dose not changed/Y	1/2
	[redacted]/4[redacted]/F	burn	Thermal burn（熱傷）	No	P/14	13	N/MILD	Dose not changed/Y	1/4

- All adverse events were coded using MedDRA dictionary version 15.0.
- Sex: M = Male, F = Female
- Phase: T = Tablet, P = Patch
- Day: number of days elapsed from date of initial administration for the Phase
- Duration of AE: number of days elapsed from date of onset to date of outcome
- Outcome: 1=Recoverd/Resolved, 2=Recovering/Resolving, 3=Not recovered/Not resolved, 4=Fatal, 5=Recovered/Resolved with sequelae, 8=Unknown
- Causality: 1=Related, 2=Probably related, 3=Possibly related, 4=Not related, 5=Not assessable

2.6.2　死亡、重篤な有害事象、有害事象による投与中止及び他の重要な有害事象

死亡、重篤な有害事象、有害事象による投与中止はなかった。

2.6.3　臨床検査、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

治験期間を通して臨床上問題となるような臨床検査値の変動は認められなかった。すべての被験者でバイタルサインの大きな変動はなかった。

安全性解析対象集団 16 名のうち、心電図検査の判定が DSP-5423 服薬期に正常で DSP-5423P 貼付期に異常となった被験者はいなかった。心電図パラメータでは、DSP-5423 服薬期から DSP-5423P 貼付期の QTc 変化量が 60 ms を超えた被験者はいなかった。また、DSP-5423P 貼付期に QTc が 450 ms を超えた被験者が DSP-5423P 60 mg/日で 1 名［QTc（Bazett)］みられたが、500 ms を超えることはなかった。DSP-5423P の投与量が増加するにつれて QTc が延長する傾向は認められなかった。

2.6.3.1　DIEPSS

2.6.3.1.1　DIEPSS 合計スコア

評価時期ごとの DIEPSS 合計スコア（概括重症度を除く）を表 2.7.6.8- 30、DSP-5423 服薬期から DSP-5423P 貼付期の DIEPSS 合計スコア（概括重症度を除く）変化量を表 2.7.6.8-31 に示した。

スクリーニング時の DIEPSS 合計スコア（概括重症度を除く）は、DSP-5423P 10、20 及び 40 mg 群は 60 mg 及び 80 mg 群と比較して若干高かったが、いずれの群も DSP-5423P 貼付前後でスコアの大きな変化はなかった。DIEPSS 概括重症度も、ほとんどの被験者が治験期間を通して変化はなかった。

表 2.7.6.8- 30　Summary of DIEPSS Total Score except Overall Severity

SAF

Treatment group	DIEPSS Total Score except Overall Severity				
Visit	n	Mean (SD)	Min	Median	Max
DSP-5423P 10 mg (N=3)					
Screening	3	3.7 (0.6)	3	4.0	4
Tablet, week 2	3	3.3 (1.2)	2	4.0	4
Patch, week 1	3	3.3 (1.2)	2	4.0	4
Patch, week 2	3	3.3 (1.2)	2	4.0	4
DSP-5423P 20 mg (N=2)					
Screening	2	3.0 (1.4)	2	3.0	4
Tablet, week 2	2	3.0 (2.8)	1	3.0	5
Patch, week 1	2	2.0 (1.4)	1	2.0	3
Patch, week 2	2	2.5 (0.7)	2	2.5	3
DSP-5423P 40 mg (N=3)					
Screening	3	3.7 (1.5)	2	4.0	5
Tablet, week 2	3	3.7 (2.5)	1	4.0	6
Patch, week 1	3	3.3 (2.1)	1	4.0	5
Patch, week 2	3	2.3 (1.5)	1	2.0	4
DSP-5423P 60 mg (N=4)					
Screening	4	1.8 (0.5)	1	2.0	2
Tablet, week 2	4	1.5 (0.6)	1	1.5	2
Patch, week 1	4	1.0 (0.0)	1	1.0	1
Patch, week 2	3	1.3 (0.6)	1	1.0	2
DSP-5423P 80 mg (N=4)					
Screening	4	0.5 (1.0)	0	0.0	2
Tablet, week 2	4	0.5 (1.0)	0	0.0	2
Patch, week 1	4	1.3 (2.5)	0	0.0	5
Patch, week 2	3	0.0 (0.0)	0	0.0	0

- n: the total number of subjects with corresponding visit value available

表 2.7.6.8- 31　Change from Tablet Phase in DIEPSS Total Score except Overall Severity

SAF

Treatment group / Visit	n	Change from Week 2 in Tablet Phase in DIEPSS Total Score except Overall Severity Mean (SD)	Min	Median	Max
DSP-5423P 10 mg (N=3)					
Patch, week 1	3	0.0 (0.0)	0	0.0	0
Patch, week 2	3	0.0 (0.0)	0	0.0	0
DSP-5423P 20 mg (N=2)					
Patch, week 1	2	-1.0 (1.4)	-2	-1.0	0
Patch, week 2	2	-0.5 (2.1)	-2	-0.5	1
DSP-5423P 40 mg (N=3)					
Patch, week 1	3	-0.3 (0.6)	-1	0.0	0
Patch, week 2	3	-1.3 (1.2)	-2	-2.0	0
DSP-5423P 60 mg (N=4)					
Patch, week 1	4	-0.5 (0.6)	-1	-0.5	0
Patch, week 2	3	0.0 (1.0)	-1	0.0	1
DSP-5423P 80 mg (N=4)					
Patch, week 1	4	0.8 (1.5)	0	0.0	3
Patch, week 2	3	0.0 (0.0)	0	0.0	0

- n: the total number of subjects with both Tablet phase and the corresponding visit values available

2.6.3.1.2　DIEPSS と線条体ドパミン D_2 受容体占有率

DSP-5423 及び DSP-5423P で DIEPSS 合計スコア（概括重症度を除く）と DIEPSS 概括重症度に大きな変化はなく、線条体ドパミン D_2 受容体占有率とも関連はみられなかった。

2.6.3.2　抗パーキンソン薬の併用

DSP-5423 服薬期及び DSP-5423P 貼付期の抗パーキンソン薬の併用状況を表 2.7.6.8- 32 に示した。抗パーキンソン薬を併用したのは 16 名中 5 名で、DSP-5423 服薬期と DSP-5423P 貼付期で同一被験者であった。いずれも DSP-5423 服薬期に発現した錐体外路系の事象の治療のために併用を開始し、1 名は DSP-5423P 貼付 6 日目まで継続、4 名は貼付終了後も継続投与した。

表 2.7.6.8- 32　Concomitant Use of Antiparkinson Drug

SAF

	DSP-5423P 10 mg N=3	DSP-5423P 20 mg N=2	DSP-5423P 40 mg N=3	DSP-5423P 60 mg N=4	DSP-5423P 80 mg N=4	DSP-5423P Total N=16
Phase	n	n	n	n	n	n
Tablet	1	1	0	2	1	5
Patch	1	1	0	2	1	5

- DSP-5423P Total is the sum of all subjects in all study groups.
- N: the number of subjects included in safety analysis set
- n: the number of subjects administered at least one antiparkinson drug in the phase

2.6.4　その他

2.6.4.1　DAI-10 スコア

DAI-10 の被験者ごとの評価結果の一覧を表 2.7.6.8- 33 に示した。

DAI-10 の合計スコアが、DSP-5423 と DSP-5423P で同じ又は高い被験者は、10 mg/日で 3 名中 2 名、20 mg/日で 2 名中 1 名、40 mg/ 日で 3 名中 3 名、60 mg/日で 3 名中 3 名、80 mg/ 日で 3 名中 2 名であった。

表 2.7.6.8- 33　Listing of DAI-10

Treatment group	Subject No. / Age/Sex	Visit	Measurement date Phase/Day	Total	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
DSP-5423P 10 mg	[redacted]/4[redacted]/M	Tablet, week 2	T/15	6	YES	NO	NO	NO	NO	NO	YES	NO	YES	YES
		Patch, week 2	P/15	2	NO	NO	YES	NO	NO	NO	YES	YES	YES	NO
	[redacted]/4[redacted]/F	Tablet, week 2	T/15	6	YES	NO	YES	YES	NO	YES	NO	NO	YES	YES
		Patch, week 2	P/15	10	YES	NO	YES	YES	NO	NO	YES	NO	YES	YES
	[redacted]/6[redacted]/M	Tablet, week 2	T/15	-2	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
		Patch, week 2	P/15	6	NO	NO	YES	NO	NO	NO	YES	NO	YES	YES
DSP-5423P 20 mg	[redacted]/6[redacted]/F	Tablet, week 2	T/15	10	YES	NO	YES	YES	NO	NO	YES	NO	YES	YES
		Patch, week 2	P/15	10	YES	NO	YES	YES	NO	NO	YES	NO	YES	YES
	[redacted]/5[redacted]/M	Tablet, week 2	T/15	6	YES	YES	YES	YES	NO	YES	YES	NO	YES	YES
		Patch, week 2	P/15	4	YES	NO	YES	YES	NO	YES	NO	NO	NO	YES
DSP-5423P 40 mg	[redacted]/3[redacted]/M	Tablet, week 2	T/22	2	NO	NO	NO	YES	NO	NO	YES	YES	NO	YES
		Patch, week 2	P/15	2	YES	NO	YES	NO	NO	NO	NO	YES	NO	YES
	[redacted]/4[redacted]/F	Tablet, week 2	T/15	6	YES	NO	NO	NO	NO	NO	YES	NO	YES	YES
		Patch, week 2	P/15	10	YES	NO	YES	YES	NO	NO	YES	NO	YES	YES
	[redacted]/2[redacted]/F	Tablet, week 2	T/15	2	YES	YES	YES	NO	NO	NO	NO	NO	NO	YES
		Patch, week 2	P/29	2	YES	YES	YES	NO	YES	NO	NO	NO	YES	YES
DSP-5423P 60 mg	[redacted]/4[redacted]/M	Tablet, week 2	T/15	10	YES	NO	YES	YES	NO	NO	YES	NO	YES	YES
		Patch, week 2	P/15	10	YES	NO	YES	YES	NO	NO	YES	NO	YES	YES
	[redacted]/4[redacted]/F	Tablet, week 2	T/22	8	YES	NO	YES	YES	NO	YES	YES	NO	YES	YES
		Patch, week 2	P/29	10	YES	NO	YES	YES	NO	NO	YES	NO	YES	YES
	[redacted]/6[redacted]/M	Tablet, week 2	T/22	8	YES	NO	YES	NO	NO	NO	YES	NO	YES	YES
		Patch, week 2	P/29	8	YES	NO	YES	NO	NO	NO	YES	NO	YES	YES
	[redacted]/3[redacted]/M	Tablet, week 2	T/15	6	YES	NO	YES	YES	NO	YES	YES	YES	YES	YES

Treatment group	Subject No. / Age/Sex	Visit	Measurement date Phase/Day	Total	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
DSP-5423P 80 mg	[redacted]/5[redacted]/M	Tablet, week 2	T/15	8	YES	NO	NO	YES	NO	NO	YES	NO	YES	YES
	[redacted]/2[redacted]/M	Tablet, week 2	T/15	4	YES	NO	YES	NO	NO	NO	NO	NO	NO	YES
		Patch, week 2	P/15	0	NO	NO	YES	NO	NO	NO	NO	YES	NO	YES
	[redacted]/4[redacted]/F	Tablet, week 2	T/15	8	YES	NO	YES	YES	NO	NO	YES	YES	YES	YES
		Patch, week 2	P/26	8	YES	NO	YES	YES	NO	NO	YES	YES	YES	YES
	[redacted]/6[redacted]/M	Tablet, week 2	T/15	2	NO	NO	YES	YES	YES	NO	NO	YES	YES	YES
		Patch, week 2	P/15	2	NO	YES	NO	NO	NO	NO	YES	NO	YES	YES

- Sex: M = Male, F = Female
- Phase: T = Tablet, P = Patch
- Day: number of days elapsed from date of initial administration for the Phase

2.6.4.2　剤形に関するアンケート

DSP-5423P を貼付した被験者 16 名中 14 名から剤形に関するアンケートの回答が得られた。アンケートの要約を表 2.7.6.8- 34 に示した。貼付剤全般に関して「貼るタイプの薬剤はあったほうがいい」と回答したのは 10 名であった。「貼るタイプの薬剤は、錠剤と比べて、治療を続けやすい」と回答したのは 4 名、「同等」は 5 名であった。DSP-5423P に関して「今回使用した DSP-5423P を今後も使いたい」と回答した被験者は 4 名であった。

表 2.7.6.8- 34　剤型に関するアンケート

SAF

Question Answer	DSP-5423P 10 mg N=3	DSP-5423P 20 mg N=2	DSP-5423P 40 mg N=3	DSP-5423P 60 mg N=4	DSP-5423P 80 mg N=4	DSP-5423P Total N=16
貼るタイプの薬剤はあった方がいいですか？						
はい	1	2	2	3	2	10
いいえ	2	0	1	0	1	4
貼るタイプの薬剤は、錠剤と比べて、治療を続けやすいと思いますか？						
はい	1	1	0	1	1	4
同等	0	0	2	2	1	5
いいえ	2	1	1	0	1	5
今回使用した DSP5423P を今後も使いたいですか？						
はい	1	0	1	2	0	4
いいえ	2	2	2	1	3	10

- DSP-5423P Total is the sum of all subjects in all study groups.
- N: the number of subjects included in safety analysis set
- 回答が得られたのは 16 名中 14 名（DSP-5423P 10 mg 3 名、20 mg 2 名、40 mg 3 名、60 mg 3 名、80 mg 3 名）

2.6.4.3　DSP-5423P の接着性

DSP-5423P の接着状態の要約を表 2.7.6.8- 35 に示した。DSP-5423P の接着状態は「ほぼ貼りついている」が 96.68%であり、部分的なはがれやテープによる補強は若干みられたが、「ほぼはがれている、又は、はがれた」とした被験者はなく、DSP-5423P の接着性に大きな問題はみられなかった。

表 2.7.6.8- 35　DSP-5423P の接着状態

SAF

接着状態	DSP-5423P 10 mg N=3, n=3 %	DSP-5423P 20 mg N=2, n=2 %	DSP-5423P 40 mg N=3, n=3 %	DSP-5423P 60 mg N=4, n=3 %	DSP-5423P 80 mg N=4, n=3 %	DSP-5423P Total N=16, n=14 %
1) ほぼ貼り付いている						
Mean (SD)	95.24 (8.25)	96.43 (5.05)	100.00	91.67 (14.43)	100.00	96.68 (7.47)
Median	100.00	96.43	100.00	100.00	100.00	100.00
Min, Max	85.7, 100.0	92.9, 100.0	100.0, 100.0	75.0, 100.0	100.0, 100.0	75.0, 100.0
2) 1)と 3)の間						
Mean (SD)	0.00	3.57 (5.05)	0.00	2.78 (4.81)	0.00	1.11 (2.82)
Median	0.00	3.57	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	0.0, 0.0	0.0, 7.1	0.0, 0.0	0.0, 8.3	0.0, 0.0	0.0, 8.3
3) ほぼはがれている、又は、はがれた						
Mean (SD)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
4) テープで補強した						
Mean (SD)	4.76 (8.25)	0.00	0.00	5.56 (9.62)	0.00	2.21 (5.64)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	0.0, 14.3	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 16.7	0.0, 0.0	0.0, 16.7

- DSP-5423P Total is the sum of all subjects in all study groups.
- N: the number of subjects included in safety analysis set
- n: the total number of subjects who answered the question in Patch Phase
- %: Percentages based on the number of answer through Patch Phase

3. 結論

以下のように考察した。

- DSP-5423P の臨床用量は 40 及び 80 mg/日と考えられ、それぞれ DSP-5423 の 8 及び 16 mg/ 日に相当する。
- 同程度の線条体ドパミン D_2 受容体占有率を得るには、DSP-5423P では DSP-5423 より高い血漿中未変化体濃度が必要である。
- DSP-5423P の安全性、接着性に大きな問題はみられない。
- DAI-10 スコアや剤形に関するアンケートから、DSP-5423P は統合失調症患者の治療の選択肢を増やすことに繋がる可能性がある。

2.7.6.9　20 試験（D4904020）

評価資料：5.3.5.1.01

治験の標題：　DSP-5423P の統合失調症患者を対象とした検証的試験 ［第 3 相試験］	
実施医療機関：　本治験は日本を含む 8 の国と地域の 108 医療機関で実施した。	
本治験に基づく公表論文：　該当なし	
報告書作成日：　第 1 版　20■年 7 月 12 日 第 2 版　20■年 12 月 17 日	
治験期間： 治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20■年 12 月 22 日 治験終了日（最終被験者の検査・観察終了日）：2018 年 10 月 15 日	開発のフェーズ： 第 3 相

目的：

主要目的：

統合失調症患者に DSP-5423P を 40 mg/日又は 80 mg/日で貼付したときの有効性を、Week 6 でのベースラインからの Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)合計スコア変化量を主要評価項目としてプラセボと比較する。

副次目的：

統合失調症患者に DSP-5423P を 6 週間貼付したときの安全性をプラセボと比較する。また、DSP-5423P を長期貼付したときの安全性及び有効性を検討する。更に、DSP-5423P を貼付したときの薬物動態を検討する。

治験方法：

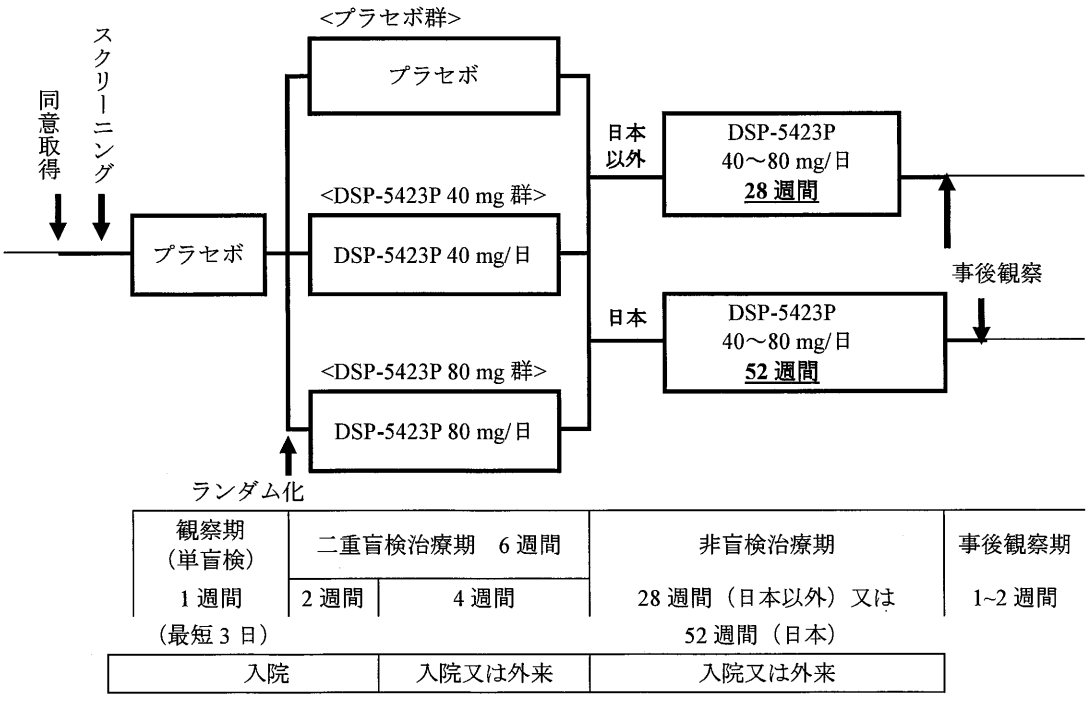
本治験は観察期、二重盲検治療期、非盲検治療期、事後観察期の 4 期から構成された。二重盲検治療期は、多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較で実施した。

観察期は 1 週間（最短 3 日間）とし、単盲検下でプラセボを 1 日 1 回貼付した。観察期の後ランダム化を行い、被験者は DSP-5423P 40 mg/日、DSP-5423P 80 mg/日、プラセボのいずれかに 1：1：1 の割合で割り当てられた。二重盲検治療期は 6 週間とし、1 日 1 回治験薬を貼付した。二重盲検治療期が完了した被験者は非盲検治療期に移行し、DSP-5423P を 40 mg/日、60 mg/日又は 80 mg/日で、日本以外の実施国では 28 週間、日本では 52 週間貼付した。治験薬の貼付部位は背部、胸部又は腹部とした。

非盲検治療期の治験薬貼付終了の 1～2 週後、又は二重盲検治療期開始以降の治験薬貼付中止の 1～2 週後に、事後観察を実施した。

本治験の開始後、目標被験者数を増加することを決定し、それに伴い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行うことを決定した。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、中間解析を実施した。中間解析の結果、治験の継続が判断された。なお、中間解析後に治験依頼者が治験の継続又は早期中止を決定するまでの期間も、被験者の組み入れ及びランダム化を中断することはなく治験を継続した。

治験のフローチャート



二重盲検治療期の被験者の内訳：

All Patients

	PLCB n (%)	40MG n (%)	80MG n (%)	Active n (%)	Overall n (%)
Subjects informed consent obtained					675
Subjects not enrolled in the wash-out phase					69
Subjects enrolled in the wash-out phase					606
Subjects not randomized					26
Subjects randomized	190 (100.0)	196 (100.0)	194 (100.0)	390 (100.0)	580 (100.0)
Subjects not treated in the double-blind treatment phase	0	0	0	0	0
Subjects treated in the double-blind treatment phase	190 (100.0)	196 (100.0)	194 (100.0)	390 (100.0)	580 (100.0)
Subjects completed the double-blind treatment phase	138 (72.6)	149 (76.0)	161 (83.0)	310 (79.5)	448 (77.2)
Subjects discontinued from the double-blind treatment phase	52 (27.4)	47 (24.0)	33 (17.0)	80 (20.5)	132 (22.8)

The denominator of percentages is the number of randomized subjects.

非盲検治療期（24 週時）の被験者の内訳：

All Patients

	PLCB-to-FLEX DOSE n (%)	40MG-to-FLEX DOSE n (%)	80MG-to-FLEX DOSE n (%)	Active-to-FLEX DOSE n (%)	Overall-to-FLEX DOSE n (%)
Subjects completed the double-blind treatment phase	138	149	161	310	448
Subjects not treated in the open-label treatment phase	7	6	4	10	17
LACK OF EFFICACY	0	1	0	1	1
WITHDRAWAL BY SUBJECT	6	4	4	8	14
FAILURE TO ENTRY CRITERIA	1	1	0	1	2
Subjects treated in the open-label treatment phase	131 (100.0)	143 (100.0)	157 (100.0)	300 (100.0)	431 (100.0)
Ongoing	86 (65.6)	91 (63.6)	113 (72.0)	204 (68.0)	290 (67.3)
Subjects completed the open-label treatment phase	0	0	0	0	0
Subjects discontinued from the open-label treatment phase	45 (34.4)	52 (36.4)	44 (28.0)	96 (32.0)	141 (32.7)
ADVERSE EVENT	13 (9.9)	10 (7.0)	14 (8.9)	24 (8.0)	37 (8.6)
LACK OF EFFICACY	6 (4.6)	2 (1.4)	4 (2.5)	6 (2.0)	12 (2.8)
LOST TO FOLLOW-UP	4 (3.1)	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)	7 (1.6)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	17 (13.0)	28 (19.6)	18 (11.5)	46 (15.3)	63 (14.6)
NON-COMPLIANCE WITH STUDY DRUG	2 (1.5)	5 (3.5)	1 (0.6)	6 (2.0)	8 (1.9)
OTHER	3 (2.3)	6 (4.2)	5 (3.2)	11 (3.7)	14 (3.2)

The denominator of percentages is the number of subjects who apply DSP-5423P at least once in the open-label treatment phase. The data cut-off at Open-Week 24 was used.

非盲検治療期（52 週時）の被験者の内訳：

All Patients

	PLCB-to-FLEX DOSE n (%)	40MG-to-FLEX DOSE n (%)	80MG-to-FLEX DOSE n (%)	Active-to-FLEX DOSE n (%)	Overall-to-FLEX DOSE n (%)
Subjects completed the double-blind treatment phase	138	149	161	310	448
Subjects not treated in the open-label treatment phase	7	6	4	10	17
LACK OF EFFICACY	0	1	0	1	1
WITHDRAWAL BY SUBJECT	6	4	4	8	14
FAILURE TO ENTRY CRITERIA	1	1	0	1	2
Subjects treated in the open-label treatment phase	131 (100.0)	143 (100.0)	157 (100.0)	300 (100.0)	431 (100.0)
Subjects completed the open-label treatment phase	81 (61.8)	87 (60.8)	104 (66.2)	191 (63.7)	272 (63.1)
Subjects discontinued from the open-label treatment phase	50 (38.2)	56 (39.2)	53 (33.8)	109 (36.3)	159 (36.9)
ADVERSE EVENT	15 (11.5)	12 (8.4)	16 (10.2)	28 (9.3)	43 (10.0)
LACK OF EFFICACY	8 (6.1)	3 (2.1)	7 (4.5)	10 (3.3)	18 (4.2)
LOST TO FOLLOW-UP	4 (3.1)	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)	7 (1.6)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	18 (13.7)	29 (20.3)	21 (13.4)	50 (16.7)	68 (15.8)
NON-COMPLIANCE WITH STUDY DRUG	2 (1.5)	5 (3.5)	1 (0.6)	6 (2.0)	8 (1.9)
OTHER	3 (2.3)	6 (4.2)	6 (3.8)	12 (4.0)	15 (3.5)

The denominator of percentages is the number of subjects who apply DSP-5423P at least once in the open-label treatment phase. The final data at Open-Week 52 was used.

対象疾患：

統合失調症

選択基準

下記のすべての基準を満たす患者を選択した。

スクリーニング時の選択基準

スクリーニング時に下記のすべての基準を満たす患者とした。

1) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition（DSM-5）の診断基準により統合失調症と診断された患者
2) 妄想など何らかの統合失調症に伴う精神症状が 2 ヵ月（60 日）以内に悪化した患者
3) 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）以上の患者
4) PANSS 合計スコアが 80 以上の患者

5) スクリーニング時から Visit 4 の評価予定日まで入院可能な患者
6) 同意取得時の年齢が 18 歳以上の患者
7) 本治験の目的・内容、予測される薬効・薬理作用及び危険性などについて十分説明を受け、理解が得られた者で、本人からの自由意思による同意を文書で得られた患者。同意取得時の年齢が未成年の場合、及び日本では患者が医療保護入院している場合は、本人からの同意に加え代諾者 Note) からも文書による同意が得られた患者。
   Note) 両者の生活の実質や精神的共同関係から見て、被験者の最善の利益を図りうる者で、原則として 2 親等以内の者とする。
8) 妊娠可能な閉経前の女性の場合は、スクリーニング時の妊娠検査（尿）が陰性の患者
9) 本人又は女性パートナーが妊娠可能な場合、本人又は女性パートナーが妊娠しないよう適切に避妊することに同意した患者

ランダム化時の選択基準

ランダム化時（Visit 2）に、下記のすべての基準を満たす患者をランダム化した。

1) 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）以上の患者
2) PANSS 合計スコアが 80 以上の患者

非盲検治療期開始前の選択基準

下記の基準を満たす患者は非盲検治療期に移行した。

1) 二重盲検治療期に治験薬を 6 週間貼付され、Visit 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

除外基準：

下記のいずれかに該当した場合、本治験から除外した。

スクリーニング時の除外基準

スクリーニング時に下記のいずれかに該当する場合、本治験から除外した。

1) 昏睡状態の患者
2) バルビツール酸誘導体などの中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者
3) アドレナリン、アゾール系抗真菌剤（外用剤を除く）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害剤を投与中の患者
4) 悪性症候群、遅発性ジスキネジア、水中毒の合併又は既往歴がある患者
5) パーキンソン病の患者
6) 自殺念慮を有する患者、あるいは自殺企図の既往があり治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者
7) HbA1c 値（NGSP 値）が 8.4%以上の患者
8) 脱水・栄養不良状態などを伴う身体的疲弊のある患者

9) 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、あるいはこれらの既往があり治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者
10) 貼付部位（背部、胸部又は腹部）に皮膚の損傷、疾患又は入れ墨があり、十分な貼付箇所が確保できない患者
11) スクリーニング時の前6ヵ月（180日）以内に、薬物乱用又は薬物依存歴、アルコール乱用又はアルコール依存歴のある患者
12) スクリーニング時の前3ヵ月（90日）以内に抗精神病薬のデポ剤（持続性製剤）の投与を受けた患者
13) スクリーニング時の前4ヵ月（120日）以内にクロザピンの投与を受けた患者
14) スクリーニング時の前1年（365日）以内に3種類以上の抗精神病薬に対して効果不十分と判断された患者
15) ブロナンセリンの投与を受けたことのある患者
16) スクリーニング時の前1ヵ月（30日）以内にモノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤又はフルオキセチンを投与された患者
17) スクリーニング時の前6ヵ月（180日）以内に電気痙攣療法を受けた患者
18) 妊婦又は授乳中の患者
19) 2種類以上の薬剤に対して、薬剤アレルギーの既往又は合併のある患者（薬剤が原因のアナフィラキシー、発疹及び蕁麻疹などのアレルギー反応の既往又は合併のある患者）
20) スクリーニング時の前5年以内に悪性腫瘍の既往歴又は合併症がある患者
21) HIVに感染している患者
22) スクリーニング時の前3ヵ月（90日）以内に他の治験薬又は製造販売後臨床試験薬の投与を受けていた患者、スクリーニング時までに他の治験又は製造販売後臨床試験が終了していない患者
23) 治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者

ランダム化時の除外基準

下記のいずれかに該当する場合、ランダム化せず中止することとした。

1) ランダム化時（Visit 2）の PANSS 合計スコアがスクリーニング時に比べて 20%以上低下した患者

$$\left[\frac{\text{スクリーニング時の PANSS 合計スコア}-\text{ランダム化時の PANSS 合計スコア}}{\text{スクリーニング時の PANSS 合計スコア}-30}\right] \times 100 \geq 20\%$$

2) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の対象として不適当と判断した患者

非盲検治療期開始前の除外基準

下記のいずれかに該当する場合、非盲検治療期開始前に中止することとした。

1) 事後観察期終了までに妊娠を計画している患者
2) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の対象として不適当と判断した患者

被験薬及び対照治療：

DSP-5423P 及びプラセボ

	使用した治験薬	ロット番号
観察期	DSP-5423P プラセボ	14014、14048、15037、16034、16056
二重盲検治療期	DSP-5423P 40 mg DSP-5423P プラセボ	14013、14047、15038、16033、16057、17021
非盲検治療期	DSP-5423P 20 mg	14012、15053、16059、17019、17044
	DSP-5423P 40 mg	14011、14067、14068、15054、15055、15056、16032、16058、17020、17043

投与量及び投与方法：

二重盲検治療期

DSP-5423P 40 mg、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。

非盲検治療期

DSP-5423P 1~2 枚を 1 日 1 回 28 週間（日本以外）又は 52 週間（日本）貼付した。非盲検治療期は 40 mg/日で開始した。40 mg/日で Visit 6 から Visit 101 まで貼付した後、非盲検治療期の貼付量調節の基準に基づき 40～80 mg/日の範囲で適宜増減し貼付した。1 回あたりの増減量は 20 mg/日とした。

投与期間：

二重盲検治療期：6 週間

非盲検治療期：日本以外の実施国では 28 週間、日本では 52 週間

有効性評価項目：

主要評価項目：

Week 6 でのベースラインからの PANSS 合計スコア変化量

副次的評価項目

- Week 6 でのベースラインからの PANSS サブスケール別合計スコア変化量
- Week 6 でのベースラインからの PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量
- Week 6 でのベースラインからの Clinical Global Impressions - Severity of Illness (CGI-S) スコア変化量
- DSP-5423P 貼付期間中の DSP-5423P 貼付直前からの PANSS 合計スコア変化量
- DSP-5423P 貼付期間中の DSP-5423P 貼付直前からの PANSS サブスケール別合計スコア変化量
- DSP-5423P 貼付期間中の DSP-5423P 貼付直前からの PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量
- Week 6 での PANSS responder（PANSS 合計スコアがベースラインより 20%以上改善した被験者）の割合
- DSP-5423P 貼付期間中の DSP-5423P 貼付直前からの CGI-S スコア変化量
- 非盲検治療期の治験薬貼付開始から貼付中止までの期間

安全性評価項目

- 有害事象及び副作用
- 錐体外路系有害事象及び副作用
- 貼付箇所の皮膚関連有害事象及び副作用
- 貼付箇所の皮膚刺激性評価
- Week 6 でのベースラインからの Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale（DIEPSS）合計スコア変化量（概括重症度を除く）
- Week 6 でのベースラインからの DIEPSS 症状別スコア変化量
- DSP-5423P 貼付期間中の DSP-5423P 貼付直前からの DIEPSS 合計スコア変化量（概括重症度を除く）
- DSP-5423P 貼付期間中の DSP-5423P 貼付直前からの DIEPSS 症状別スコア変化量
- 血清プロラクチン濃度
- 心電図パラメータ［QT interval corrected for heart rate（QTc）］
- 抗パーキンソン薬の併用
- Columbia-Suicide Severity Rating Scale （C-SSRS）を用いた自殺に関する調査
- 臨床検査値、バイタルサイン及び体重

薬物動態評価項目

- 血漿中ブロナンセリン濃度
- 血漿中代謝物 M-1（N-脱エチル体）濃度

統計解析手法：

解析対象集団

有効性の主要な解析対象集団は modified Intention-to-treat population とした。

modified Intention-to-treat population （mITT population）

以下のすべてを満たす被験者の集団

- ランダム化され、二重盲検治療期に治験薬を 1 回以上貼付した被験者の集団
- PANSS 合計スコアのベースラインと二重盲検治療期の治験薬貼付後の PANSS 合計スコアの両方がある被験者

有効性の解析

仮説

DSP-5423P 40 mg 群、80 mg 群及びプラセボ群の Week 6 でのベースラインからの PANSS 合計スコア変化量の平均値をそれぞれ μ40、μ80 及び μ placebo とした。各 DSP-5423P 群とプラセボ群の変化量の平均値の比較として、以下の 2 つの仮説を検定した。

- 帰無仮説 H01：μ40 =μ placebo、対立仮説 H11：μ40 ≠μ placebo
- 帰無仮説 H02：μ80 =μ placebo、対立仮説 H12：μ80 ≠μ placebo

主要な解析

主要な解析は modified Intention-to treat population（mITT）を対象に実施した。mITT は、ランダム化され、二重盲検治療期に治験薬を 1 回以上貼付し、かつ PANSS 合計スコアのベースラインと二重盲検治療期の治験薬貼付後の PANSS 合計スコアの両方がある被験者の集団とした。DSP-5423P 40 mg/日及び 80 mg/日とプラセボとの比較のための有効性の主要な変数は、Week 6 でのベースラインからの PANSS 合計スコア変化量である。主要な解析では、mixed model for repeated measures（MMRM）を用いた。MMRM は共変量として治療群、評価時期、実施医療機関、PANSS 合計スコアのベースライン、及び治療群と評価時期の交互作用を含めた。被験者内の相関には Unstructured 共分散行列を用いた。欠測値の補完は行わなかった。主要な有効性の解析では、複数の治療群とプラセボ群を比較する検定の多重性を考慮し、全体の第一種の過誤確率を 5%にするために Hochberg の方法を用いた。

中間解析：

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。中間解析は解析対象集団を mITT とし、ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量に対し実施した。PANSS 合計スコアでの治療効果の差に基づいた条件つき検出力が、無益性の判断基準である 8%を下回る場合、本治験を早期に中止することができることとし、8%以上の場合は治験を継続することとした。中間解析の結果、治験の継続が判断された。

結果：

二重盲検治療期

有効性及び薬物動態：

二重盲検治療期の mITT population での PANSS 合計スコア変化量（MMRM）を表 2.7.6.9-1 に示した。主要評価項目である mITT population（プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群がそれぞれ 189 名、196 名、192 名）での Week 6 の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差［LS Mean (95% CI)］は、DSP-5423P　40 mg 群では−5.6（−9.6, −1.6）、80 mg 群では−10.4（−14.4, −6.4）で、40 mg 群、80 mg 群のいずれでもプラセボ群に対する優越性が検証された［40 mg 群 adjusted p=0.007、80 mg 群 adjusted p<0.001、MMRM（Hochberg 法）］。また、いずれの副次的評価項目でも、40 mg 群、80 mg 群共に改善又は改善傾向が得られた。

表 2.7.6.9-1　PANSS 合計スコア変化量（二重盲検治療期 mITT population MMRM）

mITT Population

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
	Number of subjects analysed	189	196	192
Baseline	Mean (SD)	99.5 (13.84)	101.6 (15.55)	101.5 (14.76)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-4.8 (0.81)	-6.2 (0.79)	-7.9 (0.80)
	95% CI	(-6.4, -3.3)	(-7.8, -4.6)	(-9.5, -6.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.4 (1.11)	-3.1 (1.11)
	95% CI		(-3.5, 0.8)	(-5.3, -0.9)
	p-value		0.218	0.006
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-7.2 (1.12)	-10.7 (1.10)	-13.5 (1.10)
	95% CI	(-9.4, -5.0)	(-12.8, -8.5)	(-15.7, -11.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.5 (1.55)	-6.4 (1.55)
	95% CI		(-6.5, -0.4)	(-9.4, -3.3)
	p-value		0.026	< 0.001
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-10.3 (1.28)	-14.8 (1.25)	-18.7 (1.24)

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
	95% CI	(-12.8, -7.8)	(-17.3, -12.3)	(-21.2, -16.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.5 (1.78)	-8.4 (1.77)
	95% CI		(-8.0, -1.0)	(-11.9, -4.9)
	p-value		0.012	< 0.001
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-10.8 (1.47)	-16.4 (1.43)	-21.3 (1.41)
	95% CI	(-13.7, -7.9)	(-19.2, -13.6)	(-24.0, -18.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-5.6 (2.04)	-10.4 (2.03)
	95% CI		(-9.6, -1.6)	(-14.4, -6.4)
	p-value		0.007	< 0.001
	Adjusted p-value		0.007	< 0.001
	Effect size		0.297	0.555

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

Table 14.2.1.1

血漿中ブロナンセリン濃度は、いずれの群でも Week 6 と比較すると Week 1 では約 60%、Week 2 では約 80%であった。また、血漿中ブロナンセリン濃度は Week 1～Week 6 をとおして 80 mg 群では 40 mg 群の約 2 倍を示し、貼付量依存的に高くなった。

mITT population での全集団に対する日本人集団の割合は 28.1%（162 名）で、日本人集団の DSP-5423P の有効性は全集団と同様の傾向であった。日本人集団の血漿中ブロナンセリン濃度は 40 mg 群、80 mg 群のいずれでも Week 1～Week 6 をとおして全集団と大きな違いはなかった。

安全性：

ランダム化され、治験期間中に治験薬を1回以上貼付した被験者の集団をSafety populationとして、プラセボ群、DSP-5423P　40 mg 群、80 mg 群（以下、同順）の 190 名、196 名、194 名で DSP-5423P の安全性を評価した。

二重盲検治療期の有害事象（Treatment emergent adverse event, TEAE）の発現割合は、プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順に（以下、同順）60.0%（114/190 名）、62.8%（123/196 名）、67.0%（130/194 名）であった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（Treatment-related TEAE：副作用）は、30.5%、35.2%、42.3%であった。

二重盲検治療期のすべての有害事象の発現割合を、表 2.7.6.9-2 に示した。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（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。有害事象の多くは軽度又は中等度であり、主な有害事象（40 mg 群、80 mg 群のいずれかで発現割合が 2%以上の有害事象）のうち重度の事象は、アカシジア（80 mg 群 0.5%）、統合失調症（2.6%、2.0%、1.5%）、精神病性障害（0.5%、1.0%、0%）であった。

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（以下、同順）に 9 名（9 件）4.7%、8 名（8 件）4.1%、10 名（10 件）5.2%であった。貼付量依存的に発現割合が高くなる重篤な有害事象はなかった。80 mg 群の 1 名が急性心筋梗塞により死亡した。治験薬との因果関係は否定された。80 mg 群の自殺企図 1 名は貼付を中止し、転帰は「回復したが後遺症あり」となった。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。貼付量依存的に発現割合が高くなる中止に至った有害事象はなかった。

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%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、重篤な事象はなく、重度の事象は 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。皮膚関連の有害事象は 4.2%、13.3%、18.6%発現した。発現割合が高かった皮膚関連の有害事象は、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。皮膚関連の有害事象に重篤な事象、重度の事象はなく、貼付開始 1 週間以内の初回発現割合が最も高かった。

臨床検査値は、いずれの群でも治験薬貼付前後で臨床的に問題となる変動はなかった。糖関連、脂質関連及びプロラクチンへの DSP-5423P の影響を調べた結果、HbA1c［Week 6（LOCF）変化量］、プロラクチン［Week 6（LOCF）変化量］にプラセボ群と 40 mg 群、80 mg

群に統計学的差があることが示された。バイタルサイン及び体重共に、いずれの群でも治験薬貼付前後で臨床的に問題となる変動はなかった。心電図パラメータ、心電図検査所見で異常と判断された被験者割合、心電図検査所見でベースライン時に正常から Week 6（LOCF）に異常となった被験者の割合、QTcB 及び QTcF であらかじめ設定した基準を超える異常値を示した被験者の割合に、3 群間で大きな違いはなかった。心電図総括評価責任者は、二重盲検治療期の心電図に関する評価結果から、DSP-5423P が QT 間隔を延長する作用を有しているとはいえないと評価した。

Week 6 の DIEPSS 合計スコア変化量に、3 群間で大きな違いはなかった。C-SSRS による自殺念慮の最大スコアが二重盲検治療期中にベースラインより悪化した割合はプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順（以下、同順）に 1.1%、3.1%、1.6%で、貼付量依存的な傾向は認められなかった。二重盲検治療期中の最も悪い皮膚症状スコアが反応なし（Negative）であった割合がいずれの群でも最も高く、82.5%、77.6%、70.5%で、その他はほとんどが軽度の紅斑（Faint erythema）又は紅斑（Erythema）であった。紅斑の割合は DSP-5423P 40 mg を含むテープの枚数が多いほど高くなった。

Safety population での全集団に対する日本人集団の割合は 28.3%（164 名）で、日本人集団の有害事象の発現状況は全集団と同様の傾向であった。日本人集団での錐体外路系有害事象（合計）の発現割合はいずれの群でも全集団とほぼ同様で、貼付部位の皮膚関連の有害事象（合計）の発現割合はいずれの群でも全集団よりも高い傾向があった。日本人集団の Week 6 の DIEPSS 合計スコア変化量は、全集団と同様であった。C-SSRS による自殺念慮の最大スコアが二重盲検治療期中にベースラインより悪化した割合は、日本人集団ではいずれの群でも全集団よりも高い傾向があったが、全集団同様、貼付量依存的な傾向は認められなかった。以上のように、DSP-5423P の安全性が、全集団と日本人集団との間で著しく異なる傾向は認められなかった。

非盲検治療期　24 週時

有効性及び薬物動態：

二重盲検治療期を含む治験期間中に DSP-5423P を 1 回以上貼付した DSP-5423P dosed population　521 名を解析対象集団として長期の有効性を評価した。二重盲検治療期にプラセボ群であった被験者（先行期プラセボ群）では、PANSS 合計スコアのベースライン（DSP-5423P 貼付前かつ非盲検治療期開始前）は 84.6 (19.98)［mean (SD)、以下同様］、DSP-5423P 貼付開始から 24 週時（Week 24）には 63.4 (20.69)、変化量は−20.9 (20.52)であった。二重盲検治療期に 40 mg 群、80 mg 群であった被験者（それぞれ、先行期 40 mg 群、先行期 80 mg 群）の PANSS 合計スコアのベースライン（DSP-5423P 貼付前かつ二重盲検治療期開始前）は 101.6 (15.55)、101.5 (14.69)で、DSP-5423P 貼付開始から 30 週時（Week 30）には 59.6 (17.67)、63.5 (20.93)、変化量はそれぞれ−39.5 (19.24)、−37.8 (23.01)であった。二重盲検治療期にいずれの群であっても、約半年間の DSP-5423P 貼付後の PANSS 合計スコアはベースラインに比べ低値で維持された。同様に、二重盲検治療期にいずれの群であっても、約半年間の DSP-5423P 貼付後のいずれの PANSS サブスケール別合計スコア、PANSS 5 因子別合計スコア、CGI-S スコアもベースラインに比べ低値で維持された。

DSP-5423P dosed population 全集団に対する日本人集団の割合は 26.7%（139 名）で、日本人集団の DSP-5423P の長期の有効性は全集団と同様の傾向であった。

非盲検治療期 24 週時には薬物動態の評価は行わなかった。

安全性：

二重盲検治療期を含む治験期間中に DSP-5423P を 1 回以上貼付した DSP-5423P dosed population　521 名を対象に、DSP-5423P の長期の安全性を評価した。

DSP-5423P 貼付期間の有害事象の発現割合は 80.0%(417/521 名)、副作用は 58.5%(305/521 名）であった。

DSP-5423P 貼付期間の有害事象の発現割合を表 2.7.6.9-3 に示した。発現割合の高か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%）であった。有害事象の多くは軽度又は中等度であり、重度の有害事象の発現割合は 6.7%（35 名）であった。主な有害事象（DSP-5423P dosed population 全体での発現割合が 2%以上の有害事象）のうち重度の事象は統合失調症（2.7%）、精神病性障害（0.8%）、アカシジア（0.4%）であった。

非盲検治療期に有害事象により 3 名が死亡し、死亡に至った有害事象として大腸炎、死亡（医師報告用語では老衰による自然死）、自殺既遂が報告された。3 名のいずれも、治験薬との因果関係は否定された。DSP-5423P 貼付期間の、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、そのうち、非盲検治療期間の発現被験者数（発現件数）は、45 名（49 件）であった。二重盲検治療期に 40 mg 群、80 mg 群で重篤な有害事象としての報告がなく、非盲検治療期で DSP-5423P 貼付後に新たに発現

した重篤な有害事象は、大腸炎、上部消化管出血、死亡（医師報告用語では老衰による自然死）、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、社会的入院、低血圧であった。治験薬との因果関係が否定されなかった非盲検治療期以降に発現した重篤な有害事象は、統合失調症（5 名）、自殺念慮（3 名）、精神病性障害（3 名）、精神症状［1 名（2 件）］、アカシジア（2 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。

DSP-5423P 貼付期間中に発現した錐体外路系有害事象の発現割合は 22.6%（118/521 名）で、ほとんどが軽度又は中等度であった。重度の発現割合は 0.4%（2 名）で、いずれもアカシジアであった。また、重篤のアカシジアが 2 名で報告された。DSP-5423P 貼付期間に発現した貼付部位の皮膚関連の有害事象の発現割合は 17.9%（93/521 名）で、ほとんどが軽度であり、重度又は重篤の事象の発現はなかった。

臨床検査値のうち、トリグリセリド及びプロラクチンが長期間の投与により高くなる傾向を示したが、その他の臨床検査値に臨床的に問題となる変動はなかった。臨床検査項目のうち、二重盲検治療期の実薬合計での顕著な異常値の発現割合と比較して、長期間の DSP-5423P 貼付により著しく高い割合を示した項目はなかった。

バイタルサインに臨床的に問題となる変動はなかった。体重は DSP-5423P の長期貼付により増加する傾向がみられたが、有害事象として報告された体重増加の発現割合は 7.1%であった。

心電図総括評価責任者は、DSP-5423P 貼付期間の心電図に関する評価結果から、DSP-5423P が QT 間隔を延長する作用を有しているとはいえないと評価した。

DIEPSS に臨床的に問題となる変動はなかった。C-SSRS により DSP-5423P 貼付後に自殺念慮を示した被験者割合は 5.6%（29/519 名）で、自殺行動を示した被験者割合は 0.6%（3/519 名）であった。C-SSRS による自殺念慮の最大スコアが DSP-5423P 貼付期間中にベースラインより悪化した割合は 3.3%（17/518 名）であった。有害事象として、自殺既遂が 1 名、自殺企図が 2 名、自殺念慮が 9 名で報告された。

DSP-5423P 貼付期間中の最も悪い皮膚症状スコアが反応なし（Negative）であった割合が最も高く 72.1%で、次いで、軽度の紅斑（Faint erythema）13.7%、紅斑（Erythema）12.1%であった。大水疱（Coalescing Vesicles）となった被験者はおらず、最も悪いスコアは「紅斑 + 浮腫 + 丘疹、漿液性丘疹、小水疱」（Erythema + Edema + Papules, Serous papules, Vesicles）0.8%であった。

DSP-5423P dosed population での全集団に対する日本人集団の割合は 26.7%（139 名）で、日本人集団では全集団と比較して有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。日本人集団での錐体外路系有害事象（合計）の発現割合は全集団とほぼ同様であった。皮膚関連の有害事象（合計）の発現割合は全集団よりも高かったが、ほとんどが軽度で全集団と大きな違いはなかった。皮膚症状スコアはやや悪くなる傾向があったが、ほぼすべてが反応なし（Negative）、軽度の紅斑（Faint erythema）又は紅斑（Erythema）であり、全集団と大き

な違いはなかった。日本人集団では全集団と同様の DIEPSS の推移を示した。日本人集団での C-SSRS による自殺念慮の最大スコアが二重盲検治療期中にベースラインより悪化した割合は 5.1%（7/138 名）で、有害事象として報告されたのは自殺念慮が 5 名と、全集団と大きな違いはなかった。これらより、DSP-5423P の長期の安全性が、全集団と日本人集団との間で著しく異なる傾向は認められなかった。

非盲検治療期　28 週時

有効性及び薬物動態：

日本以外の国で貼付終了となる非盲検治療期 28 週時の評価を行った。二重盲検治療期にいずれの群であっても、非盲検治療期 28 週時までの DSP-5423P 貼付後の PANSS 合計スコア、PANSS サブスケール別合計スコア、PANSS 5 因子モデル別合計スコア、CGI-S スコアはベースラインに比べ低値で維持された。

Week 28、Week 34 の血漿中ブロナンセリン濃度は直前の DSP-5423P 貼付量が 40 mg の被験者、80 mg の被験者でそれぞれ、二重盲検治療期 40 mg 群、80 mg 群の Week 6 の血漿中ブロナンセリン濃度とほぼ同様であった。

非盲検治療期　52 週時

有効性：

二重盲検治療期にいずれの群であっても、非盲検治療期 52 週時までの PANSS 合計スコア、いずれの PANSS サブスケール別合計スコア、PANSS 5 因子モデル別合計スコア、CGI-S スコアもベースラインに比べ低値で維持された。日本人集団でも同様に、PANSS 合計スコア、CGI-S スコアもベースラインに比べ低値で維持された。

安全性：

二重盲検治療期を含む治験期間中に DSP-5423P を 1 回以上貼付した DSP-5423P dosed population　521 名を対象に、DSP-5423P の長期の安全性を評価した。

DSP-5423P 貼付期間の有害事象の発現割合及び発現被験者数は 80.8%（421/521 名）、副作用は 59.5%（310/521 名）であった。DSP-5423P dosed population 全体で発現割合の高か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。有害事象の多くは軽度又は中等度であり、重度の有害事象の発現割合は 8.1%（42 名）であった。主な有害事象のうち重度の事象は統合失調症（2.7%）、精神病性障害（0.8%）、アカシジア（0.4%）であった。

DSP-5423P 貼付期間の非盲検治療期 52 週時までに、有害事象により 5 名が死亡した。うち、非盲検治療期 24 週時以降の死亡は 1 名で、有害事象名は突然死であった。治験薬との因果関係は否定されなかった。DSP-5423P 貼付期間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%、そのうち、非盲検治療期 24 週時以降の重篤な有害事象の発現被験者数（発現件数）は 11 名（12 件）であった。因果関係が否定されなかったのは突然死 1 名のみであった。

錐体外路系有害事象は 23.2%に発現し、ほとんどが軽度であった。貼付中止に至った錐体外路系有害事象の発現割合は 0.4%であった。貼付部位の皮膚関連の有害事象は 18.6%に発現し、ほとんどが軽度であった。また、貼付部位の皮膚関連の有害事象による貼付中止はなかった。

臨床検査値のうち、トリグリセリド及びプロラクチンが長期間の DSP-5423P 貼付により高くなる傾向を示したが、その他の臨床検査値に臨床的に問題となる変動はなかった。臨床検査項目のうち、二重盲検治療期の実薬合計での顕著な異常値の発現割合と比較して、長期間の DSP-5423P 貼付により明らかに高い割合を示した項目はトリグリセリド及びヘマトクリットであった。

バイタルサインに臨床的に問題となる変動はなかった。体重は DSP-5423P の長期貼付により増加する傾向がみられ、有害事象として報告された体重増加の発現割合は 8.1%であった。

心電図総括評価責任者の判断に非盲検治療期 24 週時から変更はなく、「心電図パラメーター（QT interval / QTcB interval / QTcF interval）とそのベースラインからの変化量（要約統計量）、顕著な異常値の発現被験者数とその発現割合及び異常を示した各被験者に対する評価結果から、DSP-5423P が QT 間隔を延長する作用を有しているとは言えないと考える。」と評価された。

DIEPSS に臨床的に問題となる変動はなかった。C-SSRS で自殺念慮を示した被験者割合は、6.0%（31/521 名）で、自殺行動を示した被験者割合は 0.6%（3/521 名）であった。有害事象として、自殺既遂が 1 名、自殺企図が 2 名、自殺念慮が 9 名で報告された。皮膚刺激性評価では、皮膚症状の最も悪いスコアが反応なし（Negative）であった割合が最も高く 71.5%で、次いで、軽度の紅斑（Faint erythema）13.7%、紅斑（Erythema）12.7%であった。大水疱（Coalescing Vesicles）となった被験者はおらず、最も悪いスコアは「紅斑 + 浮腫 + 丘疹、漿液性丘疹、小水疱」（Erythema + Edema + Papules, Serous papules, Vesicles）0.8%であった。

日本人集団で何らかの有害事象を発現した被験者の割合は 87.8%で、発現割合の高かった有害事象は鼻咽頭炎（25.2%）、適用部位そう痒感（17.3%）、アカシジア（15.8%）、統合失調症（12.2%）、適用部位紅斑（11.5%）であった。錐体外路系有害事象（合計）は 28.1%で、貼付部位の皮膚関連の有害事象（合計）の発現割合は 36.7%であった。DIEPSS に臨床的に問題となる変動はなかった。C-SSRS で DSP-5423P 貼付後に自殺念慮を示した被験者割合は 14.4%（20/139 名）で、自殺行動を示した被験者割合は 0.7%（1/139 名）であった。皮膚症状の最も悪いスコアは、ほぼすべてが反応なし（Negative）、軽度の紅斑（Faint erythema）又は紅斑（Erythema）であった。

結論：

Week 6 の PANSS 合計スコア変化量を主要評価項目として、DSP-5423P　40 mg 群、80 mg 群のいずれでも、プラセボ群に対する優越性が検証された。更に、DSP-5423P を長期貼付したときの有効性が認められた。また、DSP-5423P を長期貼付したときの安全性上の問題は特に認められなかった。日本人集団の DSP-5423P の有効性は全集団と同様の傾向で、安全性に全集団と著しく異なる傾向は認められなかった。

表 2.7.6.9-2　有害事象の発現割合（二重盲検治療期）

Safety Population

System Organ Class Preferred Term		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)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.5)	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (0.5)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	5 (2.6)	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (1.3)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Bradycardia	徐脈	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Palpitations	動悸	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Tachycardia	頻脈	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (0.5)	0	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (0.5)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Motion sickness	乗物酔い	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Eye disorders	眼障害	1 (0.5)	3 (1.5)	6 (3.1)	9 (2.3)
Dry eye	眼乾燥	0	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.0)
Cataract	白内障	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Blepharitis	眼瞼炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Diplopia	複視	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Lacrimation decreased	涙液分泌低下	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Oculogyric crisis	眼球回転発作	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Myopia	近視	1 (0.5)	0	0	0
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)
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)
Vomiting	嘔吐	3 (1.6)	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (1.3)
Salivary hypersecretion	流涎過多	1 (0.5)	0	4 (2.1)	4 (1.0)
Abdominal pain	腹痛	1 (0.5)	0	3 (1.5)	3 (0.8)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)
Nausea	悪心	4 (2.1)	3 (1.5)	0	3 (0.8)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)

System Organ Class Preferred Term		PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
Gastritis	胃炎	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Dry mouth	口内乾燥	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Haematochezia	血便排泄	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Haemorrhoids	痔核	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.5)	0	0	0
Dental caries	齲歯	1 (0.5)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	1 (0.5)	0	0	0
Epigastric discomfort	心窩部不快感	1 (0.5)	0	0	0
Food poisoning	食中毒	1 (0.5)	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	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)
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)
Application site eczema	適用部位湿疹	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)
Application site irritation	適用部位刺激感	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)
Asthenia	無力症	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)
Pyrexia	発熱	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)
Application site erosion	適用部位びらん	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)
Application site vesicles	適用部位小水疱	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Malaise	倦怠感	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Application site acne	適用部位ざ瘡	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Application site discolouration	適用部位変色	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Application site rash	適用部位発疹	3 (1.6)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Application site reaction	適用部位反応	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Pain	疼痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Local swelling	局所腫脹	1 (0.5)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
Thirst	口渇	1 (0.5)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3 (1.6)	2 (1.0)	0	2 (0.5)
Cholecystitis chronic	慢性胆嚢炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Liver disorder	肝障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (1.1)	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.5)	0	2 (1.0)	2 (0.5)
Food allergy	食物アレルギー	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
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)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.5)	4 (2.0)	3 (1.5)	7 (1.8)
Conjunctivitis	結膜炎	2 (1.1)	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Otitis externa	外耳炎	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)
Pneumonia	肺炎	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.5)	0	2 (1.0)	2 (0.5)
Application site infection	適用部位感染	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Body tinea	体部白癬	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Gingivitis	歯肉炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Hepatitis B	Ｂ型肝炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Influenza	インフルエンザ	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Lip infection	口唇感染	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Paronychia	爪囲炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Pulmonary tuberculosis	肺結核	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Tinea infection	白癬感染	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Bronchiolitis	細気管支炎	1 (0.5)	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	1 (0.5)	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	1 (0.5)	0	0	0
Hordeolum	麦粒腫	1 (0.5)	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.5)	0	0	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	1 (0.5)	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (0.5)	0	0	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	1 (0.5)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
Tinea pedis	足部白癬	1 (0.5)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (2.1)	12 (6.1)	7 (3.6)	19 (4.9)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	3 (1.5)	2 (1.0)	5 (1.3)
Laceration	裂傷	0	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (1.0)
Thermal burn	熱傷	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Traumatic haematoma	外傷性血腫	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Ankle fracture	足関節部骨折	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Contusion	挫傷	2 (1.1)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Ear abrasion	耳擦過傷	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Exposure via ingestion	経口曝露	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Limb injury	四肢損傷	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Lip injury	口唇損傷	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Pulmonary contusion	肺挫傷	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Soft tissue injury	軟部組織損傷	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Ligament sprain	靱帯捻挫	1 (0.5)	0	0	0
Scratch	引っかき傷	1 (0.5)	0	0	0
Investigations	臨床検査	16 (8.4)	13 (6.6)	10 (5.2)	23 (5.9)
Weight increased	体重増加	6 (3.2)	3 (1.5)	3 (1.5)	6 (1.5)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (1.3)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.6)	3 (1.5)	2 (1.0)	5 (1.3)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
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)	0	1 (0.3)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)

System Organ Class Preferred Term		PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
Blood glucose abnormal	血中ブドウ糖異常	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Blood pressure diastolic increased	拡張期血圧上昇	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Electrocardiogram ST segment depression	心電図ＳＴ部分下降	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Electrocardiogram T wave peaked	心電図Ｔ波増高	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Eosinophil count increased	好酸球数増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
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)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Neutrophil count increased	好中球数増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Weight decreased	体重減少	2 (1.1)	1 (0.5)	0	1 (0.3)
White blood cell count increased	白血球数増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5)	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (0.5)	0	0	0
Hepatic enzyme abnormal	肝酵素異常	1 (0.5)	0	0	0
Monocyte count increased	単球数増加	1 (0.5)	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (0.5)	0	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (0.5)	0	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)	0	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (0.5)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (1.1)	7 (3.6)	5 (2.6)	12 (3.1)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.0)
Decreased appetite	食欲減退	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Increased appetite	食欲亢進	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Polydipsia	多飲症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)

System Organ Class Preferred Term		PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (0.5)	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)
Pain in extremity	四肢痛	0	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)
Myalgia	筋肉痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Arthralgia	関節痛	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Back pain	背部痛	3 (1.6)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
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)
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)
Somnolence	傾眠	5 (2.6)	3 (1.5)	2 (1.0)	5 (1.3)
Dizziness	浮動性めまい	3 (1.6)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)
Dystonia	ジストニア	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)
Generalised tonic-clonic seizure	全身性強直性間代性発作	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)
Parkinsonian gait	パーキンソン歩行	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)
Akinesia	無動	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Dizziness postural	体位性めまい	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Dysarthria	構語障害	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)
Hypersomnia	過眠症	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Hypertonia	筋緊張亢進	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Poor quality sleep	睡眠の質低下	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Reduced facial expression	表情減少	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Syncope	失神	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Autonomic nervous system imbalance	自律神経失調	1 (0.5)	0	0	0
Cerebral atrophy	大脳萎縮	1 (0.5)	0	0	0
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.5)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	2 (1.1)	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)
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)
Aggression	攻撃性	1 (0.5)	3 (1.5)	2 (1.0)	5 (1.3)
Irritability	易刺激性	0	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.0)
Impulsive behaviour	衝動行為	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)
Restlessness	落ち着きのなさ	4 (2.1)	3 (1.5)	0	3 (0.8)
Suicidal ideation	自殺念慮	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)
Delusion	妄想	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Hallucination, visual	幻視	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Psychiatric symptom	精神症状	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Psychogenic respiratory distress	心因性呼吸窮迫	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Psychotic behaviour	精神病的行動	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Sexually inappropriate behaviour	不適切な性的行動	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Sleep disorder	睡眠障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Suicide attempt	自殺企図	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Catatonia	カタトニー	2 (1.1)	0	0	0
Hallucination, auditory	幻聴	1 (0.5)	0	0	0
Hostility	敵意	1 (0.5)	0	0	0
Intentional self-injury	故意の自傷行為	1 (0.5)	0	0	0
Negativism	拒絶症	1 (0.5)	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	3 (1.5)	4 (2.1)	7 (1.8)
Dysuria	排尿困難	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)
Pollakiuria	頻尿	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Incontinence	失禁	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Stress urinary incontinence	腹圧性尿失禁	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Dysmenorrhoea	月経困難症	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Pruritus genital	陰部そう痒症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)

System Organ Class Preferred Term		PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
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)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.5)	2 (1.0)	0	2 (0.5)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Choking	息詰まり	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.5)	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)
Dermatitis	皮膚炎	0	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.0)
Rash	発疹	2 (1.1)	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)
Eczema	湿疹	1 (0.5)	3 (1.5)	0	3 (0.8)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Miliaria	汗疹	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Ingrowing nail	嵌入爪	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Intertrigo	間擦疹	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Psoriasis	乾癬	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Skin fissures	皮膚亀裂	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Erythema	紅斑	1 (0.5)	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	1 (0.5)	0	0	0
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
Vascular disorders	血管障害	6 (3.2)	5 (2.6)	2 (1.0)	7 (1.8)
Hypertension	高血圧	5 (2.6)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Essential hypertension	本態性高血圧症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Haematoma	血腫	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)

System Organ Class Preferred Term		PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
Hypotension	低血圧	1 (0.5)	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.

Table 14.3.1.2.1J

表 2.7.6.9-3　非盲検治療期 24 週時までの有害事象の発現割合（DSP-5423P 貼付期間）

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 (%)	合計-to-FLEX DOSE N = 521 n (%)
有害事象		94 (71.8)	160 (81.6)	163 (84.0)	323 (82.8)	417 (80.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	4 (2.0)	1 (0.5)	5 (1.3)	5 (1.0)
Anaemia	貧血	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Eosinophilia	好酸球増加症	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Leukocytosis	白血球増加症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Leukopenia	白血球減少症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Deficiency anaemia	欠乏性貧血	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Cardiac disorders	心臓障害	4 (3.1)	6 (3.1)	5 (2.6)	11 (2.8)	15 (2.9)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Atrioventricular block second degree	第二度房室ブロック	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Bradycardia	徐脈	2 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.8)
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Defect conduction intraventricular	心室内伝導障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Palpitations	動悸	1 (0.8)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	3 (0.6)
Tachycardia	頻脈	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Motion sickness	乗物酔い	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Cerumen impaction	耳垢栓塞	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 (%)	合計-to-FLEX DOSE N = 521 n (%)
Endocrine disorders	内分泌障害	3 (2.3)	6 (3.1)	4 (2.1)	10 (2.6)	13 (2.5)
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)
Eye disorders	眼障害	4 (3.1)	8 (4.1)	8 (4.1)	16 (4.1)	20 (3.8)
Blepharitis	眼瞼炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Cataract	白内障	1 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.6)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Diplopia	複視	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Dry eye	眼乾燥	0	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.0)	4 (0.8)
Eye discharge	眼脂	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Eye swelling	眼部腫脹	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Hypermetropia	遠視	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Lacrimation decreased	涙液分泌低下	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Lacrimation increased	流涙増加	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Myopia	近視	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Ocular hyperaemia	眼充血	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Oculogyric crisis	眼球回転発作	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Vision blurred	霧視	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	20 (15.3)	37 (18.9)	52 (26.8)	89 (22.8)	109 (20.9)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (0.8)	2 (1.0)	0	2 (0.5)	3 (0.6)
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Abdominal pain	腹痛	1 (0.8)	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.0)	5 (1.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	5 (1.0)
Anal fissure	裂肛	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Colitis	大腸炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Constipation	便秘	6 (4.6)	8 (4.1)	13 (6.7)	21 (5.4)	27 (5.2)
Dental caries	齲歯	4 (3.1)	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (1.0)	8 (1.5)
Diarrhoea	下痢	1 (0.8)	2 (1.0)	9 (4.6)	11 (2.8)	12 (2.3)
Dry mouth	口内乾燥	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Dyspepsia	消化不良	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
Dysphagia	嚥下障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Gastritis	胃炎	3 (2.3)	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.0)	7 (1.3)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	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 (%)	合計 -to-FLEX DOSE N = 521 n (%)
Haematochezia	血便排泄	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Haemorrhoids	痔核	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Nausea	悪心	1 (0.8)	5 (2.6)	4 (2.1)	9 (2.3)	10 (1.9)
Oral discomfort	口腔内不快感	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Protrusion tongue	舌突出	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Salivary hypersecretion	流涎過多	3 (2.3)	5 (2.6)	10 (5.2)	15 (3.8)	18 (3.5)
Stomatitis	口内炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Tongue disorder	舌障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Toothache	歯痛	3 (2.3)	6 (3.1)	5 (2.6)	11 (2.8)	14 (2.7)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Vomiting	嘔吐	0	4 (2.0)	4 (2.1)	8 (2.1)	8 (1.5)
Lip haemorrhage	口唇出血	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	19 (14.5)	44 (22.4)	64 (33.0)	108 (27.7)	127 (24.4)
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)
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 irritation	適用部位刺激感	1 (0.8)	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)	5 (1.0)
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 rash	適用部位発疹	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
Application site reaction	適用部位反応	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Asthenia	無力症	0	6 (3.1)	3 (1.5)	9 (2.3)	9 (1.7)
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	3 (0.6)
Death	死亡	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Fatigue	疲労	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Feeling hot	熱感	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Gait disturbance	歩行障害	1 (0.8)	2 (1.0)	6 (3.1)	8 (2.1)	9 (1.7)
Malaise	倦怠感	0	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (1.3)	5 (1.0)
Oedema	浮腫	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Pain	疼痛	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Pyrexia	発熱	2 (1.5)	3 (1.5)	4 (2.1)	7 (1.8)	9 (1.7)
Application site vesicles	適用部位小水疱	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Application site dryness	適用部位乾燥	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Application site papules	適用部位丘疹	1 (0.8)	0	0	0	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 (%)	合計-to-FLEX DOSE N = 521 n (%)
Application site eczema	適用部位湿疹	1 (0.8)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	4 (0.8)
Application site discolouration	適用部位変色	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (0.8)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
Application site erosion	適用部位びらん	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Application site acne	適用部位ざ瘡	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	4 (3.1)	5 (2.6)	0	5 (1.3)	9 (1.7)
Cholecystitis chronic	慢性胆嚢炎	1 (0.8)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (1.5)	2 (1.0)	0	2 (0.5)	4 (0.8)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Liver disorder	肝障害	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
Food allergy	食物アレルギー	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	28 (21.4)	47 (24.0)	47 (24.2)	94 (24.1)	122 (23.4)
Abscess oral	口腔膿瘍	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Body tinea	体部白癬	1 (0.8)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
Cellulitis	蜂巣炎	2 (1.5)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.6)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (0.8)	3 (1.5)	2 (1.0)	5 (1.3)	6 (1.2)
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Eczema infected	感染性湿疹	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
Fungal infection	真菌感染	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	3 (0.6)
Furuncle	せつ	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.6)
Gingivitis	歯肉炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Hepatitis B	B型肝炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Infected skin ulcer	感染性皮膚潰瘍	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
Influenza	インフルエンザ	0	3 (1.5)	3 (1.5)	6 (1.5)	6 (1.2)
Lice infestation	シラミ寄生	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	8 (6.1)	13 (6.6)	22 (11.3)	35 (9.0)	43 (8.3)
Otitis externa	外耳炎	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Otitis media	中耳炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Paronychia	爪囲炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Parotitis	耳下腺炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Periodontitis	歯周炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.6)

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 (%)	合計-to-FLEX DOSE N = 521 n (%)
Pneumonia	肺炎	1 (0.8)	0	2 (1.0)	2 (0.5)	3 (0.6)
Pulmonary tuberculosis	肺結核	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Rhinitis	鼻炎	2 (1.5)	0	0	0	2 (0.4)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Tinea pedis	足部白癬	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Tracheitis	気管炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	6 (4.6)	11 (5.6)	5 (2.6)	16 (4.1)	22 (4.2)
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
Vaginal infection	膣感染	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Varicella	水痘	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部膣カンジダ症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Application site infection	適用部位感染	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Pharyngotonsillitis	咽頭扁桃炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Salpingo-oophoritis	卵管卵巣炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Abscess limb	四肢膿瘍	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Tinea versicolour	癜風	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Application site abscess	適用部位膿瘍	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Wound infection staphylococcal	ブドウ球菌性創感染	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Tinea infection	白癬感染	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	3 (0.6)
Bacterial infection	細菌感染	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	2 (1.5)	2 (1.0)	0	2 (0.5)	4 (0.8)
Herpes dermatitis	ヘルペス性皮膚炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Lip infection	口唇感染	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	12 (9.2)	19 (9.7)	18 (9.3)	37 (9.5)	49 (9.4)
Ankle fracture	足関節部骨折	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (0.8)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
Arthropod sting	節足動物刺傷	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Facial bones fracture	顔面骨骨折	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Fall	転倒	2 (1.5)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.6)
Hand fracture	手骨折	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Head injury	頭部損傷	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Laceration	裂傷	3 (2.3)	5 (2.6)	2 (1.0)	7 (1.8)	10 (1.9)
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)

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 (%)	合計-to-FLEX DOSE N = 521 n (%)
Pulmonary contusion	肺挫傷	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Soft tissue injury	軟部組織損傷	2 (1.5)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	3 (0.6)
Traumatic haematoma	外傷性血腫	0	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	3 (0.6)
Excoriation	擦過傷	2 (1.5)	0	2 (1.0)	2 (0.5)	4 (0.8)
Contusion	挫傷	2 (1.5)	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.0)	6 (1.2)
Comminuted fracture	粉砕骨折	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Thermal burn	熱傷	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Lip injury	口唇損傷	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Limb injury	四肢損傷	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Ear abrasion	耳擦過傷	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	2 (1.5)	4 (2.0)	4 (2.1)	8 (2.1)	10 (1.9)
Toxicity to various agents	各種物質毒性	1 (0.8)	0	2 (1.0)	2 (0.5)	3 (0.6)
Post-traumatic neck syndrome	外傷後頚部症候群	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Exposure via ingestion	経口曝露	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Investigations	臨床検査	23 (17.6)	31 (15.8)	35 (18.0)	66 (16.9)	89 (17.1)
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)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.5)	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)	6 (1.2)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1 (0.8)	3 (1.5)	0	3 (0.8)	4 (0.8)
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)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Blood glucose abnormal	血中ブドウ糖異常	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	2 (1.5)	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (1.3)	7 (1.3)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Blood pressure diastolic increased	拡張期血圧上昇	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
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		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 (%)	合計-to-FLEX DOSE N = 521 n (%)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Body temperature increased	体温上昇	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Electrocardiogram ST segment depression	心電図ＳＴ部分下降	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Electrocardiogram T wave amplitude decreased	心電図Ｔ波振幅減少	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Electrocardiogram T wave peaked	心電図Ｔ波増高	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Eosinophil count increased	好酸球数増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Gamma-glutamyltransferase increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.0)	5 (1.0)
Heart rate decreased	心拍数減少	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Lymphocyte count increased	リンパ球数増加	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Neutrophil count increased	好中球数増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Weight decreased	体重減少	2 (1.5)	7 (3.6)	2 (1.0)	9 (2.3)	11 (2.1)
Weight increased	体重増加	15 (11.5)	10 (5.1)	12 (6.2)	22 (5.6)	37 (7.1)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
White blood cell count increased	白血球数増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
Urobilinogen urine increased	尿中ウロビリノーゲン増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6 (4.6)	13 (6.6)	12 (6.2)	25 (6.4)	31 (6.0)
Dehydration	脱水	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.8)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	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	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (0.5)	4 (2.1)	5 (1.3)	5 (1.0)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (0.8)	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (1.0)	5 (1.0)

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 (%)	合計-to-FLEX DOSE N = 521 n (%)
Increased appetite	食欲亢進	1 (0.8)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
Polydipsia	多飲症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Impaired fasting glucose	空腹時血中ブドウ糖不良	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Decreased appetite	食欲減退	1 (0.8)	5 (2.6)	2 (1.0)	7 (1.8)	8 (1.5)
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.0)	4 (0.8)
Type 2 diabetes mellitus	2型糖尿病	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	8 (6.1)	15 (7.7)	20 (10.3)	35 (9.0)	43 (8.3)
Arthralgia	関節痛	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Back pain	背部痛	0	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.0)	4 (0.8)
Joint swelling	関節腫脹	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Muscle rigidity	筋固縮	4 (3.1)	4 (2.0)	11 (5.7)	15 (3.8)	19 (3.6)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Muscular weakness	筋力低下	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Myalgia	筋肉痛	2 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	5 (1.0)
Neck pain	頚部痛	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.8)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	4 (0.8)
Periostitis	骨膜炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Synovial cyst	滑液嚢腫	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Osteopenia	骨減少症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Limb discomfort	四肢不快感	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Lipoma	脂肪腫	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Nervous system disorders	神経系障害	29 (22.1)	50 (25.5)	70 (36.1)	120 (30.8)	149 (28.6)
Akathisia	アカシジア	11 (8.4)	22 (11.2)	27 (13.9)	49 (12.6)	60 (11.5)
Akinesia	無動	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Bradykinesia	運動緩慢	1 (0.8)	6 (3.1)	11 (5.7)	17 (4.4)	18 (3.5)
Dizziness	浮動性めまい	2 (1.5)	6 (3.1)	3 (1.5)	9 (2.3)	11 (2.1)
Dizziness postural	体位性めまい	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Drooling	よだれ	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Dysarthria	構語障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Dyskinesia	ジスキネジア	2 (1.5)	4 (2.0)	8 (4.1)	12 (3.1)	14 (2.7)

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 (%)	合計-to-FLEX DOSE N = 521 n (%)
Dystonia	ジストニア	2 (1.5)	2 (1.0)	4 (2.1)	6 (1.5)	8 (1.5)
Generalised tonic-clonic seizure	全身性強直性間代性発作	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Guillain-Barre syndrome	ギラン・バレー症候群	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Headache	頭痛	5 (3.8)	12 (6.1)	17 (8.8)	29 (7.4)	34 (6.5)
Hypersomnia	過眠症	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Hypertonia	筋緊張亢進	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Movement disorder	運動障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Sedation	鎮静	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Somnolence	傾眠	2 (1.5)	5 (2.6)	4 (2.1)	9 (2.3)	11 (2.1)
Syncope	失神	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Tremor	振戦	7 (5.3)	13 (6.6)	26 (13.4)	39 (10.0)	46 (8.8)
Facial paresis	顔面不全麻痺	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Parkinsonian gait	パーキンソン歩行	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
Poor quality sleep	睡眠の質低下	1 (0.8)	0	2 (1.0)	2 (0.5)	3 (0.6)
Resting tremor	安静時振戦	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Reduced facial expression	表情減少	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Psychiatric disorders	精神障害	26 (19.8)	71 (36.2)	53 (27.3)	124 (31.8)	150 (28.8)
Abnormal dreams	異常な夢	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Aggression	攻撃性	1 (0.8)	4 (2.0)	3 (1.5)	7 (1.8)	8 (1.5)
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)
Catatonia	カタトニー	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Completed suicide	自殺既遂	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Delusion	妄想	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Depressed mood	抑うつ気分	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Hallucination, visual	幻視	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Hostility	敵意	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Impulsive behaviour	衝動行為	1 (0.8)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	4 (0.8)
Initial insomnia	初期不眠症	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Insomnia	不眠症	4 (3.1)	22 (11.2)	19 (9.8)	41 (10.5)	45 (8.6)
Irritability	易刺激性	3 (2.3)	2 (1.0)	5 (2.6)	7 (1.8)	10 (1.9)
Nightmare	悪夢	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Psychotic behaviour	精神病的行動	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Restlessness	落ち着きのなさ	3 (2.3)	4 (2.0)	1 (0.5)	5 (1.3)	8 (1.5)
Schizophrenia	統合失調症	11 (8.4)	21 (10.7)	12 (6.2)	33 (8.5)	44 (8.4)
Sleep disorder	睡眠障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Suicidal ideation	自殺念慮	1 (0.8)	7 (3.6)	1 (0.5)	8 (2.1)	9 (1.7)
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)	2 (1.0)	3 (0.8)	3 (0.6)

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 (%)	合計-to-FLEX DOSE N = 521 n (%)
Psychiatric symptom	精神症状	2 (1.5)	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)	6 (1.2)
Psychotic disorder	精神病性障害	7 (5.3)	11 (5.6)	5 (2.6)	16 (4.1)	23 (4.4)
Sexually inappropriate behaviour	不適切な性的行動	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Psychogenic respiratory distress	心因性呼吸窮迫	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (1.5)	5 (2.6)	4 (2.1)	9 (2.3)	11 (2.1)
Dysuria	排尿困難	0	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)	4 (0.8)
Glycosuria	糖尿	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Haematuria	血尿	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Incontinence	失禁	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Pollakiuria	頻尿	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Proteinuria	蛋白尿	1 (0.8)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
Stress urinary incontinence	腹圧性尿失禁	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	3 (0.6)
Dysmenorrhoea	月経困難症	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Menstruation irregular	不規則月経	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Pruritus genital	陰部そう痒症	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	5 (3.8)	10 (5.1)	16 (8.2)	26 (6.7)	31 (6.0)
Asthma	喘息	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
Bronchospasm	気管支痙攣	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)
Cough	咳嗽	3 (2.3)	3 (1.5)	6 (3.1)	9 (2.3)	12 (2.3)
Epistaxis	鼻出血	0	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	3 (0.6)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Respiratory disorder	呼吸障害	1 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.8)	2 (1.0)	0	2 (0.5)	3 (0.6)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	3 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (6.1)	28 (14.3)	27 (13.9)	55 (14.1)	63 (12.1)
Acne	ざ瘡	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Dermatitis	皮膚炎	1 (0.8)	4 (2.0)	2 (1.0)	6 (1.5)	7 (1.3)

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 (%)	合計-to-FLEX DOSE N = 521 n (%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.8)	1 (0.5)	5 (2.6)	6 (1.5)	7 (1.3)
Eczema	湿疹	1 (0.8)	6 (3.1)	2 (1.0)	8 (2.1)	9 (1.7)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Hyperkeratosis	過角化	0	0	3 (1.5)	3 (0.8)	3 (0.6)
Ingrowing nail	嵌入爪	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Intertrigo	間擦疹	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Miliaria	汗疹	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Nail hypertrophy	爪肥厚	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Pruritus	そう痒症	0	3 (1.5)	6 (3.1)	9 (2.3)	9 (1.7)
Psoriasis	乾癬	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Rash	発疹	0	4 (2.0)	2 (1.0)	6 (1.5)	6 (1.2)
Rash generalised	全身性皮疹	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Skin fissures	皮膚亀裂	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Skin irritation	皮膚刺激	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
Swelling face	顔面腫脹	1 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	0	1 (0.5)	0	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	7 (5.3)	8 (4.1)	7 (3.6)	15 (3.8)	22 (4.2)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Essential hypertension	本態性高血圧症	1 (0.8)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
Haematoma	血腫	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
Hypertension	高血圧	5 (3.8)	3 (1.5)	5 (2.6)	8 (2.1)	13 (2.5)
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	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 (%)	合計-to-FLEX DOSE N = 521 n (%)
Hypotension	低血圧	1 (0.8)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	4 (0.8)

N = 20 試験の DSP-5423P Dosed Population の被験者数
n (%) = 発現被験者数（発現割合）
MedDRA/J V19.1
同一被験者で器官別大分類の同じ有害事象が複数回発現した場合は、その器官別大分類で 1 名と集計した。
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。
The data cut-off at Open-Week 24 was used.

表 2.7.6.9-4　非盲検治療期 52 週時までの有害事象の発現割合（DSP-5423P 貼付期間）

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)
血液およびリンパ系障害	0	4 (2.0)	1 (0.5)	5 (1.3)	5 (1.0)
貧血	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
欠乏性貧血	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
好酸球増加症	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
白血球増加症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
白血球減少症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
心臓障害	4 (3.1)	6 (3.1)	5 (2.6)	11 (2.8)	15 (2.9)
徐脈	2 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.8)
洞性徐脈	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	3 (0.6)
動悸	1 (0.8)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
頻脈	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
第二度房室ブロック	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
右脚ブロック	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
心室内伝導障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
心筋虚血	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
耳垢栓塞	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
乗物酔い	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
内分泌障害	3 (2.3)	6 (3.1)	4 (2.1)	10 (2.6)	13 (2.5)
高プロラクチン血症	3 (2.3)	6 (3.1)	4 (2.1)	10 (2.6)	13 (2.5)
眼障害	4 (3.1)	8 (4.1)	8 (4.1)	16 (4.1)	20 (3.8)
眼乾燥	0	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.0)	4 (0.8)
白内障	1 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.6)

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 (%)
眼球回転発作	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
眼瞼炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
結膜出血	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
結膜充血	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
複視	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
眼脂	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
眼部腫脹	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
眼瞼浮腫	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
遠視	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
涙液分泌低下	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
流涙増加	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
近視	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
眼充血	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
霧視	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
胃腸障害	20 (15.3)	39 (19.9)	54 (27.8)	93 (23.8)	113 (21.7)
便秘	6 (4.6)	8 (4.1)	13 (6.7)	21 (5.4)	27 (5.2)
流涎過多	3 (2.3)	5 (2.6)	10 (5.2)	15 (3.8)	18 (3.5)
歯痛	3 (2.3)	6 (3.1)	5 (2.6)	11 (2.8)	14 (2.7)
下痢	2 (1.5)	2 (1.0)	9 (4.6)	11 (2.8)	13 (2.5)
嘔吐	0	6 (3.1)	6 (3.1)	12 (3.1)	12 (2.3)
齲歯	4 (3.1)	3 (1.5)	3 (1.5)	6 (1.5)	10 (1.9)
悪心	1 (0.8)	5 (2.6)	4 (2.1)	9 (2.3)	10 (1.9)
胃炎	3 (2.3)	1 (0.5)	4 (2.1)	5 (1.3)	8 (1.5)
腹痛	1 (0.8)	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.0)	5 (1.0)
上腹部痛	2 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	5 (1.0)
腹部不快感	1 (0.8)	2 (1.0)	0	2 (0.5)	3 (0.6)
消化不良	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
腹部膨満	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
裂肛	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
慢性胃炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
大腸炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
口内乾燥	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
嚥下障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
胃潰瘍	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
血便排泄	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
痔核	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
口唇出血	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
非感染性歯肉炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
口腔内不快感	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
舌突出	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
口内炎	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 (%)
舌障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
上部消化管出血	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (17.6)	46 (23.5)	66 (34.0)	112 (28.7)	135 (25.9)
適用部位紅斑	8 (6.1)	12 (6.1)	23 (11.9)	35 (9.0)	43 (8.3)
適用部位そう痒感	4 (3.1)	14 (7.1)	19 (9.8)	33 (8.5)	37 (7.1)
適用部位皮膚炎	2 (1.5)	4 (2.0)	6 (3.1)	10 (2.6)	12 (2.3)
発熱	3 (2.3)	3 (1.5)	4 (2.1)	7 (1.8)	10 (1.9)
無力症	0	6 (3.1)	3 (1.5)	9 (2.3)	9 (1.7)
歩行障害	1 (0.8)	2 (1.0)	6 (3.1)	8 (2.1)	9 (1.7)
適用部位刺激感	1 (0.8)	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)	5 (1.0)
倦怠感	0	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (1.3)	5 (1.0)
適用部位湿疹	1 (0.8)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	4 (0.8)
胸部不快感	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	3 (0.6)
適用部位びらん	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
適用部位発疹	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
適用部位小水疱	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
疲労	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
非心臓性胸痛	1 (0.8)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
末梢性浮腫	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
末梢腫脹	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
適用部位ざ瘡	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
適用部位変色	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
適用部位乾燥	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
適用部位丘疹	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
適用部位反応	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
胸痛	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
死亡	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
熱感	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
高熱	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
浮腫	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
疼痛	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
突然死	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	5 (3.8)	5 (2.6)	2 (1.0)	7 (1.8)	12 (2.3)
肝機能異常	2 (1.5)	2 (1.0)	0	2 (0.5)	4 (0.8)
慢性胆嚢炎	1 (0.8)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
肝障害	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
胆管結石	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
胆嚢ポリープ	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
肝硬変	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
肝嚢胞	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
脂肪肝	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
免疫系障害	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)

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 (%)
食物アレルギー	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
季節性アレルギー	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	33 (25.2)	51 (26.0)	51 (26.3)	102 (26.2)	135 (25.9)
鼻咽頭炎	11 (8.4)	14 (7.1)	25 (12.9)	39 (10.0)	50 (9.6)
上気道感染	7 (5.3)	11 (5.6)	5 (2.6)	16 (4.1)	23 (4.4)
インフルエンザ	0	4 (2.0)	3 (1.5)	7 (1.8)	7 (1.3)
結膜炎	1 (0.8)	3 (1.5)	2 (1.0)	5 (1.3)	6 (1.2)
咽頭炎	1 (0.8)	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)	5 (1.0)
肺炎	2 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	5 (1.0)
胃腸炎	1 (0.8)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	4 (0.8)
ウイルス性気道感染	2 (1.5)	2 (1.0)	0	2 (0.5)	4 (0.8)
白癬感染	1 (0.8)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	4 (0.8)
蜂巣炎	2 (1.5)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.6)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.8)	2 (1.0)	0	2 (0.5)	3 (0.6)
皮膚真菌感染	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	3 (0.6)
鼻炎	2 (1.5)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.6)
体部白癬	1 (0.8)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
感染性湿疹	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
せつ	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
感染性皮膚潰瘍	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
外耳炎	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
爪囲炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
尿路感染	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
四肢膿瘍	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
口腔膿瘍	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
適用部位膿瘍	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
適用部位感染	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
細菌感染	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
バルトリン腺膿瘍	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
真菌感染	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
歯肉炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
B型肝炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
ヘルペス性皮膚炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
椎間板炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
シラミ寄生	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
口唇感染	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
中耳炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
耳下腺炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
歯周炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
咽頭扁桃炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
肺結核	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
膿疱性皮疹	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
卵管卵巣炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
副鼻腔炎	1 (0.8)	0	0	0	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 (%)
全身性ウイルス感染	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
足部白癬	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
癜風	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
気管炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
膣感染	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
水痘	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
外陰部膣カンジダ症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
ブドウ球菌性創感染	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	13 (9.9)	20 (10.2)	19 (9.8)	39 (10.0)	52 (10.0)
皮膚擦過傷	3 (2.3)	4 (2.0)	4 (2.1)	8 (2.1)	11 (2.1)
裂傷	3 (2.3)	5 (2.6)	2 (1.0)	7 (1.8)	10 (1.9)
挫傷	2 (1.5)	1 (0.5)	4 (2.1)	5 (1.3)	7 (1.3)
擦過傷	2 (1.5)	0	3 (1.5)	3 (0.8)	5 (1.0)
転倒	2 (1.5)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.6)
軟部組織損傷	2 (1.5)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	3 (0.6)
各種物質毒性	1 (0.8)	0	2 (1.0)	2 (0.5)	3 (0.6)
外傷性血腫	0	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	3 (0.6)
節足動物咬傷	1 (0.8)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
靱帯捻挫	1 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
熱傷	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
術後貧血	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
足関節部骨折	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
節足動物刺傷	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
鎖骨骨折	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
粉砕骨折	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
耳擦過傷	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
経口曝露	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
眼挫傷	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
顔面骨骨折	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
大腿骨頚部骨折	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
手骨折	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
頭部損傷	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
上腕骨骨折	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
四肢損傷	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
口唇損傷	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
外傷後頚部症候群	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
肺挫傷	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
創傷	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
臨床検査	26 (19.8)	35 (17.9)	40 (20.6)	75 (19.2)	101 (19.4)
体重増加	16 (12.2)	13 (6.6)	13 (6.7)	26 (6.7)	42 (8.1)
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)
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)

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 (%)
体重減少	2 (1.5)	8 (4.1)	2 (1.0)	10 (2.6)	12 (2.3)
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)
血中ブドウ糖増加	2 (1.5)	2 (1.0)	6 (3.1)	8 (2.1)	10 (1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.5)	4 (2.0)	2 (1.0)	6 (1.5)	8 (1.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	3 (1.5)	3 (1.5)	6 (1.5)	7 (1.3)
血中コレステロール増加	1 (0.8)	3 (1.5)	0	3 (0.8)	4 (0.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.6)
血圧上昇	1 (0.8)	0	2 (1.0)	2 (0.5)	3 (0.6)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	3 (0.6)
肝酵素上昇	1 (0.8)	0	2 (1.0)	2 (0.5)	3 (0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
血小板数減少	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
尿中蛋白陽性	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
白血球数増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
血中ブドウ糖異常	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
血中カリウム増加	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
拡張期血圧上昇	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
体温上昇	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
心電図ＳＴ部分下降	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
心電図Ｔ波振幅減少	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
心電図Ｔ波増高	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
好酸球数増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
グリコヘモグロビン増加	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
心拍数減少	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
リンパ球数増加	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
好中球数減少	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
好中球数増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
尿中ウロビリノーゲン増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
白血球数減少	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	7 (5.3)	14 (7.1)	14 (7.2)	28 (7.2)	35 (6.7)
食欲減退	2 (1.5)	5 (2.6)	2 (1.0)	7 (1.8)	9 (1.7)
低カリウム血症	0	1 (0.5)	4 (2.1)	5 (1.3)	5 (1.0)
低ナトリウム血症	1 (0.8)	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (1.0)	5 (1.0)
高脂血症	0	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.0)	4 (0.8)

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 (%)
脱水	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
糖尿病	1 (0.8)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
高コレステロール血症	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
食欲亢進	1 (0.8)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
拒食	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
脂質異常症	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
高血糖	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
高トリグリセリド血症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
低血糖	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
空腹時血中ブドウ糖不良	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
過体重	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
多飲症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
２型糖尿病	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	10 (7.6)	18 (9.2)	23 (11.9)	41 (10.5)	51 (9.8)
筋固縮	4 (3.1)	5 (2.6)	11 (5.7)	16 (4.1)	20 (3.8)
背部痛	2 (1.5)	2 (1.0)	4 (2.1)	6 (1.5)	8 (1.5)
筋肉痛	2 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	5 (1.0)
四肢痛	1 (0.8)	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (1.0)	5 (1.0)
関節痛	0	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	3 (0.6)
筋力低下	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
筋骨格系胸痛	1 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
筋骨格硬直	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
椎間板突出	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
関節腫脹	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
四肢不快感	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
筋痙縮	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
筋骨格痛	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
頚部痛	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
骨減少症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
骨膜炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
滑液嚢腫	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	3 (0.6)
脂肪腫	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
乳房脂肪腫	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
子宮平滑筋腫	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
神経系障害	31 (23.7)	51 (26.0)	71 (36.6)	122 (31.3)	153 (29.4)
アカシジア	11 (8.4)	22 (11.2)	27 (13.9)	49 (12.6)	60 (11.5)
振戦	9 (6.9)	14 (7.1)	27 (13.9)	41 (10.5)	50 (9.6)
頭痛	6 (4.6)	13 (6.6)	17 (8.8)	30 (7.7)	36 (6.9)

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 (%)
運動緩慢	1 (0.8)	6 (3.1)	11 (5.7)	17 (4.4)	18 (3.5)
ジスキネジア	3 (2.3)	5 (2.6)	8 (4.1)	13 (3.3)	16 (3.1)
浮動性めまい	2 (1.5)	6 (3.1)	4 (2.1)	10 (2.6)	12 (2.3)
傾眠	3 (2.3)	5 (2.6)	4 (2.1)	9 (2.3)	12 (2.3)
ジストニア	2 (1.5)	2 (1.0)	4 (2.1)	6 (1.5)	8 (1.5)
睡眠の質低下	1 (0.8)	0	2 (1.0)	2 (0.5)	3 (0.6)
全身性強直性間代性発作	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
パーキンソン歩行	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
無動	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
体位性めまい	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
よだれ	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
構語障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
顔面不全麻痺	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
ギラン・バレー症候群	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
過眠症	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
筋緊張亢進	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
感覚鈍麻	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
運動障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
精神運動亢進	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
表情減少	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
安静時振戦	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
鎮静	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
失神	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
精神障害	28 (21.4)	73 (37.2)	59 (30.4)	132 (33.8)	160 (30.7)
統合失調症	12 (9.2)	22 (11.2)	14 (7.2)	36 (9.2)	48 (9.2)
不眠症	5 (3.8)	22 (11.2)	20 (10.3)	42 (10.8)	47 (9.0)
精神病性障害	7 (5.3)	11 (5.6)	5 (2.6)	16 (4.1)	23 (4.4)
激越	2 (1.5)	9 (4.6)	8 (4.1)	17 (4.4)	19 (3.6)
不安	0	7 (3.6)	6 (3.1)	13 (3.3)	13 (2.5)
易刺激性	3 (2.3)	2 (1.0)	5 (2.6)	7 (1.8)	10 (1.9)
攻撃性	1 (0.8)	4 (2.0)	4 (2.1)	8 (2.1)	9 (1.7)
自殺念慮	1 (0.8)	7 (3.6)	1 (0.5)	8 (2.1)	9 (1.7)
落ち着きのなさ	3 (2.3)	4 (2.0)	1 (0.5)	5 (1.3)	8 (1.5)
精神症状	2 (1.5)	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (1.3)	7 (1.3)
衝動行為	1 (0.8)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	4 (0.8)
異常行動	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	3 (0.6)
睡眠障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
自殺企図	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
異常な夢	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
不安障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
カタトニー	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
自殺既遂	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
妄想	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
抑うつ気分	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 (%)
幻覚	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
幻視	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
敵意	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
初期不眠症	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
悪夢	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
心因性呼吸窮迫	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
精神病的行動	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
不適切な性的行動	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
腎および尿路障害	2 (1.5)	5 (2.6)	5 (2.6)	10 (2.6)	12 (2.3)
排尿困難	0	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)	4 (0.8)
頻尿	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
蛋白尿	1 (0.8)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
糖尿	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
血尿	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
失禁	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
腎嚢胞	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
腹圧性尿失禁	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	3 (0.6)
月経困難症	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
不規則月経	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
陰部そう痒症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (6.1)	11 (5.6)	17 (8.8)	28 (7.2)	36 (6.9)
咳嗽	3 (2.3)	3 (1.5)	6 (3.1)	9 (2.3)	12 (2.3)
口腔咽頭痛	1 (0.8)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	4 (0.8)
鼻出血	0	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	3 (0.6)
アレルギー性鼻炎	1 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.6)
鼻漏	1 (0.8)	2 (1.0)	0	2 (0.5)	3 (0.6)
慢性気管支炎	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
呼吸障害	1 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
喘息	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
気管支痙攣	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
息詰まり	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
鼻閉	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
誤嚥性肺炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
湿性咳嗽	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
肺塞栓症	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
上気道の炎症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	9 (6.9)	31 (15.8)	29 (14.9)	60 (15.4)	69 (13.2)
湿疹	1 (0.8)	8 (4.1)	2 (1.0)	10 (2.6)	11 (2.1)
そう痒症	0	4 (2.0)	6 (3.1)	10 (2.6)	10 (1.9)
皮膚炎	1 (0.8)	4 (2.0)	2 (1.0)	6 (1.5)	7 (1.3)

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 (%)
皮膚乾燥	1 (0.8)	1 (0.5)	5 (2.6)	6 (1.5)	7 (1.3)
発疹	1 (0.8)	4 (2.0)	2 (1.0)	6 (1.5)	7 (1.3)
過角化	0	0	3 (1.5)	3 (0.8)	3 (0.6)
顔面腫脹	1 (0.8)	0	2 (1.0)	2 (0.5)	3 (0.6)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
汗疹	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
皮膚潰瘍	1 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
蕁麻疹	1 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
ざ瘡	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
接触皮膚炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
薬疹	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
皮下出血	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
多汗症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
嵌入爪	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
間擦疹	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
爪肥厚	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
光線過敏性反応	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
全身性そう痒症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
乾癬	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
全身性皮疹	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
そう痒性皮疹	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
皮膚亀裂	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
皮膚刺激	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)
社会環境	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
社会的入院	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
血管障害	8 (6.1)	9 (4.6)	7 (3.6)	16 (4.1)	24 (4.6)
高血圧	6 (4.6)	3 (1.5)	5 (2.6)	8 (2.1)	14 (2.7)
低血圧	1 (0.8)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	4 (0.8)
本態性高血圧症	1 (0.8)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
血腫	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.4)
動脈硬化症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
出血	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
高血圧クリーゼ	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. 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.

Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events
Double-blind treatment phase

40 mg 群

Subject ID : 1[redacted]01　全身性強直性間代性発作（Generalised tonic-clonic seizure）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	1[redacted]01
Age/Sex/Country	5[redacted]/F/JPN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Abdominal distension (Feeling of gastrointestinal fullness), Constipation (Constipation)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	20
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(20)
End date (Day)	(21)
Duration of event (days)	2
MedDRA Preferred Term	Generalised tonic-clonic seizure
Reported Term for the Adverse Event	Tonic-clonic convulsions
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	40 mg/day
Serious	Y (Other medically important event)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	POSSIBLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Brotizolam, Lorazepam, Gentamicin, Heparinoid, Povidone-iodine

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. Duration of adverse event is end date - start date + 1. Concomitant medications used between the initial day of study treatment and a day before the onset of serious adverse event are displayed by preferred name of WHO Drug Dictionary version March 1, 2014 ordered by the start date of medication.

*, in the case that the dose at onset date is zero or missing, the most recent non-zero dose is displayed.
（脚注は以降の表も同様）

Study Day	経過
Day 1	二重盲検治療期開始。
Day 15	Week 2 評価を実施したが、著変なく経過した。
Day 20	19:43 ホールの自席の床で仰臥位にて意識消失、眼球上転、間代性と強直性けいれんの発作が起こり、舌根沈下しているところを看護師が発見。呼名するも反応なし。 直ちに気道確保し、当直医と管理当直看護師をコールした。BP:144/78

Study Day	経過
	P:115 SPO_2:97%。 19:46 けいれん発作消失。 19:48 当直医の指示でフェノバール注射液 100 mg を左臀部に筋注した。 19:55 呼名返答あり。レスポンスは不良であった。 20:15 BP:120/72 P:82 SPO_2:95% 瞳孔 R=L2.5 mm 対光反射有。呼名に反応し、会話成立。打撲痕、擦過傷なし。 21:00 治験責任医師より治験中止の指示あり。治験薬を除去した。
Day 21	14:00 治験責任医師の診察実施。けいれん発作はその後認められず、有害事象は回復とした。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID：1[redacted]01　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	1[redacted]01
Age/Sex/Country	4[redacted]/M/JPN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Constipation (Constipation), Insomnia (Insomnia)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	13
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(14)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Aggravation of schizophrenia
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	40 mg/day *
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Causality	POSSIBLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Brotizolam, Sennoside a+b

Study Day	経過
Day –10	前治療薬の漸減開始。
Day –8	スクリーニング検査実施。PANSS:99 CGI-S:4
Day –3	治験薬（観察期）投与開始。
Day 1	PANSS の値は減少しているものの症状は悪く観察期を続けることは困難と判断し治験薬（二重盲検期）投与開始。PANSS:93 CGI-S:4
Day 7	Week 1 実施。PANSS:90 CGI-S:4
Day 13	幻聴が活発化している可能性が見られたが経過観察とした。
Day 14	Week 2 を実施予定であったが、幻覚被害妄想状態が認められ AE「原疾患の悪化」が発現しこれ以上の治験継続は困難と判断した。中止時検査を実施。PANSS:107 CGI-S:5。 中止時検査後、ロナセンの処方を行ったが拒薬された。
Day 15	ゼプリオンによる治療の説明を行い、同意を得た。
Day 18	ゼプリオン 150 mg を開始（左三角筋に筋注）。
Day 20	早朝、「2 階の女性が犯された」と警察に電話した。「聞こえてきた」との発言があった。 幻覚妄想状態のため、一般病室では対応は困難であると当直医が判断し

Study Day	経過
	たため、午前 9 時 35 分、隔離開始となった。 事後観察を行い AE「原疾患の悪化」以外は問題ないことを確認した。 原疾患に対する評価を行った。PANSS:114 CGI-S:6。AE に対し追跡調査開始。
Day 24	未明に不穏が発生し著しいため両上肢、両下肢、胴拘束を開始。
Day 25	ゼプリオン 100 mg を投与（右三角筋に筋注）。
Day 27	クエチアピン 200 mg、エバミール 1 mg 開始。
Day 28	追跡調査実施。PANSS:110 CGI-S:6。著変無く追跡調査継続。
Day 29	妄想に基づく不穏興奮は改善したため 9:30 身体拘束解除とした。
Day 30	エバミールを中止し、アキネトン 1 mg を追加。
Day 35	クエチアピン、アキネトン中止。ジプレキサザイディス 10 mg を開始。1 日 2 時間（14-16 時）の開放観察を開始。
Day 40	日中 4 時間の開放観察開始。
Day 42	追跡調査実施。PANSS:93 CGI-S:4。回復傾向であるが隔離解除まではいかず追跡調査継続。
Day 43	ジプレキサザイディス投与中止。
Day 48	日中 11 時間（7 時半-18 時半）に開放時間を延長し観察。
Day 53	ゼプリオン 100 mg を投与（左三角筋に筋注）。
Day 56	追跡調査実施。PANSS:90 CGI-S:4。隔離解除はまだ出来ず追跡調査継続。
Day 61	隔離解除。
Day 70	追跡調査実施。PANSS:84 CGI-S:3。回復と判断し、追跡終了。

担当医師の意見

治験薬の貼付終了日が Day 14 である事と、被験者の顕著な精神症状の悪化及び隔離開始が Day 20 であった事から、隔離時期と治験薬貼付時期とは時間的相関はないと考える。しかし、Day 14 発現の AE「原疾患の悪化」は治験薬貼付後に発現しており、時間的相関があると思われるため、治験薬との因果関係は「否定できない」とした。

一方で、Day 18 にゼプリオン水懸筋注 150 mg を投与開始したが、抗幻覚妄想効果が十分に発揮されておらず、ゼプリオンの副作用として精神症状の悪化が見られた可能性も否定できないと考える。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID：1[redacted]07　上腕骨骨折（Humerus fracture）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	1[redacted]07
Age/Sex/Country	6[redacted]/F/JPN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Anxiety disorder (anxiety disorder), Insomnia (insomnia), Neurogenic bladder (neurogenic bladder), Osteoporosis (osteoporosis), Spinal column stenosis (lumber spiral canal stenosis)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	28
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(16)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Humerus fracture
Reported Term for the Adverse Event	fracture of humerus
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	40 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Ketoprofen, Paracetamol, Risedronic acid, Rilmazafone, Oxybutynin, Clobetasone, Lorazepam, Gentamicin, Duyungson

Study Day	経過
Day 1	Visit 2 検査を実施。二重盲検治療期用治験薬の貼付を開始。
Day 15	Visit 4 検査を実施。統合失調症の症状軽減し、退院となる。
Day 16	被験者家族より、外出中に誤って転倒し「A 整形外科クリニック」受診。上腕骨骨折と診断。ギプス固定による保存的療法にて経過観察となった旨を架電連絡にて確認。
Day 29	上腕骨骨折による疼痛が強く、自宅が遠方のため長時間の移動による身体的苦痛が大きく治験継続困難であると判断し治験中止。中止時検査を実施。被験者の強い希望により、B 病院へ情報提供書を発行。
Day 33	Day 32 に B 病院にて入院となった旨、電話連絡にて確認。
Day 101	これまでに保存的治療法にて経過観察、その後リハビリを開始したことを確認。Day 101　B 病院退院となった旨本人より確認。

担当医師の意見

被験者が入院となったことにより重篤と判断した。事象は被験者家族からのヒアリングにて確認した情報である。

治験薬との因果関係については、歩行中誤って転倒したために発生した事象であり関連はないと判断する。

【治験依頼者の見解】
治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID：2[redacted]07　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	2[redacted]07
Age/Sex/Country	3[redacted]/M/KOR
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Insomnia (insomnia), Irritability (irritability)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	26
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(26)
End date (Day)	(32)
Duration of event (days)	7
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Worsening of Schizophrenia
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	40 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	POSSIBLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Lorazepam, Fusidic acid, Magnesium oxide, Paracetamol

40 mg 群の韓国の 3[redacted] 歳男性は Day 26 に統合失調症を発現した。治験薬貼付を中止し、Day 32 に消失又は回復した。因果関係は Possible（関連あるかもしれない）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID：2[redacted]02　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	2[redacted]02
Age/Sex/Country	2[redacted]/F/KOR
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Anxiety (Anxiety), Insomnia (Insomnia), Psychomotor hyperactivity (Psychomotor agitation)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	24
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(24)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Worsening of schizophrenia
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	40 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Bisacodyl, Hyaluronic Acid, Magnesium hydroxide, Lorazepam

40 mg 群の韓国の 2[redacted]歳女性は Day 24 に統合失調症を発現した。治験薬貼付を貼付量の変更なく継続し、未回復と判断された。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID：4[redacted]24　精神病性障害（Psychotic disorder）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	4[redacted]24
Age/Sex/Country	3[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	31
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(31)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Psychotic disorder
Reported Term for the Adverse Event	Exacerbation of psychosis
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	40 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	RECOVERING/RESOLVING
Causality	PROBABLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	-

40 mg 群のマレーシアの 3[redacted]歳男性は Day 31 に精神病性障害を発現した。治験薬貼付を中止し、軽快した。因果関係は Probable（多分関連あり）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID：4[redacted]20　精神症状（Psychiatric symptom）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	4[redacted]20
Age/Sex/Country	2[redacted]/F/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	40
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(15)
End date (Day)	(20)
Duration of event (days)	6
MedDRA Preferred Term	Psychiatric symptom
Reported Term for the Adverse Event	Exacerbation of Psychiatric Symptom.
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	40 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MILD
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	POSSIBLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	-

40 mg 群のマレーシアの 2[redacted]歳女性は Day 15 に精神症状を発現した。治験薬貼付を貼付量の変更なく継続し、Day 20 に消失又は回復した。因果関係は Possible（関連あるかもしれない）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID：4[redacted]01　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	4[redacted]01
Age/Sex/Country	2[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Gastroenteritis (Mild Acute Gastroenteritis), Inguinal hernia (Right Reducible Inguinal Hernia), Myopia (Bilateral Myopia)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	30
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(30)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Worsening of Schizophrenia
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	40 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERING/RESOLVING
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	-

40 mg 群のマレーシアの 2[redacted]歳男性は Day 30 に統合失調症を発現した。治験薬貼付を貼付量の変更なく継続し、軽快した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

80 mg 群

Subject ID：1[redacted]02　息詰まり（Choking）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	1[redacted]02
Age/Sex/Country	5[redacted]/F/JPN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Atrophy of globe (Left phthisis bulbi), Chorioretinal atrophy (Right myopic chorioretinal atrophy), Constipation (Constipation), Hepatic function abnormal (Hepatic dysfunction), Hypothyroidism (Latent Hypothyroidism), Type 1 diabetes mellitus (Type 1 diabetes mellitus)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(9)
End date (Day)	(9)
Duration of event (days)	1
MedDRA Preferred Term	Choking
Reported Term for the Adverse Event	Choked on food
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Life threatening)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Brotizolam, Hyaluronic Acid, Insulin Lispro, Insulin glargine, Magnesium oxide, Ursodeoxycholic acid

Study Day	経過
Day 1	二重盲検治療期用治験薬 DSP-5423P 貼付開始。
Day 7	Week 1 評価を実施したが、著変なく経過。
Day 9	昼食摂取時に誤嚥があり窒息状態となり意識レベルの低下を確認。残留物を吸引除去したところ回復し呼吸も意識レベルも安定。
Day 15	咽頭痛の訴えはあるが咀嚼、嚥下ともに良好。Day 9 の回復確認以来再発なく重篤な有害事象としての処理は終了とする。

担当医師の意見

Day 15 本事象発現後に実施した各嚥下テストは問題なく、治験薬投与期間中の事象ではあるが今回の誤嚥が治験薬に起因する嚥下障害等とは判断できず偶発的な事象と考えられることから治験薬との因果関係は否定できる。今後も予定通り治験薬投与を継続する。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID：2[redacted]01　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	2[redacted]01
Age/Sex/Country	3[redacted]/M/KOR
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Sleep disorder (Sleep disturbance)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	7
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(7)
End date (Day)	(40)
Duration of event (days)	34
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Worsening of schizophrenia
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	DEFINITE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Lorazepam, Zolpidem, Propranolol

80 mg 群の韓国の 3[redacted] 歳男性は Day 7 に統合失調症を発現した。治験薬貼付を中止し、Day 40 に消失又は回復した。因果関係は Definite（明らかに関連あり）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID：4[redacted]08　自殺企図（Suicide attempt）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	4[redacted]08
Age/Sex/Country	2[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	21
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(22)
End date (Day)	(31)
Duration of event (days)	10
MedDRA Preferred Term	Suicide attempt
Reported Term for the Adverse Event	Suicidal attempt
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day *
Serious	Y (Life threatening, Requires or prolongs hospitalization)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
Causality	PROBABLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Celecoxib

80 mg 群のマレーシアの 2[redacted]歳男性は Day 22 に自殺企図を発現した。治験薬貼付を中止し、Day 31 に回復したが後遺症ありと判断された。因果関係は Probable（多分関連あり）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID：4[redacted]12　肺炎（Pneumonia）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	4[redacted]12
Age/Sex/Country	6[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Insomnia (Insomnia)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	5
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(5)
End date (Day)	(12)
Duration of event (days)	8
MedDRA Preferred Term	Pneumonia
Reported Term for the Adverse Event	Pneumonia
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Other medically important event)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	-

80 mg 群のマレーシアの 6[redacted] 歳男性は Day 5 に肺炎を発現した。治験薬貼付を中止し、Day 12 に消失又は回復した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID：4[redacted]18　急性心筋梗塞（Acute myocardial infarction）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	4[redacted]18
Age/Sex/Country	4[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	35
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(35)
End date (Day)	(36)
Duration of event (days)	2
MedDRA Preferred Term	Acute myocardial infarction
Reported Term for the Adverse Event	Cardiogenic shock secondary to NSTEMI
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Results in death, Requires or prolongs hospitalization)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	FATAL
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Lorazepam

80 mg 群のマレーシアの 4[redacted]歳男性は Day 35 に急性心筋梗塞を発現した。治験薬貼付を中止し、Day 36 に死亡した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID：4[redacted]08　ギラン・バレー症候群（Guillain-Barre syndrome）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	4[redacted]08
Age/Sex/Country	3[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Gait disturbance (DIFFICULTY TO WALK (WALK WITH ABNORMAL GAIT)), Hyperlipidaemia (HYPERLIPIDEMIA), Hypertension (HYPERTENSION), Hypoaesthesia (BOTH LOWER LIMBS NUMBNESS)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	3
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(3)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Guillain-Barre syndrome
Reported Term for the Adverse Event	GUILLAIN BARRE SYNDROME
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization, Results in persistent or significant disability/incapacity)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Perindopril, Simvastatin

80 mg 群のマレーシアの 3[redacted]歳男性は Day 3 にギラン・バレー症候群を発現した。治験薬貼付を中止し、未回復と判断された。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID：4[redacted]04　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	4[redacted]04
Age/Sex/Country	2[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(39)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Worsening of schizophrenia
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization, Other medically important event)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERING/RESOLVING
Causality	POSSIBLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Aqueous

80 mg 群のマレーシアの 2[redacted]歳男性は Day 39 に統合失調症を発現した。貼付量の変更なく治験薬貼付を継続し、軽快した。因果関係は Possible（関連あるかもしれない）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID：4[redacted]08　精神病性障害（Psychotic disorder）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	4[redacted]08
Age/Sex/Country	6[redacted]M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	39
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(23)
End date (Day)	(40)
Duration of event (days)	18
MedDRA Preferred Term	Psychotic disorder
Reported Term for the Adverse Event	Exacerbation of psychotic symptoms with aggression
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MILD
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	-

80 mg 群のマレーシアの 6[redacted]歳男性は Day 23 に精神病性障害を発現した。貼付量の変更なく治験薬貼付を継続し、Day 40 に消失又は回復した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID：5[redacted]10　外傷性血腫（Traumatic haematoma）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	5[redacted]10
Age/Sex/Country	3[redacted]/M/PHL
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(19)
End date (Day)	(26)
Duration of event (days)	8
MedDRA Preferred Term	Traumatic haematoma
Reported Term for the Adverse Event	Contusion Hematomas, left zygoma and left supraorbital area
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MILD
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Amoxicillin

80 mg 群のフィリピンの 3[redacted]歳男性は Day 19 に外傷性血腫を発現した。貼付量の変更なく治験薬貼付を継続し、Day 26 に消失又は回復した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID：5[redacted]11　肺結核（Pulmonary tuberculosis）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	5[redacted]11
Age/Sex/Country	3[redacted]/M/PHL
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	41
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(41)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Pulmonary tuberculosis
Reported Term for the Adverse Event	Pulmonary Tuberculosis
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization, Other medically important event)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Augmentin, Acetylcysteine

80 mg 群のフィリピンの 3[redacted]歳男性は Day 41 に肺結核を発現した。治験薬貼付を中止し、未回復と判断された。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

プラセボ群

Subject ID：1[redacted]02　カタトニー（Catatonia）

ARM	Placebo
Subject ID	1[redacted]02
Age/Sex/Country	4[redacted]/M/JPN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Constipation (Constipation), Insomnia (Insomnia), Malocclusion (Malocclusion), Myopia (Myopia), Sinus tachycardia (Sinus tachycardia), Spinal deformity (Coccyx deformity)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	19
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(19)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Catatonia
Reported Term for the Adverse Event	Catatonia
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	0 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Causality	POSSIBLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Brotizolam, Lorazepam, Magnesium oxide, Sennoside a+b

Study Day	経過
Day –23	体感幻覚と心気妄想による不安が強く、観念連合弛緩を伴う病状で医療保護入院となった。
Day –22	本治験参加に同意された。
Day –21	前治療薬(リボトリール錠 0.5 mg 1 錠/必要時)が中止され、頓用指示薬(グッドミン錠 0.25 mg 1 錠/不眠時、ロラゼパム錠 0.5 mg 1 錠/不安時)が開始された。
Day –7	スクリーニング時検査が実施され、PANSS 124 点であった。
Day –5	前治療薬(ジプレキサ錠 5 mg 3 錠/眠前)の漸減が開始され、ジプレキサ錠 5 mg 2 錠へ減量された。
Day –4	ジプレキサ錠 5 mg 1 錠へ減量された。
Day –3	ジプレキサ錠 5 mg が中止され、観察期用治験薬の貼付が開始された。
Day 1	不安が強く、不眠及び一過性の希死念慮が生じたため、治験責任医師の判断で観察期間が前倒しされ、Day 1 検査が実施された。PANSS 121 点であった。二重盲検期用治験薬の貼付が開始された。
Day 9	WEEK 1 検査が実施され、PANSS 115 点であった。

Study Day	経過
Day 16	WEEK 2 検査が実施され、PANSS 114 点であった。
Day 17	午前中に個室から大部屋へ転室された。夕方から臥床したまま過ごし、夜中に尿失禁が多量にあった。
Day 18	朝食配膳時、病室前の廊下に横たわり、自力で立ち上がろうとしないため、病棟スタッフ介助で自室のベッドに臥床。朝食は手につかず摂取しなかった。
Day 19	夕方より全裸になりホールに出てくるなどの不穏症状が出現した。拒絶が強く、疎通不良で興奮状態であったため、病棟医の判断で隔離、身体的拘束(胴、上肢)が開始された。その後病棟スタッフへの暴力行為が見られたため、病棟医の判断で身体的拘束(下肢)が追加され、胴・上下肢拘束となった。治験責任医師は AE「原疾患の悪化」が発現したと判断した。
Day 20	朝方まで不穏状態が続き、不眠であった。治験責任医師は、これ以上の治験継続は困難であると判断し治験中止を決定した。体温 37.5℃。二重盲検期用治験薬が除去された。治験担当医師は、拒絶、興奮等の症状により、AE「原疾患の悪化」を「緊張病」に再考の上変更した。治験中止時検査が実施され、PANSS 134 点であった。緊張病症状が持続した。日中尿失禁があり、その後夕方まで排尿がなかったため導尿し、450 mL 排尿した。
Day 21	未明に病棟スタッフの白衣をつかみ離さない等の不穏症状あり、当直医の判断で(レボトミン筋注 25 mg/1mL 1 管)が筋肉注射された。7 時:体温 36.3℃。(アリピプラゾール錠 6 mg 1 錠)が朝食後から開始された。日中に排尿がなく、導尿が実施された。
Day 22	10 時:体温 38.2℃。治験担当医の判断で血液、尿検査が実施された。【血液検査:白血球数 8600/μL、CRP 0.57 mg/dL、CPK 5878U/L。尿検査(沈査):赤血球 1-4/HF、白血球 1-4/HF、細菌(+/-)】事後観察を実施した。発熱、高 CK 血症を認め治験担当医師の判断により、静脈注射点滴(補液 1000 mL/日)が開始された。日中に排尿がなく、導尿が実施された。混濁した濃縮尿が採取された。
Day 23	発熱は持続していた。(10 時:38.1℃、17 時:38.1℃) 介入時に一時的な混乱はあるが長くは続かない様子であった。20 時:体温 39.1℃、筋強剛はなし。医師の判断で頓用指示薬(カロナール 200 mg 1 錠/発熱時)が与薬された。血液検査、各種培養検査が実施され、静脈注射点滴(補液 1000 mL/日)に補液 500 mL/日が追加された。【血液検査:白血球数 7600/μL、CRP 2.31 mg/dL、CPK 3859U/L。尿検査(沈査):赤血球 5-9/HF、白血球 10-19/HF、細菌(2+)】夜に排尿がなく、導尿が実施され濃縮尿が採取された。
Day 24	発熱は持続していた。(10 時:38.8℃、17 時:38.6℃、20 時:38.7℃) 病棟医師の判断で血液、尿検査が実施された。【血液検査:白血球数 5100/μL、CRP 4.59 mg/dL、CPK 3903U/L。尿検査(沈査):赤血球 5-9/HF、白血球 50-99/HF、細菌(3+)】尿路感染症疑いとして、病棟医師の判断により静脈注射点滴(補液 1500 mL/日)が補液 2000 mL/日に増量され、クラフォラン注射用 1 g 2 回/日が開始された。400-500 mL/回の排尿があり、混濁尿であった。
Day 25	体温は 37.4℃-37.8℃で経過した。朝は排尿がなく導尿が実施された。静脈注射点滴(補液 2000 mL/日、クラフォラン注射用 1 g 2 回/日)が補液 2000 mL/日、クラフォラン注射用 1 g 4 回/日に増量された。混乱状態は続いているが、不穏行動なく過ごされた。

Study Day	経過
Day 26	深夜に中途覚醒があった。体温は 36.9℃-37.5℃で経過した。9 時に身体的拘束(下肢)が解除され、隔離、身体的拘束(胴、上肢)となった。血液、尿検査が実施された。【血液検査:白血球数 4900/μL、CRP 5.73 mg/dL、CPK 553U/L。尿検査(沈査):赤血球 1-4/HF、白血球 1-4/HF、細菌(+/-)】就寝時薬(センノシド錠 12 mg 1 錠)を拒薬、その後点滴チューブに噛みつこうとするなどの不穏症状があり、当直医師の判断で、21 時 30 分に身体的拘束(下肢)が開始され、再び隔離、身体的拘束(胴、上下肢)となった。体動著明であり当直医師の判断で(サイレース静注 2 mg/1mL)が静脈注射点滴された。
Day 27	声掛けに全く返答ない様子があり、頓用指示薬(リスペリドン内用液 1 mg/mL 1 パック/不穏時)を服用した。その後発語あり、スタッフの指示にも応じられた。食事は摂れてきており、静脈注射点滴(補液 2000 mL/日、クラフォラン注射用 1 g 4 回/日)が補液 1000 mL/日、クラフォラン注射用 1 g 4 回/日へ減量された。
Day 28	就寝時薬(センノシド錠 12 mg 1 錠)の拒薬があり、天井を一点凝視して無言で過ごす様子がみられた。
Day 29	深夜過ぎに大声をあげるなどの不穏症状があり、当直医師の判断でリントン 5 mg/1 mL 1 管が筋肉注射された。昼まで表情険しく、一点を凝視する様子みられたが、午後より疎通がとれるようになった。
Day 30	9 時 45 分に身体的拘束（下肢）が解除され、隔離、身体的拘束（胴、上肢）となった。血液、尿検査が実施された。【血液検査：白血球数 4200/μL、CRP 0.67 mg/dL、CPK 277 U/L。尿検査（沈査）：赤血球 1-4/HF、白血球 1-4/HF、細菌 (+/−)】 事後観察を実施した。 就寝時に不安感がみられたが、頓用指示薬（リスペリドン内用液 1 mg/mL 1 パック/不穏時、グッドミン錠 0.25 mg 1 錠/不穏時）を服用し入眠された。
Day 31	アリピプラゾール錠 6 mg 1 錠/朝食後がアリピプラゾール錠 6 mg 2 錠/朝食後に増量された。
Day 32	日中は疎通良好でスタッフの指示に抵抗なく従えたが、夜は声掛けに無反応で発語もない様子がみられた。
Day 33	表情硬く声掛けにも無言の様子あり、頓用指示薬（リスペリドン内用液 1 mg/mL 1 パック/不穏時）が与薬された。その後は興奮等なく過ごされた。
Day 34	朝ゴミ箱に排便多量。混乱している様子はあるが興奮する様子はなかった。定時薬（アリピプラゾール錠 6 mg 2 錠/朝食後）がアリピプラゾール錠 6 mg 3 錠/朝食後に増量された。 血液、尿検査が実施された。【血液検査：白血球数 4400/μL、CRP 0.17 mg/dL、CPK 71 U/L。尿検査（沈査）：赤血球 1-4/HF、白血球 1-4/HF、細菌 (+/−)】 食事はほぼ摂れるようになった。静脈注射点滴（補液 1000 mL/日、クラフォラン注射用 1 g 4 回/日）が本日で終了となった。
Day 35	不安感はあるが不穏はみられなかった。
Day 37	定時薬(アリピプラゾール錠 6 mg 3 錠/朝食後)がアリピプラゾール OD 錠 24 mg 1 錠/朝食後に変更された。穏やかに過ごされた。
Day 40	9 時 30 分に身体的拘束(胴、上肢)が解除された。混乱もなく穏やかに過

Study Day	経過
	ごされた。
Day 41	14 時 40 分隔離が解除された。混乱や不穏なく過ごされた。治験責任医師は、AE「緊張病」が回復したと判断した。

担当医師の意見

治験薬の投与(貼付)と有害事象の発現に時間的な関連があるため、治験薬との因果関係は否定できないが、併用薬(グッドミン、ロラゼパム)に関連する可能性も否定できない。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID：1[redacted]06　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	Placebo
Subject ID	1[redacted]06
Age/Sex/Country	6[redacted]F/JPN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Rheumatoid arthritis (Rheumatoid arthritis)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	39
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(17)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	schizophrenia aggravated
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	0 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERING/RESOLVING
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	-

Study Day	経過
Day –10	同意取得。スクリーニング検査実施。PANSS 83 点・CGI-S 4 点。適格性が確認された。
Day 1	ランダム可実施。PANSS 86 点・CGI-S 4 点。適格性が確認され、午後より DSP-5423P、二重盲検期用を貼付開始した。貼付後特に異常なし。貼付部位に発赤等も認められない。規定入院中は穏やかに過ごされていた。
Day 12	Visit 4 実施。PANSS 66 点・CGI-S 2 点。スムーズに退院され、外来へ移行した。
Day 17	家族とともに来院。[redacted]より、「睡眠が全く取れていない。怒りっぽくて退院時と比べ様子がおかしい。晩酌をビールで 500 mLx3 本飲んでしまった。以前、自殺企図があった時のような感じがして一人にできない。」と訴えがあった。本人は「少し飲みすぎただけだから、これからは注意すれば大丈夫」と言っているが、[redacted]と実娘に奨められて、入院となった。規定外評価実施。PANSS 108 点・CGI-S 5 点。ロラゼパムとルネスタを開始した。
Day 18	昨夜はよく眠れたと機嫌よくされていた。
Day 24	食事もきちんと取れており、規則正しく生活をされている。退院しても、アルコールは控えるように指導している。本人もアルコールは怖いと話されている。

Study Day	経過
Day 40	VISIT 6 評価。PANSS 62 点・CGI-S 2 点。表情明るく、落ち着いておられた。本日より、非盲検試験開始。
Day 42 ～ Day 44	試験外泊実施。良く眠れたこと、治験薬の貼り方も順守出来たこと、食事の支度も出来たと報告があった。
Day 51 ～ Day 53	試験外泊実施。良く眠れたこと、治験薬の貼り方も順守出来たこと、掃除等家事全般も出来、気分も明るく楽しめたと報告があった。
Day 54	VISIT 102 評価。PANSS 60 点・CGI-S 2 点。非盲検下ブロナンセリン 40 mg/日開始後、2 週目。症状の安定を確認できたので退院の判断をした。
Day 55	家族の迎えでスムーズに退院された。

担当医師の意見

スクリーニングから 3 週間の入院中は、病院内の図書を読んだりして、穏やかに過ごされていた。他患や看護師に対しても、笑顔で接していて優良な被験者と言われていた。

規定入院が終了して、■と二人だけの生活に戻って、入院中にはしないでよかった食事の世話や洗濯・掃除等、急に日常生活に戻ったためにストレスが溜まっていき、元々好きだったアルコールに頼ってしまう生活が、2～3 日続いた。そのような状態の中で、言動も乱雑になり、最後は何もしないで日中寝てばかりになっていき、注意するとすぐに怒り出すというようになったため、家族が以前の症状に戻ってしまったと心配して、来院、入院となった。

現在は二重盲検期であるために、治験薬の内容はわからないが、症状を押さえるまでの薬効はなかったと思われるため、因果関係は否定される。

SAE 入院中に非盲検期間となり、ブロナンセリン 40 mg/日で、症状が安定したため、試験外泊の様子を見て Day 55 に回復と判断して退院とした。退院後も家庭内の仕事は出来ており、ブロナンセリンを増量することなく継続中である。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID：1[redacted]01　意識消失（Loss of consciousness）

ARM	Placebo
Subject ID	1[redacted]01
Age/Sex/Country	6[redacted]/F/JPN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Hyperammonaemia (Hyperammonaemia), Hypertension (Hypertension)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	22
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(24)
End date (Day)	(27)
Duration of event (days)	4
MedDRA Preferred Term	Loss of consciousness
Reported Term for the Adverse Event	Transient loss of consciousness
Epoch of Onset	Follow-up phase
Dose at onset date	0 mg/day *
Serious	Y (Other medically important event)
Severity	MILD
Action taken with study treatment	NOT APPLICABLE
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	POSSIBLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Levocarnitine, Lubiprostone, Candesartan, Eszopiclone, Lorazepam

Study Day	経過
Day –7	観察期用治験薬貼付開始。
Day 1	二重盲検治療期用治験薬 DSP-5423P 貼付開始。
Day 15	Week 2 評価を実施したが、著変なく経過した。
Day 23	被験者同意撤回により治験中止。11:30 に治験薬を除去した。
Day 24	原疾患に対し治験薬導入前に使用していたクエチアピン 200 mg1 日 2 回(朝・昼)を再開。7:30 クエチアピン 200 mg 服用。12 時頃クエチアピン 200 mg 服用。昼食後の薬剤を服用した 12 時頃、看護師との会話中に徐々に下肢に力が入らない様子で看護師が支えたまま眼球上転し床に座り込まれる。10 秒弱呼名に反応なく意識消失。その後意識回復した。バイタル等変動なく経過観察していたが、再度同日の 15 時過ぎにスタッフの目の前で急に後方へ倒れ 20 秒程で意識回復。投与再開していたクエチアピンは中止し経過観察。本事象について責任医師は重篤な有害事象(SAE)と判断。
Day 25	本事象精査として MRI 検査と脳波検査を実施し、特に問題となる所見なし。
Day 26	中止していたクエチアピンを不眠時の頓用として再開。クエチアピン 1 回 100 mg を頓服した後の特変はなく経過。
Day 27	新たな意識消失はなく、積極的な原因精査を進めるまでもない状況で

Study Day	経過
	あり、有害事象は回復と判断。
Day 35	不眠時の頓用としてクエチアピン 1 回 100 mg を継続中であるが特変はなく経過している。

担当医師の意見

治験薬最終投与 Day 22 から翌々日の事象であり治験薬との因果関係は「否定できない」と判断した。

本事象の因果関係については事象発現前に投与されたクエチアピンとの関連性が示唆されるが、治験薬との因果関係も完全には否定できない。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID：2[redacted]03　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	Placebo
Subject ID	2[redacted]03
Age/Sex/Country	4[redacted]/F/KOR
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Agitation (Agitation), Anxiety (Anxiety)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	7
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(8)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Worsening of schizophrenia
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	0 mg/day *
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Lorazepam, Zolpidem, Triazolam

プラセボ群の韓国の 4[redacted]歳女性は Day 8 に統合失調症を発現した。治験薬貼付を中止し、未回復と判断された。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID：4[redacted]11　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	Placebo
Subject ID	4[redacted]11
Age/Sex/Country	3[redacted]/F/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	39
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(24)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Worsening of Schizophrenia
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	0 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERING/RESOLVING
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Neomycin, Lorazepam

プラセボ群のマレーシアの 3[redacted]歳女性は Day 24 に統合失調症を発現した。貼付量の変更なく治験薬貼付を継続し、軽快した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID：4[redacted]01　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	Placebo
Subject ID	4[redacted]01
Age/Sex/Country	5[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(17)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Worsening of Schizophrenia
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	0 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	-

プラセボ群のマレーシアの 5[redacted]歳男性は Day 17 に統合失調症を発現した。貼付量の変更なく治験薬貼付を継続し、未回復と判断された。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID : 4[redacted]03　社会的入院（Social stay hospitalisation）

ARM	Placebo
Subject ID	4[redacted]03
Age/Sex/Country	3[redacted]/F/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	40
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(25)
End date (Day)	(41)
Duration of event (days)	17
MedDRA Preferred Term	Social stay hospitalisation
Reported Term for the Adverse Event	Hospitalization due to parents request.
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	0 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MILD
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	-

プラセボ群のマレーシアの 3[redacted]歳女性は Day 25 に社会的入院を発現した。貼付量の変更なく治験薬貼付を継続し、Day 41 に消失又は回復した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID：4[redacted]05　精神病性障害（Psychotic disorder）

ARM	Placebo
Subject ID	4[redacted]05
Age/Sex/Country	3[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	40
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(24)
End date (Day)	(30)
Duration of event (days)	7
MedDRA Preferred Term	Psychotic disorder
Reported Term for the Adverse Event	Exacerbation of psychotic symptoms and aggression
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	0 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Zolpidem, Chlorphenamine, Paracetamol, Erythromycin, Simvastatin, Cetirizine, Clotrimazole, Fucicort, Potassium permanganate, Acetylsalicylic acid

プラセボ群のマレーシアの 3[redacted]歳男性は Day 24 に精神病性障害を発現した。貼付量の変更なく治験薬貼付を継続し、Day 30 に消失又は回復した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID：5[redacted]04　精神病性障害（Psychotic disorder）

ARM	Placebo
Subject ID	5[redacted]04
Age/Sex/Country	3[redacted]/M/PHL
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Atrioventricular block first degree (first degree AV block), Body tinea (tinea corporis, anterior abdominal area), Dyslipidaemia (Dyslipidemia)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	25
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(18)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Psychotic disorder
Reported Term for the Adverse Event	Worsening of psychotic symptoms related to Schizophrenia
Epoch of Onset	Double-blind treatment phase
Dose at onset date	0 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	RECOVERING/RESOLVING
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Rosuvastatin

プラセボ群のフィリピンの 3[redacted]歳男性は Day 18 に精神病性障害を発現した。治験薬貼付を中止し、軽快した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Washout phase

Subject ID：3[redacted]04　てんかん（Epilepsy）

ARM	Untreated
Subject ID	3[redacted]04
Age/Sex/Country	3[redacted]/M/TWN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	-
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(-)
End date (Day)	(-)
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Epilepsy
Reported Term for the Adverse Event	Epilepsy unspecified without mentioned of intractable epilepsy
Epoch of Onset	Washout phase
Dose at onset date	-
Serious	Y (Other medically important event)
Severity	MILD
Action taken with study treatment	NOT APPLICABLE
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	-

【治験依頼者の見解】

被験薬が投与されておらず、因果関係は否定できると判断する。

Subject ID：2[redacted]01　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	2[redacted]01
Age/Sex/Country	3[redacted]/F/KOR
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Agitation (Agitation), Anxiety (Anxiey)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	1
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	-
Serious adverse event	
Start date (Day)	(-2)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Worsening of schizophrenia
Epoch of Onset	Washout phase
Dose at onset date	0 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	-

40 mg 群の韓国の 3[redacted]歳女性は Day –2（観察期）に統合失調症を発現した。二重盲検治療期の貼付開始後治験薬貼付を中止し、未回復と判断された。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

被験薬が投与されておらず、因果関係は否定できると判断する。

Open-label treatment period

Subject ID: 1[redacted]10　アカシジア（Akathisia）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	1[redacted]10
Age/Sex/Country	4[redacted]/M/JPN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	84
Serious adverse event	
Start date (Day)	(81)
End date (Day)	(93)
Duration of event (days)	13
MedDRA Preferred Term	Akathisia
Reported Term for the Adverse Event	akathisia
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	DEFINITE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Biperiden, Rilmazafone, Ibuprofen, Nutrients nos

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 recieve an active treatment, study day (Day) is relative to the initial application in the double-blind treatment phase, but if subjects recieved an active treatment, study day (Day) is relative to the first day of receiving an active treatment regardless of treatment phase. Duration of adverse event is end date - start date + 1. Concomitant medications used between the initial day of study treatment and a day before the onset of serious adverse event are displayed by preferred name of WHO Drug Dictionary version March 1, 2014 ordered by the start date of medication.
*, 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.
（脚注は以降の表も同様）

Study Day	経過
Day 1	二重盲検治療期開始。
Day 15	AE「アカシジア」発現。アキネトン 3 mg/日開始。
Day 29	AE「アカシジア」回復。アキネトン 3 mg/日は再発防止目的にて投与を継続とした。
Day 37	退院。

Study Day	経過
Day 43	Visit 6 終了　非盲検治療期開始　治験薬 40 mg/日投与開始。
Day 50	Visit 101　治験薬 60 mg/日へ増量。
Day 57	Visit 102　治験薬 80 mg/日へ増量。
Day 81	AE「アカシジア」が新たに発現。アカシジア症状でじっとして居られずうろうろし始める。
Day 84	被験者・家族よりアカシジアの症状悪化の旨、病院へ電話連絡あり。母親と共に外来受診。AE「アカシジア」に対してアキネトン注 2.5 mg 投与。被験者及び家族より治験への同意撤回の要望があり治験中止とした。治験薬剥離。効果不十分の為アキネトン注 5 mg 投与。その後、AE「アカシジア」の治療のため閉鎖病棟へ医療保護入院（アカシジアの影響により不穏等が見られ、任意入院の同意が得られなかった）。アカシジア症状が強いため、隔離拘束となった。
Day 85	中止時検査実施。対症療法によりアカシジア症状は軽快し、精神症状も落ち着きが見られたため、隔離拘束解除。
Day 93	事後観察実施。Day 86 以降アカシジア症状消失。症状発現前と相違ない状態と判断し、AE「アカシジア」が回復と判断。

担当医師の意見

【治験薬との因果関係】

症状は抗精神病薬の投与による薬原性錐体外路症状と相違なく、治験薬の最高用量投与中に発現した事象であることから、治験薬との因果関係は否定できない。

【その他】

Day 15 発現の AE「アカシジア」はアキネトン投与により症状がマスキングされている可能性もあるが、症状が消失したため回復と判断した。今回新たに発現したアカシジアは、消失した症状の再発と考えられるため、別事象とする。

Day 84 の医療保護入院について、アカシジアの影響により不穏等が見られ、被験者より任意入院の同意が得られなかったため、家族の同意のもと医療保護入院とした。この不穏等は、被験者の原疾患の症状の範囲内と考えられ、別途 AE には該当しない。なお、中止時検査時の PANSS および CGI-S のスコアは、ベースラインと比較し、顕著な悪化は認められていない。

Day 93 追記

当該 SAE 対象となった AE「アカシジア」症状は発現前と相違ない状態まで回復したため、AE「アカシジア」は回復と判断した。なお、再発防止のため、アキネトン錠 1 mg は投与を継続とした。

当該 SAE 対象となった AE「アカシジア」症状は回復したが、今後の抗精神病薬による治療を検討するため入院自体は継続とした。なお、本日時点でも原疾患の症状はベースラインと比較し、悪化等は認められていない。

Day 155 追記

書式 12-1 の「治験薬に関する情報」の事象発現後の措置について、「中止」から「変更せず」に変更した。

当該 SAE 発現により被験者から同意撤回の申し出があったため、治験中止及び治験薬の投与を中止したが、当該 SAE の症状を鑑みての治験薬の投与中止は意図していなかった。当該 SAE に対する措置としての治験薬中止には該当しないことから、再考の結果、事象発現後の措置は「中止」では無く「変更せず」が妥当であると判断した。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID: 1[redacted]03　自殺念慮（Suicidal ideation）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	1[redacted]03
Age/Sex/Country	2[redacted]/F/JPN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Hyperlipidaemia (hyperlipemia)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	40
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	179
Serious adverse event	
Start date (Day)	(179)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Suicidal ideation
Reported Term for the Adverse Event	suicidal idea
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Causality	POSSIBLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Lorazepam, Loxoprofen, Zolpidem, Biperiden, Promethazine, Trihexyphenidyl, Cabergoline, Carbocisteine, Clarithromycin, Dimemorfan, Pa, Rebamipide, Bromazepam

Study Day	経過
Day 1	二重盲検治療期(DSP-5423P/プラセボ)[～Day 40]。
Day 41	非盲検治療期移行(DSP-5423P40 mg/日開始)。
Day 49	増量規定により DSP-5423P60 mg/日へ増量。
Day 57	増量規定により DSP-5423P80 mg/日へ増量。
Day 179	夕より自殺念慮発現。「睡眠薬を購入して大量に飲んで死ぬ」と訴え家を飛び出そうとしたが、母親に諭され落ちついた。
Day 180	母親より電話にて、被験者が「死にたい」と訴えていると病院へ連絡が入る。診察：自殺念慮が確認されたため治験実施計画書の規定に伴い治験中止。入院治療が必要と判断したため SAE 報告となる。(第 1 報)　診察後、治験薬除去し帰宅。処方：エビリファイ錠 6 mg/日、レキソタン錠 15 mg/日、ベルソムラ錠 20 mg/日、ゾルピデム酒石酸塩錠 10 mg/日。
Day 181	入院　アーテン錠 10 mg/日中止、カバサール錠 0.75 mg/日中止。
Day 182	幻聴なし。希死念慮様の話をするが、切迫感は乏しい。処方：エビリファイ錠 7.5 mg/日へ増量。
Day 184	ゆううつ、不安感の訴えなし。足のソワソワ感の訴えあり、アカシジアと判断。

Study Day	経過
Day 185	処方：エビリファイ錠 9 mg/日へ増量、眠気にてレキソタン錠 4 mg/日へ減量。
Day 189	不安感から、自傷行為(リストカット)あり。自殺企図では無い事を確認。処方：エビリファイ錠 6 mg/日へ減量、ベルソムラ錠 15 mg/日へ減量、レキソタン錠中止、リボトリール錠 1 mg/日開始、ゾルピデム酒石酸塩錠 5 mg/日へ減量、ジプレキサザイディス錠 2.5 mg(不穏時／頓用)開始。
Day 190	アカシジアに対し、レグナイト錠 600 mg/日開始。
Day 191	一時的な不安感に対し、レキソタン錠 5 mg/回　(不安時／頓用)開始。
Day 194	母親と日中外出。精神状態落ち着いている。
Day 201	自殺念慮回復と判断されるため、外来診療移行にて経過観察とする。

担当医師の意見

当事象の発現要因は、障害者を抱える被験者の家庭環境および、家族や自身の将来への不安による心理的要因が大きく関連していたと考えられる。治験薬との因果関係に関しては、治験薬投与期間中の事象であるため否定できないと判断（第 1 報）。入院後、薬剤治療にて自殺念慮消失、転帰回復と判断（第 2 報）。併用薬剤に誤記があったため修正（第 3 報）

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID: 3[redacted]01　アカシジア（Akathisia）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	3[redacted]01
Age/Sex/Country	3[redacted]M/TWN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Hypertension (HYPERTENSION)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	210
Serious adverse event	
Start date (Day)	(75)
End date (Day)	(89)
Duration of event (days)	15
MedDRA Preferred Term	Akathisia
Reported Term for the Adverse Event	Akathisia
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	PROBABLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Amlodipine w/valsartan, Zopiclone

先行期 40 mg 群の台湾の 3[redacted]歳男性は Day 75 にアカシジアを発現した。治験薬貼付を貼付量の変更なく継続し、Day 89 に消失又は回復した。因果関係は Probable（多分関連あり）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID: 3[redacted]11　自殺企図（Suicide attempt）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	3[redacted]11
Age/Sex/Country	3[redacted]/M/TWN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Epilepsy (epilepsy seizure), Gout (gout), Insomnia (insomnia), Urge incontinence (urge incontinence)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	145
Serious adverse event	
Start date (Day)	(146)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Suicide attempt
Reported Term for the Adverse Event	Sucide attempt
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day *
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization, Other medically important event)
Severity	MILD
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Biperiden, Lorazepam, Mycomb, Zopiclone, Tetracycline, Magnesium oxide, Triazolam, Famotidine, Paracetamol, Acetylcysteine, Ambroxol, Amoxicillin w/clavulanate potassium, Comewell, Dextromethorphan, Diclofenac, Betnovate-N, Trihexyphenidyl

先行期 40 mg 群の台湾の 3[redacted]歳男性は Day 146 に自殺企図を発現した。治験薬貼付を中止し、未回復と判断された。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 3[redacted]16　粉砕骨折（Comminuted fracture）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	3[redacted]16
Age/Sex/Country	4[redacted]/M/TWN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	210
Serious adverse event	
Start date (Day)	(78)
End date (Day)	(82)
Duration of event (days)	5
MedDRA Preferred Term	Comminuted fracture
Reported Term for the Adverse Event	LEFT CLAVICULAR COMMINUTED FRACTURE
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	40 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Lorazepam, Zopiclone

先行期 40 mg 群の台湾の 4[redacted]歳男性は Day 78 に粉砕骨折を発現した。治験薬貼付を貼付量の変更なく継続し、Day 82 に消失又は回復した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 3[redacted]01　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	3[redacted]01
Age/Sex/Country	3[redacted]/M/TWN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Blood creatine phosphokinase increased (CPK increased), Insomnia (insomnia)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	39
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	50
Serious adverse event	
Start date (Day)	(51)
End date (Day)	(83)
Duration of event (days)	33
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Schizophrenic disorder
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	60 mg/day *
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	NOT APPLICABLE
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	PROBABLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Lorazepam, Brotizolam

先行期 40 mg 群の台湾の 3[redacted]歳男性は DSP-5423P を 50 日間貼付した。Day 51 に統合失調症を発現し、Day 83 に消失又は回復した。因果関係は Probable（多分関連あり）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID: 4[redacted]19　自殺念慮（Suicidal ideation）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	4[redacted]19
Age/Sex/Country	2[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	133
Serious adverse event	
Start date (Day)	(146)
End date (Day)	(148)
Duration of event (days)	3
MedDRA Preferred Term	Suicidal ideation
Reported Term for the Adverse Event	Suicidal Ideations
Epoch of Onset	Follow-up phase
Dose at onset date	60 mg/day *
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MILD
Action taken with study treatment	NOT APPLICABLE
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	PROBABLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Paracetamol, Amoxicillin, Ibuprofen, Lorazepam, Zolpidem

先行期 40 mg 群のマレーシアの 2[redacted]歳男性は DSP-5423P を 133 日間貼付した。Day 146 に自殺念慮を発現し、Day 148 に消失又は回復した。因果関係は Probable（多分関連あり）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID: 4[redacted]02　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	4[redacted]02
Age/Sex/Country	4[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	39
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	211
Serious adverse event	
Start date (Day)	(135)
End date (Day)	(157)
Duration of event (days)	23
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Relapse of Schizophrenia
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	40 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization, Other medically important event)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DOSE INCREASED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	-

先行期 40 mg 群のマレーシアの 4[redacted]歳男性は Day 135 に統合失調症を発現した。治験薬を増量して継続し、Day 157 に消失又は回復した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 4[redacted]13　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	4[redacted]13
Age/Sex/Country	2[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	41
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	179
Serious adverse event	
Start date (Day)	(49)
End date (Day)	(85)
Duration of event (days)	37
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Schizophrenia (Worsening of symptoms)
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	60 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization, Other medically important event)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Lorazepam, Aqueous

先行期 40 mg 群のマレーシアの 2[redacted]歳男性は Day 49 に統合失調症を発現した。治験薬貼付を貼付量の変更なく継続し、Day 85 に消失又は回復した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	4[redacted]13
Age/Sex/Country	2[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	41
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	179
Serious adverse event	

Start date (Day)	(167)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Worsening of Schizophrenia
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization, Other medically important event)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERING/RESOLVING
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Lorazepam, Aqueous

先行期 40 mg 群のマレーシアの 2[redacted]歳男性は Day 167 に統合失調症を発現した。治験薬貼付を貼付量の変更なく継続し、軽快した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 4[redacted]28　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	4[redacted]28
Age/Sex/Country	3[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Pain in extremity (Pain over right and left feet sole)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	203
Serious adverse event	
Start date (Day)	(165)
End date (Day)	(205)
Duration of event (days)	41
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Relapse Schizophrenia
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization, Results in persistent or significant disability/incapacity)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	POSSIBLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Salicylic Acid, Paracetamol, Mefenamic acid, Lorazepam, Thymol

先行期 40 mg 群のマレーシアの 3[redacted]歳男性は Day 165 に統合失調症を発現した。治験薬貼付を貼付量の変更なく継続し、Day 205 に消失又は回復した。因果関係は Possible（関連あるかもしれない）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID: 4[redacted]02　精神病性障害（Psychotic disorder）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	4[redacted]02
Age/Sex/Country	2[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	39
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	210
Serious adverse event	
Start date (Day)	(46)
End date (Day)	(64)
Duration of event (days)	19
MedDRA Preferred Term	Psychotic disorder
Reported Term for the Adverse Event	Exacerbation of the psychotic symptoms
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	40 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DOSE INCREASED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	POSSIBLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Zolpidem

先行期 40 mg 群のマレーシアの 2[redacted]歳男性は Day 46 に精神病性障害を発現した。治験薬を増量して継続し、Day 64 に消失又は回復した。因果関係は Possible（関連あるかもしれない）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID: 5[redacted]06　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	5[redacted]06
Age/Sex/Country	4[redacted]/M/PHL
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	39
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	185
Serious adverse event	
Start date (Day)	(185)
End date (Day)	(198)
Duration of event (days)	14
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Schizophrenia, in relapse
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	40 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Decold, Phosphatidyl choline, Paracetamol, Alprazolam, Zolpidem

先行期 40 mg 群のフィリピンの 4[redacted]歳男性は Day 185 に統合失調症を発現した。治験薬の対処は貼付量の変更なしであった。Day 198 に回復したが後遺症ありと判断された。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 7[redacted]06　精神症状（Psychiatric symptom）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	7[redacted]06
Age/Sex/Country	3[redacted]/M/RUS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Cholecystitis chronic (Chronic cholecystitis), Cholelithiasis (cholelithiasis)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	43
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	179
Serious adverse event	
Start date (Day)	(48)
End date (Day)	(73)
Duration of event (days)	26
MedDRA Preferred Term	Psychiatric symptom
Reported Term for the Adverse Event	Worsening of psychic state
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	40 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DOSE INCREASED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	PROBABLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Zopiclone

先行期 40 mg 群のロシアの 3[redacted]歳男性は Day 48 に精神症状を発現した。治験薬を増量して継続し、Day 73 に消失又は回復した。因果関係は Probable（多分関連あり）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	7[redacted]06
Age/Sex/Country	3[redacted]/M/RUS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Cholecystitis chronic (Chronic cholecystitis), Cholelithiasis (cholelithiasis)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	43
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	179
Serious adverse event	
Start date (Day)	(175)

End date (Day)	(215)
Duration of event (days)	41
MedDRA Preferred Term	Psychiatric symptom
Reported Term for the Adverse Event	Worsening of psychic state
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	POSSIBLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Zopiclone, Nikethamide, Phenazepam

先行期 40 mg 群のロシアの 3[redacted]歳男性は Day 175 に精神症状を発現した。治験薬貼付を中止し、Day 215 に消失又は回復した。因果関係は Possible（関連あるかもしれない）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID: 1[redacted]03　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	1[redacted]03
Age/Sex/Country	3[redacted]/M/JPN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Constipation (Constipation)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	157
Serious adverse event	
Start date (Day)	(156)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Schizophrenia aggravated
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Crotamiton, Eszopiclone, Lorazepam, Magnesium oxide, Sennoside a+b, Glycerol, Sodium picosulfate, Biperiden, Promethazine, Bifidobacterium nos, Pantethine, Metoclopramide

Study Day	経過
Day 1	DSP-5423P 二重盲検期開始～Day 42 投与終了。
Day 43	非盲検治療期開始、DSP-5423P　40 mg 投与開始。
Day 50	非盲検治療期投与 1 週後、DSP-5423P　60 mg 投与開始。
Day 57	有害事象「手の振戦」発現、タスモリン 3 mg/日の投与を開始する。
Day 64	退院。 有害事象「ジスキネジア様症状」発現する、タスモリン 6 mg/日へ増量となる。
Day 71	非盲検治療期投与 4 週後来院、DSP-5423P　80 mg 投与開始。
Day 85	有害事象「嘔吐」が発現する。ヒベルナ 45 mg/日投与開始。
Day 127	非盲検治療期投与 12 週後来院、ビオフェルミン投与開始。
Day 148	酸化マグネシウムを中止、パントシン 600 mg/日を投与開始。
Day 155	非盲検治療期投与 16 週後来院、嘔吐に対してプリンペラン 30 mg/日開始となる。食欲が減り、不眠も悪化する。PANSS 合計スコア　79、CGI-S　4。
Day 156	バファリンを 30 錠服用する。母に報告し、当院受診する。外来にて「統合失調症の悪化」と判断。医療保護入院となる。

Study Day	経過
Day 158	治験中止と判断した。PANSS 合計スコア　82、CGI-S　4。
Day 169	事後観察実施。下痢が 70 回出ている等、突拍子のない発言あり。
Day 172	情動安定し退院可能と判断する。「統合失調症の悪化」の転帰は回復と判断した。
Day 174	退院。

担当医師の意見

Day 155

非盲検治療期投与 16 週後来院、原因はわからないが家庭内の事情から「家にいたくない、入院したい」と訴えがあったが、入院が必要なほどの悪化はなく、外来にて経過観察することとした。帰宅後、食欲がなくなり、不眠も発現し、統合失調症が悪化した。

Day 156

バファリンを 30 錠飲めば、入院させてもらえると思い、市販のバファリンを 30 錠服用した。母に報告し、当院を受診し、医療保護入院となった。今回の事象は統合失調症の悪化であり、治験薬との因果関係はないと判断した。バファリン 30 錠を服用しているが、本人は死ねるとは思っていなかったとのことで、自殺念慮、自殺企図はなかったと判断する。

Day 172

「統合失調症の悪化」の転帰は回復と判断した。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 1[redacted]04　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	1[redacted]04
Age/Sex/Country	2[redacted]F/JPN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	75
Serious adverse event	
Start date (Day)	(74)
End date (Day)	(92)
Duration of event (days)	19
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Worsening of Schizophrenia
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	60 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Lorazepam, Zolpidem, Gentamicin, Urea

Study Day	経過
Day 1	二重盲検治療期治験薬貼付開始。
Day 43	非盲検治療期治験薬貼付開始。
Day 64	退院。
Day 70	Visit 103 実施。
Day 74	原疾患の症状が落ち着かず、包丁を持ち出し、器物破損、屋外で大声を出す等の精神運動興奮状態となる。
Day 75	精神運動興奮状態により、当院へ緊急入院。診察時点で興奮は落ち着いている。
Day 76	主治医である治験分担医師が入院を察知。入院以降、症状は落ち着いているが今後の治療方針の再検討が必要と判断し、本日、治験中止とする。
Day 78	16 時頃より、幻聴活発、精神運動興奮が著しく行動予測困難となり、身体拘束開始となる。リスペリドン液 2 ml(3P x 朝、夕、寝る前）を開始。
Day 79	精神運動興奮軽快し、身体拘束一時解除開始となる。
Day 86	本人、両親を含め、今後の治療方針を検討。新たな抗精神病薬を使用し治療を開始する方向で決定する。

Study Day	経過
Day 87	症状改善傾向の為及び副作用（眼球上転）の可能性を考慮し、リスペリドン液 1 ml (3P x 朝、昼、夕）に減薬。
Day 92	幻聴等は継続しているが、症状が有害事象発現前と同程度まで改善していることから、当該事象の転帰は「回復」と判断する。

担当医師の意見

効果不十分により発現した事象と判断し、治験薬の作用機序から、本治験薬との因果関係はないと判断する。

症状は軽快しているが、当該事象に対して治験薬以外の処置の検討が必要と判断した為、治験薬 80 mg への増量は行わず、治験中止とした。

Day 92 時点では当該被験者は入院中であるが、精神症状が有害事象発現前と同程度まで改善していることから、当該事象の転帰は「回復」と判断した。

有害事象は回復しているものの、新たな抗精神病薬による治療など入院管理下におけるフォローが必要と判断した為、入院は継続とした。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 1[redacted]04　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	1[redacted]04
Age/Sex/Country	2[redacted]F/JPN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Constipation (Constipation), Dermatitis atopic (Dermatitis atopic)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	46
Serious adverse event	
Start date (Day)	(47)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Schizophrenia aggrevated
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	40 mg/day *
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	RECOVERING/RESOLVING
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Fexofenadine, Levocetirizine, Lorazepam, Zopiclone

Study Day	経過
Day 1	Visit 2 実施。二重盲検治療期用治験薬貼付開始。PANSS:118、CGI-S:6
Day 30	Visit 5 実施。当院を退院。PANSS:49、CGI-S:2
Day 43	Visit 6 実施。外来でのフォローとしたが、Day 33~36 まで治験薬の怠薬あり。治験継続についての意思確認を行い、継続の希望を確認した。PANSS:52、CGI-S:3　被験者の安全性に問題なく、非盲検治療期移行し、同日、非盲検治療期用治験薬の貼付を開始。
Day 47	自宅にて興奮状態、易怒的となり、家族への暴力行為も認めたため警察にて保護。23 条通報となり、某市より当院へ緊急措置入院を依頼された。診察時も脈絡のない訴えや被害妄想、幻聴あり。興奮が激しく行動抑制できず、再び暴力行為に至る可能性が強いと判断し、緊急措置入院、隔離開始となった。直近の治験薬貼付は Day 43、 Day 46 のみ。原疾患の悪化により、治験中止を判断。中止時検査は実施困難な状況であり、被験者の安全性を考慮して通常診療の開始を優先させることとした。インヴェガ錠 6 mg（1 日 1 回・1 回 6 mg）、及びアモバン錠 10 mg（頓用）投与開始。
Day 49	中止時検査を実施した。PANSS:114、CGI-S:7
Day 52	症状改善傾向にあり、インヴェガ錠 6 mg（1 日 1 回・1 回 6 mg）から、ブロナンセリン錠 8 mg（1 日 2 回・1 回 4 mg）へ変更した。

Study Day	経過
Day 56	ブロナンセリン錠 8 mg（1 日 2 回・1 回 4 mg）から、ブロナンセリン錠 16 mg（1 日 2 回・1 回 8 mg）へ変更した。
Day 58	事後観察 Visit を実施した。ブロナンセリン錠で症状改善。PANSS:70、CGI-S:4 ブロナンセリン錠の用法用量について、16 mg（1 日 2 回・1 回 8 mg）から、8 mg（1 日 2 回・1 回 4 mg）へ変更した。本日隔離を解除し、引き続き入院にて経過観察とする。本事象を軽快と判断した。
Day 72	隔離解除後、症状の悪化はなく、安定した状態が続いているため、本事象を回復と判断した。

担当医師の意見

退院後、治験薬怠薬傾向にあり、規定用量の治験薬の使用がされなかったことが、原疾患の悪化を招いたものと考えられる。従って本治験薬との因果関係は否定できる。

また、事象発現時に使用していた使用薬剤についても、それら薬剤の作用機序から、本事象発現との因果関係は否定できる。

入院時の暴力行為等は消失し、隔離解除後の症状の悪化はなく安定した状態が継続しているため、本事象を回復と判断し追跡調査を終了する。

しかし、被験者は治療薬の怠薬傾向にあり、措置解除後に退院となった場合、同事象を繰り返す可能性が高いとの懸念がある。従って、自傷・他害の恐れは消失したが、服薬管理の観点から措置入院下にて管理を継続する必要があると判断した。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 2[redacted]04　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	2[redacted]04
Age/Sex/Country	5[redacted]F/KOR
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Anxiety (anxiety), Hypertension (Hypertension), Toothache (Toothache)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	43
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	86
Serious adverse event	
Start date (Day)	(87)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Worsening of Schizoprenia
Epoch of Onset	Follow-up phase
Dose at onset date	80 mg/day *
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Benidipine, Cefaclor, Paracetamol, Zolpidem, Bisacodyl, Magnesium hydroxide, Fusidic acid, Aluminium magnesium silicate, Simeticone, Cliptol, Benzatropine, Olanzapine

先行期 80 mg 群の韓国の 5[redacted]歳女性は Day 87 に統合失調症を発現し、治験薬貼付を中止した。未回復と判断され、因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 4[redacted]12　低血圧（Hypotension）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	4[redacted]12
Age/Sex/Country	6[redacted]M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	39
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	206
Serious adverse event	
Start date (Day)	(67)
End date (Day)	(68)
Duration of event (days)	2
MedDRA Preferred Term	Hypotension
Reported Term for the Adverse Event	HYPOTENSION
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Other medically important event)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Lorazepam

先行期 80 mg 群のマレーシアの 6[redacted]歳男性は Day 67 に低血圧を発現した。治験薬貼付を貼付量の変更なく継続し、Day 68 に消失又は回復した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 4[redacted]25　大腸炎（Colitis）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	4[redacted]25
Age/Sex/Country	4[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Body tinea (tinea corporis), Constipation (worsening Constipation), Glaucoma (Glaucoma), Haemorrhoids (Hemorrhoid), Hypertension (High blood pressure)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	71
Serious adverse event	
Start date (Day)	(71)
End date (Day)	(71)
Duration of event (days)	1
MedDRA Preferred Term	Colitis
Reported Term for the Adverse Event	Colitis
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Results in death)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	FATAL
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Diosmin, Griseofulvin, Ketoconazole, Lactulose, Lorazepam, Nifedipine, Propranolol, Docusate

先行期 80 mg 群のマレーシアの 4[redacted]歳男性は Day 71 に大腸炎を発現し、Day 71 に死亡した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 4[redacted]01　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	4[redacted]01
Age/Sex/Country	3[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	39
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	206
Serious adverse event	
Start date (Day)	(70)
End date (Day)	(106)
Duration of event (days)	37
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Schizophrenia - Relapse
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	40 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Lorazepam, Zolpidem

先行期 80 mg 群のマレーシアの 3[redacted]歳男性は Day 70 に統合失調症を発現した。治験薬貼付を貼付量の変更なく継続し、Day 106 に消失又は回復した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 4[redacted]06　各種物質毒性（Toxicity to various agents）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	4[redacted]06
Age/Sex/Country	4[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	40
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	202
Serious adverse event	
Start date (Day)	(149)
End date (Day)	(168)
Duration of event (days)	20
MedDRA Preferred Term	Toxicity to various agents
Reported Term for the Adverse Event	Drug Intoxication
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization, Other medically important event)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	-

先行期 80 mg 群のマレーシアの 4[redacted]歳男性は Day 149 に各種物質毒性を発現した。治験薬貼付を貼付量の変更なく継続し、Day 168 に消失又は回復した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 4[redacted]13　異常行動（Abnormal behaviour）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	4[redacted]13
Age/Sex/Country	1[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Restlessness (Restlesness)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	41
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	205
Serious adverse event	
Start date (Day)	(107)
End date (Day)	(109)
Duration of event (days)	3
MedDRA Preferred Term	Abnormal behaviour
Reported Term for the Adverse Event	Worsening of behavioral problem.
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization, Other medically important event)
Severity	MILD
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	PROBABLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Cefuroxime, Miconazole, Lactulose, Potassium, Hydrocortisone, Diclofenac, Paracetamol

先行期 80 mg 群のマレーシアの 1[redacted]歳男性は Day 107 に異常行動を発現した。治験薬貼付を貼付量の変更なく継続し、Day 109 に消失又は回復した。因果関係は Probable（多分関連あり）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID: 4[redacted]27　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	4[redacted]27
Age/Sex/Country	3[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Abdominal pain upper (Epigastric Pain), Hypertension (Hypertension)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	40
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	201
Serious adverse event	
Start date (Day)	(83)
End date (Day)	(90)
Duration of event (days)	8
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Relapse due to probable non compliance
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MILD
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Amlodipine, Perindopril, Diphenhydramine, Zolpidem, Paracetamol, Salicylic Acid

先行期 80 mg 群のマレーシアの 3[redacted]歳男性は Day 83 に統合失調症を発現した。治験薬貼付を貼付量の変更なく継続し、Day 90 に消失又は回復した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 4[redacted]27　攻撃性（Aggression）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	4[redacted]27
Age/Sex/Country	3[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Abdominal pain upper (Epigastric Pain), Hypertension (Hypertension)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	40
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	201
Serious adverse event	
Start date (Day)	(160)
End date (Day)	(177)
Duration of event (days)	18
MedDRA Preferred Term	Aggression
Reported Term for the Adverse Event	Aggressive Behavior (Relapse) due to Probable Non Compliance
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	POSSIBLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Amlodipine, Perindopril, Diphenhydramine, Zolpidem, Paracetamol, Salicylic Acid

先行期 80 mg 群のマレーシアの 3[redacted]歳男性は Day 160 に攻撃性を発現した。治験薬貼付を貼付量の変更なく継続し、Day 177 に消失又は回復した。因果関係は Possible（関連あるかもしれない）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID: 4[redacted]04　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	4[redacted]04
Age/Sex/Country	2[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	141
Serious adverse event	
Start date (Day)	(134)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Worsening of schizophrenia symptoms
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization, Other medically important event)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	RECOVERING/RESOLVING
Causality	PROBABLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Aqueous

先行期 80 mg 群のマレーシアの 2[redacted]歳男性は Day 134 に統合失調症を発現した。治験薬貼付を中止し、軽快した。因果関係は Probable（多分関連あり）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID: 4[redacted]01　喘息（Asthma）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	4[redacted]01
Age/Sex/Country	3[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Asthma (Bronchial asthma), Hypercholesterolaemia (hypercholesterolemia)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	43
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	205
Serious adverse event	
Start date (Day)	(150)
End date (Day)	(154)
Duration of event (days)	5
MedDRA Preferred Term	Asthma
Reported Term for the Adverse Event	Acute exacerbation of bronchial asthma
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Miconazole, Salbutamol, Trihexyphenidyl, Aqueous, Lorazepam

先行期 80 mg 群のマレーシアの 3[redacted]歳男性は Day 150 に喘息を発現した。治験薬貼付を貼付量の変更なく継続し、Day 154 に消失又は回復した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 4[redacted]07　社会的入院（Social stay hospitalisation）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	4[redacted]07
Age/Sex/Country	2[redacted]/F/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	208
Serious adverse event	
Start date (Day)	(68)
End date (Day)	(73)
Duration of event (days)	6
MedDRA Preferred Term	Social stay hospitalisation
Reported Term for the Adverse Event	HOSPITALIZATION DUE TO SISTER REQUEST
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	60 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MILD
Action taken with study treatment	DOSE INCREASED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	-

先行期 80 mg 群のマレーシアの 2[redacted]歳女性は Day 68 に社会的入院を発現した。治験薬を増量して継続し、Day 73 に消失又は回復した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 4[redacted]08　精神病性障害（Psychotic disorder）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	4[redacted]08
Age/Sex/Country	6[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	39
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	113
Serious adverse event	
Start date (Day)	(71)
End date (Day)	(81)
Duration of event (days)	11
MedDRA Preferred Term	Psychotic disorder
Reported Term for the Adverse Event	exacerbation of psychotic symptoms
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	40 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MILD
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	-

先行期 80 mg 群のマレーシアの 6[redacted]歳男性は Day 71 に精神病性障害を発現した。治験薬貼付を貼付量の変更なく継続し、Day 81 に消失又は回復した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 4[redacted]08　死亡（Death）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	4[redacted]08
Age/Sex/Country	6[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	39
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	113
Serious adverse event	
Start date (Day)	(123)
End date (Day)	(123)
Duration of event (days)	1
MedDRA Preferred Term	Death
Reported Term for the Adverse Event	Natural cause of death due to old age
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	60 mg/day *
Serious	Y (Results in death)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	NOT APPLICABLE
Outcome	FATAL
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	-

先行期 80 mg 群のマレーシアの 6[redacted]歳男性は DSP-5423P を 113 日間貼付した。Day 123 に死亡し、老衰による自然死（Natural cause of death due to old age）と報告された。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 5[redacted]09　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	5[redacted]09
Age/Sex/Country	4[redacted]/F/PHL
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Diabetes mellitus (Diabetes Mellitus), Hypercholesterolaemia (Hypercholesterolemia), Hypertension (hypertension)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	120
Serious adverse event	
Start date (Day)	(119)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	relapse of symptoms/Schizophrenia
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	40 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization, Other medically important event)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	RECOVERING/RESOLVING
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Amlodipine, Atorvastatin, Eugynon, Metformin, Alprazolam, Zolpidem, Potassium citrate

先行期 80 mg 群のフィリピンの 4[redacted]歳女性は Day 119 に統合失調症を発現した。治験薬貼付を中止し、軽快した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 5[redacted]01　自殺既遂（Completed suicide）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	5[redacted]01
Age/Sex/Country	2[redacted]/F/PHL
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	39
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	142
Serious adverse event	
Start date (Day)	(142)
End date (Day)	(142)
Duration of event (days)	1
MedDRA Preferred Term	Completed suicide
Reported Term for the Adverse Event	Suicide attempt completed
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	40 mg/day
Serious	Y (Results in death)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	FATAL
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Alprazolam, Paracetamol

先行期 80 mg 群のフィリピンの 2[redacted]歳女性は DSP-5423P を 142 日間貼付した。Day 142 に自殺既遂により死亡した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 1[redacted]04　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	Placebo
Subject ID	1[redacted]04
Age/Sex/Country	7[redacted]M/JPN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Benign prostatic hyperplasia (benign prostatic hypertrophy), Chronic gastritis (chronic gastritis), Constipation (constipation), Eczema (eczema), Hyperlipidaemia (hyperlipemia), Hypertension (hypertension), Hypertonic bladder (overactive urinary blodder), Neuralgia (neuralgia), Rhinitis allergic (allergic coryza), Spinal column stenosis (spinal canal stenosis)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	41
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	169
Serious adverse event	
Start date (Day)	(142)
End date (Day)	(177)
Duration of event (days)	36
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Schizophrenia aggravated
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	60 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DOSE INCREASED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Amlodipine, Atorvastatin, Bisoprolol, Epinastine, Ketoprofen, Lansoprazole, Loxoprofen, Mirabegron, Rebamipide, Sennoside a+b, Silodosin, Teprenone, Vitamedin, Lorazepam, Famotidine

Study Day	経過
Day –41	午後より DSP-5423P、二重盲検期用を貼付開始した。
Day 1	非盲検期開始。PANSS（66 点）、CGI（2 点）。DSP-5423P　40 mg でスタート。貼り忘れ等は一度もなく、真面目に貼付位置や貼付時間の記入も行っている。
Day 114	PANSS（76 点）、CGI（3 点）。
Day 139	同居の親族より電話連絡があり、このところ怒りっぽくて手に負えないときがある。明後日まで様子を見るが、本人は入院させろの一点張りである。
Day 141	親族に電話を入れ、様子を確認したところ、食事はとれていて、夜も騒いではいないが一日誰ともしゃべらずに家に閉じこもっている。腰痛も悪化している。
Day 142	規定 VISIT 107 のため、来院。PANSS(89 点)・CGI(5 点) 評価を行って原疾患の悪化が確認されたため入院となった。DSP-5423P は 60 mg に増量された。
Day 143	入院後は比較的落ち着いていて、他患に迷惑をかけることもなく、穏やかに過ごされている。腰痛も温湿布でしのいでいる。
Day 170	OPEN-Week 24 visit PANSS(77 点)・CGI(4 点) 表情明るく疎通も良好であり、

Study Day	経過
	退院後の治験継続の意思が確認出来たため、退院可能と判断した。
Day 177	ご家族のお迎えで無事に退院された。治験薬は増量 60 mg のままで経過観察することとした。

担当医師の意見

普段、病院スタッフに対しては、温厚な態度で接しているが、身内に対してはわがままで、大声をあげたり、トイレの便器を壊してしまい修理を呼ばなければならないということもあった。

今回も寒さからくる腰痛の悪化が引き金となって、退院したのが間違いだった等、見当違いのことを家族に主張して言うことを聞かなかった。周りが振り回されてしまい、日常生活に支障が出ていた。

長期試験に入って、来院頻度は 1 月に 1 度になっており、その間の細かい症状の変化と貼付用量のバランス調整が整わなかったことから、今回の事象に発展したと考えられる。治験薬の薬効不足であると思われるので、因果関係は否定される。

入院期間中は充分に休養が取れたために、腰痛も治まって落ち着きを取り戻しておられた。

ただし、スタッフに対して時に怒りをあらわにする一面もあり、家族の言っていることと相関性が取れた。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 1[redacted]01　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	Placebo
Subject ID	1[redacted]01
Age/Sex/Country	2[redacted]F/JPN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Constipation (Constipation)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	88
Serious adverse event	
Start date (Day)	(89)
End date (Day)	(103)
Duration of event (days)	15
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Worsoring of schizophrenia
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day *
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Eszopiclone, Lorazepam, Sodium picosulfate, Biperiden

Study Day	経過
Day –42	二重盲検治療期用治験薬貼付開始。
Day 1	非盲検期用治験薬 DSP-5423P 40 mg/日 貼付開始。
Day 8	治験薬 DSP-5423P 40 mg/日から、60 mg/日へ増量。
Day 22	治験薬 DSP-5423P 60 mg/日から、80 mg/日へ増量。
Day 27	規定評価の為来院 (Visit 103)。DIEPSS 評価 (概括重症度) は 2。
Day 54	錐体外路症状増悪のため、治験薬 DSP-5423P 80 mg/日から、60 mg/日へ減量。DIEPSS 評価 (概括重症度) は 3。
Day 82	規定評価のため来院 (Visit 105)。評価時の PANSS 合計スコアは 73、CGI-S スコアは 4、DIEPSS 評価 (概括重症度) は 2。
Day 86	症状悪化のため来院。PANSS 合計スコアは 82、CGI-S スコアは 5 であった。治験薬 DSP-5423P 60 mg/日から、80 mg/日へ増量。
Day 89	経過観察のため来院。統合失調症の症状悪化のため中止と判断。入院時に院内で測定した際の PANSS 合計スコアは 92。
Day 90	中止時の PANSS 合計スコアは 80、CGI-S スコアは 4、DIEPSS 評価 (概括重症度) は 2。

Study Day	経過
Day 91	ジプレキサ錠 2.5 mg/日を投与開始。
Day 96	幻覚・妄想は継続しているが、陽性症状は軽減傾向。家庭の事情もあり、本人の強い希望で本日退院となった。 リスパダール内用液 1 mg/mL 頓用 1 回 0.5 mL を投与開始。
Day 103	経過観察のため来院。精神症状の回復を認めた。

担当医師の意見

Day 91

重篤な有害事象に関する報告書(第 1 報)提出時（Day 89）には、治験期間中の事象であるため治験薬との因果関係を「否定できない」として報告したが、再考の結果、本疾患は疾患の特性上、症状が変動しやすい疾患であり、今回の症状悪化は偶発的にこのタイミングで生じたものであると判断し、治験薬との因果関係は「否定できる」と再判定した。

Day 96

幻覚・妄想の症状は継続しているが、陽性症状は軽減傾向にあり、退院可能な状態となったため、有害事象の転帰を「未回復」から「軽快」へと変更した。

Day 103

統合失調症の症状が、有害事象発現前の状態まで改善したため、転帰を「軽快」から「回復」へと変更した。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 2[redacted]05　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	Placebo
Subject ID	2[redacted]05
Age/Sex/Country	5[redacted]M/KOR
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Insomnia (Insomnia), Psychomotor hyperactivity (Psychmotor agitation)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	126
Serious adverse event	
Start date (Day)	(129)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Worsening of Schizophrenia
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day *
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	NOT APPLICABLE
Outcome	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Olanzapine, Zolpidem, Haloperidol, Lorazepam, Paracetamol, Cefaclor

先行期プラセボ群の韓国の5[redacted]歳男性はDSP-5423Pを126日間貼付した。Day 129に統合失調症を発現し、未回復と判断された。因果関係はNot related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 2[redacted]02　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	Placebo
Subject ID	2[redacted]02
Age/Sex/Country	5[redacted]F/KOR
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Anxiety (anxiety), Insomnia (Insomnia)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	39
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	161
Serious adverse event	
Start date (Day)	(58)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Worsening of schizophrenia
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MILD
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Lorazepam, Zolpidem, Rebamipide, Metoclopramide, Mosapride, Magnesium hydroxide, Propysalic nf

先行期プラセボ群の韓国の5[redacted]歳女性は Day 58 に統合失調症を発現した。治験薬貼付を貼付量の変更なく継続し、未回復と判断された。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 4[redacted]20　精神病性障害（Psychotic disorder）

ARM	Placebo
Subject ID	4[redacted]20
Age/Sex/Country	3[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	43
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	91
Serious adverse event	
Start date (Day)	(87)
End date (Day)	(98)
Duration of event (days)	12
MedDRA Preferred Term	Psychotic disorder
Reported Term for the Adverse Event	worsening psychosis
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	PROBABLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Trihexyphenidyl, Lorazepam

先行期プラセボ群のマレーシアの 3[redacted]歳男性は Day 87 に精神病性障害を発現した。治験薬貼付を中止し、Day 98 に消失又は回復した。因果関係は Probable（多分関連あり）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID: 4[redacted]27　精神病性障害（Psychotic disorder）

ARM	Placebo
Subject ID	4[redacted]27
Age/Sex/Country	5[redacted]/F/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Hypertension (Hypertension)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	22
Serious adverse event	
Start date (Day)	(23)
End date (Day)	(36)
Duration of event (days)	14
MedDRA Preferred Term	Psychotic disorder
Reported Term for the Adverse Event	worsening of psychosis
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day *
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	NOT APPLICABLE
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Amlodipine

先行期プラセボ群のマレーシアの 5[redacted]歳女性は、DSP-5423P を 22 日間貼付した。Day 23 に精神病性障害を発現し、Day 36 に消失又は回復した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 4[redacted]04　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	Placebo
Subject ID	4[redacted]04
Age/Sex/Country	5[redacted]F/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Hypertension (HYPERTENSION)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	41
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	43
Serious adverse event	
Start date (Day)	(21)
End date (Day)	(50)
Duration of event (days)	30
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Worsening Of Schizophrenia
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	40 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	PROBABLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Perindopril

先行期プラセボ群のマレーシアの5[redacted]歳女性は Day 21 に統合失調症を発現した。治験薬貼付を中止し、Day 50 に消失又は回復した。因果関係は Probable（多分関連あり）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID: 4[redacted]04　各種物質毒性（Toxicity to various agents）

ARM	Placebo
Subject ID	4[redacted]04
Age/Sex/Country	3[redacted]M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	41
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	91
Serious adverse event	
Start date (Day)	(86)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Toxicity to various agents
Reported Term for the Adverse Event	Methamphetamine Intoxication
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	60 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization, Other medically important event)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	RECOVERING/RESOLVING
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Aqueous, Oral rehydration salt, Paracetamol, Charcoal, activated, All other non-therapeutic products

プラセボ群のマレーシアの 3[redacted]歳男性は Day 86 に各種物質毒性を発現した。治験薬貼付を中止し、軽快した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 4[redacted]11　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	Placebo
Subject ID	4[redacted]11
Age/Sex/Country	3[redacted]F/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	39
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	31
Serious adverse event	
Start date (Day)	(24)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Worsening of Schizophrenia
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	60 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERING/RESOLVING
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	-

先行期プラセボ群のマレーシアの 3[redacted]歳女性は Day 24 に統合失調症を発現した。治験薬貼付を貼付量の変更なく継続し、軽快した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 4[redacted]19　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	Placebo
Subject ID	4[redacted]19
Age/Sex/Country	4[redacted]M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Myalgia (Myalgia)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	129
Serious adverse event	
Start date (Day)	(89)
End date (Day)	(95)
Duration of event (days)	7
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Relapse Due to Probable non compliance
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization, Other medically important event)
Severity	MILD
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Paracetamol, Augmentin, Benzydamine, Diphenhydramine

先行期プラセボ群のマレーシアの4[redacted]歳男性は Day 89 に統合失調症を発現した。治験薬貼付を貼付量の変更なく継続し、Day 95 に消失又は回復した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 4[redacted]22　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	Placebo
Subject ID	4[redacted]22
Age/Sex/Country	3[redacted]/M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Hypertension (Hypertension)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	41
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	155
Serious adverse event	
Start date (Day)	(155)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Relapse due to poor compliance
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	RECOVERING/RESOLVING
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Amlodipine, Chloramphenicol, Trihexyphenidyl, Lorazepam

先行期プラセボ群のマレーシアの3[redacted]歳男性はDay 155に統合失調症を発現した。治験薬貼付を中止し、軽快した。因果関係はNot related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 4[redacted]29　自殺念慮（Suicidal ideation）

ARM	Placebo
Subject ID	4[redacted]29
Age/Sex/Country	4[redacted]M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Hypertension (Hypertension)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	64
Serious adverse event	
Start date (Day)	(15)
End date (Day)	(16)
Duration of event (days)	2
MedDRA Preferred Term	Suicidal ideation
Reported Term for the Adverse Event	Suicide Risk due to Psychosis
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Life threatening)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DOSE INCREASED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	POSSIBLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Amlodipine

先行期プラセボ群のマレーシアの 4[redacted]歳男性は Day 15 に自殺念慮を発現した。治験薬を増量して継続し、Day 16 に消失又は回復した。因果関係は Possible（関連あるかもしれない）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID: 4[redacted]03　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	Placebo
Subject ID	4[redacted]03
Age/Sex/Country	3[redacted]F/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Prehypertension (pre-hypertension)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	162
Serious adverse event	
Start date (Day)	(84)
End date (Day)	(104)
Duration of event (days)	21
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	schizophrenia
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	40 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MILD
Action taken with study treatment	DOSE INCREASED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	POSSIBLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Perindopril, Aqueous

先行期プラセボ群のマレーシアの 3[redacted]歳女性は Day 84 に統合失調症を発現した。治験薬を増量して継続し、Day 104 に消失又は回復した。因果関係は Possible（関連あるかもしれない）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID: 4[redacted]05　精神病性障害（Psychotic disorder）

ARM	Placebo
Subject ID	4[redacted]05
Age/Sex/Country	3[redacted]M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	40
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	174
Serious adverse event	
Start date (Day)	(11)
End date (Day)	(21)
Duration of event (days)	11
MedDRA Preferred Term	Psychotic disorder
Reported Term for the Adverse Event	Exacerbation of psychotic symptoms and very irritability
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	60 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DOSE INCREASED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	POSSIBLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	-

先行期プラセボ群のマレーシアの 3[redacted]歳男性は Day 11 に精神病性障害を発現した。治験薬を増量して継続し、Day 21 に消失又は回復した。因果関係は Possible（関連あるかもしれない）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Subject ID: 5[redacted]04　精神病性障害（Psychotic disorder）

ARM	Placebo
Subject ID	5[redacted]04
Age/Sex/Country	2[redacted]M/PHL
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Scoliosis (Scoliosis)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	122
Serious adverse event	
Start date (Day)	(122)
End date (Day)	(167)
Duration of event (days)	46
MedDRA Preferred Term	Psychotic disorder
Reported Term for the Adverse Event	Exacerbation of Psychosis Symptoms
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	RECOVERING/RESOLVING
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Clonazepam

先行期プラセボ群のフィリピンの2[redacted]歳男性は Day 122 に精神病性障害を発現した。治験薬貼付を中止し、Day 167 に軽快した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID: 6[redacted]04　上部消化管出血（Upper gastrointestinal haemorrhage）

ARM	Placebo
Subject ID	6[redacted]04
Age/Sex/Country	6[redacted]/M/CHN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Anaemia (anemia), Blood cholesterol increased (High blood cholesterol), Cerebral infarction (cerebral infarction), Hypertension (High blood pressure)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	43
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	8
Serious adverse event	
Start date (Day)	(9)
End date (Day)	(25)
Duration of event (days)	17
MedDRA Preferred Term	Upper gastrointestinal haemorrhage
Reported Term for the Adverse Event	Upper gastrointestinal bleeding
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	60 mg/day *
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	POSSIBLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Felodipine, Iron, Karvea hct, Vasodilators

先行期プラセボ群の中国の 6[redacted]歳男性は Day 9 に上部消化管出血を発現した。治験薬貼付を中止し、Day 25 に消失又は回復した。因果関係は Possible（関連あるかもしれない）であった。

【治験依頼者の見解】

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

Open-label treatment period (Week 52)

非盲検治療期 24 週時以降に発現した重篤な有害事象を以下に示した。

Subject ID : 1[redacted]03　大腿骨頚部骨折（Femoral neck fracture）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	1[redacted]03
Age/Sex/Country	5[redacted]F/JPN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Constipation (constipation), Gait disturbance (gait disorder), Internal haemorrhage (internal haemorrhage(right fourth finger)), Ligament sprain (sprain), Osteoporosis (osteoporosis)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	330
Serious adverse event	
Start date (Day)	[redacted] (321)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Femoral neck fracture
Reported Term for the Adverse Event	right femoral neck fracture
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	60 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	RECOVERING/RESOLVING
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Brotizolam, Glycerol, Sodium picosulfate, Lorazepam, Nutrients nos, Ascorbic Acid, Gluaceto 35, Hydroxocobalamin, Livalavin, Potacol r, Pyridoxal, Thiamine, Ofloxacin, Iron

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 recieve an active treatment, study day (Day) is relative to the initial application in the double-blind treatment phase, but if subjects recieved an active treatment, study day (Day) is relative to the first day of receiving an active treatment regardless of treatment phase. Duration of adverse event is end date - start date + 1. Concomitant medications used between the initial day of study treatment and a day before the onset of serious adverse event are displayed by preferred name of WHO Drug Dictionary version March 1, 2014 ordered by the start date of medication.

*, 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.

（脚注は以降の表も同様）

日付	Study Day	経過
[redacted]	Day 1	二重盲検治療期治験薬貼付開始。
	Day 43	非盲検治療期治験薬貼付開始。
	Day 295	Visit 110 実施。

日付	Study Day	経過
[redacted]	Day 321	椅子につまずき転倒したことにより右股関節の痛みを訴える。
	Day 324	右股関節の痛みの為、他院整形外科を受診。レントゲン撮像され、骨折は認められず打撲と判断。
	Day 328	他院整形外科より処方されたロキソマリン及びアランタを本日のみ服用。
	Day 330	痛みが治まらず他院整形外科を再受診し、右大腿骨頚部骨折と診断された。手術を要するとの他院専門医の見解から転院・入院をすることとなった。転院により本治験の継続が困難となることから、治験中止を判断。中止時検査実施後、他院へ入院した。
	Day 332	右大腿骨頚部骨折に対して人工骨頭挿入術を施行。
	Day 347	当院へ転院。事後観察 visit 実施。
	Day 366	他院受診。術後良好と他院にて判断される。
	Day 394	他院受診。外科的には問題なし。
	Day 422	他院受診。
	Day 463	担当医より下肢の状態について他院リハビリ担当者へ当院の状態で評価可能であることを確認。
	Day 465	歩行の状態を確認し、本事象発現前と同程度まで回復したと判断し、転帰を「回復」とした。

担当医等の意見

当該事象により他院に入院したのは[redacted]（Day 330）であるが、被験者からの聴取より、大腿骨骨折は[redacted]（Day 321）に発現していたと判断したため、重篤な有害事象の発現日は[redacted]（Day 321）とした。治験薬の作用機序から、当該事象を惹き起こす作用はないと考えるため、治験薬との因果関係はないと判断した。

事象名について、発現時において「大腿骨骨折」と判断していたが、事象発現後に入手した他院からの診療情報提供書では「右大腿骨頚部骨折」とあった。他院からの情報から再考し、事象名を「右大腿骨頚部骨折」に変更した。転帰については、入手した診療情報提供書に術後経過が良好である旨の記載があった事から「軽快」と判断した。他院にて実施されたレントゲン所見にて「骨粗鬆症」の合併を察知。本有害事象の発生状況から、治験開始前より「骨粗鬆症」を有していたと考えられる。他院より、被害者の状態評価について当院にて評価を行っても差し支えない旨を確認したため、担当医が被験者の歩行の状態を確認したところ、本事象発現前と同程度の歩行が可能であったことから、歩行の状態を確認した[redacted]（Day 465）をもって「回復」と判断した。

治験依頼者の見解

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID：1[redacted]01　バルトリン腺膿瘍（Bartholin's abscess）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	1[redacted]01
Age/Sex/Country	4[redacted]F/JPN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Bartholin's cyst (Bartholin's cyst), Constipation (constipation), Intervertebral disc protrusion (Lumbar disc hernia)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	41
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	418
Serious adverse event	
Start date (Day)	[redacted] (226)
End date (Day)	[redacted] (227)
Duration of event (days)	2
MedDRA Preferred Term	Bartholin's abscess
Reported Term for the Adverse Event	Bartholin`s abscess
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	60 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MILD
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Biperiden, Brotizolam, Lorazepam, Loxoprofen, Rebamipide, Crotamiton, Salicylamide, Ketoprofen

日付	Study Day	経過
[redacted]	Day 1	二重盲検治療期治験薬貼付開始。
	Day 42	非盲検治療期治験薬貼付開始。
	Day 211	Visit 108 実施。
	Day 226	一週間前からの外陰部腫脹と外陰痛があり、A 病院受診。外陰に 8 cm 大の腫脹あり、バルトリン腺膿瘍と診断。同日入院のうえ腰椎麻酔下で切開排膿術を行った。鎮痛の為ロピオン 50 mg 点滴、セフメタゾール 1 g を投与。腰椎麻酔には 0.5%高比重マーカインを用いた。術後は軽快。
	Day 227	A 病院退院。
	Day 238	Visit 109 実施。前 Visit からの様子を聴取したところ、[redacted]（Day 226）に入院した旨聴取し、重篤な有害事象の発現を察知。
	Day 240	再発の所見なく、A 病院通院終了。

担当医等の意見

[redacted]（Day 238）作成の第 1 報においては本事象名を「バルトリン腺嚢胞の悪化」としていたが、処置を行った他院より提供された診療情報により事象名を「バルト

リン腺膿瘍」に変更した。他院からの処置の情報及び [redacted] (Day 240) に再発がないことを確認したこと、並びに被験者からの状態の聴取から、[redacted] (Day 227) 時点で回復していたと判断し、同日付で転帰を回復とした。バルトリン腺膿瘍の発症原因及び本治験薬の作用機序から、本治験薬は本事象発現との因果関係は否定出来る。

治験依頼者の見解

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID：1[redacted]01　椎間板突出（Intervertebral disc protrusion）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	1[redacted]01
Age/Sex/Country	4[redacted]F/JPN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Bartholin's cyst (Bartholin's cyst), Constipation (constipation), Intervertebral disc protrusion (Lumbar disc hernia)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	41
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	418
Serious adverse event	
Start date (Day)	[redacted] (421)
End date (Day)	[redacted] (439)
Duration of event (days)	19
MedDRA Preferred Term	Intervertebral disc protrusion
Reported Term for the Adverse Event	Worsening of Lumbar disc hernia
Epoch of Onset	Follow-up phase
Dose at onset date	60 mg/day *
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	NOT APPLICABLE
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Biperiden, Brotizolam, Lorazepam, Loxoprofen, Rebamipide, Crotamiton, Salicylamide, Ketoprofen, Bupivacaine, Cefmetazole, Flurbiprofen, Zopiclone, Eszopiclone

日付	Study Day	経過
[redacted]	Day 419	Visit 112 実施、非盲検治療期完了
	Day 421	有害事象「腰痛」発現。自宅にて療養するも回復せず。
	Day 425	本事象により、事後観察の為の来院が出来ないと被験者家族より連絡があり、予定していた事後観察日を変更。「腰痛」を主訴に歩行困難となり、他院へ救急搬送される。画像検査で腰椎椎間板ヘルニアと診断。入院し、カロナール錠 200 mg 6 錠 分 3、リリカカプセル 75 mg 3 cap 分 3 にて疼痛コントロール。
	Day 426	被験者親族より、被験者が他院に入院したことを聴取。
	Day 439	他院にて体動時の疼痛コントロールを行い、退院。
	Day 446	他院を受診し、治療を継続。
	Day 447	当院受診し、事後観察を実施。[redacted]（Day 446）の他院受診の結果を確認し、転帰を判断した。

担当医等の意見

治験薬貼付終了後に発現した事象であること及び本治験薬の作用機序から、本治験薬は本事象発現との因果関係は否定出来る。他院入院での診察の結果、「腰椎椎間板ヘルニア」

と診断されていた旨の情報を入手した。これを受け、合併症について再考し、当初合併症としていた「腰椎ヘルニア」を「腰椎椎間板ヘルニア」に変更した。また、他院入院時にて診断された「腰椎椎間板ヘルニア」は、合併症が悪化した事象であると判断し、当該有害事象名を「腰痛」から「腰椎椎間板ヘルニアの悪化」に変更した。

他院を[redacted]（Day 439）に退院し、また、[redacted]（Day 446）の他院受診時において、担当医より「再発はない」と判断された旨を、[redacted](Day 447)の当院受診時に被験者より聴取した。以上から、本事象は[redacted]（Day 439）退院時点で回復したと判断し、同日付けで転帰を回復とした。

治験依頼者の見解

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID：1[redacted]03　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	DSP-5423P 40 mg
Subject ID	1[redacted]03
Age/Sex/Country	6[redacted]F/JPN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Constipation (Constipaton chronic), Hypoaesthesia (Numbness)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	413
Serious adverse event	
Start date (Day)	[redacted](425)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	recurrence of schizophrenia
Epoch of Onset	Follow-up phase
Dose at onset date	80 mg/day *
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	NOT APPLICABLE
Outcome	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Magnesium oxide, Sennoside a+b, Sodium picosulfate, Zolpidem, New lecicarbon, Influenza Vaccine, Risperidone, Bio-three

日付	Study Day	経過
[redacted]	Day 1	DSP-5423P 二重盲検治療期開始。
	Day 43	非盲検治療期開始 DSP-5423P 40 mg 投与開始。
	Day 50	DSP-5423P 60 mg 投与開始。
	Day 57	DSP-5423P 80 mg 投与開始。
	Day 414	非盲検治療期終了、エビリファイ 30 mg 投与開始。
	Day 421	被験者より「電波症状悪化している」旨、電話連絡が当院にあった。治療薬変更に伴う症状の可能性が高いと判断したため経過観察とした。
	Day 425	被験者より[redacted]（Day 421）同様の症状訴えの電話連絡あり、統合失調症の悪化と判断し入院下での治療が妥当と判断した。
	Day 428	事後観察 Visit に来院。事後観察 Visit 全評価終了後入院。入院病棟にて、エビリファイ 400 mg 1A　筋注にて治療開始。
	Day 550	[redacted]（Day 517）～[redacted]（Day 521）まで外泊。帰院後、症状改善認められず、ゼプリオン水懸筋注 150 mg へ治療変更。

日付	Study Day	経過
[redacted]	Day 616	3 回目のゼプリオン水懸筋注実施。
	Day 617	入院当初より原疾患の幻覚である電波症状の増悪時にワイパックスにて治療していたが、入院当初と比較し服用頻度減少を確認したため、退院に向け外泊回数を増やす対応を検討した。
	Day 624	ゼプリオンにて症状が改善・安定しているため、転帰を軽快とする。

担当医等の意見

治験薬との因果関係：治験薬最終投与が[redacted]（Day 414）であるため時間的経過より『否定できる』と判断した。

以下、第 1 報からの変更点。

- 発現日を再考し、変更した。

  変更理由：入院治療が必要と判断した[redacted]（Day 425）時点で、当該有害事象が重篤に該当する状態であったと判断したため。
- 「重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤」に、ビオスリー、酸化マグネシウム及びシンラック内用液を追加情報として追記した。
- 転帰及び追跡調査について

  [redacted]（Day 624）時点で被験者の状態が入院時と比較し改善・安定していることから、当該事象について軽快と判断した。当該事象の状態が安定しているため、治験での追跡調査は[redacted](Day 624)をもって終了と判断した。

  なお、退院後の受け入れ先の調整には時間を要することから入院下にて治療は継続する。

以下、第 2 報からの変更点

- 日本語の当該事象名に誤記があったため修正した。
- 併用薬（酸化マグネシウム、シンラック内用液）の開始日に誤記があったため修正した。併用薬（エビリファイ）の事象発現後の措置を正しい情報へ変更した。

治験依頼者の見解

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID：1[redacted]01　胆管結石（Bile duct stone）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	1[redacted]01
Age/Sex/Country	3[redacted]/M/JPN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Electrocardiogram Q wave abnormal (electrocardiogram Q wave abnomal), Hypertension (hypertension), Hyperuricaemia (Hyperuricaemia), Insomnia (insomnia), Myopia (myopia)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	40
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	392
Serious adverse event	
Start date (Day)	[redacted] (239)
End date (Day)	[redacted] (350)
Duration of event (days)	112
MedDRA Preferred Term	Bile duct stone
Reported Term for the Adverse Event	Common bile duct stone
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	40 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Brotizolam, Valisone-g, Nadifloxacin, Lorazepam, Carbocisteine, Lysozyme

日付	Study Day	経過
[redacted]	Day 1	二重盲検期用治験薬の貼付が開始された。
[redacted]	Day 272	「[redacted]（Day 239）の夕方から胃痛、嘔吐、下痢があり、これらの症状が連続ではないが 1 ヵ月程続いた。感冒時薬(レフトーゼ錠 30 mg 2 錠、カルボシステイン錠 250 mg　2 錠/1 日 3 回毎食後)で様子を見ていたら治まったが、このところ不眠時薬を服用しても 3 時間程で目が覚めてしまう。」という被験者からの報告を受け、治験責任医師の判断で規定外来院が実施された。体調確認のため、血液検査が実施された。【白血球数　9000/ μL、CRP　0.04 mg/dL、AST　18 U/L、ALT 30 U/L】血液検査は臨床的に問題がないと判断され、胃部不快感時薬(つくしA・M配合散 1.3 g/包　1 回/1 包)が処方された。胃痛、嘔吐、下痢などの症状により精神症状の悪化及び不眠の悪化が認められたため、非盲検期用治験薬が 40 mg/日から 60 mg/日に増量された。
[redacted]	Day 288	WEEK 42 検査が実施された。「[redacted]（Day 287）昼食後に胃部不快感があり、夕食後再び嘔気が強くなって嘔吐した。嘔吐は深夜まで続いた。」という被験者からの報告を受け、治験責任医師の判断で院内の血液検査が実施された。【白血球数　7500/μL、CRP　0.15 mg/dL、AST　546 U/L、ALT　744 U/L】急性肝炎の疑いがあり肝臓内科の診察を受けることになった。腹部超音波検査及び血液検査が実施された。腹部超音波検査で胆石と脂肪肝が認められ、血液検査では、胆道

日付	Study Day	経過
		系酵素の有意な上昇と黄疸が認められた。【γ-GTP　357 U/L、ALP 434 U/L、T-Bil　6.9 mg/dL、D-Bil　4.4 mg/dL】急性肝炎の原因としてウイルス性肝炎や胆石の passing などが考えられたが、現時点で自覚症状がないため、肝臓内科外来で精査及び経過観察されることになった。
[redacted]	Day 294	肝臓内科外来を受診し、血液検査が実施された。ウイルス性肝炎などは否定的であり、胆石の passing の可能性が高いと判断された。肝機能値がやや改善していることから、肝機能が改善するまで、肝臓内科外来で経過観察されることになった。【AST　174 U/L、ALT　551 U/L、γ-GTP　238 U/L、ALP　579 U/L、T-Bil　2.2 mg/dL】自覚症状がないこと、治療入院が必要とはされていないことから、治験責任医師は[redacted](Day 294) 時点での肝機能異常について SAE とは判断しなかった。
[redacted]	Day 302	深夜に右季肋部から心窩部にかけて持続的に差し込むような痛みがあり、救急外来を受診した。院内の血液検査で胆道系酵素の上昇が再び認められため肝臓内科外来の受診となった。【AST　405 U/L、ALT　770 U/L、γ-GTP　519 U/L、ALP　617 U/L】肝臓内科医師の診察で、stone passing の疑いが濃厚であり、入院精査加療が必要であると判断され肝臓内科病棟に入院となった。治験責任医師により AE「胆石症」の加療のための入院と判断された。AE[胆石症」は長年にわたる炭水化物にかたよった食生活が原因と考えられ、治験薬との因果関係は否定できる。これまで治験薬により精神症状の改善と安定が認められている。肝臓内科病棟での治療を安全に進める上で治験の継続が必要であり、被験者及び家族も治験継続を希望しており、治験責任医師は治験継続が妥当と判断した。入院後、絶飲食が開始された。MRCP(胆・膵)、造影 CT(上腹部～骨盤)が実施された。造影 CT で胆嚢内ファーター乳頭部に結石が認められ、MRCP と造影 CT で総胆管結石と膵炎が認められたため、緊急の ERCP が実施された。逆行性胆管造影では明らかな結石像は認められなかったが、急性胆管炎を発症しており、内視鏡的経鼻胆道ドレナージが施行され、ENBD チューブ 7Fr×7cm が留置された。「総胆管結石」と診断された。総胆管結石に付随する急性胆管炎及び急性膵炎【白血球数　17800/μL、CRP　0.10 mg/dL、AMY 1571 U/L】に対して点滴(ガベキサートメシル酸塩静注用　100 mg　2 瓶　2 回/日、アドナ注　50mg/10 mL　2 管　1 回/日、メロペネム点滴静注用　0.5 g　1 瓶　2 回/日、補液　2000 mL/日)が開始された。
[redacted]	Day 303	治験責任医師は、肝臓内科で「総胆管結石」と診断されたことをうけ、AE[胆石症」を「総胆管結石」に再考の上変更した。点滴が(ガベキサートメシル酸塩静注用 100 mg　2 瓶　2 回/日、アドナ注 50 mg/10 mL　2 管　2 回/日、メロペネム点滴静注用 0.5 g　1 瓶　4 回/日、補液 3500 mL/日)に変更され、静脈注射(オメプラール注用 20 mg　1 瓶　2 回/日)が開始された。院内の血液検査が実施された。【白血球数 9200/μL、CRP　1.67 mg/dL、AST　140 U/L、ALT　556 U/L、γ-GTP 379 U/L、ALP　525 U/L、AMY　313 U/L】
[redacted]	Day 305	院内の血液検査が実施された。【白血球数　10900/μL、CRP 4.84 mg/dL、AST　42 U/L、ALT　282 U/L、γ-GTP　282 U/L、ALP 467 U/L、AMY　125 U/L】点滴が(ガベキサートメシル酸塩静注用 100 mg　1 瓶　4 回/日、メロペネム点滴静注用 0.5 g　1 瓶　4 回/日、補液　3500 mL/日)に変更された。
[redacted]	Day 307	院内の血液検査が実施された。【白血球数　7700/μL、CRP 3.38 mg/dL、AST　25 U/L、ALT　153 U/L、γ-GTP　219 U/L、ALP

日付	Study Day	経過
		400 U/L、AMY　115 U/L】臨床検査値改善傾向にて、夕食から食事が開始された。
[redacted]	Day 308	点滴が(ガベキサートメシル酸塩静注用 100 mg　1 瓶　3 回/日、メロペネム点滴静注用 0.5 g　1 瓶　4 回/日、補液　2500 mL/日)に変更された。
	Day 309	院内の血液検査が実施された。【白血球数　6800/μL、CRP 1.06 mg/dL、AST　28 U/L、ALT　109 U/L、γ-GTP　199 U/L、ALP 385 U/L】点滴が(補液　1500 mL/日)に変更された。
	Day 310	点滴が(補液　1000 mL/日)に変更された。
	Day 311	点滴が(補液　500 mL/日)に変更された。
	Day 312	院内の血液検査が実施された。【白血球数　6100/μL、CRP 0.27 mg/dL、AST　25 U/L、ALT　66 U/L、γ-GTP　157 U/L、ALP 372 U/L】
	Day 314	院内の血液検査が実施された。【白血球数　5100/μL、CRP 0.19 mg/dL、AST　23 U/L、ALT　50 U/L、γ-GTP　131 U/L、ALP 349 U/L】炎症所見は改善し、全身状態安定。点滴と静脈注射が中止された。
	Day 316	胆管炎を併発した胆石症のため手術適応とされ、肝臓内科病棟から外科病棟に転科となった。入院時と比較して臨床検査値は改善しており、全身状態も良好となったため、今回の手術は侵襲の少ない手術であり、治験責任医師は治験の継続が可能と判断した。手術にあたり、外科担当医と麻酔科担当医の協議に基づき、麻酔薬等の使用に係る安全性に配慮して、[redacted] (Day 320) 及び [redacted] (Day 321) の 2 日間は治験薬を休薬することとした。
	Day 320	院内の血液検査が実施された。【白血球数　5500/μL、CRP 0.05 mg/dL、AST　17 U/L、ALT　25 U/L、ALP　275 U/L、AMY 119 U/L】[redacted] (Day 319) に貼付された治験薬が除去され、治験薬の休薬が開始された。
	Day 321	全身麻酔で腹腔鏡下胆嚢摘出術が施行された。手術のため絶食が開始された。点滴(アドナ注 50 mg/10 mL　1 管　1 回/日、トランサミン注 1 g/10 mL　1 管　1 回/日、セファゾリン Na 点滴 1 g　3 回/日、補液 1500 mL/日)が開始された。
	Day 322	院内の血液検査が実施された。【白血球数　7400/μL、CRP 0.77 mg/dL、AST　17 U/L、ALT　23 U/L、ALP　239 U/L、AMY 89 U/L】臨床検査は問題なく、食事が開始された。治験薬の貼付が再開された。点滴が(セファゾリン Na 点滴 1 g　3 回/日、補液　2500 mL/日)に変更された。
	Day 323	術後経過良好。点滴が(補液　1000 mL/日)に変更された。
	Day 324	点滴が中止された。
	Day 326	院内の血液検査が実施された。【白血球数　5800/μL、CRP 0.48 mg/dL、AST　13 U/L、ALT　17 U/L、ALP　217 U/L、AMY 169 U/L】創部経過良好。
	Day 333	外科病棟を退院した。臨床検査値においてアミラーゼがやや高値を示しているが、被験者の自覚症状は消失し、経過良好であり、退院が可能であったことから、治験責任医師は AE「総胆管結石」が軽快した

日付	Study Day	経過
		と判断した。
[redacted]	Day 337	WEEK 42 検査が実施された。腹部不快なし。院内の血液検査が実施された。【白血球数　6100/μL、CRP　0.09 mg/dL、AST　14 U/L、ALT　18 U/L、ALP　240 U/L、AMY　81 U/L】
	Day 350	外科外来を受診し、血液検査が実施された。【白血球数　5600/μL、CRP　0.10 mg/dL、AST　14 U/L、ALT　16 U/L、ALP　227 U/L】経過良好であり外科外来終診となった。[redacted]（Day 337）実施の院内検査結果にてアミラーゼが基準値内まで回復していた。また、[redacted]（Day 337）及び[redacted]（Day 350）実施の院内血液検査結果を合わせ総合的な判断のもと、治験責任医師は「総胆管結石」が回復したと判断した。

担当医等の意見

治験担当医師は、肝臓内科で「総胆管結石」と診断されたことをうけ、AE「胆石症」を「総胆管結石」に再考の上変更した。AE「胆石症」は長年にわたる炭水化物にかたよった食生活が原因と考えられ、治験薬との因果関係は否定できる。発現日は「総胆管結石」の自覚症状と考えられる胃痛、嘔吐、下痢が認められた[redacted]（Day 239）と判断した。事象の程度：重度。肝臓内科で入院治療が必要となった。

治験依頼者の見解

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID：1[redacted]03　幻覚（Hallucination）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	1[redacted]03
Age/Sex/Country	5[redacted]/F/JPN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Constipation (Constipation), Gastroenteritis (Chronic Gastroenteritis), Headache (Chronic Headaches), Seasonal allergy (Pollinosis)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	39
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	269
Serious adverse event	
Start date (Day)	[redacted] (270)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Hallucination
Reported Term for the Adverse Event	worsening of Hallucination
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day *
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Brotizolam, Clostridium butyricum, Lorazepam, Loxoprofen, Sodium picosulfate, Nutrients nos, Hyoscine, Lactec, Lansoprazole, Diphenhydramine, Glucose, Metoclopramide, Mosapride, Famotidine, Acetylsalicylic acid, Daikenchuto, Magnesium oxide, Telmisartan, Dextromethorphan, Pa

日付	Study Day	経過
[redacted]	Day 1	二重盲検治療期用治験薬貼付開始。
	Day 40	当日より非盲検治療期用治験薬貼付開始（40 mg/日）。
	Day 47	Visit 101 実施。非盲検治療期用治験薬の増量基準を満たしたため増量（60 mg/日）。
	Day 61	規定外検査を実施。退院。
	Day 77	規定外来院。非盲検治療期用治験薬の増量基準を満たしたため増量（80 mg/日）
	Day 270	規定外にて来院。幻覚が再燃し、入所施設側より対応困難との連絡あり。診察にて幻覚の悪化を認め、薬剤調整目的の任意入院とした。また入院前に治験中止と判断し、中止時検査を実施。治験薬の最終貼付日は[redacted](Day 269) である。当日の中止時検査及び評価後より、ジプレキサザイティスを 1 日 1 回・10 mg/日、リスパダール内用液を頓用として幻覚悪化時 0.5 mL/回にて開始。ロラゼパムを不穏時頓用・1 錠（0.5 mg）/回に処方変更。フルニトラゼパムを不眠時頓用・1 錠 (1 mg)/日にて開始。
	Day 274	幻覚が依然として残存しているため、ジプレキサザイディスを 10 mg/

日付	Study Day	経過
		日から 15 mg/日へ増量。
[redacted]	Day 280	幻覚改善みられず、ジプレキサザイディスを 15 mg/日から 20 mg/日へ増量。
	Day 286	幻覚軽快傾向みられるも、継続処方にて経過観察。
	Day 293	幻覚は入院時と比較し軽快傾向、頓服使用頻度も減少。引き続き継続処方とし経過観察。
	Day 298	診察時において著変認められず、現状のまま推移。
	Day 301	診察時著変認められず、状態安定のため本日をもって軽快と判断。経過観察を継続する。
	Day 316	著変は認められないが、依然幻覚が残存しているため更なる改善を目的にリスパダールを 1 日 1 回・2 mg/日にて処方追加。
	Day 321	リスパダール 2 mg 追加後、睡眠状態改善。幻覚に関しては残存あるが、元々入院前より生じており、症状、状態も入院前と同等のレベルで推移しているため、同日カンファレンスにて、[redacted](Day 326)の退院を検討した。
	Day 326	幻覚の程度が入院前の状態へと回復したことを認めたため退院。本件の転帰についても、同日付にて「回復」とする。

担当医等の意見

当該事象名を「幻覚再燃」から、より適切な事象名である「幻覚悪化」へ再考した。原疾患の症状に含まれる幻覚が、薬剤調整を必要とするほど増悪した点において、通常の範囲を超えたと判断し、結果入院に至ったため重篤な有害事象とした。当該事象は治験薬の効果不十分により発現した可能性が高く、治験薬との因果関係は否定できる。また、事象発現時に使用していた薬剤についても、それらの薬剤の作用機序から、当該事象発現との因果関係は否定できる。

治験依頼者の見解

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID：1[redacted]02　精神症状（Psychiatric symptom）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	1[redacted]02
Age/Sex/Country	4[redacted]F/JPN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Dental caries (Dental caries), Seasonal allergy (Pollinosis)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	41
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	355
Serious adverse event	
Start date (Day)	[redacted] (356)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Psychiatric symptom
Reported Term for the Adverse Event	Worsening of psychiatric symptom
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	40 mg/day *
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Eszopiclone, Fluticasone, Lorazepam, Paracetamol, Pa, Albumin tannate, Berberine hydrochloride w/Geranium thunbergii, Clostridium butyricum, Moxifloxacin, Heparinoid, Haloperidol, Biperiden, Diphenhydramine, Epinastine, Levocetirizine, Antibiotics-resistant lactic acid bacteriae, Faropenem, Lornoxicam, Rebamipide

日付	Study Day	経過
[redacted]	Day 1	Day 1 実施。治験薬：二重盲検治療期貼付開始。PANSS 合計スコア 100、CGI-S スコア 5。
	Day 42	[redacted] (Day 43) より非盲検治療期へ移行。治験薬：40mg 貼付開始。PANSS 合計スコア 90、CGI-S スコア 4。
	Day 51	効果不十分により、治験薬：60 mg へ増量。
	Day 63	錐体外路症状あり、治験薬：40 mg へ減量。
	Day 286	OPEN-WEEK 36 visit 実施。PANSS 合計スコア 73、CGI-S スコア 3。
	Day 335	規定外来院。状態安定しており、治験薬：40 mg 継続。
	Day 351	ご家族（[redacted]）から電話連絡。最近、状態が良くなく不自然な行動も多いため、入院して治療してほしいとの希望あり。[redacted] (Day 356) 来院時に被験者の状態をみて判断する事とした。
	Day 356	OPEN-WEEK 44 visit 予定で来院。PANSS 合計スコア 83、CGI-S スコア 4。被験者より不自然な言動が認められ、精神症状の悪化により治

日付	Study Day	経過
		験継続は困難と判断。中止時検査を実施し、入院加療とした、シクレスト舌下錠 5 mg 開始。
[redacted]	Day 358	妄想、幻聴が強く、理解不能の言動あり。不穏時にジプレキサ 20 mg 筋注指示。
	Day 360	他患者とトラブルあり、保護室へ隔離。シクレスト舌下錠 10 mg へ増量。
	Day 363	事後観察 visit 実施。安全性には問題ない旨、確認。患者からの聴取にて PANSS 評価を行う事は難しく、CGI-S のみ実施（スコア 5）。
	Day 366	保護室での隔離終了（14:00）。
	Day 367	他患者とのトラブルあり、ジプレキサ 10 mg 筋注指示。症状の変化なし。
	Day 371	シクレスト舌下錠 10 mg 2T/2×1 朝・寝る前へ増量。
	Day 381	不自然な言動継続。シクレスト舌下錠 10 mg 1T/1×寝る前、インヴェガ錠 3 mg 1T/朝へ処方変更。
	Day 395	ゼプリオン水懸筋注 150 mg シリンジによる治療開始。
	Day 402	患者本人から「そわそわすると眠れない。」との主訴あり、不安時にソラナックス 0.4 mg 錠屯用指示。
	Day 403	ゼプリオン水懸筋注 100 mg シリンジ投与。
	Day 409	インヴェガ錠 3 mg 中止指示。
	Day 413	不安時にソラナックス 0.4 mg を屯用使用していたが、服用すると倦怠感あるとの主訴あり、ロラゼパム 0.5 mg へ変更指示。
	Day 414	患者本人より「お薬変わって落ち着いてきました。」との事。会話の疎通もとれている。
	Day 421	空笑などなく、表情も落ち着いている。

担当医等の意見

本事象は原疾患のコントロール不良に伴う、精神症状の悪化と考え、治験薬との因果関係は否定できると考える。後治療であるシクレスト舌下錠、ゼプリオン水懸筋注での定期使用で症状安定してきており、不穏時のジプレキサ筋注使用も要さなくなった。原疾患治療の方向性に目処がついたと考え、本事象は軽快と判断し、追跡は不要と考える。なお患者家族からの要望が強く、入院において治療を継続する。

治験依頼者の見解

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID：1[redacted]02　統合失調症（Schizophrenia）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	1[redacted]02
Age/Sex/Country	5[redacted]M/JPN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Hypertension (Hypertension)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	350
Serious adverse event	
Start date (Day)	[redacted] (261)
End date (Day)	[redacted] (351)
Duration of event (days)	91
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Schizophrenia aggravated
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Diphenhydramine, Valproic acid, Influenza Vaccine

日付	Study Day	経過
[redacted]	Day 1	二重盲検治療期　治験薬貼付開始。
	Day 43	非盲検治療期　治療薬 40 mg 貼付開始。
	Day 48	非盲検治療期　治療薬 60 mg 貼付開始。
	Day 55	非盲検治療期　治療薬 80 mg 貼付開始。
	Day 83	退院。週 1 回の受診、週 3 回のデイケア活動、週 1 回の訪問看護を開始。
	Day 85	統合失調症に伴う気分高揚があり、バルプロ酸ナトリウム 300 mg 開始。
	Day 92	バルプロ酸ナトリウム 600 mg に増量。
	Day 190	状態安定しており、生活面で問題ないため、訪問看護中止とした。
	Day 197	バルプロ酸ナトリウム 800 mg に増量。
	Day 259	定期受診。（治験外診察）状態は安定していた。診察後、デイケア活動参加。
	Day 261	9：30 頃　デイケア活動前の診察。眠れた、気になることはないと話

日付	Study Day	経過
		していた。 10：50　デイケア参加中、突然大声を上げ、他患者への暴言があり、制止困難。他患者に対する妄想に基づき大声をあげ制止できない。スタッフに対し、挑戦的で敵意があり、猜疑心が強い。精神運動興奮状態にあり、速やかな入院治療を要するが、本人は病識なく病状を否認。家族の立ち合い、同伴なく、医療保護入院と判断。隔離開始し、保護室入室。 11：46　代諾者へ被験者の治験継続について TEL にて確認し、了承を得る。 14：05　バルプロ酸ナトリウムを 800 mg から 1000 mg へ増量。 15：30　[redacted] (Day 260) 分の治療薬が貼付されていることを確認。本日分治療薬貼付。
[redacted]	Day 262	11:20　代諾者来院し、被験者の治験継続について文書にて同意取得。
	Day 265	回診。隔離について継続。処方変更なし。
	Day 286	10：30　回診。状態安定しているため、隔離解除となる。処方変更なし。
	Day 307	血小板値低下のため、バルプロ酸ナトリウムを 1000 mg から 800 mg へ減量。
	Day 351	症状安定しており、SAE 回復と判断する。また、被験者からの中止の申し出があり、治験中止となった。SAE の症状も回復しており、症状面では退院可能な状態にあるが、家庭状況や薬剤の管理等の社会的側面を考え、入院継続と判断した。 ・治験継続可能とした判断根拠 治験への拒否はなく治験薬貼付もスムーズであり、一定の効果は保たれていた。気分安定薬の併用は今後も必要であると考えられるが、制限範囲内で治験は継続可能と判断している。現時点では、他の抗精神病薬の併用は必要ないと考えている。

担当医等の意見

- 治験薬との因果関係の判断根拠

治験薬貼付を開始して約半年経過後の事象発現である。週に１回の診察を継続しており、治験薬貼付に問題はないことを確認している。[redacted] (Day 262) 実施の採血において、バルプロ酸の血中濃度が低下していることを確認した（推移は臨床検査結果参照）。[redacted] (約 Day 240) 以降の同薬剤の内服が不確かであることが推察される。今回の事象は、治験薬の効果不十分若しくはバルプロ酸ナトリウム未服薬によるものと考えられ、治験薬との因果関係は「否定できる」と判断した。

- [redacted] (Day 286) 追記

[redacted] (Day 286)、敵意、拒絶は低下しており、隔離解除とし、転帰を「軽快」と判断した。

- [redacted] (Day 351) 追記

症状安定しており、転帰を「回復」と判断した。また、被験者からの中止の申し出があり、治験中止となった。症状は回復していることから、症状面では退院可能

な状態にあるが、家庭状況や薬剤の管理等の社会的側面を考え、入院継続と判断した。

治験依頼者の見解

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID：1[redacted]06　椎間板炎（Intervertebral discitis）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	1[redacted]06
Age/Sex/Country	5[redacted]F/JPN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Anxiety disorder (anxiety disorder), Diabetes mellitus (diabetes), Diabetic retinopathy (diabetic retinopathy), Gastritis (gastritis), Glaucoma (both secondary giaucoma), Hypertension (hyper tension), Insomnia (insomnia), Neurogenic bladder (neurogenic bladder)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	295
Serious adverse event	
Start date (Day)	[redacted] (292)
End date (Day)	[redacted] (554)
Duration of event (days)	263
MedDRA Preferred Term	Intervertebral discitis
Reported Term for the Adverse Event	Purulent diskitis
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Betamethasone, Distigmine, Duotrav, Lorazepam, Metformin, Rebamipide, Rilmazafone, Ripasudil, Urapidil, Loperamide, Enoxolone, Gentamicin, Olopatadine, Bepotastine, Clobetasone, Guaiazulene

日付	Study Day	経過
[redacted]	Day 1	二重盲検期開始。
	Day 43	非盲検期開始。
	Day 239	Visit 109 実施。
	Day 292	A 病院　整形へ緊急入院　MEPM 投与　膿胸発現。
	Day 295	緊急手術（Th7-Th12　除圧開き術）CTRX 投与。
	Day 296	A 病院（整形）より責任医師へ連絡があり、被験者が椎間板炎の為に緊急入院になったことを確認。椎間板炎の手術により、入院が長期化すると考えられるため、治験継続困難と判断し治験を中止。
	Day 297	胸腔穿刺。
	Day 299	胸腔ドレナージ。
	Day 300	CEZ 5 g/日　変更　術後に炎症反応は沈静傾向。
	Day 309	照射赤血球 2 単位　輸血。
	Day 380	A 病院より、B 市にある「C 病院」へ転院。

日付	Study Day	経過
[redacted]	Day 422	「C 病院より」、D 市にある「E 病院」へ転院。
	Day 473	「E 病院」から連絡があり、現在リハビリ中で、退院予定はないことを聴取。

担当医等の意見

被験者が入院となったことにより重篤と判断した。治験薬の作用機序から当該事象を引き起こす作用はないと考えるため、治験薬との因果関係はないと判断した。

[redacted]（Day 302）A 病院からの連絡があり、疾患名を「化膿性椎間板炎」に変更。

[redacted]（Day 554）被験者の本院への来院が不可能であり、また、治験薬と本有害事象の因果関係は否定できるため、未回復ではあるが追跡終了とする。

治験依頼者の見解

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID：4[redacted]01　各種物質毒性（Toxicity to various agents）

ARM	DSP-5423P 80 mg
Subject ID	4[redacted]01
Age/Sex/Country	3[redacted]M/MYS
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	39
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	238
Serious adverse event	
Start date (Day)	[redacted] (220)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Toxicity to various agents
Reported Term for the Adverse Event	Cannabis Intoxication
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization, Other medically important event)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERING/RESOLVING
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Lorazepam, Zolpidem, All other non-therapeutic products

先行期 80 mg 群のマレーシアの 3[redacted]歳男性は Day 220 に各種物質毒性を発現した。治験薬は貼付量の変更なく継続され、本事象は軽快した。因果関係は Not related（関連なし）であった。

治験依頼者の見解

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID：1[redacted]06　体重増加（Weight increased）

ARM	Placebo
Subject ID	1[redacted]06
Age/Sex/Country	4[redacted]/M/JPN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Back pain (Back pain), Constipation (Constipation), Hyperlipidaemia (Hyperlipidaemia), Hypertension (Hypertension), Left ventricular hypertrophy (Left ventricular hypertrophy)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	41
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	356
Serious adverse event	
Start date (Day)	[redacted] (210)
End date (Day)	[redacted] (245)
Duration of event (days)	36
MedDRA Preferred Term	Weight increased
Reported Term for the Adverse Event	Loss of control of weight(Weight Increased)
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	60 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DOSE NOT CHANGED
Outcome	RECOVERED/RESOLVED
Causality	NOT RELATED
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Amlodipine, Brotizolam, Ezetimibe, Furosemide, Lorazepam, Spironolactone, Valsartan, Diphenhydramine, Sennoside a+b

日付	Study Day	経過
[redacted]	Day –41	二重盲検期開始。BW：8[redacted]kg。
	Day 1	非盲検治療期開始。BW：7[redacted]kg。
	Day 30	Open-Week 4（退院前最後の評価日）BW：7[redacted]kg。
	Day 40	原疾患の症状が安定しているため、退院。以後、外来診療にて治験継続とした。
	Day 56	Open-Week 8。BW：7[redacted]kg。
	Day 85	Open-Week 12。BW：8[redacted]kg。担当医よりこれ以上体重が増加しないよう注意あり。体重増加を AE として挙げる。
	Day 113	Open-Week 16。BW：9[redacted]kg。担当医より次回評価までに体重を減量するよう指示あり。
	Day 141	Open-Week 20。BW：9[redacted]kg。担当医より再度体重の減量指示あり。
	Day 176	Open-Week 24。BW：9[redacted]kg。担当医より次回の体重次第で入院を検討することを説明。
	Day 204	Open-Week 28。BW：9[redacted]kg。担当医の判断により[redacted](Day 210)

日付	Study Day	経過
		付での入院が決定。
[redacted]	Day 210	BW：9[redacted]kg。入院。
	Day 245	BW：8[redacted]kg。退院。

担当医等の意見

因果関係の判断根拠：当該事象は、被験者本人の食生活・運動不足による体重増加に伴う指導入院であるため、治験薬との因果関係はなしと判断した。なお、治験期間中においては、食欲増加等の体重増加に関連が疑われる症状・兆候は発現していない。

回復の判断根拠：体重の自己管理に必要な栄養指導・運動指導が終了し、現在の体重は治験参加前とほぼ同程度にまで戻った。また、被験者本人の体重管理への意識もみられることから、今後は入院管理下での体重管理は不要と判断し、本事象を回復とした。

治験依頼者の見解

治験薬との因果関係は否定できると判断する。

Subject ID：1[redacted]01 突然死（Sudden death）

ARM	Placebo
Subject ID	1[redacted]01
Age/Sex/Country	4[redacted]M/JPN
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Constipation (constipation), Dermatophytosis of nail (foot nail tinea), Palmoplantar keratoderma (Plantar Keratosis)
Duration of exposure of the double-blind treatment phase (days)	42
Duration of exposure of the DSP-5423P treatment period (days)	355
Serious adverse event	
Start date (Day)	[redacted] (356)
End date (Day)	[redacted] (356)
Duration of event (days)	1
MedDRA Preferred Term	Sudden death
Reported Term for the Adverse Event	Sudden death
Epoch of Onset	Open-label treatment phase
Dose at onset date	60 mg/day *
Serious	Y (Results in death)
Severity	SEVERE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	FATAL
Causality	POSSIBLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Efinaconazole, Salicylic Acid, Urea, Levofloxacin, Biperiden, Lorazepam, Pa, Dequalinium

日付	Study Day	経過
[redacted]	Day –42	二重盲検治療期　治験薬貼付開始。
	Day 1	非盲検治療期　治験薬 40 mg 貼付開始。
	Day 7	非盲検治療期　治験薬 60 mg 貼付開始。
	Day 334	定期受診。（治験外診察）状態変わりない。1 時間程度の散歩を始めたと話していた。右肩甲骨付近の痛みを訴えていたため、整形外科受診をすすめた。
	Day 348	定期受診。（治験外診察）状態変わりない。[redacted]（Day 341）より日雇いアルバイト（トマトの仕分け作業）を始めたが、周囲への不安は特にないと話していた。右肩甲骨付近の痛みは一時和らいだが、また痛みが出てきたと話す。整形外科受診をすすめた。治験薬用量は、前回と同量の 60 mg/日で処方継続。
	Day 356	※8:30 屋外で作業開始。 ※12:00 頃 同僚と食事を摂取。 ※12:15 最終無事確認。 ※12:20 頃 [redacted]に[redacted]で[redacted]倒れているところを同僚が発見。救急要請。心臓マッサージ開始。 ※12:36 救急隊到着。CPA 確認。心静止。

日付	Study Day	経過
		※12:55 緊急搬送先他院到着。心静止持続。蘇生措置（BLS、ACLS)。 ※13:25 頃 PCPS 挿入のためカテーテル室へ搬入。血管は虚脱しており、動脈シースなかなか挿入できず。 14：00 警察署より、心停止で他院搬送されたとの連絡あり。病歴、現在服用している薬剤等確認あり。主治医が対応。 14：20 他院救急医より、電話にて情報入手。「倒れている状態で発見され、心停止した状態で当院搬送。現在も蘇生を試みているが、反応がない状態である。それ以上の情報はない。」とのこと。 ※15:15 PCPS 挿入。ICU 入室。 16：02　死亡確認。※緊急搬送先の他院より入手した情報を基に記載。

担当医等の意見

治験薬との因果関係の判断根拠

貼付を開始して約 1 年経過後の事象発現であるが、現在の情報のみでは因果関係を判断するには情報量が乏しく、治験薬との因果関係は「否定できない」と判断する。

【[redacted]（Day 362）追記】

緊急搬送先施設より、被験者死後、CT を実施したとの情報を入手した。CT の結果、「肺挫傷」「肺胞出血」を認めたとの事であるが、これらは CPR 時における胸骨圧迫の影響であると判断されている。その他、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なかったとの事である。また、死因については、自殺を疑う明らかな所見はなかったとの情報も得た。以上より死因の確定は困難であるため、当該有害事象名は「突然死」とし、治験薬との因果関係も「否定できない」として変更はない。

【[redacted]（Day 382）追記】

緊急搬送先施設より、新たな情報を入手したため、追記する。

頭部 CT の結果、軽度脳浮腫及び皮髄境界一部不明瞭化の所見を認めたとのことであるが、これらは蘇生後脳症の影響が疑われる所見と判断されている。また、溺死所見はなかったことを確認した。蘇生中に実施した採血結果では、hs トロポニン I とミオグロビンが高値を示していた。心筋梗塞の可能性は否定できないものの、積極的にそれを示唆する所見には乏しいと判断する。その他、血液が凝縮しており脱水傾向であった。

以上の追加情報を踏まえ再考したが、死因の確定は困難であり、当該有害事象名は「突然死」とし、治験薬との因果関係も「否定できない」として変更はない。

治験依頼者の見解

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。