2.7.6.10　40 試験（D4904040）

評価資料：5.3.5.2.01

治験の標題

DSP-5423P の統合失調症患者を対象とした長期投与試験〔第 3 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]）を含む日本の 37 医療機関で実施した。

治験期間

治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted]年 2 月 24 日

治験終了日（最終被験者の検査・観察終了日）：20[redacted]年 5 月 9 日

開発のフェーズ

第 3 相

報告書作成日

20[redacted]年 5 月 28 日

1. 試験計画

1.1 目的

主要目的：

統合失調症患者に DSP-5423P を 40～80 mg/日で 52 週間貼付したときの安全性を検討する。

副次目的：

- DSP-5423（錠剤）投与から DSP-5423P 貼付へ切り替えたときの安全性及び有効性を検討する。
- DSP-5423P を 40～80 mg/日で 52 週間貼付したときの有効性及び薬物動態を検討する。

1.2 治験デザイン

本治験は 2 つのコホートからなる、多施設で実施する無対照非盲検の長期投与試験である。治験のフローチャートを図 2.7.6.10- 1（コホート 1）及び図 2.7.6.10- 2（コホート 2）に、治験の調査・観察・検査などのスケジュール及び詳細な手順を表 2.7.6.10- 3（コホート 1）及び表 2.7.6.10- 4（コホート 2）に示した。いずれのコホートでも、DSP-5423P の貼付開始日を Day 1 とした。

DSP-5423（錠剤）投与期と DSP-5423P 貼付期からなるコホート 1 と、DSP-5423P 貼付期

のみからなるコホート 2 は別々の被験者で実施し、コホート 1 への組み入れが終了した後にコホート 2 を開始した。コホート 1 への組み入れは、DSP-5423P の貼付期間が 6 週間を超えた被験者が 50 名に達した時点で終了した。コホート 1 への組み入れ終了時及びコホート 2 の組み入れ開始時に、治験依頼者はその旨を実施医療機関に通知した。

1.2.1　コホート 1

DSP-5423（錠剤）投与期（6 週間）、DSP-5423P 貼付期（52 週間）及び事後観察期（1～2 週間）の 3 期で構成した。なお、DSP-5423（錠剤）の投与が開始される前に、前治療抗精神病薬の投与量（ハロペリドール換算）に応じて減量観察期間（最長 4 週間）を設定した。

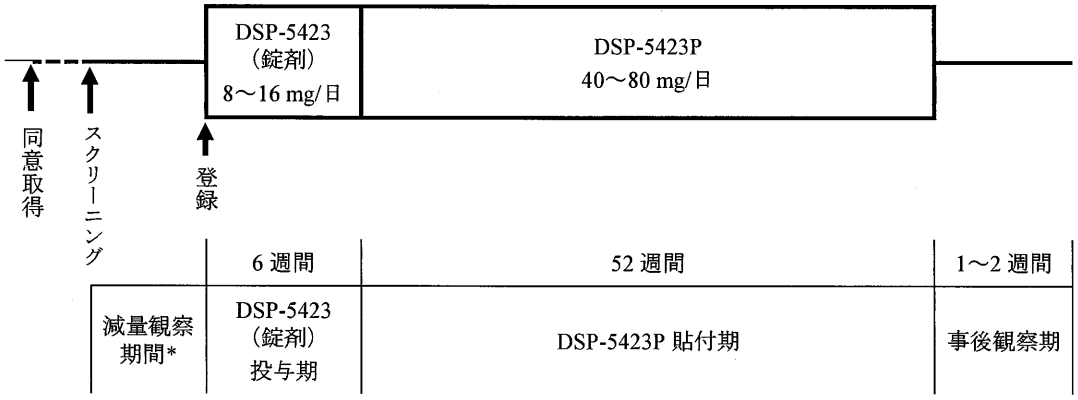
1) DSP-5423（錠剤）投与期

DSP-5423（錠剤）を 1 日 2 回、朝・夕食後に 6 週間経口投与した。8 mg/日で投与を開始し、投与量調節の基準（1.4.4 項）に従って 8 mg/日、12 mg/日又は 16 mg/ 日で適宜増減した。

2) DSP-5423P 貼付期

DSP-5423P を 1 日 1 回、52 週間貼付した。貼付部位は背部、胸部又は腹部のいずれかとした。DSP-5423（錠剤）の最終投与量に応じた投与量（表 2.7.6.10- 1）で貼付を開始し、投与量調節の基準（1.4.4 項）に従って 40 mg/日、60 mg/日又は 80 mg/日で適宜増減した。

図 2.7.6.10- 1　治験のフローチャート（コホート 1）

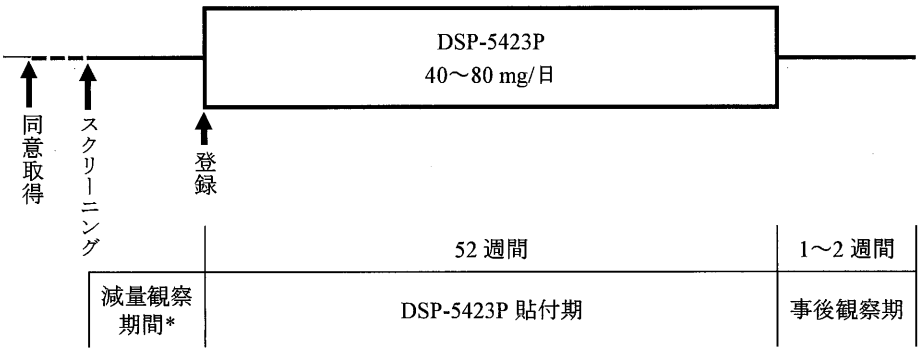


* 前治療抗精神病薬の投与量がハロペリドール換算で 12.0 mg/日以下の場合は、前治療抗精神病薬を中止した後に DSP-5423（錠剤）の投与を開始した。中止の前に、必要に応じて減量観察期間を設けて漸減しても良いこととした。
前治療抗精神病薬の投与量がハロペリドール換算で 12.0 mg/日を超える場合は減量観察期間を設けた。まず 12.0 mg/日以下に減量した後必要に応じて漸減し、中止した後に DSP-5423（錠剤）の投与を開始した。
減量観察期間は、スクリーニング時から最長 4 週間（28 日）とした。

1.2.2　コホート 2

DSP-5423P 貼付期（52 週間）及び事後観察期（1～2 週間）の 2 期で構成した。DSP-5423P 貼付期には、DSP-5423P を 1 日 1 回 52 週間貼付した。貼付部位は背部、胸部又は腹部のいずれかとした。40 mg/日で貼付を開始し、投与量調節の基準（1.4.4 項）に従って 40 mg/ 日、60 mg/日又は 80 mg/日で適宜増減した。なお、DSP-5423P の貼付が開始される前に、前治療抗精神病薬の投与量（ハロペリドール換算）に応じて減量観察期間（最長 4 週間）を設定した。

図 2.7.6.10-2　治験のフローチャート（コホート 2）



* 前治療抗精神病薬の投与量がハロペリドール換算で 12.0 mg/日以下の場合は、前治療抗精神病薬を中止した後に DSP-5423P の貼付を開始した。中止の前に、必要に応じて減量観察期間を設けて漸減しても良いこととした。
前治療抗精神病薬の投与量がハロペリドール換算で 12.0 mg/日を超える場合は減量観察期間を設けた。まず 12.0 mg/日以下に減量した後必要に応じて漸減し、中止した後に DSP-5423P の貼付を開始した。減量観察期間は、スクリーニング時から最長 4 週間（28 日）とした。

1.3 対象

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選択した。

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) 同意取得時の年齢が 18 歳以上の患者
3) 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 20 歳未満の場合又は患者が医療保護入院の場合は、本人からの同意に加え代諾者#からも文書による同意が得られた患者。
   # 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 親等以内の者とした。
4) 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
5) 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

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) 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) ブロナンセリンに対し過敏症の既往歴のある患者
5) 悪性症候群、遅発性ジスキネジア又は水中毒の合併又は既往歴がある患者
6) パーキンソン病の患者
7) 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
8) HbA1c 値（NGSP 値）が 8.4%以上の患者
9) 脱水・栄養不良状態などを伴う身体的疲弊のある患者
10) 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
11) 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
12) 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

13) 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
14) 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
15) スクリーニング時の前1年（365日）以内にブロナンセリンの投与を受け、効果不十分と判断された患者
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、スクリーニング時の前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

1.4 治験薬、投与量、投与方法、ロット番号及び投与期間

1.4.1 治験薬、投与量、投与方法、ロット番号

1.4.1.1 コホート1

DSP-5423（錠剤）投与期：

開始時はDSP-5423（錠剤）8 mg/日を1日2回、朝・夕食後に経口投与、以降は投与量調節の基準（1.4.4項）に従って8 mg/日、12 mg/日又は16 mg/日で適宜増減し、1日2回、朝・夕食後に経口投与。投与期間は6週間。

DSP-5423P貼付期：

開始時はDSP-5423（錠剤）の最終投与量に応じたDSP-5423P投与量（表2.7.6.10-1）を1日1回貼付、以降は投与量調節の基準（1.4.4項）に従って40 mg/日、60 mg/日又は80 mg/日で適宜増減し、1日1回貼付。貼付部位は背部、胸部又は腹部のいずれかとした。投与期間は52週間。

1.4.1.2 コホート2

開始時はDSP-5423P 40 mg/日を1日1回貼付、以降は投与量調節の基準（1.4.4項）に従って40 mg/日、60 mg/日又は80 mg/日で適宜増減し、1日1回貼付。貼付部位は背部、胸部又は腹部のいずれかとした。投与期間は52週間。

治験薬のロット番号

DSP-5423P 20 mg：14038

DSP-5423P 40 mg：14039、14040、15008

DSP-5423 錠 2 mg：14050

DSP-5423 錠 4 mg：14049

1.4.2　投与期間

1.4.2.1　コホート 1

(1) DSP-5423（錠剤）投与期（6 週間）

適格性が確認された被験者に DSP-5423（錠剤）を 1 日 2 回、朝・夕食後に 6 週間経口投与した。8 mg/日で投与を開始し、被験者の精神症状及び安全性を考慮しながら投与量調節の基準（1.4.4 項）に基づき 8 mg/日、12 mg/日又は 16 mg/日で適宜増減した。前治療抗精神病薬がある場合は、併用制限薬の規定に従い、前治療抗精神病薬を中止後、DSP-5423（錠剤）の投与を開始した。

(2) DSP-5423P 貼付期（52 週間）

DSP-5423P を 1 日 1 回、52 週間貼付した。貼付部位は背部、胸部又は腹部のいずれかとし、毎日同じ時間帯に 1 日分のすべての DSP-5423P を貼付した。

表 2.7.6.10- 1 に、DSP-5423（錠剤）の最終投与量（Visit 6 時の投与量）に対応する DSP-5423P の投与量を示した。DSP-5423（錠剤）の最終投与量に対応する投与量で DSP-5423P の貼付を開始後、投与量調節の基準（1.4.4 項）に従って 40 mg/日、60 mg/日又は 80 mg/ 日で適宜増減した。貼付時の DSP-5423P の組み合わせを表 2.7.6.10- 2 に示した。

表 2.7.6.10- 1　SP-5423（錠剤）最終投与量に対応する DSP-5423P の開始投与量

DSP-5423（錠剤）最終投与量	DSP-5423P 開始投与量
8 mg/日	40 mg/日
12 mg/日	60 mg/日
16 mg/日	80 mg/日

DSP-5423（錠剤）最終投与量：Visit 6 時の DSP-5423（錠剤）投与量

表 2.7.6.10- 2　DSP-5423P の組み合わせ

投与量	DSP-5423P の組み合わせ		1 日あたりの貼付枚数
40 mg/日	DSP-5423P 40 mg：1 枚	■	1
60 mg/日	DSP-5423P 20 mg：1 枚 DSP-5423P 40 mg：1 枚	□■	2
80 mg/日	DSP-5423P 40 mg：2 枚	■■	2

□：DSP-5423P 20 mg、■：DSP-5423P 40 mg

1.4.2.2　コホート 2

適格性が確認された被験者に DSP-5423P を 1 日 1 回、52 週間貼付した。貼付部位は背部、胸部又は腹部のいずれかとし、毎日同じ時間帯に 1 日分のすべての DSP-5423P を貼付した。

DSP-5423P は 40 mg/日で貼付開始後、投与量調節の基準（1.4.4 項）に従って 40 mg/ 日、60 mg/日又は 80 mg/日で適宜増減した。貼付時の DSP-5423P の組み合わせを表 2.7.6.10- 2 に示した。

前治療抗精神病薬がある場合は、併用制限薬の規定に従い前治療抗精神病薬を中止後、DSP-5423P の貼付を開始した。

1.4.3　DSP-5423P 貼付に関する留意事項

コホート 1、2 のいずれでも、DSP-5423P 貼付に関して被験者に以下のように指導した。

1) DSP-5423P は透明なライナーを剥がしてから、正常で健康な皮膚に貼付する。
2) DSP-5423P は毎日貼り替える。貼り替え時には、貼付していたすべての DSP-5423P を除去してからできるだけ時間をあけずに次の DSP-5423P を貼付する。また、それまで DSP-5423P を貼付していた部位とは別の部位に貼付するか、同じ部位に貼付する場合はそれまで DSP-5423P を貼付していた箇所とは別の箇所に貼付する。
3) DSP-5423P を貼付している箇所（貼付箇所）が加温されることを避ける。貼付箇所をカイロやストーブの温風で温めることなどは避ける。
4) 貼付箇所がぬれることを避ける。入浴（シャワー含む）する場合は入浴前に DSP-5423P を除去し、入浴後できるだけ速やかに（DSP-5423P 除去後 1 時間以内が目安）乾燥した皮膚に新たな DSP-5423P を貼付する。
5) DSP-5423P 貼付開始時から事後観察 Visit まで、屋外では DSP-5423P を貼付中の部位及び以前貼付した部位を衣服等で遮光する。
6) 貼付箇所には他の貼付剤を重ねて貼付しない。貼付箇所の上に塗布剤を使用しない。また、塗布剤を塗っている箇所に DSP-5423P を貼付しない。
7) DSP-5423P が剥がれそうになった場合は、サージカルテープなどで補強する。また、剥がれた場合には、サージカルテープなどで再度貼付する。なお、剥がれた DSP-5423P を再度貼付できない場合には新たな DSP-5423P をすぐに使用せず、次の

貼付時に新たな DSP-5423P を貼付する。

8) 使用後の DSP-5423P は、他者が誤用しないように適切に処分する。

1.4.4 投与量調節の基準

DSP-5423P 又は DSP-5423（錠剤）の投与量調節の基準と対応を以下に示した。DSP-5423P の投与量は 40 mg/日、60 mg/日又は 80 mg/日で、1 回あたりの増減量は 20 mg/日とした。DSP-5423（錠剤）の投与量は 8 mg/日、12 mg/日又は 16 mg/日で、1 回あたりの増減量は 4 mg/ 日とした。

規定評価時期

- CGI-S が 4 から 7 で、かつ安全性の懸念がない場合は DSP-5423P/DSP-5423（錠剤）の投与量を増やすこととした。
- CGI-S が 3 以下でかつ安全性の懸念がなく、治験責任医師又は治験分担医師が更なる効果を期待する場合は DSP-5423P/DSP-5423（錠剤）の投与量を増やすことができることとした。

随時

- 治験責任医師又は治験分担医師が効果不十分で治験薬の増量が必要と判断した場合は、評価時期にかかわらず DSP-5423P/DSP-5423（錠剤）の投与量を増やすことができることとした。
- 有害事象が発現し、DSP-5423P/DSP-5423（錠剤）の投与量を減らす必要があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合は、評価時期にかかわらず DSP-5423P/DSP-5423（錠剤）の投与量を減らすことができることとした。

規定評価時期以外で DSP-5423P/DSP-5423（錠剤）を増減量する場合は、増減量前に PANSS 及び CGI-S を評価することとした。錐体外路症状のために DSP-5423P/DSP-5423（錠剤）を減量する場合は、DIEPSS も併せて評価することとした。

DSP-5423P/DSP-5423（錠剤）の投与量を変更した場合、変更理由を症例報告書に記録した。投与量を変更した場合は、原則としてその後少なくとも 1 週間は DSP-5423P/DSP-5423（錠剤）の投与量を変更しないこととした。

1.5 評価項目

(1) 有効性

1) ベースライン[注1)] からの Positive and Negative Syndrome Scale （PANSS）合計スコア変化量
2) ベースライン[注1)] からの PANSS サブスケール別合計スコア変化量
3) ベースライン[注1)] からの PANSS 5 因子モデル[注2)] 別合計スコア変化量
4) ベースライン[注1)] からの Clinical Global Impressions-Severity of Illness（CGI-S）スコ

ア変化量

5) DSP-5423P 貼付期間

注 1）DSP-5423P 貼付期のベースライン
注 2）PANSS 5 因子モデル

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

(2) 薬物動態

- 血漿中ブロナンセリン濃度
- 血漿中代謝物[注 1)] 濃度

注 1）対象となる代謝物
コホート 1：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）。
コホート 2：M-1（N-脱エチル体）。

(3) 安全性

1) 有害事象及び副作用
2) 錐体外路系有害事象及び副作用
3) 貼付箇所の皮膚関連有害事象及び副作用
4) 貼付箇所の皮膚刺激性評価
5) 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）
6) ベースラインからの DIEPSS 症状別スコア変化
7) 血清プロラクチン濃度
8) 心電図パラメータ（QTc）
9) 抗パーキンソン薬の併用
10) Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）を用いた自殺に関する調査
11) 臨床検査値、バイタルサイン及び体重

有害事象の定義

有害事象とは治験薬を投与された被験者に生じるあらゆる好ましくない医学的事象のことであり、治験薬との因果関係は問わない。すなわち有害事象とは、治験薬が投与された

際に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（検査値の異常を含む)、症状又は疾患のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わない。また有害事象は、新たな疾病の発現や治験参加前の健康状態の悪化を含む。

本治験では、コホート 1 では DSP-5423（錠剤）投与開始時から事後観察 Visit までに発現したものを、コホート 2 では DSP-5423P 貼付開始時から事後観察 Visit までに発現したものを、有害事象とした。また、治験期間中に生じるその他の好ましくない事象［例：治験での操作や評価に関連して発現した事象など］も有害事象とした。

コホート 1 では、DSP-5423（錠剤）投与期に発現し継続している有害事象が DSP-5423P 貼付期で悪化した場合は、悪化した日を発現日とし、DSP-5423P 貼付期の有害事象としても取り扱った。DSP-5423（錠剤）投与期に発現し、DSP-5423P 貼付期移行後に悪化しなかった有害事象は、DSP-5423（錠剤）投与期のみの有害事象として扱った。

治験薬の有効性が認められないことも予測されるため、当該事象が通常の範囲を超えない限り有効性の欠如は有害事象としないこととした。基礎疾患に関連する新たな徴候・症状あるいは新たな疾患の徴候・症状は有害事象とした。

治験責任医師又は治験分担医師は、可能な限り徴候・症状やその他の臨床所見に基づき診断名を確定した。その場合、有害事象名は個々の徴候や症状ではなく診断名（疾患名）で報告した。

重篤な有害事象の定義

以下の少なくとも 1 つに該当する場合、重篤な有害事象とした。

- 死に至るもの（死亡)。
- 生命を脅かすもの（当該事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていたという意味であり，その事象がもっと重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない)。
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要になるもの。
- 永続的又は顕著な障害・機能不能に陥るもの。
- 先天異常をきたすもの。
- 被験者を危険にさらしたり、上記のような結果に至らないように医学的又は外科的処置を必要とするような重大な事象。医学的処置が必要な事象とは、医療機関又は自宅で集中治療を要するアレルギー性気管支痙攣、入院治療を要しないような血液疾患や痙攣などである。

「重度」は有害事象の重症度の評価で用いられる（例：軽度、中等度、重度の心筋梗塞）が、重度であっても医学的意義は比較的小さい場合もあり（例：重度の頭痛)、「重度」と「重篤」は異なる。「重篤」は上記の基準で定義しているように、患者の生命を脅かす事象や顕著な障害・機能不全に陥る事象に用いることとした。

患者が本治験期間中に、治験参加前から生じていた事象・状態のために同意取得前から

予定していた入院又は手術をした場合、この入院は予定していた治療的介入で、重篤な有害事象に起因したものとはみなさないこととした。ただし、この事象・状態が本治験中に悪化した場合は、この事象を有害事象（治療のために入院又は入院期間の延長を必要とした場合は重篤な有害事象）とすることとした。

生命を脅かすものとは、当該事象の発現によりただちに被験者が死亡のリスクにさらされると治験責任医師又は治験分担医師が判断した事象を指し、当該事象がより重症なものであれば死亡したかもしれないというものではない。

有害事象は被験者ごとに収集した。被験者に対し特定の事象に関する誘導的な質問をせずに調査した（例：「前回の来院からあなたの健康状態に何か変化がありましたか？」）。有害事象及び重篤な有害事象は治験期間をとおしてモニターした（電話での調査も含む）。治験責任医師又は治験分担医師は、有害事象が発現した場合、原則としてその有害事象が消失又は回復、追跡不能、状態が安定又は追跡が不要と判断されるまで調査した。治験責任医師又は治験分担医師は、通常の診療業務に従いすべての有害事象を被験者の診療録や原資料に記録の上、コホート 1 では DSP-5423（錠剤）投与開始時から事後観察 Visit まで、コホート 2 では DSP-5423P 貼付開始時から事後観察 Visit までのデータを症例報告書に記録した。

有害事象ごとに、発現期間、重症度、重篤性、有害事象に対する治験薬の処置、転帰及び治験薬との因果関係を評価した。更に、貼付箇所で皮膚関連の有害事象が発現した場合は、有害事象ごとに発現している部位（背部、胸部又は腹部）を記録した。

重症度、治験薬の処置、転帰、治験薬との因果関係の定義を以下に示した。

重症度：

- Mild（軽度）：一時的な事象で、日常生活に特に支障をきたさない程度。多くの場合対症療法を要しない程度。
- Moderate（中等度）：被験者に不快感を与え得る明らかな事象で、日常生活に支障をきたす程度。対症療法を要する場合がある。
- Severe（重度）：被験者に苦痛を与える事象で、日常生活に重度の支障をきたす程度。治験薬の投与中止や対症療法を要する場合がある。

有害事象に対する治験薬の処置：

- Drug Withdrawn（中止）：治験薬の投与/貼付を中止した。
- Dose Reduced（減量）
- Dose Increased（増量）
- Dose Not Changed（投与量の変更なし）
- Not Applicable（該当しない）

転帰：

- Recovered/Resolved（消失又は回復）

- Recovering/Resolving（軽快）
- Not Recovered/Not Resolved（未回復）
- Recovered/Resolved with Sequelae（回復したが後遺症あり）
- Fatal（死亡）
- Unknown（不明）

治験薬との因果関係：

関連なし

- Not related（関連なし）：治験薬の投与/貼付と有害事象の発現に時間的な関連がない場合。あるいは他の薬剤や基礎疾患によると考えられる場合。

関連あり

- Possible（関連あるかもしれない）：治験薬の投与/貼付と有害事象の発現に時間的な関連はあるが、併用薬や基礎疾患に関連する可能性も否定できない場合。
- Probable（多分関連あり）：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り、併用薬や基礎疾患などに関連する可能性は低く、治験薬の作用機序から説明できる場合。
- Definite（明らかに関連あり）：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り、併用薬や基礎疾患などで説明できない場合。因果関係の特定に必須ではないが治験薬の投与中止/貼付中止又は再投与/再貼付した場合に、消失又は再発する場合。

治験実施計画書や有害事象に関して問い合わせがある場合は、治験依頼者に連絡することとした。

(4) その他

1) Drug Attitude Inventory-10（DAI-10）合計スコア
2) EuroQol-5 Dimension（EQ-5D）効用値
3) 剤型に関するアンケート調査

1.6 スケジュール表

表 2.7.6.10-3　調査、観察及び検査スケジュール（コホート 1）

			DSP-5423（錠剤）投与期（6 週間）					DSP-5423P 貼付期（52 週間）													中止時 [f]	事後観察期（1-2 週間）
Visit No.	-	1	2	3	4	5	6	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113		事後観察
時期 [a]（週）	-	スクリーニング	DSP-5423（錠剤）投与開始時からの時期					DSP-5423P 貼付開始時からの時期														投与/貼付終了日 又は中止日 +6～+17
			Tab-baseline	Tab-Week 1	Tab-Week 2	Tab-Week 4	Tab-Week 6 /baseline	Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 28	Week 36	Week 44	Week 52		
許容範囲（Day）		Tab -28~	Tab -2~1	Tab 5~11	Tab 12~18	Tab 26~32	Tab 40~43	5~11	12~18	26~32	40~46	54~60	78~92	106~120	134~148	162~176	190~204	239~267	295~323	351~379	中止日 +5	
同意取得	X																					
被験者背景		X																				
治験薬の処方			X [d]	X	X	X	X [e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
服薬/貼付遵守状況				X	X	X	X [e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PANSS		X	X [d]	X	X	X	X [e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [g]	X [g]	
CGI-S		X	X [d]	X	X	X	X [e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [g]	X [g]	
DIEPSS			X [d]	X	X	X	X [e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [g]	X [g]	
C-SSRS			X [d]	X	X	X	X [e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [g]	X [g]	
DAI-10							X [e]				X						X			X	X	
EQ-5D							X [e]				X						X			X	X	
皮膚刺激性評価							X [e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
臨床検査 [b]		X	X [d]		X		X [e]		X		X		X		X		X	X	X	X [g]	X [g]	
妊娠検査 [c]		X																		X	X	
12 誘導心電図		X	X [d]		X		X [e]		X		X		X		X		X	X	X	X [g]	X [g]	
体重		X	X [d]	X	X	X	X [e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
体温・血圧・脈拍数		X	X [d]	X	X	X	X [e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象			←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
薬物濃度測定用採血					X		X [e]				X						X			X	X	

			DSP-5423（錠剤）投与期（6 週間）					DSP-5423P 貼付期（52 週間）													中止時 f)	事後観察期（1-2 週間）
Visit No.	-	1	2	3	4	5	6	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113		事後観察
時期 a)（週）	-	スクリーニング	DSP-5423（錠剤）投与開始時からの時期					DSP-5423P 貼付開始時からの時期														
			Tab-baseline	Tab-Week 1	Tab-Week 2	Tab-Week 4	Tab-Week 6 /baseline	Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 28	Week 36	Week 44	Week 52		投与/貼付終了日 又は中止日 +6 ~ +17
許容範囲（Day）		Tab -28~	Tab -2~1	Tab 5~11	Tab 12~18	Tab 26~32	Tab 40~43	5~11	12~18	26~32	40~46	54~60	78~92	106~120	134~148	162~176	190~204	239~267	295~323	351~379	中止日 +5	
アンケート																				X	X	

a) DSP-5423（錠剤）投与開始日を Tab-Day 1 とし、DSP-5423P 貼付開始日を Day 1 とした。
b) DSP-5423（錠剤）投与開始前（Visit 2）、DSP-5423（錠剤）投与期終了時（Visit 6）及び DSP-5423P 貼付期終了時（Visit 113）は必ず空腹時（採血前 10 時間以上絶食）に実施することとした。その他の Visit では可能な限り空腹時に実施した。
c) 妊娠可能な閉経前の女性のみ実施した。
d) DSP-5423（錠剤）の投与開始前に実施した。前治療抗精神病薬がある場合は、前治療抗精神病薬の中止後、DSP-5423（錠剤）の投与開始前に実施した。
e) DSP-5423P の貼付開始前に実施した。
f) DSP-5423（錠剤）投与期に中止した場合は、中止時 Visit の調査・観察及び検査のうち、服薬遵守状況、DIEPSS、C-SSRS、臨床検査、妊娠検査、12 誘導心電図、体重、体温・血圧・脈拍数、有害事象に関する調査・観察及び検査を実施した。
g) 治験薬以外の抗精神病薬の投与開始前に実施した。

表 2.7.6.10-4　調査、観察及び検査スケジュール（コホート 2）

			DSP-5423P 貼付期（52 週間）														中止時	事後観察期（1-2 週間）
Visit No.	-	1	2	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113		事後観察
DSP-5423P 貼付開始からの時期（週）[a]	-	スクリーニング	baseline	Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 28	Week 36	Week 44	Week 52		貼付終了日又は中止日 +6～+17
許容範囲（Day）		-28~	-2~1	5~11	12~18	26~32	40~46	54~60	78~92	106~120	134~148	162~176	190~204	239~267	295~323	351~379	中止日 +5	
同意取得	X																	
被験者背景		X																
治験薬の処方			X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
貼付遵守状況				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PANSS		X	X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[e]	X[e]	
CGI-S		X	X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[e]	X[e]	
DIEPSS			X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[e]	X[e]	
C-SSRS			X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[e]	X[e]	
DAI-10			X[d]				X						X			X	X	
EQ-5D			X[d]				X						X			X	X	
皮膚刺激性評価			X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
臨床検査[b]		X	X[d]		X		X		X		X		X	X	X	X[e]	X[e]	
妊娠検査[c]		X														X	X	
12 誘導心電図		X	X[d]		X		X		X		X		X	X	X	X[e]	X[e]	
体重		X	X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
体温・血圧・脈拍数		X	X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象			◀															▶
薬物濃度測定用採血							X						X			X	X	
アンケート																X	X	

a) DSP-5423P 貼付開始日を Day 1 とした。
b) DSP-5423P 貼付開始前（Visit 2）及び DSP-5423P 貼付期終了時（Visit 113）は必ず空腹時（採血前 10 時間以上絶食）に実施することとした。その他の Visit では可能な限り空腹時に実施した。

c) 妊娠可能な閉経前の女性のみ実施した。
d) DSP-5423P の貼付開始前に実施した。前治療抗精神病薬がある場合は、前治療抗精神病薬の中止後、DSP-5423P の貼付開始前に実施した。
e) 治験薬以外の抗精神病薬の投与開始前に実施した。

1.7 統計手法

1.7.1 解析対象集団

- 安全性解析対象集団

  DSP-5423P を 1 回以上貼付した被験者の集団。

  なお、有効性の解析も安全性解析対象集団を対象に実施した。

- 薬物動態解析対象集団

  DSP-5423P を 1 回以上貼付した被験者のうち、DSP-5423P 貼付後の血漿中ブロナンセリン濃度の測定結果がある被験者の集団。

1.7.2 データ解析

1.7.2.1 被験者の内訳

コホートごとに以下を行った。

1) コホート 1

   同意を取得した被験者、DSP-5423 投与期に DSP-5423 を服薬した被験者、DSP-5423P 貼付期に DSP-5423P を貼付しなかった被験者、DSP-5423P 貼付期に DSP-5423P を貼付した被験者、DSP-5423P 貼付期を完了した被験者、DSP-5423P 貼付期を中止した被験者を集計した。

2) コホート 2

   同意を取得した被験者、DSP-5423P 貼付期に DSP-5423P を貼付した被験者、DSP-5423P 貼付期を完了した被験者、DSP-5423P 貼付期を中止した被験者を集計した。

1.7.2.2 治験薬の投与・遵守状況

各解析対象集団に対し、コホートごとに以下を行った。

1) コホート 1

   DSP-5423 投与期の総投与量、服薬率及び投与期間、DSP-5423P 貼付期の総投与量、貼付率及び貼付期間の要約統計量を算出した。

2) コホート 2

   DSP-5423P 貼付期の総投与量、貼付率及び貼付期間の要約統計量を算出した。

1.7.2.3 重要な治験実施計画からの逸脱

重要な治験実施計画からの逸脱（IPDs）は、IPDs となる可能性のある逸脱のレビュー後に確定することとした。IPDs となる可能性のある逸脱被験者には以下が該当するが、限定されるものではない。

- 選択基準に合致しなかった/除外基準に抵触した被験者
- 併用禁止薬・療法を使用した被験者

コホートごとに IPDs の被験者数とその割合を逸脱の種類別に集計した。この時、コホー

ト 1 では、DSP-5423 投与期と DSP-5423P 貼付期での IPDs を別々に集計した。また、コホートごとに IPDs を一覧表で示した。

1.7.2.4　人口統計学的及び他の基準値の特性

各解析対象集団に対し、コホートごとに人口統計学的及び他の基準値の特性の要約統計量を算出した。

1.7.2.5　有効性の解析

安全性解析対象集団に対し、コホートごとに以下を行った。

(1) PANSS 及び CGI-S

下記項目の評価時期ごとの要約統計量を算出した。

1) ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量
2) 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
3) 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
4) ベースラインからの CGI-S スコア変化量

(2) DSP-5423P 貼付期間

Kaplan-Meier 法を用いて DSP-5423P の貼付期間を解析した。

(3) 多重性の調整

検定の多重性の調整は行わなかった。

1.7.2.6　安全性の解析

安全性解析対象集団に対し、コホートごとに以下を行った。

(1) 有害事象

有害事象の集計は Treatment-emergent adverse event（TEAE）を対象とした。TEAE は Day 1 以降に発現した有害事象とした。副作用は治療に関連のある有害事象、すなわち治験薬との因果関係が「関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」である有害事象とした。錐体外路系有害事象は Blinded Data Review Meeting で検討し、国際医薬用語集（MedDRA）Preferred Term（PT）により定義した。貼付箇所の皮膚関連有害事象は症例報告書で発現部位が選択された事象とした。

有害事象又は副作用を発現した被験者の数及び発現割合を算出した。同様の集計を、死亡、重篤な有害事象、貼付中止に至った有害事象、重度の有害事象、錐体外路系有害事象及び貼付箇所の皮膚関連有害事象で実施した。

(2) DIEPSS

1) ベースラインからの DIEPSS 合計スコア変化量（概括重症度を除く）

評価時期ごとの要約統計量を算出した。

2) ベースラインからの DIEPSS 症状別スコア変化

症状別に、各被験者の最も高いスコアに対するベースラインを基準としたシフトテーブルを作成した。

(3) 臨床検査、心電図検査、バイタルサイン

評価時期ごとの検査値の要約統計量を算出した。

(4) 抗パーキンソン薬の併用

DSP-5423P 貼付期に抗パーキンソン薬を併用した被験者の数を集計した。

(5) C-SSRS

DSP-5423P 貼付期に少なくとも 1 度でも Suicidal ideation 又は Suicidal behavior を発現した被験者の数とその割合を算出した。

また、以下の被験者数及び割合を算出した。

- Emergence of suicidal ideation（ベースライン時[注 1)] に C-SSRS の Suicidal ideation の 5 項目がすべて No であったが、DSP-5423P 貼付開始後にいずれかの項目で Yes が選択された被験者）
- Serious emergence of suicidal ideation（ベースライン時[注 1)]に C-SSRS の Suicidal ideation の項目 4[注 2)]と 5[注 3)]が共に No であったが、DSP-5423P 貼付開始後に Suicidal ideation の項目 4[注 2)] 又は 5[注 3)] で Yes が選択された被験者）
- Emergence of suicidal behavior（ベースライン時[注 1)] に C-SSRS の Suicidal behavior の 6 項目がすべて No であったが、DSP-5423P 貼付開始後にいずれかの項目で Yes が選択された被験者）
- Emergence of suicidality（ベースライン時[注 1)] に C-SSRS の Suicidal ideation の 5 項目及び Suicidal behavior の 6 項目がすべて No であったが、DSP-5423P 貼付開始後にいずれかの項目で Yes が選択された被験者）
- Any completed suicide（自殺既遂した被験者）

注 1）コホート 1 は DSP-5423（錠剤）投与期ベースライン、コホート 2 は DSP-5423P 貼付期ベースライン

注 2）Active suicidal ideation with some intent to act, without specific plan

注 3）Active suicidal ideation with specific plan and intent

(6) 皮膚刺激性評価

皮膚刺激性評価で得られた最も強い症状スコアの頻度分布を示した。

1.7.2.7　薬物動態解析

薬物動態解析対象集団に対し、下記項目の評価時期ごとの要約統計量を算出した。

1) 血漿中ブロナンセリン濃度
2) 血漿中代謝物[注1)]濃度

注1）対象となる代謝物
コホート1：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）。
コホート2：M-1（N-脱エチル体）。

1.7.2.8　その他の評価項目の解析

安全性解析対象集団に対し、コホートごとに以下を行った。

1) DAI-10 合計スコア

評価時期ごとの要約統計量を算出した。DAI-10 の合計スコア[注1)]について、各評価時期及び最終評価時での DSP-5423P 貼付期のベースラインに対する変化（増加、変化なし、減少）の頻度及び要約統計量を算出した。

2) EQ-5D 効用値

評価時期ごとの要約統計量を算出した。

3) 剤型に関するアンケート調査

質問ごとに被験者の回答を集計した。

注1）（項目1、3、4、7、9及び10で「そう思う」と答えた項目数）+（項目2、5、6及び8で「そう思わない」と答えた項目数）−（項目1、3、4、7、9及び10で「そう思わない」と答えた項目数）−（項目2、5、6及び8で「そう思う」と答えた項目数）

1.7.2.9　中間解析

治験の中止・継続の判断を目的とする中間解析は実施しなかった。

1.7.2.10 データの取り扱い

(1) Day 1

各被験者の DSP-5423P の貼付開始日を Day 1 とした。

(2) 解析用評価時期

すべてのデータは、調査、観察及び検査スケジュール（表 2.7.6.10- 3 及び表 2.7.6.10- 4）で規定されたスケジュールに従って、症例報告書に記録された評価時期で集計及び解析を行った。特に規定のない限り、規定外の評価時期のデータは解析に使用しなかった。ただし、最終貼付日+7 日までに検査・測定された中止時のデータは実際の中止日の次の規定評価時期のデータとして解析した。

(3) ベースライン

解析上のベースラインの値はDay 1 以前で欠測でない最後の測定値とした。

(4) 最終評価時の定義

Day 1 から最終貼付日+7 日までに検査・測定された最後の値を最終評価時データとした。

(5) 欠測値の取扱い

2 つ以上の項目から構成されている評価尺度については、いずれかの項目が欠測であった場合、その合計及びサブスケールは欠測とした。

2. 結果

2.1 被験者の内訳

コホート 1 及びコホート 2 の被験者の内訳を表 2.7.6.10- 5 に示した。コホート 1 では 117 名から同意を取得、108 名が DSP-5423（錠剤）の投与を開始し、97 名が DSP-5423P の貼付を開始した。このうち 57 名（58.8%）が治験を完了した。DSP-5423P 貼付期に中止したのは 40 名（41.2%）で、中止理由は有害事象が最も多く 18 名（18.6%）であった。次に同意撤回が多く、13 名（13.4%）であった。コホート 2 では 106 名から同意を取得し、103 名が DSP-5423P の貼付を開始した。このうち 59 名（57.3%）が治験を完了した。DSP-5423P 貼付期に中止したのは 44 名（42.7%）で、中止理由は同意撤回が最も多く 21 名（20.4%）であった。次に有害事象が多く、12 名（11.7%）であった。

表 2.7.6.10- 5　被験者の内訳

＜全被験者＞

	Cohort 1 (N = 117) n (%)	Cohort 2 (N = 106) n (%)	Screen Failure
Subjects informed consent obtained	117	106	10
Subjects not treated in DSP-5423 (tablet) treatment phase	9	-	
SCREEN FAILURE	9	-	
Subjects treated in DSP-5423 (tablet) treatment phase	108	-	
Subjects not treated in DSP-5423P treatment phase	11	3	
ADVERSE EVENT	1	0	
LACK OF EFFICACY	1	0	
WITHDRAWAL BY SUBJECT	6	0	
NON-COMPLIANCE WITH STUDY DRUG	2	0	
OTHER	1	0	
SCREEN FAILURE	0	3	
Subjects treated in DSP-5423P treatment phase	97 (100.0)	103 (100.0)	

	Cohort 1 (N = 117) n (%)	Cohort 2 (N = 106) n (%)	Screen Failure
Subjects completed DSP-5423P treatment phase	57 (58.8)	59 (57.3)	
Subjects discontinued DSP-5423P treatment phase	40 (41.2)	44 (42.7)	
ADVERSE EVENT	18 (18.6)	12 (11.7)	
LACK OF EFFICACY	4 (4.1)	5 (4.9)	
PREGNANCY	1 (1.0)	0	
WITHDRAWAL BY SUBJECT	13 (13.4)	21 (20.4)	
NON-COMPLIANCE WITH STUDY DRUG	2 (2.1)	3 (2.9)	
OTHER	2 (2.1)	3 (2.9)	

The denominator of percentage is the number of subjects treated with DSP-5423P.

2.2 解析対象集団

データベースロック前に Blinded Data Review Meeting で解析対象集団への採否を決定した。コホートごと及び全コホート合計の解析対象集団を表 2.7.6.10- 6 に示した。有効性及び安全性の解析対象である安全性解析対象集団は、DSP-5423P を 1 回以上貼付した 200 名（コホート 1 の 97 名、コホート 2 の 103 名、以下同順）となった。薬物動態解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち DSP-5423P 貼付後の血漿中ブロナンセリン濃度データがある 199 名（96 名、103 名）であった。

表 2.7.6.10- 6　解析対象集団

＜DSP-5423P を貼付された被験者＞

	Cohort 1 (N = 97) n (%)	Cohort 2 (N = 103) n (%)	Overall (N = 200) n (%)
Safety population	97 (100.0)	103 (100.0)	200 (100.0)
PK population	96 (99.0)	103 (100.0)	199 (99.5)

PK, pharmacokinetics. The denominator of percentage is the number of subjects treated with DSP-5423P.

2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.3.1 人口統計学的特性

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.10- 7 に示した。

男性はコホート 1、コホート 2 の順（以下同順）に 44.3%、46.6%、年齢は 44.1±14.43 歳［平均値±標準偏差（Standard deviation：SD）、以下同様］、43.6±12.63 歳であり、コホート間で大きな違いはなかった。また、65 歳未満の被験者が 89.7%、91.3%、外来患者（同意取得時）が 91.8%、83.5%であり、いずれのコホートも多くの被験者が 65 歳未満で、同意取得時に外来患者であった。薬物動態解析対象集団の被験者背景も安全性解析対象集団と同様であった。

表 2.7.6.10- 7　被験者背景

＜安全性解析対象集団＞

	Cohort 1 (N = 97)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 200)
Sex, n (%)			
n	97	103	200
Male	43 (44.3)	48 (46.6)	91 (45.5)
Female	54 (55.7)	55 (53.4)	109 (54.5)
Age (years)			
n	97	103	200
Mean (SD)	44.1 (14.43)	43.6 (12.63)	43.8 (13.50)
Median	43.0	43.0	43.0
Min, Max	20, 80	20, 72	20, 80
Age (years), n (%)			
n	97	103	200
<65	87 (89.7)	94 (91.3)	181 (90.5)
>=65	10 (10.3)	9 (8.7)	19 (9.5)
Race, n (%)			
n	97	103	200
Asian	97 (100.0)	103 (100.0)	200 (100.0)
Ethnicity, n (%)			
n	97	103	200
Not Hispanic or Latino	97 (100.0)	103 (100.0)	200 (100.0)
Height (cm)			
n	97	103	200
Mean (SD)	161.82 (9.611)	163.44 (8.071)	162.65 (8.867)
Median	162.00	163.50	162.75
Min, Max	142.5, 186.0	147.2, 185.4	142.5, 186.0
Weight (kg)			
n	97	103	200
Mean (SD)	65.22 (17.637)	66.28 (15.145)	65.77 (16.368)
Median	60.00	63.20	62.50
Min, Max	36.0, 111.6	33.6, 114.3	33.6, 114.3
BMI (kg/m^2)			
n	97	103	200
Mean (SD)	24.68 (5.429)	24.70 (4.857)	24.69 (5.129)
Median	23.04	24.26	23.74
Min, Max	16.4, 40.7	13.3, 40.5	13.3, 40.7
Any concomitant disease, n (%)			
n	97	103	200
Yes	87 (89.7)	79 (76.7)	166 (83.0)
No	10 (10.3)	24 (23.3)	34 (17.0)

	Cohort 1 (N = 97)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 200)
Inpatient at informed consent, n (%)			
n	97	103	200
Inpatient	8 (8.2)	17 (16.5)	25 (12.5)
Outpatient	89 (91.8)	86 (83.5)	175 (87.5)

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

2.3.2 疾患データ

安全性解析対象集団の疾患データを表 2.7.6.10- 8 に示した。

統合失調症のエピソード回数はコホート 1、コホート 2 の順（以下同順）に 1.9±1.43 回（平均値±SD、以下同様）、1.8±1.32 回、初発時年齢は 29.1±12.60 歳、27.8±9.55 歳であった。また、罹病期間が 1 年未満の被験者が 3.1%、1.9%、1 年以上 5 年未満の被験者が 17.5%、12.6%、5 年以上 10 年未満の被験者が 24.7%、23.3%、10 年以上 20 年未満の被験者が 33.0%、30.1%、20 年以上 30 年未満の被験者が 9.3%、17.5%、30 年以上の被験者が 12.4%、12.6%であった。今回のエピソードの期間は 104.7±108.87 ヵ月、104.1±93.38 ヵ月であった。ベースラインの PANSS 合計スコアは、コホート 1 の DSP-5423（錠剤）投与前で 66.4±22.73、コホート 2 の DSP-5423P 貼付前で 67.5±21.34 であった。ベースラインの PANSS 合計スコアが 59 以下の被験者が 41.2%、31.1%、60 以上 79 以下が 30.9%、40.8%、80 以上が 27.8%、28.2%であった。ベースラインの CGI-S スコアは、コホート 1 の DSP-5423（錠剤）投与前で 3.5±1.07、コホート 2 の DSP-5423P 貼付前で 3.4±1.11 であった。薬物動態解析対象集団の疾患データも安全性解析対象集団と同様であった。

表 2.7.6.10- 8　疾患データ

＜安全性解析対象集団＞

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

	Cohort 1 (N = 97)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 200)
Median	26.0	27.0	26.5
Min, Max	10, 75	7, 66	7, 75
Age at initial onset of schizophrenia (years), n (%)			
n	97	103	200
19 or less	23 (23.7)	26 (25.2)	49 (24.5)
20 to 29	37 (38.1)	34 (33.0)	71 (35.5)
30 to 39	19 (19.6)	32 (31.1)	51 (25.5)
40 to 49	10 (10.3)	6 (5.8)	16 (8.0)
50 or more	8 (8.2)	3 (2.9)	11 (5.5)
Unknown	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Duration of illness (years)			
n	97	101	198
Mean (SD)	14.9 (12.72)	15.8 (11.63)	15.4 (12.15)
Median	11.8	12.5	12.2
Min, Max	1, 51	1, 53	1, 53
Duration of illness (years), n (%)			
n	97	103	200
<1	3 (3.1)	2 (1.9)	5 (2.5)
>=1 to <5	17 (17.5)	13 (12.6)	30 (15.0)
>=5 to <10	24 (24.7)	24 (23.3)	48 (24.0)
>=10 to <20	32 (33.0)	31 (30.1)	63 (31.5)
>=20 to <30	9 (9.3)	18 (17.5)	27 (13.5)
>=30	12 (12.4)	13 (12.6)	25 (12.5)
Unknown	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Duration of current episode (months)			
n	95	102	197
Mean (SD)	104.7 (108.87)	104.1 (93.38)	104.4 (100.89)
Median	63.7	78.0	70.5
Min, Max	1, 566	2, 435	1, 566
PANSS composite subscale at baseline, n (%)			
n	97	103	200
Positive subscale score>Negative subscale score	24 (24.7)	22 (21.4)	46 (23.0)
Positive subscale score=Negative subscale score	8 (8.2)	11 (10.7)	19 (9.5)
Positive subscale score<Negative subscale score	65 (67.0)	70 (68.0)	135 (67.5)
Baseline PANSS total score			
n	97	103	200
Mean (SD)	66.4 (22.73)	67.5 (21.34)	67.0 (21.98)
Median	67.0	68.0	67.5
Min, Max	32, 128	30, 119	30, 128
Baseline PANSS total score, n (%)			
n	97	103	200
59 or less	40 (41.2)	32 (31.1)	72 (36.0)
60 to 79	30 (30.9)	42 (40.8)	72 (36.0)
80 or above	27 (27.8)	29 (28.2)	56 (28.0)

	Cohort 1 (N = 97)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 200)
Baseline CGI-S score			
n	97	103	200
Mean (SD)	3.5 (1.07)	3.4 (1.11)	3.4 (1.09)
Median	3.0	3.0	3.0
Min, Max	1, 6	1, 6	1, 6
Baseline CGI-S score, n (%)			
n	97	103	200
1	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)
2	15 (15.5)	14 (13.6)	29 (14.5)
3	37 (38.1)	47 (45.6)	84 (42.0)
4	25 (25.8)	20 (19.4)	45 (22.5)
5	16 (16.5)	15 (14.6)	31 (15.5)
6	2 (2.1)	4 (3.9)	6 (3.0)
7	0	0	0
Baseline DIEPSS total score (excluding overall severity)			
n	97	103	200
Mean (SD)	0.6 (1.55)	0.8 (1.56)	0.7 (1.55)
Median	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 8	0, 6	0, 8

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

2.3.3 抗パーキンソン薬の併用

コホート 1 及びコホート 2 の DSP-5423P 貼付開始日から貼付終了日までの間に使用した薬剤を DSP-5423P 貼付期併用薬として集計した。コホート 1 の DSP-5423（錠剤）投与開始日から投与終了日までの間に使用した薬剤を DSP-5423（錠剤）投与期併用薬として集計した。

抗パーキンソン薬(錐体外路症状が新たに発現又は増悪した場合に使用可)を DSP-5423P 貼付期に使用した被験者は、コホート 1、コホート 2 の順（以下同順）に、33.0%（32/97 名)、22.3%（23/103 名）であった。DSP-5423P 貼付開始前日に抗パーキンソン薬を使用していなかった被験者で DSP-5423P 貼付期に抗パーキンソン薬を使用した被験者は 15.6%（12/77 名)、20.0%（20/100 名）であり、コホート間で大きな違いはなく、DSP-5423（錠剤）投与期に抗パーキンソン薬を使用した被験者の割合［21.3%（23/108 名)］と同様であった。

2.4 有効性

2.4.1 DSP-5423P 貼付期ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量

安全性解析対象集団の DSP-5423P 貼付期の時期ごとの PANSS 合計スコア及び DSP-5423P 貼付期ベースラインからの変化量を表 2.7.6.10- 9 に示した。

コホート 1 の PANSS 合計スコアは DSP-5423P 貼付期ベースライン（以下、ベースライ

ン)、Week 52 (LOCF)、Week 52 の順に、63.6±21.23 (平均値±SD、以下同様)、63.5±22.98、56.0±19.00、PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は Week 52 (LOCF)、Week 52 の順に−0.1±11.59、−3.5±8.41 で、治験期間を通じて安定していた。

コホート 2 の PANSS 合計スコアは、ベースライン、Week 52 (LOCF)、Week 52 の順に、67.5±21.34、64.1±23.79、57.0±21.58、PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は Week 52 (LOCF)、Week 52 の順に−3.4±15.30、−9.2±15.08 で、治験期間を通じて安定していた。

コホート 1 の DSP-5423 (錠剤) 投与から DSP-5423P 貼付への切替え前後の PANSS 合計スコアを評価した。PANSS 合計スコアは DSP-5423 (錠剤) 投与期ベースラインで 65.7±22.19、DSP-5423 (錠剤) 投与期 Week 6 で 63.6±21.23 で、DSP-5423 (錠剤) 投与期ベースラインからの変化量は−2.9±7.17 であった。DSP-5423P 貼付への切替え後、Week 6 の PANSS 合計スコアは 62.9±20.63 で、DSP-5423P 貼付期ベースラインからの変化量は−0.6±5.41 であり、DSP-5423 (錠剤) 投与から DSP-5423P 貼付への切替えによる PANSS 合計スコアの悪化はみられなかった。

表 2.7.6.10- 9　PANSS 合計スコア及び DSP-5423P 貼付期ベースラインからの変化量

＜安全性解析対象集団＞

		Cohort 1 (N = 97)		Cohort 2 (N = 103)	
Visit	Statistics	Observed	Change	Observed	Change
Baseline	n	97		103	
	Mean (SD)	63.6 (21.23)		67.5 (21.34)	
	Median	64.0		68.0	
	Min, Max	30, 119		30, 119	
Week 1	n	97	97	103	103
	Mean (SD)	63.1 (21.21)	-0.5 (3.15)	66.5 (21.00)	-1.0 (4.25)
	Median	63.0	0.0	66.0	0.0
	Min, Max	30, 116	-16, 9	30, 121	-20, 10
Week 2	n	89	89	100	100
	Mean (SD)	62.1 (19.99)	-0.6 (5.19)	66.4 (21.10)	-1.5 (5.96)
	Median	62.0	0.0	66.5	-1.0
	Min, Max	30, 109	-22, 26	30, 125	-22, 33
Week 4	n	87	87	99	99
	Mean (SD)	62.5 (20.10)	-0.9 (3.77)	64.6 (21.33)	-2.6 (6.75)
	Median	58.0	0.0	66.0	0.0
	Min, Max	30, 116	-18, 14	30, 134	-30, 15
Week 6	n	80	80	95	95
	Mean (SD)	62.9 (20.63)	-0.6 (5.41)	63.3 (19.92)	-3.3 (7.18)
	Median	61.5	0.0	64.0	-1.0
	Min, Max	30, 127	-15, 27	30, 108	-32, 16
Week 8	n	78	78	90	90

Visit	Statistics	Cohort 1 (N = 97) Observed	Change	Cohort 2 (N = 103) Observed	Change
	Mean (SD)	62.3 (21.51)	-0.9 (7.97)	62.1 (20.60)	-4.6 (8.99)
	Median	59.5	0.0	62.0	-2.0
	Min, Max	30, 123	-19, 46	30, 112	-35, 18
Week 12	n	75	75	88	88
	Mean (SD)	61.1 (20.79)	-1.9 (5.92)	61.7 (20.87)	-4.9 (10.42)
	Median	57.0	0.0	61.0	-2.0
	Min, Max	30, 115	-18, 15	30, 114	-41, 33
Week 16	n	71	71	82	82
	Mean (SD)	58.9 (19.73)	-2.8 (6.03)	61.5 (20.70)	-6.1 (10.65)
	Median	57.0	-1.0	60.5	-2.0
	Min, Max	30, 109	-17, 11	30, 114	-37, 19
Week 20	n	69	69	78	78
	Mean (SD)	59.4 (20.33)	-2.0 (6.34)	61.2 (20.84)	-5.8 (11.27)
	Median	57.0	0.0	60.0	-2.0
	Min, Max	30, 105	-17, 14	30, 116	-41, 23
Week 24	n	67	67	72	72
	Mean (SD)	58.4 (19.98)	-3.1 (6.55)	61.0 (21.81)	-7.3 (12.64)
	Median	56.0	-1.0	59.5	-2.0
	Min, Max	30, 103	-18, 13	30, 122	-43, 16
Week 28	n	67	67	69	69
	Mean (SD)	60.3 (22.20)	-1.2 (10.29)	59.7 (20.70)	-7.9 (12.52)
	Median	56.0	-1.0	56.0	-2.0
	Min, Max	30, 128	-23, 53	30, 105	-45, 11
Week 36	n	63	63	67	67
	Mean (SD)	56.8 (18.60)	-3.5 (7.25)	59.3 (21.11)	-7.9 (14.13)
	Median	54.0	-1.0	58.0	-2.0
	Min, Max	30, 99	-22, 10	30, 105	-46, 23
Week 44	n	60	60	61	61
	Mean (SD)	57.0 (19.91)	-2.7 (8.46)	58.6 (21.78)	-8.1 (13.85)
	Median	52.5	-1.0	57.0	-3.0
	Min, Max	30, 110	-29, 16	30, 117	-43, 26
Week 52	n	57	57	60	60
	Mean (SD)	56.0 (19.00)	-3.5 (8.41)	57.0 (21.58)	-9.2 (15.08)
	Median	55.0	-1.0	51.0	-4.0
	Min, Max	30, 112	-37, 12	30, 117	-48, 37
Week 52 (LOCF)	n	97	97	103	103
	Mean (SD)	63.5 (22.98)	-0.1 (11.59)	64.1 (23.79)	-3.4 (15.30)
	Median	61.0	0.0	63.0	-1.0

Visit	Statistics	Cohort 1 (N = 97) Observed	Change	Cohort 2 (N = 103) Observed	Change
	Min, Max	30, 128	-37, 53	30, 134	-48, 37

Summary statistics for the observed value and change from baseline value (denoted by change) are based on subjects with both a baseline and the target visit observation. Week 52 (LOCF) endpoint is the last post-baseline observation in the DSP-5423P treatment phase up to 7 days after the final application of DSP-5423P.

2.4.2 DSP-5423P 貼付期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

コホート 1 の DSP-5423P 貼付期ベースラインからの PANSS 陽性サブスケールの合計スコア変化量、PANSS 陰性サブスケールの合計スコア変化量、PANSS 総合精神病理サブスケールの合計スコア変化量［いずれも Week 52（LOCF）及び Week 52 の順］は、0.5±4.01（平均値±SD、以下同様）及び−0.5±2.70、−0.8±2.79 及び−1.3±2.84、0.1±6.38 及び−1.7±4.53 で、いずれの PANSS サブスケール別合計スコアも治験期間を通じて安定していた。

コホート 2 の DSP-5423P 貼付期ベースラインからの PANSS 陽性サブスケールの合計スコア変化量、PANSS 陰性サブスケールの合計スコア変化量、PANSS 総合精神病理サブスケールの合計スコア変化量［いずれも Week 52（LOCF）及び Week 52 の順］は、−0.7±4.55、及び−2.1±4.18、−1.6±4.35 及び−2.9±4.70、−1.1±8.05 及び−4.2±7.77 で、いずれの PANSS サブスケール別合計スコアも治験期間を通じて安定していた。

コホート 1 の DSP-5423（錠剤）投与から DSP-5423P 貼付への切替え前後の PANSS サブスケール別合計スコアを評価した。PANSS 陽性サブスケールの合計スコア変化量、PANSS 陰性サブスケールの合計スコア変化量、PANSS 総合精神病理サブスケールの合計スコア変化量［いずれも DSP-5423（錠剤）投与期ベースラインから DSP-5423（錠剤）投与期 Week 6 の変化量及び DSP-5423P 貼付期ベースラインから Week 6 の変化量の順］は、−1.1±2.02 及び 0.1±2.28、−0.5±2.51 及び−0.5±1.66、−1.3±3.95 及び−0.2±2.84 で、DSP-5423（錠剤）投与から DSP-5423P 貼付への切替えによる PANSS サブスケール別合計スコアの悪化はみられなかった。

2.4.3 DSP-5423P 貼付期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

コホート 1 の DSP-5423P 貼付期ベースライン（以下、ベースライン）からの PANSS 興奮合計スコア変化量、PANSS 陽性症状合計スコア変化量は Week 52（LOCF）及び Week 52 の順（以下同順）に、0.3±1.74（平均値±SD、以下同様）及び−0.2±1.41、0.4±2.77 及び−0.4±1.68 であった。ベースラインからの PANSS 陰性症状合計スコア変化量、PANSS 認知障害合計スコア変化量、PANSS 不安／抑うつ合計スコア変化量は、−0.7±2.38 及び−1.2±2.36、−0.2±2.04 及び−0.5±1.56、0.1±2.89 及び−0.5±2.51 であった。いずれの PANSS 5 因子モデル別合計スコアも治験期間を通じて安定していた。

コホート 2 のベースラインからの PANSS 興奮合計スコア変化量、PANSS 陽性症状合計スコア変化量は、0.1±2.56 及び−0.9±2.01、−0.6±2.95 及び−1.3±3.19 であった。ベースラインからの PANSS 陰性症状合計スコア変化量、PANSS 認知障害合計スコア変化量、PANSS

不安／抑うつ合計スコア変化量は、−1.5±3.96 及び−2.6±4.18、−0.4±2.42 及び−1.2±2.07、−0.5±3.37 及び−1.6±3.48 であった。いずれの PANSS 5 因子モデル別合計スコアも治験期間を通じて安定していた。

コホート 1 の DSP-5423（錠剤）投与から DSP-5423P 貼付への切替え前後の PANSS 5 因子モデル別合計スコアを評価した。PANSS 興奮合計スコア変化量、PANSS 陽性症状合計スコア変化量は DSP-5423（錠剤）投与期ベースラインから DSP-5423（錠剤）投与期 Week 6 の変化量及び DSP-5423P 貼付期ベースラインから Week 6 の変化量の順に、−0.4±0.98 及び 0.1±1.09、−0.6±1.27 及び 0.1±1.51 であった。PANSS 陰性症状合計スコア変化量、PANSS 認知障害合計スコア変化量、PANSS 不安／抑うつ合計スコア変化量は、−0.4±2.34 及び−0.5±1.60、−0.3±1.04 及び−0.2±1.07、−0.8±1.95 及び 0.0±1.37 であった。いずれの PANSS 5 因子モデル別合計スコアでも DSP-5423（錠剤）投与から DSP-5423P 貼付への切替えによる悪化はみられなかった。

2.4.4　DSP-5423P 貼付期ベースラインからの CGI-S スコア変化量

安全性解析対象集団の DSP-5423P 貼付期の時期ごとの CGI-S スコア及び DSP-5423P 貼付期ベースラインからの CGI-S スコア変化量を表 2.7.6.10- 10 に示した。

コホート 1 の CGI-S スコアは DSP-5423P 貼付期ベースライン（以下、ベースライン）、Week 52（LOCF）、Week 52 の順に、3.3±1.03（平均値±SD、以下同様）、3.3±1.07、3.0±0.83、CGI-S スコアのベースラインからの変化量は Week 52（LOCF）、Week 52 の順に、0.0±0.76、−0.1±0.65 で、治験期間を通じて安定していた。

コホート 2 の CGI-S スコアはベースライン、Week 52（LOCF）、Week 52 の順に、3.4±1.11、3.2±1.30、2.8±1.18、CGI-S スコアのベースラインからの変化量は Week 52（LOCF）、Week 52 の順に、−0.2±1.03、−0.6±0.83 で、治験期間を通じて安定していた。

コホート 1 の DSP-5423（錠剤）投与から DSP-5423P 貼付への切替え前後の CGI-S スコアを評価した。CGI-S スコアは DSP-5423（錠剤）投与期ベースラインで 3.4±1.06、DSP-5423（錠剤）投与期 Week 6 で 3.3±1.03、DSP-5423（錠剤）投与期ベースラインからの変化量は −0.2±0.43 であった。DSP-5423P 貼付への切替え後、Week 6 の CGI-S スコアは 3.2±0.95、DSP-5423P 貼付期ベースラインからの変化量は−0.1±0.41 であり、DSP-5423（錠剤）投与から DSP-5423P 貼付への切替えによる CGI-S スコアの悪化はみられなかった。

表 2.7.6.10- 10　CGI-S スコア及び DSP-5423P 貼付期ベースラインからの変化量

＜安全性解析対象集団＞

		Cohort 1 (N = 97)		Cohort 2 (N = 103)	
Visit	Statistics	Observed	Change	Observed	Change
Baseline	n	97		103	
	Mean (SD)	3.3 (1.03)		3.4 (1.11)	
	Median	3.0		3.0	
	Min, Max	1, 6		1, 6	

Visit	Statistics	Cohort 1 (N = 97) Observed	Change	Cohort 2 (N = 103) Observed	Change
Week 1	n	97	97	103	103
	Mean (SD)	3.2 (1.02)	0.0 (0.30)	3.4 (1.14)	0.0 (0.49)
	Median	3.0	0.0	3.0	0.0
	Min, Max	1, 6	-1, 1	1, 6	-2, 1
Week 2	n	89	89	100	100
	Mean (SD)	3.2 (0.88)	-0.1 (0.41)	3.3 (1.16)	-0.1 (0.58)
	Median	3.0	0.0	3.0	0.0
	Min, Max	1, 6	-1, 2	1, 6	-2, 3
Week 4	n	87	87	99	99
	Mean (SD)	3.2 (0.92)	-0.1 (0.35)	3.2 (1.07)	-0.2 (0.49)
	Median	3.0	0.0	3.0	0.0
	Min, Max	1, 6	-1, 1	1, 6	-2, 1
Week 6	n	80	80	95	95
	Mean (SD)	3.2 (0.95)	-0.1 (0.41)	3.1 (1.07)	-0.3 (0.57)
	Median	3.0	0.0	3.0	0.0
	Min, Max	1, 6	-1, 2	1, 6	-2, 1
Week 8	n	78	78	90	90
	Mean (SD)	3.2 (0.99)	-0.1 (0.55)	3.1 (1.08)	-0.3 (0.69)
	Median	3.0	0.0	3.0	0.0
	Min, Max	1, 6	-2, 3	1, 6	-3, 1
Week 12	n	75	75	88	88
	Mean (SD)	3.1 (0.86)	-0.2 (0.43)	3.0 (1.10)	-0.4 (0.80)
	Median	3.0	0.0	3.0	0.0
	Min, Max	1, 5	-2, 0	1, 6	-3, 3
Week 16	n	71	71	82	82
	Mean (SD)	3.0 (0.84)	-0.2 (0.43)	2.9 (1.05)	-0.4 (0.72)
	Median	3.0	0.0	3.0	0.0
	Min, Max	1, 5	-2, 0	1, 6	-3, 1
Week 20	n	69	69	78	78
	Mean (SD)	3.0 (0.83)	-0.2 (0.47)	3.0 (1.15)	-0.4 (0.87)
	Median	3.0	0.0	3.0	0.0
	Min, Max	1, 5	-2, 1	1, 6	-3, 3
Week 24	n	67	67	72	72
	Mean (SD)	3.0 (0.85)	-0.2 (0.51)	2.9 (1.19)	-0.5 (0.77)
	Median	3.0	0.0	3.0	0.0
	Min, Max	1, 5	-2, 1	1, 6	-3, 1
Week 28	n	67	67	69	69
	Mean (SD)	3.1 (0.98)	-0.1 (0.62)	2.9 (1.19)	-0.5 (0.78)
	Median	3.0	0.0	3.0	0.0
	Min, Max	1, 6	-2, 2	1, 6	-3, 1

Visit	Statistics	Cohort 1 (N = 97) Observed	Change	Cohort 2 (N = 103) Observed	Change
Week 36	n	63	63	67	67
	Mean (SD)	3.0 (0.83)	-0.2 (0.54)	3.0 (1.19)	-0.4 (0.84)
	Median	3.0	0.0	3.0	0.0
	Min, Max	1, 5	-2, 1	1, 6	-3, 2
Week 44	n	60	60	61	61
	Mean (SD)	3.0 (0.85)	-0.1 (0.59)	2.9 (1.26)	-0.5 (0.85)
	Median	3.0	0.0	3.0	0.0
	Min, Max	1, 5	-2, 2	1, 6	-3, 1
Week 52	n	57	57	60	60
	Mean (SD)	3.0 (0.83)	-0.1 (0.65)	2.8 (1.18)	-0.6 (0.83)
	Median	3.0	0.0	3.0	0.0
	Min, Max	1, 5	-2, 1	1, 6	-3, 1
Week 52 (LOCF)	n	97	97	103	103
	Mean (SD)	3.3 (1.07)	0.0 (0.76)	3.2 (1.30)	-0.2 (1.03)
	Median	3.0	0.0	3.0	0.0
	Min, Max	1, 6	-2, 3	1, 6	-3, 3

Summary statistics for the observed value and change from baseline value (denoted by change) are based on subjects with both a baseline and the target visit observation. Week 52 (LOCF) endpoint is the last post-baseline observation in the DSP-5423P treatment phase up to 7 days after the final application of DSP-5423P.

2.4.5　DSP-5423P の貼付期間

安全性解析対象集団の治療中止までの期間を表 2.7.6.10- 11 に、前治療抗精神病薬別の治療中止までの期間を表 2.7.6.10- 12 に示した。

コホート 1 の DSP-5423P の治療継続率（95%信頼区間、以下同様）は、28 週間で 64.9%（54.6～73.5）、52 週間で 58.8%（48.3～67.8）であった。コホート 2 の DSP-5423P の治療継続率は、28 週間で 66.0%（56.0～74.3）、52 週間で 57.3%（47.2～66.2）であった。半数以上の被験者が 52 週間の治療を継続した。

コホート 1 の前治療薬がブロナンセリンであった被験者の DSP-5423P の治療継続率は 28 週間で 67.7%（54.6～77.8）、52 週間で 62.9%（49.7～73.6）、前治療薬がブロナンセリン以外あるいは抗精神病薬の前治療なしであった被験者の DSP-5423P の治療継続率は 28 週で 60.0%（42.0～74.0）、52 週間で 51.4%（34.0～66.4）であった。コホート 2 の前治療薬がブロナンセリンであった被験者の DSP-5423P の治療継続率は 28 週間で 66.7%（53.2～77.0）、52 週間で 55.0%（41.6～66.5）、前治療薬がブロナンセリン以外あるいは抗精神病薬の前治療なしであった被験者の DSP-5423P の治療継続率は 28 週で 65.1%（49.0～77.3）、52 週間で 60.5%（44.3～73.3）であった。

表 2.7.6.10- 11　治療中止までの期間（DSP-5423P 貼付期）

＜安全性解析対象集団＞

Statistics	Cohort 1 (N = 97)	Cohort 2 (N = 103)
Completed, n (%)	57 (58.8)	59 (57.3)
Discontinued, n (%)	40 (41.2)	44 (42.7)
Time to discontinuation (days)		
Kaplan-Meier 25 percentile	77	117
95% CI	(29, 196)	(65, 195)
Kaplan-Meier 50 percentile	.	.
95% CI	(297, .)	(269, .)
Kaplan-Meier 75 percentile	.	.
95% CI	(., .)	(., .)
Treatment continuation rate (%)		
28 weeks	64.9	66.0
95% CI	(54.6, 73.5)	(56.0, 74.3)
52 weeks	58.8	57.3
95% CI	(48.3, 67.8)	(47.2, 66.2)

All-cause treatment discontinuation is considered as event and patients who completed the DSP-5423P treatment phase is censored at the final application date of DSP-5423P. Time to treatment discontinuation is determined as the final application date - the initial application date + 1. Kaplan-Meier estimate for 25, 50, and 75 percentile for time to treatment discontinuation and 95% confidence interval (CI) are calculated where completers are regarded as censored on the final application date of DSP-5423P.

表 2.7.6.10- 12　前治療抗精神病薬別の治療中止までの期間（DSP-5423P 貼付期）

＜安全性解析対象集団＞

Prior Antipsychotics Blonanserin Statistics	Cohort 1 (N = 62)	Cohort 2 (N = 60)
Completed, n (%)	39 (62.9)	33 (55.0)
Discontinued, n (%)	23 (37.1)	27 (45.0)
Time to discontinuation (days)		
Kaplan-Meier 25 percentile	112	122
95% CI	(24, 304)	(66, 203)
Kaplan-Meier 50 percentile	.	.
95% CI	(304, .)	(203, .)
Kaplan-Meier 75 percentile	.	.
95% CI	(., .)	(., .)
Treatment continuation rate (%)		
28 weeks	67.7	66.7
95% CI	(54.6, 77.8)	(53.2, 77.0)
52 weeks	62.9	55.0
95% CI	(49.7, 73.6)	(41.6, 66.5)

Prior Antipsychotics Other/None Statistics	Cohort 1 (N = 35)	Cohort 2 (N = 43)
Completed, n (%)	18 (51.4)	26 (60.5)
Discontinued, n (%)	17 (48.6)	17 (39.5)
Time to discontinuation (days)		
Kaplan-Meier 25 percentile	52	91
95% CI	(27, 142)	(33, 226)
Kaplan-Meier 50 percentile	.	.
95% CI	(93, .)	(160, .)
Kaplan-Meier 75 percentile	.	.
95% CI	(., .)	(., .)
Treatment continuation rate (%)		
28 weeks	60.0	65.1
95% CI	(42.0, 74.0)	(49.0, 77.3)
52 weeks	51.4	60.5
95% CI	(34.0, 66.4)	(44.3, 73.3)

All-cause treatment discontinuation is considered as event and patients who completed the DSP-5423P treatment phase is censored at the final application date of DSP-5423P. Time to treatment discontinuation is determined as the final application date - the initial application date + 1. Kaplan-Meier estimate for 25, 50, and 75 percentile for time to treatment discontinuation and 95% confidence interval (CI) are calculated where completers are regarded as censored on the final application date of DSP-5423P.

2.5 薬物動態

2.5.1 血漿中薬物濃度

血漿中ブロナンセリン濃度を表 2.7.6.10- 13 に示した。DSP-5423P 貼付期の血漿中ブロナンセリン濃度（全コホート合計、以下同様）は、Week 6、Week 28、Week 52 の順に 1.807±1.199 ng/mL（平均値±SD、以下同様）、1.930±1.347 ng/mL、1.946±1.238 ng/mL であった。コホート 1 の DSP-5423（錠剤）投与期の血漿中ブロナンセリン濃度は、DSP-5423（錠剤）投与期 Week 2、DSP-5423（錠剤）投与期 Week 6（DSP-5423P 貼付期ベースライン）の順に 0.609±0.452 ng/mL、0.532±0.561 ng/mL であった。血漿中ブロナンセリン濃度は DSP-5423（錠剤）投与期よりも DSP-5423P 貼付期で高かった。

表 2.7.6.10- 13　血漿中ブロナンセリン濃度

＜薬物動態解析対象集団＞

Analyte (Unit) Visit	Statistics	Cohort 1 (N = 96)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 199)
Blonanserin (ng/mL)				
Tab-Week 2	n	95		95
	Mean (SD)	0.60888 (0.452169)		0.60888 (0.452169)
	Median	0.49630		0.49630
	Min, Max	0.0762, 2.3336		0.0762, 2.3336
	CV %	74.3		74.3
	Geometric Mean	0.47552		0.47552
	Geometric CV %	82.3		82.3

Analyte (Unit) Visit	Statistics	Cohort 1 (N = 96)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 199)
Tab-Week 6	n	95		95
	Mean (SD)	0.53206 (0.561166)		0.53206 (0.561166)
	Median	0.42350		0.42350
	Min, Max	0.0280, 5.1357		0.0280, 5.1357
	CV %	105.5		105.5
	Geometric Mean	0.40055		0.40055
	Geometric CV %	88.2		88.2
Week 6	n	94	103	197
	Mean (SD)	1.83660 (1.279476)	1.77985 (1.126108)	1.80693 (1.198964)
	Median	1.41685	1.49610	1.44630
	Min, Max	0.1400, 6.1124	0.0156, 4.9078	0.0156, 6.1124
	CV %	69.7	63.3	66.4
	Geometric Mean	1.43716	1.33688	1.38383
	Geometric CV %	86.3	122.3	104.8
Week 28	n	74	88	162
	Mean (SD)	1.99446 (1.465516)	1.87651 (1.244198)	1.93039 (1.346776)
	Median	1.55480	1.63655	1.59900
	Min, Max	0.0140, 6.7096	0.0168, 5.4976	0.0140, 6.7096
	CV %	73.5	66.3	69.8
	Geometric Mean	1.42971	1.32982	1.37455
	Geometric CV %	138.3	146.0	141.9
Week 52	n	60	63	123
	Mean (SD)	1.86786 (1.310812)	2.02015 (1.170185)	1.94586 (1.238014)
	Median	1.49440	1.83860	1.68590
	Min, Max	0.2643, 6.7369	0.0386, 4.7879	0.0386, 6.7369
	CV %	70.2	57.9	63.6
	Geometric Mean	1.50689	1.56899	1.53838
	Geometric CV %	75.7	106.9	91.4

2.5.2　直近の貼付量別及び貼付部位別血漿中薬物濃度

薬物濃度測定用採血直近の貼付量別血漿中ブロナンセリン濃度を解析した結果を表2.7.6.10- 14 に示した。また、薬物濃度測定用採血直近の貼付部位別血漿中ブロナンセリン濃度を解析した結果を表 2.7.6.10- 15 に示した。

いずれの採血時点でも直近の 1 日貼付量が 40 mg であった被験者が最も多かった。直近の 1 日貼付量が 40 mg のときの血漿中ブロナンセリン濃度（全コホート合計、以下同様）は Week 6、Week 28、Week 52 の順（以下同順）に 1.280±0.685 ng/mL、1.279±0.694 ng/mL、1.380±0.710 ng/mL、直近の 1 日貼付量が 60 mg のときの血漿中ブロナンセリン濃度は、2.061±0.953 ng/mL、2.117±1.158 ng/mL、2.013±1.062 ng/mL、直近の 1 日貼付量が 80 mg のときの血漿中ブロナンセリン濃度は 2.648±1.528 ng/mL、2.801±1.627 ng/mL、2.862±1.472 ng/mL であり、直近の 1 日貼付量が多いほど血漿中ブロナンセリン濃度が高く、直近の 1 日貼付量ごとに血漿中ブロナンセリン濃度は貼付期間を通してほぼ一定であった。

直近の 1 日貼付量が 40 mg のときの血漿中ブロナンセリン濃度は腹部、背部、胸部の順（以下同順）に Week 6 で 1.290±0.732 ng/mL、1.316±0.652 ng/mL、1.226±0.655 ng/mL、Week 28 で 1.320±0.764 ng/mL、1.229±0.545 ng/mL、1.228±0.696 ng/mL、Week 52 で 1.262±0.635 ng/mL、1.462±0.742 ng/mL、1.631±0.900 ng/mL であり、貼付部位間で大きな違いはなかった。直近の 1 日貼付用量が 60 mg のときの血漿中ブロナンセリン濃度は腹部、背部、胸部の順に Week 6 で 1.940±0.998、2.081±0.926、2.327±0.960、Week 28 で 2.026±1.262、1.530±0.726、3.389±0.352、Week 52 で 2.063±1.474、1.983±0.852、2.007±1.084 で、Week 6 及び Week 52 では貼付部位間で大きな違いはなかったが、Week 28 では胸部でほかの 2 箇所より高い値を示した。また、直近の貼付用量が 80 mg のときは、いずれの時期もばらつきが大きく、一定の傾向は見出されなかった。

表 2.7.6.10- 14　血漿中ブロナンセリン濃度（直近の貼付量別）

＜薬物動態解析対象集団＞

Analyte (Unit) Visit	Most Recent Dose	With Meal/ Administration Site		Cohort 1 (N = 96)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 199)
Blonanserin (ng/mL)						
Week 6	P 40 mg	Site:Overall	n	54	53	107
			Mean (SD)	1.27770 (0.693336)	1.28325 (0.683607)	1.28044 (0.685285)
			Median	1.21525	1.16830	1.17540
			Min, Max	0.2252, 3.7014	0.2000, 2.9994	0.2000, 3.7014
			CV %	54.3	53.3	53.5
			Geometric Mean	1.09336	1.09658	1.09496
			Geometric CV %	65.6	66.6	65.7
	P 60 mg	Site:Overall	n	13	20	33
			Mean (SD)	2.41681 (1.015579)	1.82933 (0.857469)	2.06076 (0.953051)
			Median	2.69520	1.76995	2.08400
			Min, Max	0.6788, 3.7030	0.7148, 3.2668	0.6788, 3.7030
			CV %	42.0	46.9	46.2
			Geometric Mean	2.14877	1.62307	1.81276
			Geometric CV %	60.4	55.9	58.9
	P 80 mg	Site:Overall	n	27	30	57
			Mean (SD)	2.67504 (1.688953)	2.62419 (1.396680)	2.64828 (1.528153)
			Median	2.46130	2.70325	2.61060
			Min, Max	0.1400, 6.1124	0.0156, 4.9078	0.0156, 6.1124
			CV %	63.1	53.2	57.7

Analyte (Unit) Visit	Most Recent Dose	With Meal/ Administration Site		Cohort 1 (N = 96)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 199)
			Geometric Mean	2.04590	1.66706	1.83687
			Geometric CV %	106.0	288.2	188.5
Week 28	P 40 mg	Site:Overall	n	42	39	81
			Mean (SD)	1.31776 (0.621935)	1.23791 (0.770899)	1.27931 (0.694359)
			Median	1.31425	1.14840	1.28070
			Min, Max	0.1313, 2.8007	0.0168, 3.2490	0.0168, 3.2490
			CV %	47.2	62.3	54.3
			Geometric Mean	1.13676	0.84916	0.98782
			Geometric CV %	69.5	171.6	118.3
	P 60 mg	Site:Overall	n	10	16	26
			Mean (SD)	2.00631 (1.131228)	2.18563 (1.205864)	2.11666 (1.158043)
			Median	1.65725	2.06225	1.88635
			Min, Max	0.5708, 3.7228	0.4580, 4.9842	0.4580, 4.9842
			CV %	56.4	55.2	54.7
			Geometric Mean	1.70677	1.85092	1.79409
			Geometric CV %	69.1	70.9	68.7
	P 80 mg	Site:Overall	n	22	33	55
			Mean (SD)	3.28097 (1.874162)	2.48135 (1.378156)	2.80119 (1.627201)
			Median	3.21260	2.44120	2.67660
			Min, Max	0.0140, 6.7096	0.0660, 5.4976	0.0140, 6.7096
			CV %	57.1	55.5	58.1
			Geometric Mean	2.04357	1.92483	1.97148
			Geometric CV %	339.2	114.8	184.4
Week 52	P 40 mg	Site:Overall	n	36	28	64
			Mean (SD)	1.38332 (0.589079)	1.37524 (0.852898)	1.37978 (0.710324)
			Median	1.26815	1.27310	1.26815
			Min, Max	0.2643, 2.7925	0.1573, 2.9515	0.1573, 2.9515
			CV %	42.6	62.0	51.5
			Geometric Mean	1.25235	1.07579	1.17179
			Geometric CV %	51.0	93.9	70.7

Analyte (Unit) Visit	Most Recent Dose	With Meal/ Administration Site		Cohort 1 (N = 96)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 199)
	P 60 mg	Site:Overall	n	10	11	21
			Mean (SD)	1.77293 (1.171509)	2.23120 (0.954107)	2.01298 (1.061960)
			Median	1.65435	2.10240	1.97620
			Min, Max	0.4201, 3.6275	1.1981, 4.7303	0.4201, 4.7303
			CV %	66.1	42.8	52.8
			Geometric Mean	1.37650	2.08405	1.71053
			Geometric CV %	96.4	38.8	71.3
	P 80 mg	Site:Overall	n	14	24	38
			Mean (SD)	3.18161 (1.843335)	2.67580 (1.210500)	2.86216 (1.471686)
			Median	3.00170	2.69640	2.75780
			Min, Max	0.4088, 6.7369	0.0386, 4.7879	0.0386, 6.7369
			CV %	57.9	45.2	51.4
			Geometric Mean	2.58694	2.13955	2.29459
			Geometric CV %	86.8	124.9	109.8

表 2.7.6.10- 15　血漿中ブロナンセリン濃度（直近の貼付部位別）

＜薬物動態解析対象集団＞

Analyte (Unit) Visit	Most Recent Dose	With Meal/ Administration Site		Cohort 1 (N = 96)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 199)
Blonanserin (ng/mL)						
Week 6	P 40 mg	Site:Abdomen	n	27	22	49
			Mean (SD)	1.29403 (0.823609)	1.28515 (0.621148)	1.29004 (0.732290)
			Median	1.14240	1.29905	1.21040
			Min, Max	0.2519, 3.7014	0.2000, 2.5497	0.2000, 3.7014
			CV %	63.6	48.3	56.8
			Geometric Mean	1.05828	1.09534	1.07476
			Geometric CV %	75.9	73.5	73.9

Analyte (Unit) Visit	Most Recent Dose	With Meal/ Administration Site		Cohort 1 (N = 96)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 199)
		Site:Back	n	9	21	30
			Mean (SD)	1.57056 (0.574126)	1.20673 (0.665489)	1.31588 (0.652010)
			Median	1.42290	1.14000	1.20255
			Min, Max	0.8677, 2.7503	0.3093, 2.9994	0.3093, 2.9994
			CV %	36.6	55.1	49.5
			Geometric Mean	1.48561	1.04069	1.15797
			Geometric CV %	36.2	63.1	58.3
		Site:Chest	n	18	10	28
			Mean (SD)	1.10677 (0.478926)	1.43975 (0.880201)	1.22569 (0.655033)
			Median	1.14170	1.13880	1.13880
			Min, Max	0.2252, 1.9527	0.5360, 2.9351	0.2252, 2.9351
			CV %	43.3	61.1	53.4
			Geometric Mean	0.98500	1.22700	1.06539
			Geometric CV %	59.0	64.5	60.9
	P 60 mg	Site:Abdomen	n	8	9	17
			Mean (SD)	2.28073 (1.091313)	1.63781 (0.854263)	1.94036 (0.997669)
			Median	2.57165	1.67170	1.79420
			Min, Max	0.6788, 3.7030	0.7284, 3.0643	0.6788, 3.7030
			CV %	47.8	52.2	51.4
			Geometric Mean	1.97186	1.44547	1.67292
			Geometric CV %	70.5	57.9	64.4
		Site:Back	n	4	5	9
			Mean (SD)	2.40260 (0.927172)	1.82410 (0.941294)	2.08121 (0.926470)
			Median	2.51150	2.25230	2.25230
			Min, Max	1.2481, 3.3393	0.7148, 2.7634	0.7148, 3.3393
			CV %	38.6	51.6	44.5
			Geometric Mean	2.24871	1.58742	1.85315
			Geometric CV %	46.1	69.2	59.3

Analyte (Unit) Visit	Most Recent Dose	With Meal/ Administration Site		Cohort 1 (N = 96)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 199)
		Site:Chest	n	1	6	7
			Mean (SD)	3.56230 (.)	2.12097 (0.865677)	2.32687 (0.959830)
			Median	3.56230	1.98785	2.08400
			Min, Max	3.5623, 3.5623	1.0251, 3.2668	1.0251, 3.5623
			CV %	.	40.8	41.2
			Geometric Mean	3.56230	1.96728	2.14143
			Geometric CV %	.	45.7	48.1
	P 80 mg	Site:Abdomen	n	13	14	27
			Mean (SD)	3.06078 (1.939048)	2.82457 (1.620036)	2.93830 (1.749876)
			Median	2.83720	3.25660	3.19660
			Min, Max	0.1400, 6.1124	0.0156, 4.8463	0.0156, 6.1124
			CV %	63.4	57.4	59.6
			Geometric Mean	2.18400	1.52163	1.81082
			Geometric CV %	144.6	499.1	280.4
		Site:Back	n	9	9	18
			Mean (SD)	2.98327 (1.283220)	2.57110 (0.673091)	2.77718 (1.016398)
			Median	2.46130	2.61060	2.57590
			Min, Max	1.3944, 5.1539	1.0199, 3.3154	1.0199, 5.1539
			CV %	43.0	26.2	36.6
			Geometric Mean	2.76490	2.45833	2.60712
			Geometric CV %	42.7	36.4	38.9
		Site:Chest	n	5	7	12
			Mean (SD)	1.11734 (0.488106)	2.29170 (1.706177)	1.80238 (1.428339)
			Median	1.22950	1.89850	1.40985
			Min, Max	0.3876, 1.7256	0.0255, 4.9078	0.0255, 4.9078
			CV %	43.7	74.5	79.2
			Geometric Mean	1.00390	1.21437	1.12178
			Geometric CV %	61.7	485.8	234.8

Analyte (Unit) Visit	Most Recent Dose	With Meal/ Administration Site		Cohort 1 (N = 96)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 199)
Week 28	P 40 mg	Site:Abdomen	n	20	25	45
			Mean (SD)	1.30775 (0.725684)	1.33011 (0.808145)	1.32017 (0.764045)
			Median	1.23805	1.27360	1.27360
			Min, Max	0.1313, 2.8007	0.0399, 3.2490	0.0399, 3.2490
			CV %	55.5	60.8	57.9
			Geometric Mean	1.04436	0.99511	1.01671
			Geometric CV %	95.7	126.2	110.8
		Site:Back	n	11	10	21
			Mean (SD)	1.26236 (0.418640)	1.19130 (0.680166)	1.22852 (0.545100)
			Median	1.33500	1.29160	1.33500
			Min, Max	0.6566, 1.9235	0.0508, 2.0465	0.0508, 2.0465
			CV %	33.2	57.1	44.4
			Geometric Mean	1.19525	0.83293	1.00639
			Geometric CV %	36.7	172.0	102.3
		Site:Chest	n	11	4	15
			Mean (SD)	1.39135 (0.632873)	0.77813 (0.744983)	1.22782 (0.695564)
			Median	1.31890	0.66260	1.30960
			Min, Max	0.5330, 2.6978	0.0168, 1.7705	0.0168, 2.6978
			CV %	45.5	95.7	56.7
			Geometric Mean	1.26131	0.33070	0.88264
			Geometric CV %	50.4	827.2	180.2
	P 60 mg	Site:Abdomen	n	6	6	12
			Mean (SD)	1.61040 (1.087006)	2.44190 (1.380688)	2.02615 (1.261802)
			Median	1.42905	2.06545	1.65600
			Min, Max	0.5708, 3.6370	1.3397, 4.9842	0.5708, 4.9842
			CV %	67.5	56.5	62.3
			Geometric Mean	1.35503	2.17784	1.71786
			Geometric CV %	71.1	54.1	66.3

Analyte (Unit) Visit	Most Recent Dose	With Meal/ Administration Site		Cohort 1 (N = 96)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 199)
		Site:Back	n	2	7	9
			Mean (SD)	1.85145 (0.857933)	1.43843 (0.732684)	1.53021 (0.726495)
			Median	1.85145	1.59630	1.59630
			Min, Max	1.2448, 2.4581	0.4580, 2.2333	0.4580, 2.4581
			CV %	46.3	50.9	47.5
			Geometric Mean	1.74924	1.23975	1.33832
			Geometric CV %	51.0	70.2	65.0
		Site:Chest	n	2	3	5
			Mean (SD)	3.34890 (0.528774)	3.41653 (0.325268)	3.38948 (0.352381)
			Median	3.34890	3.53330	3.53330
			Min, Max	2.9750, 3.7228	3.0490, 3.6673	2.9750, 3.7228
			CV %	15.8	9.5	10.4
			Geometric Mean	3.32796	3.40587	3.37449
			Geometric CV %	16.0	9.8	10.6
	P 80 mg	Site:Abdomen	n	14	13	27
			Mean (SD)	2.99354 (1.887236)	2.08111 (1.376677)	2.55422 (1.694520)
			Median	3.28780	1.99960	2.54950
			Min, Max	0.0140, 6.3482	0.0660, 4.7769	0.0140, 6.3482
			CV %	63.0	66.2	66.3
			Geometric Mean	1.52851	1.37381	1.45196
			Geometric CV %	626.5	189.1	344.1
		Site:Back	n	6	15	21
			Mean (SD)	3.82715 (2.117310)	2.66643 (1.283913)	2.99807 (1.601047)
			Median	3.04350	2.57280	2.77660
			Min, Max	1.4977, 6.7096	0.4845, 4.8152	0.4845, 6.7096
			CV %	55.3	48.2	53.4
			Geometric Mean	3.35456	2.32237	2.57965
			Geometric CV %	61.9	65.6	65.9

Analyte (Unit) Visit	Most Recent Dose	With Meal/ Administration Site		Cohort 1 (N = 96)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 199)
		Site:Chest	n	2	5	7
			Mean (SD)	3.65440 (1.349160)	2.96670 (1.672046)	3.16319 (1.509901)
			Median	3.65440	2.18400	2.70040
			Min, Max	2.7004, 4.6084	1.6439, 5.4976	1.6439, 5.4976
			CV %	36.9	56.4	47.7
			Geometric Mean	3.52768	2.63389	2.86320
			Geometric CV %	39.2	57.5	51.4
Week 52	P 40 mg	Site:Abdomen	n	19	14	33
			Mean (SD)	1.22881 (0.542867)	1.30622 (0.761145)	1.26165 (0.634538)
			Median	1.20750	1.13680	1.20750
			Min, Max	0.5913, 2.4391	0.5195, 2.9515	0.5195, 2.9515
			CV %	44.2	58.3	50.3
			Geometric Mean	1.12419	1.13087	1.12702
			Geometric CV %	45.3	59.6	50.7
		Site:Back	n	12	11	23
			Mean (SD)	1.51157 (0.431787)	1.40741 (0.999919)	1.46175 (0.741971)
			Median	1.38720	1.24640	1.28700
			Min, Max	1.0718, 2.6836	0.1573, 2.7720	0.1573, 2.7720
			CV %	28.6	71.0	50.8
			Geometric Mean	1.46577	0.95366	1.19340
			Geometric CV %	25.2	147.5	91.1
		Site:Chest	n	5	3	8
			Mean (SD)	1.66264 (0.968109)	1.57937 (0.976693)	1.63141 (0.899984)
			Median	1.91330	1.68920	1.80125
			Min, Max	0.2643, 2.7925	0.5524, 2.4965	0.2643, 2.7925
			CV %	58.2	61.8	55.2
			Geometric Mean	1.29379	1.32563	1.30564
			Geometric CV %	119.1	92.0	98.7

Analyte (Unit) Visit	Most Recent Dose	With Meal/ Administration Site		Cohort 1 (N = 96)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 199)
	P 60 mg	Site:Abdomen	n	2	4	6
			Mean (SD)	0.98855 (0.682004)	2.60050 (1.519642)	2.06318 (1.473606)
			Median	0.98855	2.19065	1.62470
			Min, Max	0.5063, 1.4708	1.2904, 4.7303	0.5063, 4.7303
			CV %	69.0	58.4	71.4
			Geometric Mean	0.86294	2.30557	1.66155
			Geometric CV %	87.5	60.5	86.5
		Site:Back	n	4	5	9
			Mean (SD)	2.09898 (1.274353)	1.89104 (0.456787)	1.98346 (0.851662)
			Median	2.18145	2.10240	2.10240
			Min, Max	0.4737, 3.5593	1.1981, 2.3607	0.4737, 3.5593
			CV %	60.7	24.2	42.9
			Geometric Mean	1.67928	1.84075	1.76715
			Geometric CV %	107.9	27.4	62.3
		Site:Chest	n	4	2	6
			Mean (SD)	1.83908 (1.334369)	2.34300 (0.437699)	2.00705 (1.083678)
			Median	1.65435	2.34300	1.93155
			Min, Max	0.4201, 3.6275	2.0335, 2.6525	0.4201, 3.6275
			CV %	72.6	18.7	54.0
			Geometric Mean	1.42504	2.32247	1.67701
			Geometric CV %	111.7	19.0	86.3
	P 80 mg	Site:Abdomen	n	7	8	15
			Mean (SD)	2.88393 (1.714167)	2.61396 (1.360630)	2.73995 (1.484720)
			Median	2.49850	2.47690	2.49850
			Min, Max	1.0020, 6.1935	1.1772, 4.7879	1.0020, 6.1935
			CV %	59.4	52.1	54.2
			Geometric Mean	2.48896	2.32683	2.40113
			Geometric CV %	64.9	55.1	57.4

Analyte (Unit) Visit	Most Recent Dose	With Meal/ Administration Site		Cohort 1 (N = 96)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 199)
		Site:Back	n	3	11	14
			Mean (SD)	2.98513 (3.323770)	2.79308 (1.384099)	2.83424 (1.783237)
			Median	1.80970	3.12320	3.04170
			Min, Max	0.4088, 6.7369	0.0386, 4.2510	0.0386, 6.7369
			CV %	111.3	49.6	62.9
			Geometric Mean	1.70815	1.88761	1.84763
			Geometric CV %	247.8	241.7	222.5
		Site:Chest	n	4	5	9
			Mean (SD)	3.84993 (0.800981)	2.51674 (0.565069)	3.10927 (0.945494)
			Median	4.10315	2.54090	3.00730
			Min, Max	2.6955, 4.4979	1.8386, 3.1289	1.8386, 4.4979
			CV %	20.8	22.5	30.4
			Geometric Mean	3.77859	2.46444	2.97997
			Geometric CV %	23.4	23.5	32.0

2.5.3　血中代謝物濃度

血漿中ブロナンセリン濃度に対する血漿中代謝物 M-1 濃度の比を表 2.7.6.10- 16 に示した。

DSP-5423P 貼付期の血漿中ブロナンセリン濃度に対する血漿中代謝物 M-1 濃度の比（全コホート合計、以下同様）は Week 6、Week 28、Week 52 の順に 0.08±0.08（平均値±SD、以下同様）、0.08±0.05、0.08±0.08 であった。コホート 1 の DSP-5423（錠剤）投与期の血漿中ブロナンセリン濃度に対する血漿中代謝物 M-1 濃度の比は、DSP-5423（錠剤）投与期 Week 2、DSP-5423（錠剤）投与期 Week 6（DSP-5423P 貼付期ベースライン）の順に 1.06±0.46、1.16±0.36 であった。血漿中ブロナンセリン濃度に対する血漿中代謝物 M-1 濃度の比は DSP-5423（錠剤）投与期よりも DSP-5423P 貼付期で低かった。ほかの代謝物も同様の傾向であった。

表 2.7.6.10- 16　血漿中ブロナンセリン濃度に対する血漿中代謝物 M-1 濃度の比

＜薬物動態解析対象集団＞

Ratio Visit	Statistics	Cohort 1 (N = 96)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 199)
M-1/blonanserin				
Tab-Week 2	n	95		95
	Mean (SD)	1.0627 (0.45717)		1.0627 (0.45717)
	Median	0.9942		0.9942

Ratio Visit	Statistics	Cohort 1 (N = 96)	Cohort 2 (N = 103)	Overall (N = 199)
	Min, Max	0.393, 2.337		0.393, 2.337
	CV %	43.0		43.0
	Geometric Mean	0.9695		0.9695
	Geometric CV %	45.9		45.9
Tab-Week 6	n	94		94
	Mean (SD)	1.1623 (0.35857)		1.1623 (0.35857)
	Median	1.0917		1.0917
	Min, Max	0.303, 1.994		0.303, 1.994
	CV %	30.9		30.9
	Geometric Mean	1.1057		1.1057
	Geometric CV %	33.7		33.7
Week 6	n	92	98	190
	Mean (SD)	0.0827 (0.10710)	0.0752 (0.05529)	0.0789 (0.08429)
	Median	0.0629	0.0671	0.0646
	Min, Max	0.026, 1.013	0.017, 0.525	0.017, 1.013
	CV %	129.5	73.5	106.9
	Geometric Mean	0.0668	0.0661	0.0665
	Geometric CV %	56.5	50.0	53.0
Week 28	n	71	82	153
	Mean (SD)	0.0764 (0.05944)	0.0741 (0.04075)	0.0752 (0.05013)
	Median	0.0687	0.0676	0.0686
	Min, Max	0.016, 0.529	0.010, 0.289	0.010, 0.529
	CV %	77.8	55.0	66.7
	Geometric Mean	0.0677	0.0658	0.0667
	Geometric CV %	46.6	52.0	49.3
Week 52	n	60	59	119
	Mean (SD)	0.0862 (0.11012)	0.0679 (0.02695)	0.0771 (0.08065)
	Median	0.0702	0.0636	0.0653
	Min, Max	0.034, 0.903	0.017, 0.164	0.017, 0.903
	CV %	127.8	39.7	104.6
	Geometric Mean	0.0712	0.0626	0.0668
	Geometric CV %	50.8	43.6	47.6

代謝物の濃度は、ブロナンセリン換算で示した。

2.6 安全性

2.6.1 有害事象

有害事象は MedDRA Ver. 19.1 を用いて読み替えた。DSP-5423P 貼付開始日（Day 1）以降に発現した有害事象（Treatment-Emergent Adverse Event：TEAE）を評価した。

2.6.1.1 有害事象発現状況

TEAE 及び副作用（Treatment-related TEAE）の発現状況を表 2.7.6.10- 17 に示した。

安全性解析対象集団は、全コホート合計で 200 名であった。TEAE の発現割合（全コホ

ート合計、以下同様）は 87.0%（174/200 名、748 件）、DSP-5423P との因果関係が否定されなかった TEAE（Treatment-related TEAE：副作用）の発現割合は 68.5%（137/200 名、335 件）であった。死亡に至った TEAE はなかった。重篤な TEAE の発現割合は 6.0%（12/200 名、13 件）、中止に至った TEAE の発現割合は 14.0%（28/200 名、34 件）であった。また、錐体外路系の TEAE の発現割合は 25.5%（51/200 名、78 件）、DSP-5423P 貼付箇所の皮膚関連 TEAE の発現割合は 41.5%（83/200 名、123 件）であった。

性別及び罹病期間別の TEAE 及び Treatment-related TEAE の発現状況に大きな違いはなかった。カテゴリごとの被験者数に差があったため、年齢別、及び同意取得時の入院・外来別の TEAE 及び Treatment-related TEAE の発現状況は評価できなかった。

表 2.7.6.10- 17　TEAE 及び Treatment-related TEAE の発現状況

＜安全性解析対象集団＞

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

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

2.6.1.2　有害事象の分析

2.6.1.2.1　主な有害事象

すべての TEAE の因果関係別の発現割合を表 2.7.6.10- 18 に示した。

全コホート合計で発現割合が 5%以上であった TEAE は、鼻咽頭炎（31.0%）、適用部位紅斑（22.5%）、適用部位そう痒感（11.5%）、アカシジア（10.0%）、不眠症（9.0%）、統合失調症（9.0%）、血中プロラクチン増加（7.0%）、高プロラクチン血症（7.0%）、振戦（7.0%）、背部痛（6.5%）、齲歯（6.5%）、適用部位皮膚炎（5.0%）、体重増加（5.0%）、下痢（5.0%）、

嘔吐（5.0%）であった。

全コホート合計で発現割合が 5%以上であった副作用は、適用部位紅斑（22.0%）、適用部位そう痒感（10.0%）、アカシジア（9.0%）、不眠症（7.0%）、血中プロラクチン増加（7.0%）、高プロラクチン血症（7.0%）、振戦（6.0%）であった。

表 2.7.6.10- 18　すべての TEAE の因果関係別の発現割合

＜安全性解析対象集団＞

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Subjects with any TEAE		82 (84.5)	92 (89.3)	174 (87.0)	60 (61.9)	77 (74.8)	137 (68.5)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	2 (2.1)	2 (1.9)	4 (2.0)	2 (2.1)	2 (1.9)	4 (2.0)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Bradycardia	徐脈	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Palpitations	動悸	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Ear haemorrhage	耳出血	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Vertigo	回転性めまい	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Endocrine disorders	内分泌障害	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)
Hyperprolactinaemia	高プロラクチン血症	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)
Eye disorders	眼障害	4 (4.1)	6 (5.8)	10 (5.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Asthenopia	眼精疲労	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Blepharitis	眼瞼炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Chalazion	霰粒腫	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Dry eye	眼乾燥	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Eye pain	眼痛	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Oculogyric crisis	眼球回転発作	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Uveitis	ぶどう膜炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Xerophthalmia	眼球乾燥症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	23 (23.7)	34 (33.0)	57 (28.5)	7 (7.2)	10 (9.7)	17 (8.5)
Dental caries	齲歯	5 (5.2)	8 (7.8)	13 (6.5)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	5 (5.2)	5 (4.9)	10 (5.0)	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Vomiting	嘔吐	7 (7.2)	3 (2.9)	10 (5.0)	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Constipation	便秘	2 (2.1)	5 (4.9)	7 (3.5)	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Nausea	悪心	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)
Salivary hypersecretion	流涎過多	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)
Stomatitis	口内炎	0	4 (3.9)	4 (2.0)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	0	3 (2.9)	3 (1.5)	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Toothache	歯痛	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)	0	0	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (2.1)	0	2 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Haemorrhoids	痔核	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
Anal fistula	痔瘻	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Dental necrosis	歯組織の壊死	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Food poisoning	食中毒	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Gastric polyps	胃ポリープ	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	42 (43.3)	49 (47.6)	91 (45.5)	38 (39.2)	45 (43.7)	83 (41.5)
Application site erythema	適用部位紅斑	18 (18.6)	27 (26.2)	45 (22.5)	17 (17.5)	27 (26.2)	44 (22.0)
Application site pruritus	適用部位そう痒感	9 (9.3)	14 (13.6)	23 (11.5)	8 (8.2)	12 (11.7)	20 (10.0)
Application site dermatitis	適用部位皮膚炎	8 (8.2)	2 (1.9)	10 (5.0)	7 (7.2)	2 (1.9)	9 (4.5)
Application site discolouration	適用部位変色	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)
Malaise	倦怠感	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Application site papules	適用部位丘疹	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Application site rash	適用部位発疹	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Application site dryness	適用部位乾燥	0	2 (1.9)	2 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Application site erosion	適用部位びらん	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Application site exfoliation	適用部位皮膚剥脱	0	2 (1.9)	2 (1.0)	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Application site urticaria	適用部位蕁麻疹	2 (2.1)	0	2 (1.0)	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Chest pain	胸痛	0	2 (1.9)	2 (1.0)	0	0	0
Pyrexia	発熱	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
Thirst	口渇	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Application site eczema	適用部位湿疹	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Application site vesicles	適用部位小水疱	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Fatigue	疲労	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Gait disturbance	歩行障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (2.1)	5 (4.9)	7 (3.5)	2 (2.1)	2 (1.9)	4 (2.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Cholelithiasis	胆石症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Hyperplastic cholecystopathy	過形成性胆嚢症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	0	2 (1.9)	2 (1.0)	0	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	2 (1.9)	2 (1.0)	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	32 (33.0)	41 (39.8)	73 (36.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	29 (29.9)	33 (32.0)	62 (31.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (2.1)	2 (1.9)	4 (2.0)	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Periodontitis	歯周炎	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)	0	0	0
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	2 (2.1)	0	2 (1.0)	0	0	0
Hordeolum	麦粒腫	0	2 (1.9)	2 (1.0)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Pulpitis dental	歯髄炎	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Diverticulitis	憩室炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Ear lobe infection	耳垂感染	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Gastroenteritis bacterial	細菌性胃腸炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Otitis externa	外耳炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Pericoronitis	歯冠周囲炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Pertussis	百日咳	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Pneumonia haemophilus	ヘモフィルス性肺炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Vaginal infection	腟感染	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	12 (12.4)	13 (12.6)	25 (12.5)	0	0	0
Contusion	挫傷	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	0	0	0
Excoriation	擦過傷	3 (3.1)	2 (1.9)	5 (2.5)	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	0	0
Fracture	骨折	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	0	2 (1.9)	2 (1.0)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Thermal burn	熱傷	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
Wound	創傷	0	2 (1.9)	2 (1.0)	0	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Auricular haematoma	耳介血腫	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Eyelid contusion	眼瞼挫傷	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Fall	転倒	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Heat illness	熱中症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Rectal injury	直腸損傷	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Stab wound	刺創	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Investigations	臨床検査	10 (10.3)	28 (27.2)	38 (19.0)	7 (7.2)	24 (23.3)	31 (15.5)
Blood prolactin increased	血中プロラクチン増加	2 (2.1)	12 (11.7)	14 (7.0)	2 (2.1)	12 (11.7)	14 (7.0)
Weight increased	体重増加	3 (3.1)	7 (6.8)	10 (5.0)	3 (3.1)	4 (3.9)	7 (3.5)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Weight decreased	体重減少	0	3 (2.9)	3 (1.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Electrocardiogram ST segment depression	心電図ＳＴ部分下降	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Electrocardiogram T wave inversion	心電図Ｔ波逆転	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5 (5.2)	3 (2.9)	8 (4.0)	5 (5.2)	2 (1.9)	7 (3.5)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Increased appetite	食欲亢進	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Electrolyte imbalance	電解質失調	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Gout	痛風	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Hyperphagia	過食	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Hypoglycaemia	低血糖	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	15 (15.5)	15 (14.6)	30 (15.0)	4 (4.1)	3 (2.9)	7 (3.5)
Back pain	背部痛	8 (8.2)	5 (4.9)	13 (6.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Arthralgia	関節痛	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	0	0
Muscle rigidity	筋固縮	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	2 (1.9)	2 (1.0)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (2.1)	0	2 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Arthritis	関節炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Joint swelling	関節腫脹	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Limb discomfort	四肢不快感	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Myalgia	筋肉痛	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Neck pain	頚部痛	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Tenosynovitis	腱鞘炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
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）	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	26 (26.8)	35 (34.0)	61 (30.5)	17 (17.5)	28 (27.2)	45 (22.5)
Akathisia	アカシジア	6 (6.2)	14 (13.6)	20 (10.0)	6 (6.2)	12 (11.7)	18 (9.0)
Tremor	振戦	4 (4.1)	10 (9.7)	14 (7.0)	4 (4.1)	8 (7.8)	12 (6.0)
Headache	頭痛	6 (6.2)	1 (1.0)	7 (3.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Dizziness	浮動性めまい	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Dyskinesia	ジスキネジア	2 (2.1)	4 (3.9)	6 (3.0)	2 (2.1)	4 (3.9)	6 (3.0)
Dystonia	ジストニア	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)
Bradykinesia	運動緩慢	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)
Somnolence	傾眠	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Parkinsonian gait	パーキンソン歩行	0	3 (2.9)	3 (1.5)	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Parkinsonism	パーキンソニズム	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Autonomic nervous system imbalance	自律神経失調	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Dysarthria	構語障害	0	2 (1.9)	2 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Aphonia psychogenic	心因性失声症	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Dizziness postural	体位性めまい	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Intercostal neuralgia	肋間神経痛	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Judgement impaired	判断力低下	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	25 (25.8)	28 (27.2)	53 (26.5)	12 (12.4)	18 (17.5)	30 (15.0)
Insomnia	不眠症	7 (7.2)	11 (10.7)	18 (9.0)	5 (5.2)	9 (8.7)	14 (7.0)
Schizophrenia	統合失調症	9 (9.3)	9 (8.7)	18 (9.0)	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)
Restlessness	落ち着きのなさ	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Anxiety	不安	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)	0	0	0
Depression	うつ病	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Intentional self-injury	故意の自傷行為	2 (2.1)	0	2 (1.0)	0	0	0
Middle insomnia	中期不眠症	0	2 (1.9)	2 (1.0)	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Suicidal ideation	自殺念慮	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Abulia	無為	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Affect lability	感情不安定	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Bradyphrenia	精神緩慢	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Delirium	譫妄	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Depressive symptom	抑うつ症状	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Enuresis	遺尿	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Impulse-control disorder	衝動制御障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Irritability	易刺激性	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Nightmare	悪夢	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Panic attack	パニック発作	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Panic disorder	パニック障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Suicide attempt	自殺企図	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Thought broadcasting	思考伝播	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (2.1)	2 (1.9)	4 (2.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Dysuria	排尿困難	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Nocturia	夜間頻尿	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Pollakiuria	頻尿	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Ureterolithiasis	尿管結石症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (1.0)	6 (5.8)	7 (3.5)	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Metrorrhagia	不正子宮出血	0	2 (1.9)	2 (1.0)	0	0	0
Breast pain	乳房痛	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Galactorrhoea	乳汁漏出症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Premenstrual dysphoric disorder	月経前不快気分障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Sexual dysfunction	性機能不全	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (5.2)	5 (4.9)	10 (5.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Asthma	喘息	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	2 (1.9)	2 (1.0)	0	0	0
Cough	咳嗽	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
Aspiration	誤嚥	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Vocal cord inflammation	声帯の炎症	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	7 (7.2)	15 (14.6)	22 (11.0)	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)
Eczema	湿疹	3 (3.1)	2 (1.9)	5 (2.5)	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)	0	0	0
Erythema	紅斑	0	3 (2.9)	3 (1.5)	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	2 (1.9)	2 (1.0)	0	0	0
Acne	ざ瘡	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Miliaria	汗疹	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Rash	発疹	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Skin haemorrhage	皮膚出血	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	4 (4.1)	4 (3.9)	8 (4.0)	0	2 (1.9)	2 (1.0)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Hypertension	高血圧	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Hot flush	ほてり	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Hypotension	低血圧	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Internal haemorrhage	内出血	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Varicose vein	静脈瘤	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0

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

2.6.1.2.2　重症度別の主な有害事象

主な TEAE の重症度別の発現割合を表 2.7.6.10- 19 に示した。

TEAE の多くは軽度又は中等度であり、重度の TEAE は全コホート合計で 3.5%（7/200 名）に発現した。主な TEAE のうち重度の TEAE は、アカシジア、不眠症の各 1 名と統合失調症の 2 名であった。このうち、アカシジアの 1 名及び統合失調症の 2 名で DSP-5423P の貼付が中止された。

表 2.7.6.10- 19　主な TEAE の重症度の別の発現割合

＜安全性解析対象集団＞

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Subjects with any TEAE		82 (84.5)	92 (89.3)	174 (87.0)	60 (61.9)	77 (74.8)	137 (68.5)
Mild		54 (55.7)	57 (55.3)	111 (55.5)	45 (46.4)	57 (55.3)	102 (51.0)
Moderate		24 (24.7)	32 (31.1)	56 (28.0)	13 (13.4)	19 (18.4)	32 (16.0)
Severe		4 (4.1)	3 (2.9)	7 (3.5)	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)
Endocrine disorders	内分泌障害	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)
Hyperprolactinaemia	高プロラクチン血症	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)
Mild		7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	23 (23.7)	34 (33.0)	57 (28.5)	7 (7.2)	10 (9.7)	17 (8.5)
Dental caries	齲歯	5 (5.2)	8 (7.8)	13 (6.5)	0	0	0
Mild		3 (3.1)	7 (6.8)	10 (5.0)	0	0	0
Moderate		2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	5 (5.2)	5 (4.9)	10 (5.0)	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Mild		5 (5.2)	4 (3.9)	9 (4.5)	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Moderate		0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	7 (7.2)	3 (2.9)	10 (5.0)	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Mild		5 (5.2)	2 (1.9)	7 (3.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Moderate		2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Severe		0	0	0	0	0	0
Constipation	便秘	2 (2.1)	5 (4.9)	7 (3.5)	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Mild		2 (2.1)	5 (4.9)	7 (3.5)	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)
Mild		2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Moderate		1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Severe		0	0	0	0	0	0
Salivary hypersecretion	流涎過多	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)
Mild		3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	0	4 (3.9)	4 (2.0)	0	0	0
Mild		0	4 (3.9)	4 (2.0)	0	0	0
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	42 (43.3)	49 (47.6)	91 (45.5)	38 (39.2)	45 (43.7)	83 (41.5)
Application site erythema	適用部位紅斑	18 (18.6)	27 (26.2)	45 (22.5)	17 (17.5)	27 (26.2)	44 (22.0)
Mild		16 (16.5)	27 (26.2)	43 (21.5)	15 (15.5)	27 (26.2)	42 (21.0)
Moderate		2 (2.1)	0	2 (1.0)	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Severe		0	0	0	0	0	0
Application site pruritus	適用部位そう痒感	9 (9.3)	14 (13.6)	23 (11.5)	8 (8.2)	12 (11.7)	20 (10.0)
Mild		9 (9.3)	11 (10.7)	20 (10.0)	8 (8.2)	9 (8.7)	17 (8.5)
Moderate		0	3 (2.9)	3 (1.5)	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Severe		0	0	0	0	0	0
Application site dermatitis	適用部位皮膚炎	8 (8.2)	2 (1.9)	10 (5.0)	7 (7.2)	2 (1.9)	9 (4.5)
Mild		7 (7.2)	2 (1.9)	9 (4.5)	6 (6.2)	2 (1.9)	8 (4.0)
Moderate		1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Severe		0	0	0	0	0	0
Application site discolouration	適用部位変色	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)
Mild		4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Mild		1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	32 (33.0)	41 (39.8)	73 (36.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	29 (29.9)	33 (32.0)	62 (31.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Mild		28 (28.9)	33 (32.0)	61 (30.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Moderate		1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (2.1)	2 (1.9)	4 (2.0)	0	0	0
Mild		2 (2.1)	2 (1.9)	4 (2.0)	0	0	0
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	12 (12.4)	13 (12.6)	25 (12.5)	0	0	0
Contusion	挫傷	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	0	0	0
Mild		3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	0	0	0
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Excoriation	擦過傷	3 (3.1)	2 (1.9)	5 (2.5)	0	0	0
Mild		3 (3.1)	2 (1.9)	5 (2.5)	0	0	0
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Ligament sprain	靱帯捻挫	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	0	0
Mild		1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)	0	0	0
Moderate		0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	10 (10.3)	28 (27.2)	38 (19.0)	7 (7.2)	24 (23.3)	31 (15.5)
Blood prolactin increased	血中プロラクチン増加	2 (2.1)	12 (11.7)	14 (7.0)	2 (2.1)	12 (11.7)	14 (7.0)
Mild		2 (2.1)	12 (11.7)	14 (7.0)	2 (2.1)	12 (11.7)	14 (7.0)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Weight increased	体重増加	3 (3.1)	7 (6.8)	10 (5.0)	3 (3.1)	4 (3.9)	7 (3.5)
Mild		3 (3.1)	7 (6.8)	10 (5.0)	3 (3.1)	4 (3.9)	7 (3.5)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Mild		1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	15 (15.5)	15 (14.6)	30 (15.0)	4 (4.1)	3 (2.9)	7 (3.5)
Back pain	背部痛	8 (8.2)	5 (4.9)	13 (6.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Mild		6 (6.2)	5 (4.9)	11 (5.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Moderate		2 (2.1)	0	2 (1.0)	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Arthralgia	関節痛	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	0	0
Mild		0	3 (2.9)	3 (1.5)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Moderate		1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Muscle rigidity	筋固縮	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Mild		1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	26 (26.8)	35 (34.0)	61 (30.5)	17 (17.5)	28 (27.2)	45 (22.5)
Akathisia	アカシジア	6 (6.2)	14 (13.6)	20 (10.0)	6 (6.2)	12 (11.7)	18 (9.0)
Mild		5 (5.2)	11 (10.7)	16 (8.0)	5 (5.2)	10 (9.7)	15 (7.5)
Moderate		0	3 (2.9)	3 (1.5)	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Severe		1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Tremor	振戦	4 (4.1)	10 (9.7)	14 (7.0)	4 (4.1)	8 (7.8)	12 (6.0)
Mild		3 (3.1)	9 (8.7)	12 (6.0)	3 (3.1)	8 (7.8)	11 (5.5)
Moderate		1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Severe		0	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	6 (6.2)	1 (1.0)	7 (3.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Mild		6 (6.2)	1 (1.0)	7 (3.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Mild		3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Dyskinesia	ジスキネジア	2 (2.1)	4 (3.9)	6 (3.0)	2 (2.1)	4 (3.9)	6 (3.0)
Mild		2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)
Moderate		0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Severe		0	0	0	0	0	0
Dystonia	ジストニア	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)
Mild		3 (3.1)	1 (1.0)	4 (2.0)	3 (3.1)	1 (1.0)	4 (2.0)
Moderate		1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Severe		0	0	0	0	0	0
Bradykinesia	運動緩慢	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)
Mild		2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Somnolence	傾眠	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Mild		1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0

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

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

2.6.1.2.3　発現時期別

主な TEAE の初回発現時期別の発現割合を表 2.7.6.10- 20 に示した。いずれの TEAE も、長期間貼付してから初めて発現する TEAE はなかった。

表 2.7.6.10- 20　主な TEAE の初回発現時期別の発現割合

＜安全性解析対象集団＞

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

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

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

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

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

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

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

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

2.6.2　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

2.6.2.1　死亡

死亡に至った有害事象はなかった。

2.6.2.2　重篤な有害事象

重篤なTEAEの一覧を表2.7.6.10-21に示した。重篤なTEAEの詳細は4.付録に記載した。

重篤なTEAEが全コホート合計で12名に13件発現した。統合失調症が6名に発現した。衝動制御障害、骨折、鼻出血、喘息、誤嚥性肺炎が各1名、ヘモフィルス性肺炎及び肺炎を発現した被験者が1名であった。

統合失調症の6名のうち、1名はDSP-5423Pの貼付を中止し、未回復であった。4名はDSP-5234Pの貼付を中止又は貼付量を増量し、回復又は軽快した。もう1名は、DSP-5423Pの貼付を変更することなく回復した。骨折の1名はDSP-5423Pの貼付を中止し、未回復であった。衝動制御障害の1名はDSP-5423Pの貼付を中止し、回復した。鼻出血、喘息、誤嚥性肺炎の各1名、ヘモフィルス性肺炎及び肺炎を発現した1名は、DSP-5423Pの貼付を変更することなく回復した。なお、誤嚥性肺炎を発現した被験者は、同時期に発現していた血中クレアチンホスホキナーゼ増加によりDSP-5423Pの貼付を中止した。統合失調症の6名のうちの2名及び鼻出血の1名で、重篤なTEAEとDSP-5423Pとの因果関係が否定されなかった。

重篤なTEAE発現時のDSP-5423Pの1日貼付量は40 mgが4名、60 mgが3名、80 mgが5名であった。重篤なTEAEを発現した被験者の血漿中ブロナンセリン濃度に一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.6.10- 21　重篤な TEAE の一覧

＜安全性解析対象集団＞

Cohort 1

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

Cohort 2

Site	Subject ID/ Age/ Sex/ Safety	#	MedDRA System Organ Class（器官別大分類）/ MedDRA Preferred Term（基本語）/ Reported Term for the Adverse Event	Start Date (Day) End Date (Day) Duration (days) Epoch of Onset Dose at Onset Date	Severity/ Causality/ Serious Event (Details)	Outcome/ Action Taken with Study Treatment
[redacted]	1[redacted]02/ 3[redacted]/ M/ Y	2	Psychiatric disorders（精神障害）/ Schizophrenia（統合失調症）/ worsening of schizophrenia	(119) ONGOING - PATCH TREATMENT P 80 mg/day *	MODERATE/ POSSIBLE/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERING/RESOLVING/ DRUG WITHDRAWN
	1[redacted]03/ 4[redacted]/ M/ Y	4	Psychiatric disorders（精神障害）/ Schizophrenia（統合失調症）/ Worsening of schizophrenia	(76) ONGOING - PATCH TREATMENT P 80 mg/day	MODERATE/ POSSIBLE/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERING/RESOLVING/ DRUG WITHDRAWN
[redacted]	1[redacted]04/ 5[redacted]/ F/ Y	2	Infections and infestations（感染症および寄生虫症）/ Pneumonia haemophilus（ヘモフィルス性肺炎）/ Hemophilus influenzae pneumonia	(44) (56) 13 PATCH TREATMENT P 60 mg/day	MODERATE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERED/RESOLVED/ DOSE NOT CHANGED
		17	Infections and infestations（感染症および寄生虫症）/ Pneumonia（肺炎）/ Pneumonia	(246) (259) 14 PATCH TREATMENT P 60 mg/day	MODERATE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERED/RESOLVED/ DOSE NOT CHANGED
[redacted]	1[redacted]02/ 3[redacted]/ M/ Y	1	Psychiatric disorders（精神障害）/ Schizophrenia（統合失調症）/ Schizophrenia aggravated	(93) (152) 60 PATCH TREATMENT P 60 mg/day	MODERATE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	RECOVERED/RESOLVED/ DOSE INCREASED
[redacted]	1[redacted]04/ 5[redacted]/ F/ Y	1	Psychiatric disorders（精神障害）/ Schizophrenia（統合失調症）/ Schizophrenia aggravated	(67) ONGOING - PATCH TREATMENT P 40 mg/day *	MODERATE/ NOT RELATED/ Y (Requires or prolongs hospitalization)	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED/ DRUG WITHDRAWN

Cohort 2

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

Adverse events are coded by MedDRA version 19.1. Study day (Day) is relative to the initial application date of the DSP-5423P treatment phase. A day before Day 1 is Day -1. Duration of adverse event is end date - start date + 1. T, tablet formulation; P, patch formulation.

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

2.6.2.3　その他の重要な有害事象

2.6.2.3.1　投与中止に至った有害事象

DSP-5423P 貼付中止に至った TEAE の発現状況を表 2.7.6.10- 22 に示した。

DSP-5423P 貼付中止に至った TEAE が全コホート合計で 28 名に発現した。統合失調症が 7 名、適用部位皮膚炎、適用部位紅斑、アカシジア、ジスキネジア、振戦が各 2 名に発現した。ほかに 2 名以上に発現した事象はなかった。重篤と判断された事象は、統合失調症の 4 名、衝動制御障害、骨折の各 1 名であった。2 名以上に発現した事象のうち統合失調症の 7 名で 3 名、アカシジア、適用部位皮膚炎、適用部位紅斑、ジスキネジア、振戦の各 2 名で、事象と DSP-5423P との因果関係が否定されなかった。統合失調症の 7 名のうち 4 名が未回復で、3 名が軽快した。適用部位紅斑の 2 名のうち 1 名が未回復で、もう 1 名は回復した。適用部位紅斑以外の適用部位に発現した事象はすべて回復又は軽快した。アカシジア、ジスキネジア、振戦の各 2 名は未回復であった。

なお、同意文書を含む原資料紛失のため全解析から除外された 4 名の被験者のうち被験者識別番号 1[redacted]08 で、DSP-5423P 貼付中止に至った TEAE（パーキンソニズム及びアカシジア）が発現した。両事象とも DSP-5423P 貼付開始 15 日後に発現し、44 日後にこれら事象のため DSP-5423P の貼付は中止された。両事象とも DSP-5423P と明らかに関連ありと判断された。

表 2.7.6.10- 22　DSP-5423P 貼付中止に至った TEAE

＜安全性解析対象集団＞

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

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

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

2.6.2.3.2　錐体外路系 TEAE

錐体外路系 TEAE の因果関係別の発現割合を表 2.7.6.10- 23 に、重症度別の発現割合を表 2.7.6.10- 24 に、初回発現時期別の発現割合を表 2.7.6.10- 25 に示した。

錐体外路系 TEAE の発現割合（全コホート合計、以下同様）は 25.5%（51/200 名）、DSP-5423P との因果関係が否定されなかった錐体外路系 TEAE（Treatment-related TEAE：副作用）の発現割合は 21.0%（42/200 名）であった。重篤な錐体外路系 TEAE は発現しなかった。錐体外路系 TEAE の多くは軽度又は中等度であり、重度の事象はアカシジアの 1 名であった。

いずれの錐体外路系 TEAE も Week 26 までに初回発現し、長期間貼付してから初めて発現する事象はなかった。

表 2.7.6.10- 23　錐体外路系 TEAE の因果関係別の発現割合

＜安全性解析対象集団＞

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Any TEAE related to extrapyramidal symptoms		21 (21.6)	30 (29.1)	51 (25.5)	17 (17.5)	25 (24.3)	42 (21.0)
Eye disorders	眼障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Oculogyric crisis	眼球回転発作	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Gait disturbance	歩行障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	2 (2.1)	2 (1.9)	4 (2.0)
Muscle rigidity	筋固縮	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Nervous system disorders	神経系障害	15 (15.5)	27 (26.2)	42 (21.0)	15 (15.5)	24 (23.3)	39 (19.5)
Akathisia	アカシジア	6 (6.2)	14 (13.6)	20 (10.0)	6 (6.2)	12 (11.7)	18 (9.0)
Tremor	振戦	4 (4.1)	10 (9.7)	14 (7.0)	4 (4.1)	8 (7.8)	12 (6.0)
Dyskinesia	ジスキネジア	2 (2.1)	4 (3.9)	6 (3.0)	2 (2.1)	4 (3.9)	6 (3.0)
Dystonia	ジストニア	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)
Bradykinesia	運動緩慢	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)
Parkinsonian gait	パーキンソン歩行	0	3 (2.9)	3 (1.5)	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Parkinsonism	パーキンソニズム	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (4.1)	3 (2.9)	7 (3.5)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Restlessness	落ち着きのなさ	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Bradyphrenia	精神緩慢	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0

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

表 2.7.6.10- 24　錐体外路系 TEAE の重症度別の発現割合

＜安全性解析対象集団＞

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Any TEAE related to extrapyramidal symptoms		21 (21.6)	30 (29.1)	51 (25.5)	17 (17.5)	25 (24.3)	42 (21.0)
Mild		16 (16.5)	25 (24.3)	41 (20.5)	14 (14.4)	20 (19.4)	34 (17.0)
Moderate		4 (4.1)	5 (4.9)	9 (4.5)	2 (2.1)	5 (4.9)	7 (3.5)
Severe		1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Eye disorders	眼障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Oculogyric crisis	眼球回転発作	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Mild		1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Gait disturbance	歩行障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Mild		0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	2 (2.1)	2 (1.9)	4 (2.0)
Muscle rigidity	筋固縮	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Mild		1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Mild		1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Mild		1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	15 (15.5)	27 (26.2)	42 (21.0)	15 (15.5)	24 (23.3)	39 (19.5)
Akathisia	アカシジア	6 (6.2)	14 (13.6)	20 (10.0)	6 (6.2)	12 (11.7)	18 (9.0)
Mild		5 (5.2)	11 (10.7)	16 (8.0)	5 (5.2)	10 (9.7)	15 (7.5)
Moderate		0	3 (2.9)	3 (1.5)	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Severe		1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Tremor	振戦	4 (4.1)	10 (9.7)	14 (7.0)	4 (4.1)	8 (7.8)	12 (6.0)
Mild		3 (3.1)	9 (8.7)	12 (6.0)	3 (3.1)	8 (7.8)	11 (5.5)
Moderate		1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Severe		0	0	0	0	0	0
Dyskinesia	ジスキネジア	2 (2.1)	4 (3.9)	6 (3.0)	2 (2.1)	4 (3.9)	6 (3.0)
Mild		2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)
Moderate		0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Severe		0	0	0	0	0	0
Dystonia	ジストニア	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)
Mild		3 (3.1)	1 (1.0)	4 (2.0)	3 (3.1)	1 (1.0)	4 (2.0)
Moderate		1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Severe		0	0	0	0	0	0
Bradykinesia	運動緩慢	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)
Mild		2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Parkinsonian gait	パーキンソン歩行	0	3 (2.9)	3 (1.5)	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Mild		0	2 (1.9)	2 (1.0)	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Moderate		0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Severe		0	0	0	0	0	0
Parkinsonism	パーキンソニズム	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Mild		1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	4 (4.1)	3 (2.9)	7 (3.5)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Restlessness	落ち着きのなさ	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Mild		2 (2.1)	2 (1.9)	4 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Moderate		2 (2.1)	0	2 (1.0)	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0
Bradyphrenia	精神緩慢	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Mild		0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Moderate		0	0	0	0	0	0
Severe		0	0	0	0	0	0

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

表 2.7.6.10- 25　錐体外路系 TEAE の初回発現時期別の発現割合

＜安全性解析対象集団＞

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

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

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

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

2.6.2.3.3　DSP-5423P 貼付箇所の皮膚関連 TEAE

DSP-5423P 貼付箇所の皮膚関連の TEAE（以下、DSP-5423P 貼付箇所の皮膚関連 TEAE）の因果関係別の発現割合を表 2.7.6.10- 26 に、重症度別の発現割合を表 2.7.6.10- 27 に、初回発現時期別の発現割合を表 2.7.6.10- 28 に示した。

DSP-5423P 貼付箇所の皮膚関連 TEAE の発現割合（全コホート合計、以下同様）は 41.5%（83/200 名）、DSP-5423P との因果関係が否定されなかった DSP-5423P 貼付箇所の皮膚関連 TEAE（Treatment-related TEAE：副作用）の発現割合は 39.0%（78/200 名）であった。重篤な DSP-5423P 貼付箇所の皮膚関連 TEAE は発現せず、また発現したいずれの事象も軽度又は中等度であった。

いずれの DSP-5423P 貼付箇所の皮膚関連 TEAE も Week 13 までに初回発現し、長期間貼付してから初めて発現する事象はなかった。

表 2.7.6.10- 26　DSP-5423P 貼付箇所の皮膚関連の TEAE の因果関係別の発現割合

＜安全性解析対象集団＞

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Any TEAE related to skin		39 (40.2)	44 (42.7)	83 (41.5)	37 (38.1)	41 (39.8)	78 (39.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	39 (40.2)	44 (42.7)	83 (41.5)	37 (38.1)	41 (39.8)	78 (39.0)
Application site erythema	適用部位紅斑	18 (18.6)	27 (26.2)	45 (22.5)	17 (17.5)	27 (26.2)	44 (22.0)
Application site pruritus	適用部位そう痒感	9 (9.3)	14 (13.6)	23 (11.5)	8 (8.2)	12 (11.7)	20 (10.0)
Application site dermatitis	適用部位皮膚炎	8 (8.2)	2 (1.9)	10 (5.0)	7 (7.2)	2 (1.9)	9 (4.5)
Application site discolouration	適用部位変色	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)
Application site papules	適用部位丘疹	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Application site rash	適用部位発疹	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Application site dryness	適用部位乾燥	0	2 (1.9)	2 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Application site erosion	適用部位びらん	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Application site exfoliation	適用部位皮膚剥脱	0	2 (1.9)	2 (1.0)	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Application site urticaria	適用部位蕁麻疹	2 (2.1)	0	2 (1.0)	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Application site eczema	適用部位湿疹	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Application site vesicles	適用部位小水疱	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)

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

表 2.7.6.10- 27　DSP-5423P 貼付箇所の皮膚関連の TEAE の重症度別の発現割合

＜安全性解析対象集団＞

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

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

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

表 2.7.6.10- 28　DSP-5423P 貼付箇所の皮膚関連の TEAE の初回発現時期別の発現割合

＜安全性解析対象集団＞

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

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

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

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

2.6.2.3.4 その他の有害事象

脂質代謝系検査項目、糖代謝系検査項目、プロラクチン、体重、心電図に関連のある事象を含む器官別大分類の TEAE の発現割合を表 2.7.6.10- 29 に示した。

脂質代謝系検査項目（コレステロール、トリグリセリド）、糖代謝系検査項目（グルコース、HbA1c）、プロラクチン、体重、心電図に関連のある TEAE で、全コホート合計で発現割合が 1%以上であった TEAE は、高プロラクチン血症（7.0%）、血中プロラクチン増加（7.0%）、体重増加（5.0%）、体重減少（1.5%）、糖尿病（1.0%）、不正子宮出血（1.0%）であった。

コホート 1 の 1 名で発現した心電図 QT 延長に対し、心電図総括評価責任者から次の理由により臨床的意義はないとの見解を得た。

- 観察された心電図パラメータの値はすべて正常範囲内での変化であったこと
- その後、貼付を継続したところ QT 延長と判断される前と同水準の値に戻ったこと

表 2.7.6.10- 29　脂質代謝系検査項目、糖代謝系検査項目、プロラクチン、体重、心電図に関連のある事象を含む器官別大分類の TEAE の発現割合

＜安全性解析対象集団＞

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE			Treatment-related TEAE		
		Cohort 1 (N = 97) n (%)	Cohort 2 (N = 103) n (%)	Overall (N = 200) n (%)	Cohort 1 (N = 97) n (%)	Cohort 2 (N = 103) n (%)	Overall (N = 200) n (%)
Subjects with any TEAE		82 (84.5)	92 (89.3)	174 (87.0)	60 (61.9)	77 (74.8)	137 (68.5)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (2.1)	2 (1.9)	4 (2.0)	2 (2.1)	2 (1.9)	4 (2.0)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Bradycardia	徐脈	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Palpitations	動悸	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Endocrine disorders	内分泌障害	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)
Hyperprolactinaemia	高プロラクチン血症	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)
Investigations	臨床検査	10 (10.3)	28 (27.2)	38 (19.0)	7 (7.2)	24 (23.3)	31 (15.5)
Blood prolactin increased	血中プロラクチン増加	2 (2.1)	12 (11.7)	14 (7.0)	2 (2.1)	12 (11.7)	14 (7.0)
Weight increased	体重増加	3 (3.1)	7 (6.8)	10 (5.0)	3 (3.1)	4 (3.9)	7 (3.5)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Weight decreased	体重減少	0	3 (2.9)	3 (1.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Electrocardiogram ST segment depression	心電図ＳＴ部分下降	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Electrocardiogram T wave inversion	心電図Ｔ波逆転	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5 (5.2)	3 (2.9)	8 (4.0)	5 (5.2)	2 (1.9)	7 (3.5)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Increased appetite	食欲亢進	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Electrolyte imbalance	電解質失調	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Gout	痛風	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Hyperphagia	過食	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Hypoglycaemia	低血糖	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (1.0)	6 (5.8)	7 (3.5)	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Metrorrhagia	不正子宮出血	0	2 (1.9)	2 (1.0)	0	0	0
Breast pain	乳房痛	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
Galactorrhoea	乳汁漏出症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Premenstrual dysphoric disorder	月経前不快気分障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
Sexual dysfunction	性機能不全	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)

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

2.6.2.4　死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察

死亡に至った有害事象はなかった。重篤なTEAEが全コホート合計で12名に、DSP-5423P貼付中止に至ったTEAEが28名に発現した。重篤なTEAE、DSP-5423P貼付中止に至ったTEAE共に統合失調症が最も多かった。

錐体外路系 TEAE の発現割合（全コホート合計、以下同様）は 25.5%（51/200 名）であった。DSP-5423P 貼付箇所の皮膚関連 TEAE の発現割合は 41.5%（83/200 名）であった。錐体外路系 TEAE、DSP-5423P 貼付箇所の皮膚関連 TEAE 共に、重症度別、初回発現時期別の発現割合は TEAE 全体の分析（2.6.1.2 項）と大きな違いはなかった。

脂質代謝系検査項目（コレステロール、トリグリセリド）、糖代謝系検査項目（グルコース、HbA1c）、プロラクチン、体重、心電図に関連のある TEAE は、体重増加（5.0%）、体重減少（1.5%）、糖尿病（1.0%）、不正子宮出血（1.0%）が 2 名以上の被験者で発現した。

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

2.6.3.1　治験期間を通しての臨床検査

脂質代謝系臨床検査項目（コレステロール、トリグリセリド）、糖代謝系検査項目（グルコース、HbA1c）及びプロラクチンで DSP-5423P 貼付後に臨床的に問題となる変動はなかった。ほかの臨床検査項目も同様に DSP-5423P 貼付後に臨床的に問題となる変動はなかった。

2.6.3.2　個々の臨床的に重要な異常

グルコース（空腹時）の顕著な異常値（50 mg/dL 未満、又は 250 mg/dL 超）を示した被験者はいなかった。

HbA1c の顕著な異常値（7.5%以上）を示した被験者は 2.0%（4/200 名）で、3 名が糖尿病を合併していた。もう 1 名は DSP-5423P 貼付期ベースラインで 5.5%であったが、Week 20 で 6.5%（中央測定の正常範囲：6.5%未満）となり、TEAE「糖尿病」を発現した。その後 Week 52 まで継続して異常高値を示した。

プロラクチンの顕著な異常値（基準値上限の 5 倍以上）を示した被験者は 0.5%（1/200 名）であった。当該被験者の DSP-5423（錠剤）投与期のプロラクチン値は正常を示していたが、DSP-5423P 貼付開始前の検査で異常高値を示し、有害事象「高プロラクチン血症」を発現した。その後、Week 52 まで継続して異常高値を示した。

トリグリセリド（空腹時）の顕著な異常値（300 mg/dL 超）を示した被験者は 3.4%（6/178 名）で、2 名が高脂血症あるいは脂質異常症を合併していた。いずれの被験者も脂質代謝系の TEAE を発現しなかった。

コレステロール（空腹時）の顕著な異常値（300 mg/dL 超）を示した被験者は 3.4%（6/178 名）で、3 名が高脂血症あるいは脂質異常症を合併していた。いずれの被験者も脂質代謝系の TEAE を発現しなかった。

2.6.3.3　バイタルサイン及び体重

体重（全コホート合計）は DSP-5423P 貼付期ベースライン（以下、ベースライン）、Week 52（LOCF）、Week 52 の順に 65.53±16.558 kg（平均値±SD、以下同様）、65.17±16.088 kg、66.14±16.797 kg、ベースラインからの変化量は Week 52（LOCF）、Week 52 の順に

−0.37±5.841 kg、0.01±6.434 kg で、DSP-5423P 貼付後に臨床的に問題となる変動はなかった。バイタルサインも同様に DSP-5423P 貼付後に臨床的に問題となる変動はなかった。

体重が DSP-5423P 貼付期ベースラインから 7%以上減少した被験者は 18.5%(37/200 名)、7%以上増加した被験者は 16.0%（32/200 名）であった。

2.6.3.4 DIEPSS

DIEPSS 合計スコア（概括重症度を除く）（全コホート合計）はベースライン、Week 52（LOCF)、Week 52 の順に 0.9±1.68（平均値±SD、以下同様)、0.8±1.54、0.5±1.28、ベースラインからの変化量は Week 52 (LOCF)、Week 52 の順に−0.1±1.55、−0.3±1.58 で、DSP-5423P 貼付後に臨床的に問題となる変動はなかった。

2.6.3.5 C-SSRS

全コホート（以下同様）で Any completed suicide（自殺既遂した被験者）はいなかった。Emergence of suicidal ideation（ベースライン時[注1)] に C-SSRS の Suicidal ideation の調査項目がすべて No であったが、DSP-5423P 貼付開始後にいずれかの項目で Yes が選択された被験者）が 10.1%（13/129 名)、Serious emergence of suicidal ideation（ベースライン時[注1)] に C-SSRS の Suicidal ideation の項目 4[注2)] と 5[注3)] が共に No であったが、DSP-5423P 貼付開始後に Suicidal ideation の項目 4[注2)] 又は 5[注3)] で Yes が選択された被験者）が 0.6%（1/175 名)、Emergence of suicidal behavior（ベースライン時[注1)] に C-SSRS の Suicidal behavior の調査項目がすべて No であったが、DSP-5423P 貼付開始後にいずれかの項目で Yes が選択された被験者）が 0.6%（1/172 名)、Emergence of suicidality（ベースライン時[注1)] に C-SSRS の Suicidal ideation の調査項目及び Suicidal behavior の調査項目がすべて No であったが、DSP-5423P 貼付開始後にいずれかの項目で Yes が選択された被験者）が 10.1%(13/129 名）であった。

注 1）コホート 1 は DSP-5423（錠剤）投与期ベースライン、コホート 2 は DSP-5423P 貼付期ベースライン
注 2）Active suicidal ideation with some intent to act, without specific plan
注 3）Active suicidal ideation with specific plan and intent

2.6.3.6 皮膚刺激性評価

全コホート（以下同様）で++++（大水疱）と判定された被験者はいなかった。最大スコアが+++（紅斑 + 浮腫 + 丘疹、漿液性丘疹、小水疱）であった被験者は 1.0%（2/200 名)、++（紅斑 + 浮腫）であった被験者は 6.0%（12/200 名)、+（紅斑）であった被験者は 24.0%（48/200 名)、+−（軽度の紅斑）であった被験者は 36.5%（73/200 名）であった。いずれのスコアも被験者の割合は貼付期間を通じて同じ程度であった。

2.6.3.7　12 誘導心電図検査（中央判定）

QTcB（全コホート合計、以下同様）は DSP-5423P 貼付期ベースライン（以下、ベースライン）、Week 52（LOCF）、Week 52、の順に 419.2±23.21 msec（平均値±SD、以下同様）、421.5±23.20 msec、421.1±24.64 msec で、ベースラインからの変化量は Week 52（LOCF）、Week 52 の順に 2.3±20.78 msec、2.6±21.16 msec であった。QTcF は 413.8±19.77 msec、414.0±20.14 msec、414.6±20.98 msec で、ベースラインからの変化量は 0.2±15.52 msec、0.7±16.23 msec であった。QTcB、QTcF を含む心電図パラメータで、DSP-5423P 貼付後に臨床的に問題となる変動はなかった。

QTcB が 500 msec を超えた被験者はいなかった。QTcB が 480 msec を超えた被験者は 1.5%（3/200 名）であった。3 名のうち 1 名はコホート 1 で、QTcB はベースラインで 414 msec、Week 12 で 485 msec、Week 52 で 462 msec であった。Week 12 でベースラインから 60 msec 以上増加した。Bazett 補正法は増加した心拍数では過大な補正になること、また、不整脈などがない場合は心拍数と脈拍数はほぼ同じであることが一般に知られている。当該被験者の脈拍数は、ベースライン（65 beats/min）と比較して Week 12（115 beats/min）で高かった。心拍数の影響をより受けにくい QTcF は Week 12 でベースラインから 39 msec 増加したが、心電図関連の TEAE は報告されなかった。コホート 2 の 2 名のうち 1 名の QTcB は、ベースラインで 470 msec、Week 52 で 486 msec であった。ベースラインから 30 msec 以上の増加はなく、心電図関連の TEAE は報告されなかった。コホート 2 のもう 1 名の QTcB は、ベースラインで 451 msec、Week 52 で 492 msec であった。ベースラインから 41 msec 増加したが、心電図関連の TEAE は報告されなかった。

QTcB がベースラインから 60 msec 超増加した被験者は 1.5%（3/200 名）であった。3 名のうち 1 名はコホート 1 で、QTcB が 480 msec を超えた被験者と同一であった。コホート 2 の 2 名のうち 1 名は中止時のみ QTcB がベースラインから 60 msec 超増加し、452 msec となった。ほかの時点及び QTcF のすべての時点で 450 msec を超えておらず、心電図関連の TEAE は報告されなかった。コホート 2 のもう 1 名は、Week 36 でベースラインから 60 msec 超増加し、447 msec となった。この時、QTcF はベースラインから 30 msec 超増加し 448 msec であったが、心電図関連の TEAE は報告されなかった。QTcB がベースラインから 30 msec 超増加した被験者は 25.5%（51/200 名）であった。

QTcF が 500 msec を超えた被験者はいなかった。QTcF が 480 msec を超えた被験者は 0.5%（1/200 名）であった。当該被験者はコホート 2 で、QTcF はベースラインで 453 msec、Week 52 で 481 msec であり、ベースラインから 30 msec を超える増加はなく、心電図関連の TEAE は報告されなかった。

QTcF がベースラインから 60 msec 超増加した被験者はいなかった。30 msec 超増加した被験者は 11.5%（23/200 名）であった。該当する被験者の血漿中ブロナンセリン濃度に一定の傾向はみられなかった。

心電図総括評価責任者から、「顕著な異常値を示した被験者の個別の心電図については、波形を含めて別途考察することが望ましいが、心電図パラメータ（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）及び顕著な異常値の発現被験者数とその発現割合から考えて、DSP-5423P が普遍的に 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。」との見解を得た。

2.6.3.8 DSP-5423（錠剤）投与から DSP-5423P 貼付への切替えの安全性評価

コホート 1 で DSP-5423（錠剤）投与から DSP-5423P 貼付への切替えの安全性を評価した。

2.6.3.8.1 切替えによる有害事象発現への影響

主な TEAE の初回発現時期別の発現割合を表 2.7.6.10- 20 に、錐体外路系 TEAE の初回発現時期別の発現割合を表 2.7.6.10- 25 に示した。

DSP-5423（錠剤）投与期の有害事象の発現割合は 51.9%（56/108 名）、DSP-5423（錠剤）との因果関係が否定されなかった有害事象（Treatment-related adverse event：副作用）の発現割合は 35.2%（38/108 名）であった。また、錐体外路系有害事象の発現割合は 23.1%（25/108 名）であった。発現割合が 5%以上であった DSP-5423（錠剤）投与期の有害事象は、アカシジア（14.8%）、鼻咽頭炎（10.2%）、傾眠（8.3%）であった。DSP-5423P 貼付箇所に発現した TEAE を除き、DSP-5423（錠剤）投与期と DSP-5423P 貼付期（Week 6 まで）で発現割合に大きな差がある事象はなかった。

2.6.3.8.2 切替えによる臨床検査値への影響

臨床検査値で DSP-5423（錠剤）投与から DSP-5423P 貼付への切替えによる臨床的に問題となる変動はなかった。

2.6.3.8.3 切替えによるバイタルサイン及び体重への影響

体重で DSP-5423（錠剤）投与から DSP-5423P 貼付への切替えによる臨床的に問題となる変動はなかった。バイタルサインも同様に DSP-5423P 貼付への切替えによる臨床的に問題となる変動はなかった。

2.6.3.8.4 切替えによる DIEPSS への影響

DIEPSS 合計スコア（概括重症度を除く）で DSP-5423（錠剤）投与から DSP-5423P 貼付への切替えによる臨床的に問題となる変動はなかった。

2.6.3.8.5 切替えによる C-SSRS への影響

DSP-5423（錠剤）投与から DSP-5423P 貼付への切替えによる Suicidal ideation 及び Suicidal behavior のスコアごとの被験者の割合への影響はなかった。

2.6.3.8.6 切替えによる心電図検査パラメータへの影響

心電図パラメータで DSP-5423（錠剤）投与から DSP-5423P 貼付への切替えによる臨床的に問題となる変動はなかった。

2.7 その他

2.7.1 DAI-10

DAI-10 合計スコア（全コホート合計、以下同様）は、DSP-5423P 貼付期ベースライン（以下、ベースライン）、Week 52（LOCF）及び Week 52 の順に 5.4±4.08（平均値±SD、以下同様）、4.3±4.61、5.2±3.93 であった。DAI-10 合計スコアがベースラインから増加した被験者の割合、DAI-10 合計スコアがベースラインから変化なしの被験者の割合[いずれも Week 52（LOCF）及び Week 52]は、31.5%（63/200 名）及び 37.2%（48/129 名）、25.5%（51/200 名）及び 26.4%（34/129 名）であった。DAI-10 合計スコアは Week 52（LOCF）、Week 52 共にベースラインと比較して大きく変化しなかったが、ベースラインと比較して DAI-10 合計スコアが増加した又は変化しなかった被験者は 50%以上であった。

2.7.2 EQ-5D

EQ-5D 効用値（全コホート合計、以下同様）は DSP-5423P 貼付期ベースライン（以下、ベースライン）、Week 52（LOCF）、Week 52 の順に 0.8656±0.15808（平均値±SD、以下同様）、0.8291±0.19673、0.8721±0.17842、ベースラインからの変化量は Week 52（LOCF）、Week 52 の順に−0.0365±0.17603、−0.0172±0.16968 で、ベースラインと比較して大きく変化しなかった。

2.7.3 剤型に関するアンケート調査

質問 1（貼るタイプの薬剤はあった方がいいですか？）に「はい」と回答した被験者の割合（全コホート合計、以下同様）は 52 週間の貼付を完了した被験者（以下、「完了した被験者」）の 81.0%（94/116 名）、52 週間の貼付を途中で中止した被験者（以下、「中止した被験者」）の 52.6%（41/78 名）であった。質問 2（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？）に「はい」と回答した被験者の割合は完了した被験者の 39.7%（46/116 名）、中止した被験者で 20.5%（16/78 名）、「変わらない」と回答した被験者の割合は完了した被験者の 38.8%（45/116 名）、中止した被験者の 30.8%（24/78 名）であった。完了した被験者、中止した被験者それぞれの「はい」と回答した被験者の割合と、「変わらない」と回答した被験者の割合を合わせると 50%以上であった。質問 3（今回使用した DSP-5423P を今後も使いたいですか？）に「はい」と回答した被験者の割合は完了した被験者の 52.6%（61/116 名）、中止した被験者の 23.1%（18/78 名）であった。完了した被験者、中止した被験者それぞれの「はい」と回答した被験者の割合を合わせると 40.7%（79/194 名）であった。

3. 結論

統合失調症患者にDSP-5423Pを40～80 mg/日で52週間貼付したときの安全性を検討することを主要目的とし、DSP-5423（錠剤）投与からDSP-5423P貼付へ切り替えたときの安全性及び有効性を検討すること並びにDSP-5423Pを40～80 mg/日で52週間貼付したときの有効性及び薬物動態を検討することを副次的目的として臨床試験を実施した。

DSP-5423Pを長期間貼付したときの安全性に大きな問題はなかった。また、DSP-5423（錠剤）投与からDSP-5423P貼付への切替えによる安全性に大きな問題はなかった。DSP-5423Pの長期間貼付の統合失調症に対する有効性が示唆された。DSP-5423（錠剤）投与からDSP-5423P貼付への切替えによる有効性への影響はなかった。更に、血漿中ブロナンセリン濃度は薬物濃度測定用採血直近の1日貼付量が多いほど高く、直近の1日貼付量ごとに血漿中ブロナンセリン濃度は貼付期間を通してほぼ一定であった。

4. 付録

重篤な有害事象

【被験者番号 1[redacted]01】有害事象名：衝動制御障害

Cohort	Cohort 1
Subject ID	1[redacted]01
Age/Sex/Safety	3[redacted]/M/Y
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Hepatic steatosis (Hepatic steatosis), Hypertriglyceridaemia (Hypertriglyceridaemia), Irritable bowel syndrome (Irritable bowel syndrome)
Duration of exposure of DSP-5423 (tablet) (days)	42
Duration of exposure of DSP-5423P (days)	7
Serious adverse event	
Start date (Day)	(7)
End date (Day)	(14)
Duration of event (days)	8
MedDRA Preferred Term	Impulse-control disorder
Reported Term for the Adverse Event	Poor impulse control
Epoch of Onset	PATCH TREATMENT
Dose at onset date	DSP-5423P, 80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	SEVERE
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	Clonazepam, Etizolam, Lorazepam, Polycarbophil, Ramosetron, Valproic acid, Zopiclone

＜経過＞

（Day −42）

DSP-5423（錠剤）投与期開始

（Day 1）

DSP-5423P 貼付期開始

（Day 7）

飲酒により衝動統制不良あり。

（Day 8）

母の通報にて警察に伴われ救急受診し、27 日深夜に医療保護入院となる。ソリューゲン F 注にて経過観察。幻覚・妄想などの精神症状の増悪は認めないが、易怒性については自覚している。下記（コメント）の理由から、治験中止と判断した。

（Day 14）

衝動統制不良は回復したと判断した。

＜治験担当医師コメント＞
アルコール飲酒の影響により衝動統制不良となったが、一方で治験開始に基づき気分安定薬を終了した上に、抗精神病薬を減量しており、その影響も考慮する必要がある。幻覚や妄想といった精神病症状の増悪は認められないが、前述の理由から、易怒性の悪化は可能性として残る。
加えて本試験に参加するにあたり飲酒に関して指導を行ったが遵守できず、アルコール飲酒が今後も予想され適切な治験契約を遂行することが困難であると判断し、中止とした。
Day14 追記：
有害事象名を「アルコールに関する問題」から「衝動統制不良」に変更した。また再考により、治験薬との直接的な因果関係はないと判断した。
＜治験依頼者の見解＞
DSP-5423P との因果関係は否定できると判断する。

【被験者番号 1[redacted]03】有害事象名：骨折

Cohort	Cohort 1
Subject ID	1[redacted]03
Age/Sex/Safety	7[redacted]F/Y
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Constipation (Constipation), Uterine prolapse (Uterine prolapse)
Duration of exposure of DSP-5423 (tablet) (days)	42
Duration of exposure of DSP-5423P (days)	52
Serious adverse event	
Start date (Day)	(51)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Fracture
Reported Term for the Adverse Event	Fracture
Epoch of Onset	PATCH TREATMENT
Dose at onset date	DSP-5423P, 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	Magnesium oxide, Lorazepam, Valisone-g, White soft paraffin, Olanzapine

＜経過＞
（Day −42）
DSP-5423（錠剤）投与期開始

（Day 1）

DSP-5423P 貼付期開始

（Day 51）

21:30 頃入院病棟で転倒。

（Day 52）

被験者より痛みの訴えがあったため、A 院を受診。骨折（大腿部関節）のため入院・手術が必要と診断されたが、受診先の施設では入院の受け入れができなかったため、一旦帰院。その後、有害事象治療のため、B 院へ入院となった。

なお、今後、退院の目途が不明であるため、継続は困難と判断。治験中止し、中止時検査を実施した。

（Day 64）

B 院より転入院（任意入院）。本事象に対して継続して入院療養が必要な状況。Day53 に骨折の手術（観血的整復固定術）施行、Day63 に抜鉤済みであることを確認。

（Day 100）

B 院を受診し、放射線検査にて骨折治癒と判断された。

（Day 101）

Day100 の情報を以て、本事象の転帰を回復と判断。

＜治験担当医師コメント＞

入院・手術を要するため、Day52 に重篤と判断した。骨折は転倒に起因するものであり、治験薬との因果関係はなし。

Day64 転院時は本事象について入院加療が必要な状況に変更はなかった。Day101、放射線検査結果（Day100 実施）により骨折治癒したとの情報に基づき、転帰を回復と判断した。

＜治験依頼者の見解＞

DSP-5423P との因果関係は否定できると判断する。

【被験者番号 1[redacted]01】有害事象名：鼻出血

Cohort	Cohort 1
Subject ID	1[redacted]01
Age/Sex/Safety	3[redacted]/F/Y
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Dermatitis allergic (Allergic dermatitis), Dyslipidaemia (Dyslipidaemia), Hepatic function abnormal (Hepatic function disorder), Hyperprolactinaemia (Hyperprolactinaemia), Seasonal allergy (Pollinosis)
Duration of exposure of DSP-5423 (tablet) (days)	42
Duration of exposure of DSP-5423P (days)	364
Serious adverse event	
Start date (Day)	(289)
End date (Day)	(305)
Duration of event (days)	17

MedDRA Preferred Term	Epistaxis
Reported Term for the Adverse Event	Epistaxis
Epoch of Onset	PATCH TREATMENT
Dose at onset date	DSP-5423P, 60 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	Kakkonto

＜経過＞

（Day −42）

DSP-5423（錠剤）投与期開始

（Day 1）

DSP-5423P 貼付期開始（60 mg/日）

（Day 289）

鼻出血があり、他院救急受診。処置後止血したため帰宅。

（Day 292）

再度鼻出血があり、他院耳鼻科受診。出血が止まらないため、同日入院となった。

（Day 296）

入院当日に詰め物で止血処置をし、本日詰め物を取り外した。

（Day 301）

軽微な鼻出血はあるが、退院。

（Day 305）

外来受診し、治癒との診断。

＜治験担当医師コメント＞

治験薬投与開始から時間が経過していること、及び原因が特定できないことより治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

＜治験依頼者の見解＞

DSP-5423P との因果関係は否定できないと判断する。

【被験者番号 1[redacted]02】有害事象名：統合失調症

Cohort	Cohort 1
Subject ID	1[redacted]02
Age/Sex/Safety	5[redacted]/M/Y
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Constipation (Constipation), Diabetes mellitus (Diabetes mellitus), Insomnia (Insomnia), Rhinitis allergic (Rhinitis allergic), Seasonal allergy (Pollinosis)

Duration of exposure of DSP-5423 (tablet) (days)	42
Duration of exposure of DSP-5423P (days)	364
Serious adverse event	
Start date (Day)	(270)
End date (Day)	(290)
Duration of event (days)	21
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Worse of schizophrenia
Epoch of Onset	PATCH TREATMENT
Dose at onset date	DSP-5423P, 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	Eszopiclone, Etizolam, Sodium picosulfate, Triazolam, Sennoside a+b, Fexofenadine, Amoxicillin, Carbocisteine, Paracetamol, Influenza Vaccine, Kakkonto, Pa

＜経過＞

（Day −63）

治験参加について同意取得。

（Day −42）

DSP-5423（錠剤）を 8 mg/日で服用開始。

（Day −36）

効果不十分により、DSP-5423（錠剤）を 12 mg/日に増量。

（Day −28）

効果不十分により、DSP-5423（錠剤）を 16 mg/日に増量。

（Day 1）

DSP-5423P を 80mg/日で貼付開始。

（Day 264）

通常来院での診察時に、職場の人間関係の悩みから「心を休めたいので入院したい」との訴えはあったが、診療中に外来にて継続したい旨の訴えに変化したため、原疾患の悪化傾向も認められないことから、入院の必要はないと判断し、外来にて経過観察となった。

（Day 267）

経過観察の為の来院。先日被験者より入院したい旨の訴えもあったことから入院での休息も提案したが、被験者より外来にて継続したい旨の訴えがあり、また、症状を鑑みて外来診療にて問題ないと判断した為、外来にて経過観察となった。

（Day 270）

精神保健福祉士の訪問において、本人より「入院したい」旨の訴えがあるとの連絡があり、症状を考慮して入院が必要と判断。任意入院となる。この時、治験薬は Day254 から本日まで治験薬は未貼付であったことを聴取。

なお、併用制限薬の使用等、治験の範囲内での症状安定化が可能であると考え、現時点では治験継続は可能と判断した。

（Day 290）

薬の大切さ、重要性についても再認識し、症状も回復したので退院とした。

（Day 452）

「重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤」について誤りがあり、修正をした。

＜治験担当医師コメント＞

治験薬貼付不遵守による原疾患の悪化であり、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

＜治験依頼者の見解＞

DSP-5423P との因果関係は否定できると判断する。

【被験者番号 1[redacted]03】有害事象名：喘息

Cohort	Cohort 1
Subject ID	1[redacted]03
Age/Sex/Safety	6[redacted]/M/Y
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Asthma (asthma), Conjunctivitis allergic (Conjunctivitis allergic), Eosinophilic pneumonia chronic (chronic eosinophilic pneumonia)
Duration of exposure of DSP-5423 (tablet) (days)	43
Duration of exposure of DSP-5423P (days)	196
Serious adverse event	
Start date (Day)	(51)
End date (Day)	(63)
Duration of event (days)	13
MedDRA Preferred Term	Asthma
Reported Term for the Adverse Event	Asthma attack
Epoch of Onset	PATCH TREATMENT
Dose at onset date	DSP-5423P, 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	Lansoprazole, Montelukast, Prednisolone, Seretide, Tiotropium

＜経過＞

（Day −56）
同意取得。
（Day −42）
DSP-5423（錠剤）服用開始
（Day 1）
DSP-5423P（貼付剤）貼付開始
（Day 50）
夜に鼻水あり。
（Day 51）
外出し帰宅後に喘息発作あり。処置なしで経過観察。
（Day 52）
症状改善せず、親戚へ連絡しタクシーに同乗してもらった上で、他院へ通院、同日入院。注射用ソル・メルコート 50 mg を 1 日 3 回の点滴と吸入処置あり。（吸入剤薬剤名不明）
（Day 55）
被験者の義姉より Day52 より他院に入院している旨、連絡あり。治験薬は Day51 の貼付が最後であるが、入院中の治療薬が併用禁止薬に該当しないことから、主治医より Day55 夜より治験薬貼付再開する予定とのこと。Day63 退院予定。
（Day 57）
V105 来院、規定検査実施。主治医より喘息発作は感冒が起因であると判断されていることを聴取。
（Day 63）
被験者本人より退院した旨、連絡あり。
（Day 92）
V106 来院。
＜治験担当医師コメント＞
治験薬使用開始前より喘息発作による入院経験は複数回あること、また感冒症状が起因となって生じた事象と考えられるため、治験薬との因果関係はないと判断する。
Day63 に退院したため、転帰を回復とした。
＜Day141 追記＞
Day92 の V106 来院の際に Day51 より喘息発作が発症していることを確認した。
また、入院前の最後の貼付が Day51 であり、Day52～Day54 まで治験薬を貼り替えていない事を確認した。
そのため発現日及び治験薬投与期間を修正した。
＜治験依頼者の見解＞
DSP-5423P との因果関係は否定できると判断する。

【被験者番号 1[redacted]02】有害事象名：統合失調症

Cohort	Cohort 1
Subject ID	1[redacted]02
Age/Sex/Safety	3[redacted]/F/Y
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Hepatic steatosis (Fatty liver)
Duration of exposure of DSP-5423 (tablet) (days)	42
Duration of exposure of DSP-5423P (days)	49
Serious adverse event	
Start date (Day)	(48)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Schizophrenia aggravated
Epoch of Onset	PATCH TREATMENT
Dose at onset date	DSP-5423P, 40 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	Nitrazepam, Valproic acid

＜経過＞

（Day −42）

DSP-5423（錠剤）投与期開始

（Day 1）

DSP-5423P 貼付期開始

（Day 12）

夜寝苦しくて寝られないとの主訴ありで、ベンザリン 5 mg を屯用で処方し不眠を有害事象とする。

（Day 44）

不眠は回復し、ベンザリン 5 mg は中止とする。

（Day 48）

調子が悪く受診される。泣いたりわめいたり口唇ふるえあり。苦しくて眠れないなど訴えあったため、屯用でロヒプノール処方。原疾患の悪化を有害事象とする。

（Day 50）

[redacted]から病院に電話あり。突笑や口肩の震えあり。幻覚症状も現れ本人、家族共に入院を希望され来院。

本人の希望もあり主治医の判断で入院、治験を中止する。

中止 Visit 後、ロナセン錠 12 mg 処方。

入院後、落ち着かず屯用薬希望されリスペリドン 1 mL を処方。

（Day 51）

夜間、眠れないとの訴えあり屯用でベンザリン 8 mg 1 錠処方。

（Day 55）

症状落ち着かずロナセン 4 mg 3 錠から 5 錠に増量。

（Day 61）

夜間、まずまず眠れるようになる。

（Day 63）

事後観察 Visit 実施。有害事象の原疾患の悪化は軽快となる。

（Day 141）

幻聴・幻覚落ち着き、行動もまとまりでてきたため主治医の判断により、退院となる。

原疾患の悪化は回復となる。

＜治験担当医師コメント＞

抗精神病薬の投与量の不足によるものと考えられるため、因果関係は否定できる。

＜治験依頼者の見解＞

DSP-5423P との因果関係は否定できると判断する。

【被験者番号 1[redacted]02】有害事象名：統合失調症

Cohort	Cohort 2
Subject ID	1[redacted]02
Age/Sex/Safety	3[redacted]/M/Y
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of DSP-5423 (tablet) (days)	-
Duration of exposure of DSP-5423P (days)	117
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	worsening of schizophrenia
Epoch of Onset	PATCH TREATMENT
Dose at onset date	DSP-5423P, 80 mg/day *
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	RECOVERING/RESOLVING

Causality	POSSIBLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	-

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

＜経過＞

（Day 1）

DSP-5423P 貼付開始。

（Day 78）

Visit106 実施。1 月中旬に兄が急死し、本人が発見・対応した。

兄の死を受け入れるにはある程度時間が必要であることは理解している。

また、同時期に異動前の職場の[redacted]と親しくなり始める。PANSS スコア 56 点

（Day 106）

Visit107 実施。兄の法事がひと段落ついた後に、[redacted]と正式に交際を始める予定でいる。

大きなライフイベントの後だが明らかな精神症状は認めず情動も安定している。

PANSS スコア 53 点

（Day 119）

幻聴・不眠の出現。

（Day 120）

上記症状あるも就労は可能であった。

（Day 121）

急に泣き出す・幻聴・空笑等の症状あり。病院へ電話相談、自宅で様子を見る事となった。

（Day 122）

幻聴、空笑に加え急に家を飛び出す、ドアを叩く等衝動的な行動も見られたため、家族に付き添われ受診し入院となる。

（Day 123）

治験継続に関する本人の現実検討能力は低く、家族は治験の中止を希望した。

治験中止となる。

（Day 133）

入院後症状は軽快傾向にある。

（Day 147）

症状消退、寛解状態維持できていたため、退院となった。

＜治験担当医師コメント＞

治験開始以降、今回の入院まで併用薬の使用もなく病状は安定していた。

治験経過中に職場の異動、兄の急死、[redacted]関係などのライフイベントが立て続けに起こり、安定した生活の維持が難しくなっていた。兄の法事（四十九日の法要、Day113）終了後より徐々に精神変調を来し、Day119 頃よりほぼ眠れていなかったと家族からの報告

があった。大きなライフイベントが続けて起こったことが悪化の一因とは考えられるが、治験中の原疾患の悪化であり、治験薬との関連性は否定できない。

＜治験依頼者の見解＞

DSP-5423P との因果関係は否定できないと判断する。

【被験者番号 1[redacted]03】有害事象名：統合失調症

Cohort	Cohort 2
Subject ID	1[redacted]03
Age/Sex/Safety	4[redacted]/M/Y
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Acne (Acne), Asthenopia (Asthenopia), Cervicobrachial syndrome (Neck, shoulder and arm sysdrome), Constipation (Constipation), Dermatitis (dermatitis), Dysuria (Urination impaired), Headache (Headache)
Duration of exposure of DSP-5423 (tablet) (days)	-
Duration of exposure of DSP-5423P (days)	89
Serious adverse event	
Start date (Day)	(76)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Worsening of schizophrenia
Epoch of Onset	PATCH TREATMENT
Dose at onset date	DSP-5423P, 80 mg/day
Serious	Y (Requires or prolongs hospitalization)
Severity	MODERATE
Action taken with study treatment	DRUG WITHDRAWN
Outcome	RECOVERING/RESOLVING
Causality	POSSIBLE
Concomitant medication used prior to the onset of the serious adverse event	Acetylsalicylic acid, Bromazepam, Clonazepam, Eperisone, Flavoxate, Indometacin, Ketoprofen, Nadifloxacin, Ophthalmologicals, Propiverine, Sennoside a+b, Urapidil, Adapalene, Clobetasol, Gentamicin

＜経過＞

（Day 1）

DSP-5423P 40 mg/日にて貼付開始（前治療薬：オランザピン 10 mg、リスペリドン 1 mg）

PANSS スコア 89

（Day 15）

Day4 より不眠の訴えあり　ロラゼパム頓用処方　DSP-5423P 80 mg/日へ増量

PANSS スコア 99

（Day 43）

不眠継続しているがロラゼパムの使用は無し　DSP-5423P 80 mg/日継続

PANSS スコア 94

（Day 57）

就職面接直後の緊張及び不安、不眠に伴うイライラ感の増悪が認められた。

PANSS スコア 94→107

ロラゼパムも未使用であったことから使用を促し、経過観察とする。

（Day 76）

症状の増悪を懸念した家族に伴われ、開業した元の主治医を受診するも相談のみで帰宅。

（Day 85）

被験者へ治験中止及び入院について提案するも、本人の強い治験継続希望あり。

リスペリドン頓用処方で 5 日間の外来経過観察と判断し、帰宅させた。

PANSS スコア 105。

（Day 88）

家族と相談した結果入院希望と本人より連絡あり。

（Day 90）

治験中止し、任意入院となる。

（Day 96）

音に対する過敏性も低下し、イライラ感軽減。熟眠感もあり、全体的に症状改善認める。

（Day 179）

症状改善し退院となった。

＜治験担当医師コメント＞

治験薬と治験開始前に内服していた抗精神病薬の薬効プロファイルが異なることや、前治療薬に比べ治験薬の鎮静効果が低い可能性もあり、結果、興奮などの情動不安定性が高まったと考えられる。治験薬を中止し前治療薬へ切り替えた後に症状改善を認めた事もそれを示唆するものである。以上の事から治験薬が有害事象に関与した事は否定できないものと考える。

＜治験依頼者の見解＞

DSP-5423P との因果関係は否定できないと判断する。

【被験者番号 1[redacted]04】有害事象名：ヘモフィルス性肺炎

Cohort	Cohort 2
Subject ID	1[redacted]04
Age/Sex/Safety	5[redacted]F/Y
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Epistaxis (Chronic epistaxis), Finger amputation (Right Thumb amputation), Foot deformity (Hallux valgus), Foreign body (Foreign body in GI tract), Hypertension (Hypertension), Osteoporosis (Osteoporosis)
Duration of exposure of DSP-5423 (tablet) (days)	-
Duration of exposure of DSP-5423P (days)	355
Serious adverse event	
Start date (Day)	(44)
End date (Day)	(56)
Duration of event (days)	13

MedDRA Preferred Term	Pneumonia haemophilus
Reported Term for the Adverse Event	Hemophilus influenzae pneumonia
Epoch of Onset	PATCH TREATMENT
Dose at onset date	DSP-5423P, 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, Lorazepam, Paracetamol, Promethazine, Carbocisteine

＜経過＞

（Day 1）

DSP-5423P 貼付期開始（コホート 2）

（Day 37）

38℃の発熱があるが解熱。

（Day 38）

再度発熱がありカロナール投与。

（Day 40）

担当医診察し、AE 感冒（発現日 Day37）と判断。PL 顆粒による治療開始。

（Day 43）

鼻閉、眼脂継続の為、PL 顆粒中止。カルボシステインへ変更。

（Day 44）

咳症状継続しており、院内定期の X 線検査を施行した際に肺炎の所見を認めた。

抗生剤静脈内注射（セフトリアキソンナトリウム）治療開始。

（Day 49）

咳嗽改善。カルボシステイン終了。

（Day 50）

喀痰培養結果より起因菌はインフルエンザ桿菌と判断。

（Day 51）

フォローアップ検査にて左中下肺野の浸潤影はほぼ消失。起因菌が確定した為、抗生剤静脈内注射治療から内服薬（クラリスロマイシン）へ変更。

クラリスロマイシンが併用禁止薬に該当するため、担当医師、内科医協議のうえ、内服薬から前抗生剤静脈内注射治療へ変更。

（Day 54）

フォローアップ検査にて、肺炎像消失を確認し、治療終了。

（Day 56）

症状の再燃なく、経過良好であることから回復と判断。

＜治験担当医師コメント＞

被験者は当院に継続的に入院中ではあるが、臨床的に入院による治療が必要な程度の疾患であることから重篤な有害事象として報告する。

AE 感冒が起因となって生じたものと考えられるため、治験薬との因果関係は否定できる。

起因菌が確定されたので事象名を「インフルエンザ桿菌肺炎」とする。

＜治験依頼者の見解＞

DSP-5423P との因果関係は否定できると判断する。

【被験者番号 1[redacted]04】有害事象名：肺炎

Cohort	Cohort 2
Subject ID	1[redacted]04
Age/Sex/Safety	5[redacted]F/Y
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Epistaxis (Chronic epistaxis), Finger amputation (Right Thumb amputation), Foot deformity (Hallux valgus), Foreign body (Foreign body in GI tract), Hypertension (Hypertension), Osteoporosis (Osteoporosis)
Duration of exposure of DSP-5423 (tablet) (days)	-
Duration of exposure of DSP-5423P (days)	355
Serious adverse event	
Start date (Day)	(246)
End date (Day)	(259)
Duration of event (days)	14
MedDRA Preferred Term	Pneumonia
Reported Term for the Adverse Event	Pneumonia
Epoch of Onset	PATCH TREATMENT
Dose at onset date	DSP-5423P, 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, Lorazepam, Paracetamol, Promethazine, Carbocisteine, Ceftriaxone, Clarithromycin, Oseltamivir, Gentamicin

＜経過＞

(Day 1)

DSP-5423P 貼付期開始（コホート 2）

(Day 246)

39℃の発熱ありカロナール投与。

(Day 247)

40℃の発熱と悪寒あり。X 線検査を施行した際に肺炎の所見を認めた。

抗生剤静脈内注射（セフトリアキソンナトリウム）治療開始。

（Day 254）

喀痰培養検査結果より、オーグメンチン内服薬へ変更。

（Day 259）

フォローアップ検査にて、肺炎像消失を確認。経過良好にて肺炎治療終了。

＜治験担当医師コメント＞

被験者は当院に継続的に入院中ではあるが、臨床的に入院による治療が必要な程度の疾患であることから重篤な有害事象として報告する。

治験薬との因果関係について、被験者はもともと白血球数が 2000 台と低値であり、体内の防衛機能が低く、感染しやすく重症化しやすかったものと推測される。

この状態に加えて、病院内で感冒が多発していたことから、その影響を受けて肺炎を発症したと考えられるため、因果関係の判断根拠を再考し報告する。

なお治験薬との因果関係は「関連なし」のまま変更はない。

＜治験依頼者の見解＞

DSP-5423P との因果関係は否定できると判断する。

【被験者番号 1[redacted]02】有害事象名：統合失調症

Cohort	Cohort 2
Subject ID	1[redacted]02
Age/Sex/Safety	3[redacted]M/Y
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Cervical radiculopathy (Cervical spondylotic radiculopathy), Chronic gastritis (Chronic gastritis), Constipation (Constipation), Dry eye (Dry eyes), Hepatic steatosis (Fatty liver)
Duration of exposure of DSP-5423 (tablet) (days)	-
Duration of exposure of DSP-5423P (days)	364
Serious adverse event	
Start date (Day)	(93)
End date (Day)	(152)
Duration of event (days)	60
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Schizophrenia aggravated
Epoch of Onset	PATCH TREATMENT
Dose at onset date	DSP-5423P, 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	Bifidobacterium nos, Flunitrazepam, Lithium, Teprenone, Betamethasone, Dexamethasone, Diclofenac, Irsogladine, Lyo-diamin, Rabbit vaccinia extract

＜経過＞

（Day 1）

治験薬 DSP-5423P を 40 mg/日より投与開始。

（Day 85）

効果不十分のため、治験薬 DSP-5423P を 60 mg/日へ増量し経過観察することとした。

（Day 96）

妄想、多弁、誇大表現等を認めたため来院。治験参加前より精神症状が悪化していたため、原疾患の症状改善及び環境調整を含め、入院が必要と判断。医療保護入院となる。なお、治験薬の増量等治験の範囲内での症状安定化が可能であると考え、現時点では治験継続は可能と判断した。

（Day 99）

規定外の評価実施。治験薬 DSP-5423P を 80 mg/日へ増量。

（Day 127）

任意入院へ変更。精神症状は安定しているとは言い切れず、転帰（未回復）に変更なし。

（Day 142）

精神症状も治験参加時とほぼ同程度まで改善しており、退院の目途がたったため、原疾患の悪化は軽快と判断した。

（Day 152）

不安や異常体験もなく、落ち着きを取り戻しているため退院となる。

精神症状は治験開始時と同程度まで回復していることから、原疾患の悪化は回復したと判断した。

＜治験担当医師コメント＞

【治験薬との因果関係の判断根拠】

他剤からの切替え後、治験薬投与期間中に発現した事象であるため、現時点では治験薬との関連性は完全には否定できないと判断した。しかしながら、効果不十分により発現しているとも考えられるため、今後経過観察することで、改めて治験薬との関連性を判断する。

＜Day142 以下追加＞

治験薬の増量及び貼付管理を徹底することで原疾患の悪化が改善傾向となったことから、本事象は効果不十分により発現したものと判断し、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

＜治験依頼者の見解＞

DSP-5423P との因果関係は否定できると判断する。

【被験者番号 1[redacted]04】有害事象名：統合失調症

Cohort	Cohort 2
Subject ID	1[redacted]04
Age/Sex/Safety	5[redacted]/F/Y

Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	-
Duration of exposure of DSP-5423 (tablet) (days)	-
Duration of exposure of DSP-5423P (days)	66
Serious adverse event	
Start date (Day)	(67)
End date (Day)	ONGOING
Duration of event (days)	-
MedDRA Preferred Term	Schizophrenia
Reported Term for the Adverse Event	Schizophrenia aggravated
Epoch of Onset	PATCH TREATMENT
Dose at onset date	DSP-5423P, 40 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	-

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

＜経過＞

（Day 1）

DSP-5423P 貼付期開始（40 mg/日）。

（Day 67）

家族から病院に電話あり。調子が悪いため、娘を連れて入院を希望され来院。

顔にクリームを塗り、突笑あり。会話が成立しない。

本人と家族の希望もあり主治医の判断で入院、治験を中止する。

中止 Visit 後、夕食後からロナセン錠 8 mg 処方。

（Day 68）

入院時より落ち着かず病棟を徘徊したり、発言内容もまとまらず。浴室からお湯を汲んでは服を着たまま体に掛け、全身びしょびしょになっている。刺激を避け休息をとっていただくために隔離開始となる。

（Day 71）

便秘が 5 日目のため、ヨーピス顆粒 1%処方となる。

（Day 81）

正月の間は落ち着いて過ごせていたため隔離解除となり大部屋へ移室する。

（Day 97）

自宅へ外泊するも特に問題行動無かった。

（Day 106）

外泊を繰り返し、症状落ち着いたため主治医の判断で退院、転帰は回復となる。

＜治験担当医師コメント＞

抗精神病薬の投与量の不足によるものと考えられるため、因果関係は否定できる。

＜治験依頼者の見解＞

DSP-5423P との因果関係は否定できると判断する。

【被験者番号 1[redacted]02】有害事象名：誤嚥性肺炎

Cohort	Cohort 2
Subject ID	1[redacted]02
Age/Sex/Safety	6[redacted]M/Y
Medical history	-
Concomitant disease (Reported term)	Anaemia (Anaemia), Constipation (Constipation), Dry eye (Dry eyes), Dysuria (Urination impaired), Gastrooesophageal reflux disease (Reflux oesophagitis), Hypothyroidism (Hypothyroidism), Kyphosis (Kyphosis), Oedema (Oedema), Seasonal allergy (Pollinosis), Sinus bradycardia (Sinus bradycardia), Skin abrasion (Skin abrasion), Tinea infection (Tinea), Xeroderma (Skin xerodermic)
Duration of exposure of DSP-5423 (tablet) (days)	-
Duration of exposure of DSP-5423P (days)	111
Serious adverse event	
Start date (Day)	(108)
End date (Day)	(127)
Duration of event (days)	20
MedDRA Preferred Term	Pneumonia aspiration
Reported Term for the Adverse Event	Pneumonia aspiration
Epoch of Onset	PATCH TREATMENT
Dose at onset date	DSP-5423P, 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, Clostridium butyricum, Furosemide, Gentamicin, Heparinoid, Hyaluronic Acid, Iron, Lansoprazole, Levothyroxine, Magnesium oxide, Nitrazepam, Quazepam, Tamsulosin, Promethazine, Crotamiton,Oxatomide, Cromoglicic acid, Shoseiryuto

＜経過＞

（Day −22）

同意取得、V1 実施。

（Day −1）

V2 実施。

（Day 1）

DSP-5423P 貼付開始。

（Day 108）

高熱の為、他院へ受診。診察の結果、肺炎と診断され入院になった旨、他院担当医より連絡があった。

（Day 109）

他院担当医より、主な検査結果を CRC が口頭にて聴取。

（Day 111）

他院担当医と連絡を取り、肺炎の症状について改善は認めていないことを聴取。また、他院での検査結果等を聴取し、悪性症候群の疑いがあるため、被験者の安全性を考慮すると治験の継続は困難と判断、治験中止。

（Day 116）

症状は落ち着いているものの、継続して入院での治療が必要と判断されていたが、被験者の退院希望が強く自宅での投薬フォローでも可能との担当医の判断により、退院となった。

（Day 117）

他院より診療情報提供書を入手。診断名：誤嚥性肺炎との情報に基づき、有害事象名を「誤嚥性肺炎」へ変更。咳等の症状は残るが入院時より熱は低下しており、転帰は「軽快」と判断された。

（Day 118）

治験の中止時評価、検査を実施した。

（Day 127）

事後観察来院にて、特に症状もないことから有害事象「誤嚥性肺炎」は回復と判断した。

（Day 130）

「重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤」「重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤を再投与した場合」について誤りがあり、修正・追記をした。

＜治験担当医師コメント＞

他院への入院当初、被験者体温が 39℃以上と高熱であった為、治験薬の副作用（悪性症候群等）による二次的な肺炎を疑った。

Day109、他院より聴取した臨床検査結果（CK 値：約 800 IU/L、白血球数：基準範囲内等）を評価すると共に特筆すべき臨床症状を認めないとの情報より、悪性症候群等は否定できることから、本事象（肺炎）は偶発的な事象で治験薬との因果関係は否定できると判断。

Day111、他院より聴取した臨床検査結果（CK 値：約 1600 IU/L、白血球数：基準値上限をわずかに上回る）より、悪性症候群の疑いがあると判断。入院時の CK 値（約 400 IU/L）を考慮すると悪性症候群に起因する肺炎の可能性は否定的であり、本事象（肺炎）は偶発的な感染によるものと判断、治験薬との因果関係は否定できる。

Day117、他院より入手した診療情報提供書より事象名を誤嚥性肺炎へ変更。治験薬との因果関係の見解に変更なし。

Day118、誤嚥性肺炎は、普段から詰め込み食いをしていたために起きた事象と判断し、

治験薬との因果関係は否定できる。

＜治験依頼者の見解＞

DSP-5423P との因果関係は否定できると判断する。