エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg
エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg
エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ
エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.6 個々の試験のまとめ

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 3

2.7.6 個々の試験のまとめ 5

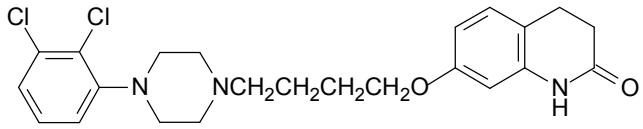
2.7.6.1 有効性及び安全性試験 8

2.7.6.1.1 双極 I 型障害患者を対象としたプラセボとの二重盲検比較試験（国際共同：31-08-250 試験，添付資料番号 5.3.5.1-01）【評価資料】 8

2.7.6.1.2 双極 I 型障害患者を対象とした 31-08-250 試験からの継続，及び新規患者を対象とした非盲験長期投与試験（国際共同：31-08-252 試験，添付資料番号 5.3.5.2-01）【評価資料】 305

略号一覧

略号	定義
AE	Adverse event　有害事象
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale　異常不随意運動評価尺度
ALT	Alanine aminotransferase　アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance　共分散分析
AST	Aspartate aminotransferase　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BAS	Barnes Akathisia Rating Scale　Barnes　アカシジア評価尺度
BMI	Body mass index　肥満指数
Brief QoL.BD	Brief Quality of Life in Bipolar Disorder　双極性障害の生活の質簡易評価
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale　コロンビア自殺評価スケール
CGI-BP	Clinical Global Impression - Bipolar Version
CGI-BP change	Clinical Global Impression - Bipolar Version change from preceding phase
CGI-BP-S	Clinical Global Impression - Bipolar Version-Severity
CYP	Cytochrome P450　チトクローム P450
CYP2D6	Cytochrome P450 2D6　チトクローム P450 2D6
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4　チトクローム P450 3A4
DIEPSS	Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale　薬原性錐体外路症状評価尺度
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision　精神疾患の診断・統計マニュアル 第 4 版新訂版
ECG	Electrocardiogram, Electrocardiography　心電図，心電図検査
ECT	Electroconvulsive therapy　電気痙攣療法
EPS	Extrapyramidal syndrome　錐体外路症候群
FAST	Functioning Assessment Short Test　認知機能簡易検査
GABA	Gamma-aminobutyric acid　γ-アミノ酪酸
IEC	Independent ethics committee　独立倫理委員会
IM	Intramuscular　筋肉内
IRB	Institutional review board　治験審査委員会
LOCF	Last observation carried forward　最終観測値をそれ以降の値に外挿する方法
MADRS	Montgomery Åsberg Depression Rating Scale
MAOI	Monoamine oxidase inhibitor　モノアミン酸化酵素阻害薬
MINI	Mini-international Neuropsychiatric Interview　精神疾患簡易構造化面接法
MMRM	Mixed models for repeated measures　混合モデル反復測定法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities　ICH 国際医薬用語集
OC	Observed cases　観察された症例
PK	Pharmacokinetic　薬物動態
PSMQ-Modified	Patient Satisfaction with Medication Questionnaire - Modified　治療薬の患者満足度に関する質問票-修正版
QTc	Corrected QT interval　心拍数補正 QT
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula　Bazett 式による補正 QT
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula　Fridericia 式による補正 QT
QTcN	QT interval corrected for heart rate using FDA Neuropharmacological Division formula FDA の神経薬理部門により推奨された式で補正した QT
SAE	Serious adverse event　重篤な有害事象
SAS	Simpson-Angus Scale　Simpson-Angus の錐体外路症状評価尺度
SD	Standard deviation　標準偏差
VAS	Visual Analogue Scale　視覚的アナログ尺度
WOCBP	Women of childbearing potential　妊娠可能な女性
YMRS	Young-Mania Rating Scale　ヤング躁病評価尺度

一般名及びコード名	構造式
アリピプラゾール（JAN） OPC-14597	

2.7.6　個々の試験のまとめ

申請データパッケージに含めた国際共同で実施した臨床試験の一覧を表 2.7.6-1 に示した。

なお，試験の目的，対象，評価項目を含む本項の記載について，できるだけ試験間で統一した表現としたことから，個々の治験総括報告書の表現と異なる場合がある。

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 特に記載がなければ 経口投与	投与期間 （回数）	被験者数 登録/完了 (IM デポ群, プラセボ群)	試験の進行状況 試験期間
有効性及び安全性試験							
31-08-250 5.3.5.1-01 （カナダ，日本，韓国，ポーランド，ルーマニア，台湾，米国：103 施設） （評価資料）	IM デポ注射剤で 8 週間以上，気分症状の安定が維持された双極 I 型障害患者に対するプラセボと比較した有効性，安全性，忍容性	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 2 群並行群間 ［スクリーニング及びその後の 4 つの治療期（Phase A～D）から構成される］	双極 I 型障害患者	Phase A, B： アリピプラゾール錠剤 15-30 mg/日（目標用量） Phase C： IM デポ注射剤 400 mg 又は 300 mg を 4 週間ごと投与 開始後 2 週間はアリピプラゾール錠剤 10 mg 又は 15 mg/日と一緒に投与 Phase D： IM デポ注射剤 400 mg 又は 300 mg を 4 週間ごと，又はプラセボを 4 週間ごとに投与	Phase A：4～6 週間 Phase B：2～8 週間 Phase C：12～28 週間（3～7 回投与） Phase D：52 週間（13 回投与）	合計 731 例登録 Phase A：466/NA Phase B：632/NA Phase C：425/NA Phase D：266/102（133/133） うち日本人は PhaseA：23/NA Phase B：32/NA Phase C：28/NA Phase D：19/10（9/10）	完了 2012.8.[redacted] ～ 2016.4.[redacted]
31-08-252 5.3.5.2-01 （カナダ，日本，韓国，ポーランド，ルーマニア，台湾，米国，マレーシア，フランス，ハンガリー：145 施設） （評価資料）	IM デポ注射剤の維持療法としての全体的な有効性，安全性，忍容性	非盲検 単群 ［スクリーニング及びその後の 3 つの治療期（Phase A～C）から構成される］	双極 I 型障害患者	Phase A： アリピプラゾール錠剤：日本 12 mg/日，日本以外 15 mg/日 Phase B： アリピプラゾール錠剤：日本 12～30 mg/日，日本以外 15～30 mg/日 Phase C： IM デポ注射剤 400 mg 又は 300 mg を 4 週間ごとに投与	Phase A：4～6 週間 Phase B：4～12 週間 Phase C：52 週間 [a]（13 回投与 [a]）	Phase A：501/NA Phase B：555/NA Phase C：464/291 うち日本人は Phase A：39/NA Phase B：72/NA Phase C：75/58	完了 2012.11.[redacted] ～ 2016.11.[redacted]

二重盲検試験（31-08-250）：Phase A：錠剤切り替え期，Phase B：錠剤安定期，Phase C：IM デポ剤安定期，Phase D：二重盲検期

長期投与試験（31-08-252）：Phase A：錠剤切り替え期，Phase B：錠剤安定期，Phase C：IM デポ剤維持治療期

[a]：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日改訂（日本用：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日改訂）の治験計画書で，31-08-250 試験からの継続例は 52 週間から 28 週間（7 回投与）に短縮された（新規例は除く）。最終投与は 24 週。24 週を超えている被験者は，治験責任医師の裁量に基づき，次回の予定来院日を最終投与にするか，又は中止時来院とした。

国際共同試験の有害事象について

国際共同で実施した臨床試験の有害事象の程度，治験薬との関連性について以下に示した。また，有害事象は治験薬投与後に発現した有害事象について記載した。

(1) 程度

「軽度」，「中等度」，「高度」の 3 段階で判定された。

(2) 治験薬との関連性

治験薬との関連性は「Definite（明らかに関連あり）」，「Probable（多分関連あり）」，「Possible（関連性があるかもしれない）」，「Not likely（多分関連なし）」，「Not Related（関連なし）」の 5 分類で判定された。「definite」，「probable」又は「possible」と判定された有害事象を治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）とした。

2.7.6.1　有効性及び安全性試験

2.7.6.1.1　双極 I 型障害患者を対象としたプラセボとの二重盲検比較試験（国際共同：31-08-250 試験，添付資料番号 5.3.5.1-01）【評価資料】

2.7.6.1.1.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主要目的： アリピプラゾール IM デポ注射剤投与により，8 週間以上安定状態を維持した双極 I 型障害患者を対象に，気分エピソードの再発までの時間をプラセボと比較して，アリピプラゾール IM デポ注射剤の有効性を評価する。 副次目的： 双極 I 型障害患者に対するアリピプラゾール IM デポ注射剤による維持療法の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験
対象	双極 I 型障害患者
選択基準	**スクリーニング時** 1) 治験開始前に，文書による同意取得が可能，IRB/IEC が要求した場合には，法的に認められた代諾者からも同意が得られる患者 2) 同意取得時点の年齢が 18～65 歳の男性及び女性 3) DSM-IV-TR に基づき双極 I 型障害と診断され，MINI で同診断が確認された患者で，現在の躁病エピソードに加え，入院及び/又は気分安定剤・抗精神病薬の治療を必要とする重症度の躁症状を伴う躁病エピソード又は混合性エピソードの既往が 1 回以上ある。過去 1 年に 8 回以下の気分エピソードがあった急速交代型を含む。 4) スクリーニング時に躁病エピソード（DSM-IV-TR に基づく）を有しており，YMRS 合計スコアが 20 以上である。 5) 治験責任医師等の判断で，抗精神病薬による双極 I 型障害の治療を必要とし，持効性注射剤の治療が有益であると考えられる患者 6) 双極 I 型障害の治療を受けていない，又は双極 I 型障害の治療が服薬不遵守であるときに気分エピソードが再発又は気分症状が増悪したことのある患者 7) 治験の本質を理解し，処方された投与量，錠剤の服用，アリピプラゾール IM デポ注射剤の注射，併用禁止薬の中断などの治験実施計画書の規定を遵守できる者，被験者の報告に基づく評価項目を完了するための文章を読んで理解できる者，評価尺度において

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>確実に評価できる者と治験責任医師等が判断した患者
錠剤切り替え期（Phase A）参加前の選択基準
8) 併用禁止薬/制限薬の十分なウォッシュアウトが行えた被験者
9) 入院又は外来の被験者
錠剤安定期（Phase B）参加前の選択基準
10) 併用禁止薬/制限薬の十分なウォッシュアウトが行えた被験者
11) アリピプラゾール錠剤 15～30 mg/日の単剤治療を受けている錠剤切り替え期（Phase A）の被験者
12) 入院又は外来の被験者
IM デポ剤安定期（Phase C）参加前の選択基準
13) 隔週のいずれかの来院日に安定基準を満たした被験者
【気分症状の安定基準】
<table><tr><td>1</td><td>外来患者であること</td></tr><tr><td>2</td><td>YMRS 合計スコア≤ 12</td></tr><tr><td>3</td><td>MADRS 合計スコア ≤ 12</td></tr><tr><td>4</td><td>切迫する希死念慮がない（以下のいずれの定義にも該当しない）
MADRS の項目番号 10 のスコアが 4 以上
C-SSRS の質問 4 又は 5 への答えが「はい」である</td></tr></table>14) アリピプラゾール錠剤 15～30 mg/日の単剤治療を受けている被験者
15) 外来の被験者
二重盲検期（Phase D）参加前の選択基準
16) 少なくとも 3 回以上アリピプラゾール IM デポ注射剤の投与を受けた被験者
17) Week 6 の来院日以降，8 週間以上連続（隔週の来院 4 回連続）で安定基準のすべてを満たした被験者
18) 外来の被験者</td></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>対象疾患
1) 双極 I 型障害以外に I 軸診断（DSM-IV-TR に基づく）をされている患者（統合失調症，統合失調感情障害，大うつ病性障害，注意欠陥/多動障害, せん妄, 認知症, 健忘症, その他の認知障害など）。また境界型，妄想性，演技性，統合失調型，スキゾイド，又は反社会性のパーソナリティ障害を持つ患者
2) 直近 1 年間に 9 回以上の気分エピソードを発症した患者
3) 現在の躁病エピソードに加え，入院及び/又は気分安定剤・抗精神病薬の治療を必要とする重症度の躁症状を伴う躁病エピソード又は混合性エピソードの既往がない患者
4) 現在の躁病エピソードが 2 年より長い期間継続している患者</td></tr>
</table>

項目	内容
	5) DSM-IV-TR に基づき混合性エピソード又は大うつ病エピソードを発症している患者 6) 既往歴から躁症状の治療に耐性/抵抗性があると思われる双極 I 型障害の患者 7) 躁症状の治療でクロザピンに反応しない患者 8) 躁症状の治療でクロザピンにのみ反応する患者 9) 既往歴，心理状態の検査，治験責任医師等の判断，又は C-SSRS の質問 4 又は質問 5 への「はい」の回答に基づいて，非常に切迫した自殺のリスクがある患者（現在又は最近 90 日間以内） 10) 直近 1 ヵ月以内に DSM-IV-TR に基づき薬物乱用又は薬物依存の条件を満たす患者。アルコールとベンゾジアゼピンは含まれるが，カフェインやニコチンは除く。 **合併及び既往** 11) 甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，又はその他の不安定な甲状腺疾患がある患者。ただし，投薬により少なくとも 3 ヵ月間症状が安定している場合を除く。 12) 肝臓，腎臓，呼吸器，循環器，内分泌系，神経系，血液，又は免疫疾患など，治験期間中に臨床的に問題となる有害事象が発生する過度のリスクがあるか，又は安全性と有効性の評価に影響を与えるような既往歴や病状の根拠があると治験責任医師等が判断した患者 13) てんかん又はてんかん発作の既往のある患者（小児期の熱性痙攣，外傷後の痙攣発作，アルコール離脱発作などを除く） 14) 悪性症候群又は臨床的に重要な遅発性ジスキネジアの既往があると，治験責任医師等が判断した患者 **禁止療法及び/又は禁止薬** 15) 本治験中に併用禁止療法が必要となる可能性のある患者 16) 本治験中にチトクロム P450（CYP）2D6 又は CYP3A4 阻害薬，又は CYP3A4 誘導薬を必要とする可能性のある患者 **アレルギー反応及び副作用** 17) アリピプラゾール又は他のキノリノン系薬剤に対してアレルギーがある，又は不耐性又は不応性である患者 18) 抗精神病薬に対する過敏症の既往がある患者 19) 注射での薬剤投与に耐性がないと考えられる患者 **性別及び妊娠可能性** 20) 承認された 2 種類の避妊法を使用することに同意しない，又は治験期間中及び治験薬最終投与から 150 日間禁欲を守らない，性的

項目	内容
	に活動的で妊娠可能な女性 21) 承認された 2 種類の避妊法を使用することに同意しない，又は治験期間中及び治験薬最終投与から 180 日間禁欲を守らない，性的に活動的な男性（精巣摘除術を受けた生殖能力のない男性を除く） 22) 授乳中又は治験薬投与前の妊娠検査（血清）で陽性であった女性 **身体検査及び臨床検査** 23) 錠剤切り替え期（Phase A）又は錠剤安定期（Phase B）組み入れ前にコカインの薬物検査で 2 回陽性であった患者。その他の依存性薬物の薬物検査で 2 回陽性となった場合，治験担当者に相談しなければならない。患者が依存性の基準を満たした場合，本治験から除外される。 24) 以下の臨床検査, バイタルサイン, ECG の結果が以下の値の場合，除外する： a) 血小板 ≤ 75000/mm^3 b) ヘモグロビン ≤ 9 g/dL c) 好中球絶対数 ≤ 1000/mm^3 d) AST > 正常値上限の 3 倍 e) ALT > 正常値上限の 3 倍 f) クレアチニン ≥ 2 mg/dL g) 拡張期血圧 > 105 mm Hg h) 来院時に実施した ECG で 3 回中 2 回の補正 QTcB 又は補正 QTcF で QTc > 475 msec （中央測定機関の報告に基づく）。 **その他の除外基準** 25) アリピプラゾール IM デポ注射剤の臨床試験に参加したことがある患者 26) スクリーニング前 30 日以内に別の治験に参加して何らかの治験薬を投与された患者 27) 精神障害又は身体的（感染症など）疾患の治療のため強制的に留置（任意でなく監禁）されている受刑者又は患者 **錠剤切り替え期（Phase A）参加前の除外基準** 28) 現在のエピソード発症中又は当該 Phase 開始前 3 ヵ月以内に電気痙攣療法（ECT）を施行された被験者 **錠剤安定期（Phase B）参加前の除外基準** 29) 当該 Phase 開始前に，気分エピソードに対して持効性抗精神病薬を投与され，その最終投与から投与間隔+14 日以上経過していない被験者。また当該 Phase 開始前 60 日以内に，アリピプラゾー

項目	内容
	ル以外の持効性抗精神病治験薬を投与された被験者 30) 現在のエピソード発症中又は当該 Phase の開始前 3 ヵ月以内に ECT を施行された被験者 31) アリピプラゾール錠剤 15～30 mg/日を投与されなかった，又は忍容性が良好でなかった錠剤切り替え期（Phase A）の被験者 **IM デポ剤安定期（Phase C）参加前の除外基準** 32) アリピプラゾール錠剤 15～30 mg/日を投与されなかった被験者 33) 隔週のいずれの来院日にも安定基準［選択基準 13）参照］を満たさなかった被験者 **二重盲検期（Phase D）参加前の除外基準** 34) Week 6 の来院日以降，8 週間以上連続（隔週の来院 4 回連続）で安定基準［選択基準 13）参照］を満たさなかった被験者。IM デポ剤安定期（Phase C）の Week 22 の来院までに安定基準を満たしていない被験者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg：[redacted] アリピプラゾール錠剤 5 mg：[redacted] アリピプラゾール錠剤 10 mg：[redacted] アリピプラゾール錠剤 15 mg：[redacted] **対照薬** プラセボ注射剤：[redacted]
用量及び投与方法	治験デザインの概要を図 2.7.6.1.1-1 に示した。 本治験は，スクリーニング期に続き，アリピプラゾール錠剤単剤治療への切り替え期，錠剤での安定期，IM デポ注射剤による安定期及び二重盲検期の 4 つの投与期から構成された。 **錠剤切り替え期（Phase A）** 週 1 回の来院を通じて，双極 I 型障害に対する他の治療法からアリピプラゾール錠剤での投与を行い，他の治療法からアリピプラゾール錠剤の単剤治療へと，4～6 週間かけて治療法を変更した。錠剤切り替え期の目的は，錠剤単剤治療の目標開始用量である 15 mg/日に到達させることである。ただし，治験責任医師の判断及び被験者の臨床症状に応じて，より高用量での目標開始用量も認めることとした。 **錠剤安定期（Phase B）** 2～8 週間，被験者を隔週で評価，アリピプラゾール錠剤 15～30 mg/日を投与した。忍容性に応じて 10 mg/日に減量可能であったが，IM デポ剤安定期（Phase C）に進むまでに 15 mg/日以上とすることとした。

項目	内容
	IM デポ剤安定期（Phase C） アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg を 4 週間に 1 回 12～28 週間，臀部に筋肉内投与した。忍容性が認められない場合，300 mg への減量 1 回と 400 mg への増量 1 回が許容された。最初の 2 週間は，血中濃度を維持するため，アリピプラゾール錠剤の投与も継続した。錠剤の初期用量は，錠剤安定期（Phase B）の最終用量に基づき決定することとした［錠剤安定期（Phase B）の最終用量が 15 mg/日，又は 20 mg/日の場合は 10 mg/日，20 mg/日超 30 mg/日以下の場合は 15 mg/日］。治験責任医師等の判断で最大 20 mg/日，最小 10 mg/日まで用量の増減を可能とした。 **二重盲検期（Phase D）** アリピプラゾール IM デポ群（400 mg 又は 300 mg），プラセボ群のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割付けた。アリピプラゾール IM デポ注射剤（400 mg 又は 300 mg）又はプラセボ注射剤を 4 週間に 1 回臀部に筋肉内投与した。二重盲検期（Phase D）の開始用量は，IM デポ剤安定期（Phase C）の最終用量とした。アリピプラゾール IM デポ注射剤の開始用量が 400 mg（又はプラセボ注射剤）の被験者は，300 mg（又はプラセボ注射剤）への減量 1 回と 400 mg（又はプラセボ注射剤）への増量 1 回が許容された。アリピプラゾール IM デポ注射剤の開始用量が 300 mg（又はプラセボ注射剤）の被験者は，400 mg（又はプラセボ注射剤）への増量 1 回と 300 mg（又はプラセボ注射剤）への減量 1 回が許容された。
投与期間	• 錠剤切り替え期（Phase A）：4～6 週間（必要な場合に実施） • 錠剤安定期（Phase B）：2～8 週間 • IM デポ剤安定期（Phase C）：12～28 週間（3～7 回投与） • 二重盲検期（Phase D）：52 週間（13 回投与） 上記期間を含む完了例の試験参加期間としては，約 66～104 週間の範囲であった。
目標被験者数	無作為化例［二重盲検期（Phase D）移行例］：238 例
目標被験者数の設定根拠	本治験は事象数が規定数に達した時点で終了する event-driven 試験とは異なり，サンプルサイズ及び各被験者の観察期間が固定されている。本治験は，1）無作為割付けから気分エピソード再発までの時間，2）無作為割付け後 52 週間以内に再発が認められた被験者の割合の 2 つの評価項目に基づいて検出力が与えられている。サンプルサイズの算出は，2 つの評価項目のうち感度の低い尺度である，無作為割付け後 52 週間以内に再発が認められた被験者の割合に基づいている。双極 I 型障害患者

項目	内容
	を対象としたアリピプラゾール錠剤の単独投与とリスペリドン長時間作用性注射剤の単独投与による維持療法試験に基づき，9 ヵ月目に再発が認められる被験者の割合は，実薬群 30%，プラセボ群 60%と推定された。アリピプラゾール IM デポ注射剤又はプラセボを投与された各投与群の Week 52 の再発率は，控えめに推定した場合，実薬群 30%，プラセボ群 55%となる。 プラセボを投与された被験者の 55%以上が再発し，IM デポ注射剤の投与を受けた被験者の 30%以下が再発すると仮定した場合，被験者 178 名を均等（1：1）に無作為割付すれば，各群における再発被験者の割合について 25%の群間差を検出する検出力は 90%である。脱落率を 25%と仮定した場合，238 名の被験者を無作為割付すれば，Fisher's exact test（α 値 0.049）を用いて群間差を検出する検出力は 90%以上である。
主な併用薬の規定	併用薬の制限は治験の各期で異なる。錠剤安定期（Phase B），IM デポ剤安定期（Phase C），二重盲検期（Phase D）に，使用が禁止又は制限された薬剤を以下に記載した。 **併用禁止薬**： 抗精神病薬，抗うつ剤（MAOI を含む），気分安定薬及び抗痙攣薬，精神刺激薬，バレニクリン，中枢神経作用を持つ栄養補給剤及び非処方生薬製剤（セイヨウオトギリソウ，オメガ 3 脂肪酸，カヴァ抽出剤，GABA サプリメントなど），CYP3A4 又は CYP2D6 阻害薬，又は CYP3A4 誘導薬，ヒドロキシジン及びジフェンヒドラミン［短期（14 日未満）のアレルギーに対する使用を除く］ **併用制限薬**： ベンゾジアゼピン系薬剤［ロラゼパム相当量，錠剤安定期（Phase B）：最大 4 mg/日，最大 12 mg/週，IM デポ剤安定期（Phase C）：最大 2 mg/日，最大 8 mg/週，二重盲検期（Phase D）：最大 2 mg/日，最大 4 mg/週），抗コリン薬（≤4 mg/日のベンズトロピン又は相当量），プロプラノロール（アカシジア又は振戦用，最大 60 mg/日） なお，治験期間中の併用禁止薬及び併用制限薬の詳細は表 2.7.6.1.1-40 に示した。
評価項目	**有効性** 有効性評価項目は YMRS，MADRS，CGI-BP-S，CGI-BP change を用いて評価した。 **主要評価項目**： 二重盲検期（Phase D）での無作為化から何らかの気分エピソードによる再発までの時間 再発とは，以下の基準のいずれかに該当した場合と定義した。

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td colspan="2">二重盲検期（Phase D）にて，以下のいずれかに合致した場合，気分エピソードが再発したとみなす。</td></tr>
<tr><td>1</td><td>何らかの気分エピソードによる入院</td></tr>
<tr><td>2</td><td>YMRS 合計スコア ≥ 15</td></tr>
<tr><td>3</td><td>MADRS 合計 スコア ≥ 15</td></tr>
<tr><td>4</td><td>CGI-BP-S スコア＞ 4（総合スコア）</td></tr>
<tr><td>5</td><td>原疾患悪化（双極 I 型障害）の重篤な有害事象</td></tr>
<tr><td>6</td><td>効果不十分又は原疾患悪化の有害事象による中止</td></tr>
<tr><td>7</td><td>原疾患悪化のために気分安定薬，抗うつ剤療法，抗精神病薬の追加を必要する場合，及び/又は潜在的な気分障害の症状治療のためにベンゾジアゼピンの許容量を超えて増量する必要がある</td></tr>
<tr><td>8</td><td>以下の切迫する希死念慮の定義のいずれかに該当する。
MADRS の第 10 項目のスコアが 4 以上
C-SSRS の第 4 および第 5 の質問への答えが「はい」である</td></tr>
</table>
副次評価項目：
主な副次評価項目は，二重盲検期（Phase D）での以下の項目である。
• 何らかの気分エピソード（躁病，混合，うつ病）の再発基準に合致した被験者の割合
副次評価項目は，二重盲検期（Phase D）での以下の項目である。
• 無作為化から治験中止/終了時までの CGI-BP-S（躁病）スコア平均変化量
• 無作為化から, 気分エピソードの入院によって定義される再発までの時間
その他の有効性評価項目：
二重盲検期（Phase D）での以下の項目である。
• 以下の評価尺度における無作為化から治験中止/終了時までの平均変化量
- YMRS 合計スコア
- MADRS 合計スコア
- CGI-BP-S（総合，うつ病）スコア
• 治験中止/終了時の CGI-BP change 平均スコア（総合，躁病，うつ病）
• あらゆる原因による中止までの時間
• 躁病，うつ病，混合[a]気分エピソードの再発までの時間
• 躁病，うつ病，混合 [a] 気分エピソードの再発基準に合致した被験者の割合
</td></tr>
</table>

[a] ：混合エピソードについては探索的項目である。

項目	内容
	• 寛解の定義に合致した被験者の割合（規定の各来院日に YMRS と MADRS の合計スコアが 12 以下の被験者は，その特定の来院について寛解とみなされる） • 回復の定義に合致した被験者の割合（8 週間連続で寛解の定義に合致し続けた被験者） **薬物動態** • 血漿中濃度 • CYP2D6 遺伝子型（薬物代謝プロファイリング用） **安全性** 有害事象，自殺リスク評価尺度（C-SSRS），注射部位疼痛（VAS），注射部位反応，バイタルサイン（体温，血圧，脈拍数，体重，BMI，胴囲），臨床検査（血液学的検査，生化学的検査，尿検査），12 誘導心電図，錐体外路症状［SAS（日本以外），DIEPSS（日本のみ），AIMS，BAS］ **その他の評価項目** 双極性障害の生活の質簡易評価（Brief QoL.BD），認知機能簡易検査（FAST）
解析方法	**有効性** **主要評価項目**： 二重盲検期（Phase D）における何らかの気分エピソードの再発までの時間について，log-rank 検定を用いて群間比較を行い，Kaplan-Meier 曲線を描いた。さらに，投与群を要因とした Cox 比例ハザードモデルによるハザード比の 95%信頼区間を求めた。 **主な副次評価項目**： 気分エピソードの再発基準に合致した被験者の割合について，地域で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて群間比較を行った。 さらに，再発率の差の 95%信頼区間を連続修正付きの Wald 信頼限界を用いて求め，Fisher の直接確率も求めた。 有効性の主要評価項目が指定されたレベルで統計的有意差が認められた場合のみ統計的有意差を表明する階層的な手順を適用した。 **副次評価項目及びその他の評価項目**： 二重盲検期（Phase D）におけるベースラインからの変化量について，投与群と地域を要因としてベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。このモデルは，CGI-BP 重症度スコア（躁病，うつ病，総合），YMRS 合計スコア，MADRS 合計スコア，FAST スコア，Brief QoL.BD スコアの解析に用いた。 さらに，CGI-BP 重症度（躁病），YMRS 合計スコア，MADRS 合計ス

項目	内容
	コアの二重盲検期（Phase D）におけるベースラインからの変化量について，混合効果モデルによる反復測定データ解析法（MMRM）を用いて解析した。 CGI-BP change（躁病，うつ病，総合）について，地域で調整した Cochran-Mantel-Haenszel row mean スコア検定を用いて解析した。 再発（気分エピソードによる入院）までの時間，躁病，混合，うつ病，躁病/混合気分エピソードの再発までの時間，あらゆる原因による中止までの時間について，主要評価項目と同様の方法で解析した。 躁病，混合，うつ病，躁病/混合気分エピソードの再発基準に合致した被験者の割合，寛解，回復の基準に合致した被験者の割合について，主な副次評価項目と同様の方法で解析した。 **薬物動態** 薬物動態の解析は，IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）の血漿中濃度について，記述統計量を算出した。 **安全性** アリピプラゾール IM デポ注射剤投与後に発現した有害事象及び副作用の発現割合を集計した。
治験実施医療機関	カナダ，日本，韓国，ポーランド，ルーマニア，台湾，米国， 計 7 ヵ国，103 施設
治験期間	2012 年 8 月 ■ 日～2016 年 4 月 ▌日

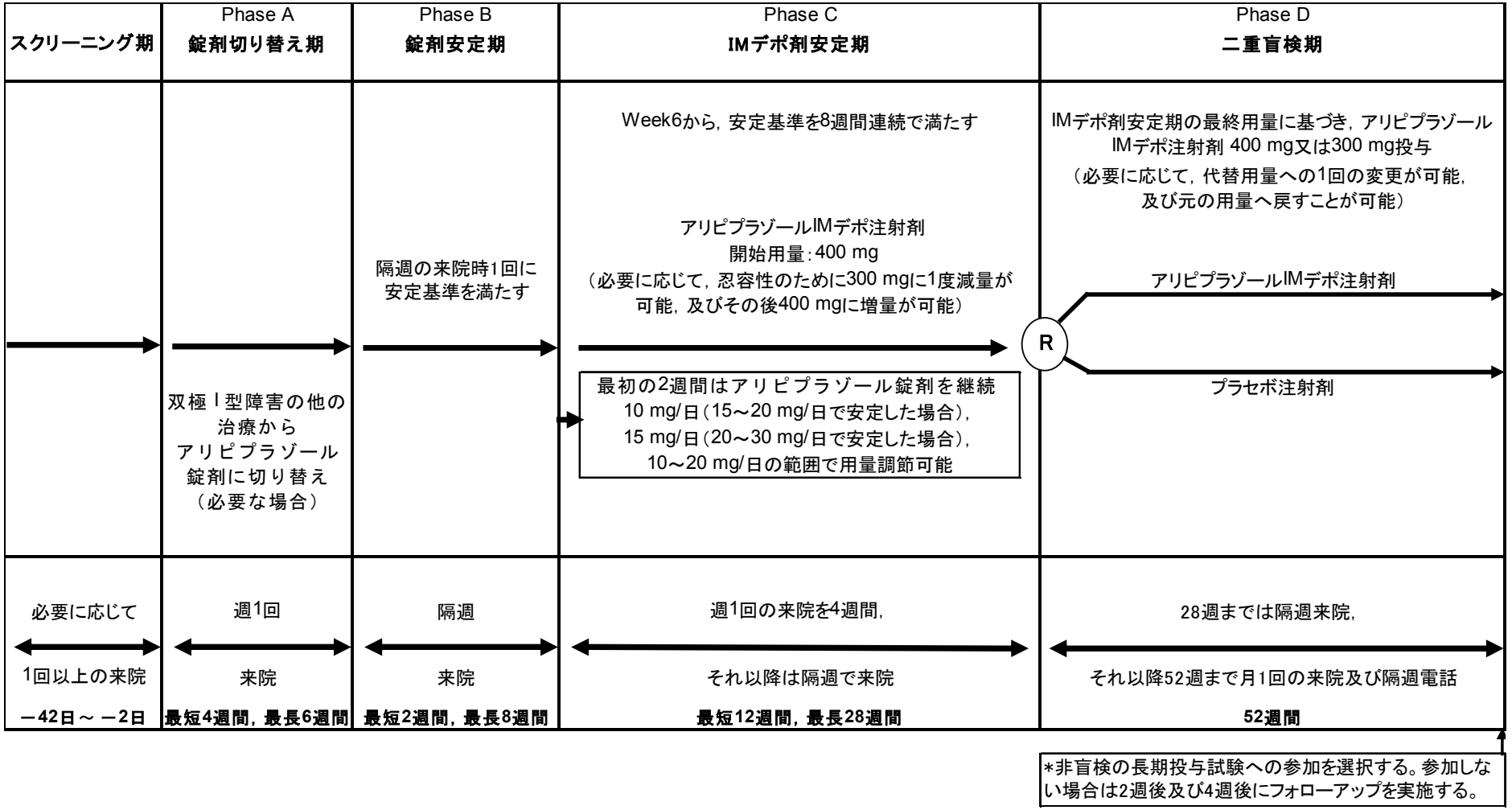


図 2.7.6.1.1-1　　治験デザインの概要

R = 無作為割付け

＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 9.1-1 より作成＞

2.7.6.1.1.2　治験スケジュール

IM デポ剤安定期（Phase C）の治験スケジュールを表 2.7.6.1.1-1 に，二重盲検期（Phase D）の治験スケジュールを表 2.7.6.1.1-2 に示した。

表 2.7.6.1.1-1　　治験スケジュール［IM デポ剤安定期（Phase C）］

Phase C 治験実施週	**1**	**2**	**3**	**4**	**6**	**8**	**10**	**12**	**14**	**16**	**18**	**20**	**22**	**24**	**26**	**Week 28/Phase C 終了 又は中止時** [a]
来院可能範囲	**±3 日**			**-2 日/+5 日**												
一般的評価																
選択基準/除外基準																X
治験評価																
YMRS		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MADRS		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CGI-BP-S		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CGI-BP change[b]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FAST																X
Brief QoL.BD																X
身体検査																X
バイタルサインの測定 [c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重 [d]						X				X				X		X
胴囲																X
BMI[d,e]						X				X				X		X
12 誘導 ECG[f]																X
臨床検査（血液学的検査，血清生化学検査，尿検査）[g]																X
プロラクチン濃度																X
尿による妊娠検査（WOCBP）[h]	<--------->			X	<-->	X	<-->	X	<-->	X	<-->	X	<-->	X	<-->	X
薬物スクリーニング検査 [i]	<--------->					X	<--------->									X
血中アルコール検査 [i]	<--------->					X	<--------->									X
SAS（日本以外）				X		X		X		X		X		X		X
DIEPSS（日本のみ）				X		X		X		X		X		X		X
AIMS				X		X		X		X		X		X		X

Phase C 治験実施週	**1**	**2**	**3**	**4**	**6**	**8**	**10**	**12**	**14**	**16**	**18**	**20**	**22**	**24**	**26**	**Week 28/Phase C 終了 又は中止時** [a]
来院可能範囲	**±3 日**			**-2 日/+5 日**												
BAS				X		X		X		X		X		X		X
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
注射部位の痛みの VAS 評価 [j]				X		X		X		X		X		X		X[k]
治験責任医師による注射部位の評価 [j]				X		X		X		X		X		X		X[k]
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬 [l]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PK のための採血（SAE のみ）[m]	<----------															---------->
母集団薬物動態解析用の採血 [n]	X	X		X				X								X
治験管理																
IVRS/IWRS 被験者登録	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
アリピプラゾール経口剤の処方 [o]	X															
安定基準の評価 [p]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
単盲検 IM デポ注射剤の投与 [q,r]				X		X		X		X		X		X		
二重盲検 IM デポ注射剤への無作為化割付																X
二重盲検 IM デポ注射剤の投与																X
治験薬管理記録	X	X		X		X		X		X		X		X		X

AIMS = 異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale）; BAS = Barnes による薬原性アカシジア評価尺度（Barnes Akathisia Rating Scale）; BMI = 肥満度指数（Body Mass Index）; Brief QoL.BD = 双極性障害の生活の質簡易評価（Brief Quality of Life Bipolar Disorder）; CGI-BP-S = 臨床全般印象-双極性障害-重症度（Clinical Global Impression - Bipolar Disorder - Severity）; C-SSRS = コロンビア自殺評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale）; DIEPSS = 薬原性錐体外路症状評価尺度（Drug-induced Extrapyramidal Symptoms Scale）; ECG = 心電図（Electrocardiogram）; ET = 早期終了（Early Termination）; FAST = 認知機能簡易検査（Functioning Assessment Short Form）; GU = 泌尿器（Genitourinary）; hCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン（Human Chorionic Gonadotropin）; IM = 筋肉内（Intramuscular）; IVRS = 音声自動応答システム（Interactive Voice Response System）; IWRS = ウェブ応答システム（Interactive Web Response System）; MADRS = モンゴメリー・アズバーグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale）; PK = 薬物動態（Pharmacokinetic）; SAE = 重篤な有害事象（Serious Adverse Event）; VAS = 視覚的アナログ尺度（Visual Analog Scale）; WOCBP = 妊娠可能な女性（Women of Childbearing Potential）; YMRS = ヤング躁病評価尺度（Young-Mania Rating Scale）。

[a] Phase C 終了来院日が，Phase D のベースラインとなる。したがって，「Week 28/Phase C 終了又は中止時」に記載されている全評価項目は，無作為化割付の日，二重盲検によ

る治験薬の初回投与をする前に評価しなければならない。このとき，無作為化と Phase D の IM デポ注射剤投与を同日に実施しなければならないことに留意すること。つまり，Phase C の IM デポ注射剤投薬予定の来院日に 8 週間連続で安定基準を満たした被験者の場合，その日は「Week 28/Phase C 終了又は中止時」の評価を実施し，その来院日に対する評価は実施しない。「Week 28/Phase C 終了又は中止時」評価の全項目が終了すると，その被験者は直ぐに無作為化割付され，二重盲検による治験薬投与が行われる。一方，投薬予定日ではない来院日に 8 週連続の安定基準を満たした被験者の場合，その日は該当する Phase C 治験来院日の評価のみが行われ，　次の隔週来院日において，その被験者が気分エピソード再発の基準に当てはまらなければ，「Week 28/Phase C 終了又は中止時」評価（安定基準の評価を除く），無作為化割付，二重盲検による治験薬投与が行われる。なお，安定基準の評価は，被験者が 8 週間連続で基準を満たせないことが明らかになるまで，又は Week 28 来院日の前まで続けるものとする（Week 22 でも安定基準を満たさない場合，つまり Week 28 までに 8 週間連続 [隔週の来院 4 回連続] で安定基準を満たせない被験者は，この治験を中止する）。中止した被験者は非盲検試験に適格ではない。Phase C 参加を中止した全ての被験者は，最後の来院日の 2 週間後（± 3 日）および 4 週間後（± 3 日）に安全性の追跡調査を受ける。

[b] CGI-BP change を確認する基準点は，Phase C のベースラインである（すなわち，Phase B の最終来院日）。

[c] バイタルサインには，体温，収縮期血圧と拡張期血圧，および心拍数が含まれる。起立性低血圧の測定は，まず被験者が 5 分間以上仰臥位を保ってから血圧と心拍数を測定し，次に被験者が 2 分間座った後再度血圧と心拍数を測定する。

[d] これらの評価は，IM デポ注射剤の投与と同じ来院日に実施する必要がある。4 週間に 1 回の投薬間隔で予定通り来院しなかったことにより，被験者の 4 週間ごとの投薬スケジュールが「実施しない」週に動いてしまった場合，これらの評価はその次の投薬予定の来院日に実施する。また，被験者の来院日が「実施しない」投与スケジュールに動いてしまった場合には，それに応じて治験スケジュールを調整する。

[e] アリピプラゾール IM デポ注射剤の注射に使用する針の長さは，BMI に基づいて選択する（BMI ≤ 28 kg/m^2 の場合 22 ゲージで 1.5 インチの針，BMI >28 kg/m^2 の場合は 21 ゲージで 2 インチの針）。単盲検でアリピプラゾール IM デポ注射剤を投与する前には，スクリーニング時の身長と最近の体重から計算される BMI を，毎回必ず施設の治験薬管理者に提供しておかなければならない。治験責任医師の所見により，被験者の体重に有意な変化がある場合（すなわち，注射針サイズの変更が必要となるような変化がある場合）には，注射予定の来院日に随時体重測定と BMI 計算を実施できる。

[f] 約 5 分おきに 3 回 ECG を記録し，安全性評価には平均値を使用する。心電図は治験施設で評価して安全性をモニタリングする。安全性解析の解釈を標準化するために，全 ECG の評価には中央 ECG 解析機関を利用する。

[g] 安全性評価の採血の前に，被験者には採血前 10 時間以上の絶食が求められる。

[h] 尿による妊娠検査は指定日において必須だが，治験中に妊娠が疑われる場合にも随時，尿による妊娠検査を実行できる。その際，尿による妊娠検査で陽性が検出された場合には，必ず血清による検査で結果を確認しなければならない。治験の治療を開始した被験者の尿および血清による妊娠検査が陽性となった場合には，治療を中断し，本治験の参加を中止する必要がある。

[i] 指定日における尿中薬物スクリーニング検査および血中アルコール検査は必須だが，治験責任医師の判断でこの Phase 中に随時このうち一方又は両検査を実施可能である。

[j] 治験での来院時の最後の評価として，被験者は注射部位の痛みの VAS 評価を実施し，治験責任医師（又は有資格の担当者）は注射部位に局所的な疼痛，発赤，腫張，および硬結があるか診察して評価する。注射が実施される月に 1 回の来院日に，被験者は注射を受けるために，治験実施医療機関の非盲検化治験薬管理者の元に送られる。被験者は注射後 1 時間の経過観察を受け，注射部位と治験薬に対する反応が評価される。治験責任医師による注射部位の評価および被験者による痛みの VAS 評価は，注射の 1 時間後（± 15 分）に記入する。治験責任医師による注射部位の評価で，2（中等度）又は 3（重度）と評価された場合，その後の来院日で消失（スコア 0「なし」）が見られるまで，治験責任医師により継続的に評価される必要がある。

[k] VAS および治験責任医師による注射部位の評価は，中止時には実施されない（すなわち，治験を継続中の被験者に対してのみ実施）。

2.7.6 個々の試験のまとめ

[l] 治験中に服用した全ての処方薬および非処方薬を記録する。

[m] 所定の来院日に予定されている PK 用血液試料の採取に加えて，何らかの重篤な有害事象が起きた場合にも PK 解析用試料を採取する。

[n] PK 用試料は，Week 1，2，4，12 および Week 28/Phase C 終了/中止時の際に，治験薬（経口および IM デポ注射剤）の投与前に採取する。アリピプラゾール経口剤を普段朝服用している被験者は，Week 1 と Week 2 の来院日の朝に経口薬を服用してはならない。これは投与前に PK 用試料を採取するためである。

[o] 通常朝に経口アリピプラゾールを服用している被験者は，Week 1 の来院前の朝に経口薬を服用してはならない。治験薬は，注射後の注射部位の評価を除く，全ての評価が終了した後で治験施設にて投与される。これにより，治験責任医師は必要に応じて用量を変更できる。単盲検 IM デポ注射剤の初回用量は，Phase B 終了来院日に投与される。全ての被験者は，IM デポ注射剤の投与に加えて，Phase C の最初の 2 週間のみ毎日 10～20 mg のアリピプラゾール経口剤の投与も受ける。Phase C におけるアリピプラゾール経口剤の初回用量（Phase B 終了の来院時に供与される）は，Phase B におけるアリピプラゾール経口剤の安定用量から決定する。アリピプラゾール経口剤 15 mg/日以上 20 mg/日以下の用量で安定している被験者は用量 10 mg のアリピプラゾール経口剤を, 20 mg/日より多く 30 mg/日以下の用量で安定している被験者は用量 15 mg のアリピプラゾール経口剤を服用する。初回用量は Phase B の安定用量に基づいて決定するが，Phase C の最初の 2 週間はいつでも，必要に応じて治験責任医師が有効性を考慮して用量を最大 20 mg/日まで増やしたり，忍容性を考慮して用量を最小 10 mg/日まで減らしたりすることができる。この時期の経口用量に対する変更は，5 mg ずつ漸増又は漸減しなければならない。全ての被験者に対する経口投与は，Week 2 来院時に終了する。

[p] 被験者が Phase D（二重盲検プラセボ対照）に進むには，一度も逸脱することなく，次の全ての基準を 8 週間連続（隔週の来院で 4 回連続）で満たし続ける必要がある。1) 外来患者であること，2) YMRS ≤ 12，3) MADRS ≤ 12，および 4) 切迫する希死念慮がない - ここでは，MADRS の項目 10 のスコアが 4 以上，又は C-SSRS の質問 4 又は 5 に対する回答が「はい」の場合に「切迫する希死念慮がある」と定義される。Phase D の適格性を決める安定基準評価は，Phase C の Week 6 の来院日から始めることができる。これは, Phase D の無作為化の前までに全ての被験者が 3 回以上確実にアリピプラゾール IM デポ注射剤を受けるためである（すなわち, 無作為化は最も早い場合で Phase C の Week 12 の来院時となる）。

[q] Phase D への無作為化は，4 週間ごとの予定 IM デポ注射剤注射と同じ日に実施しなければならない。したがって，注射予定日ではない（前後の注射予定日の間の）来院日に，ある被験者が 8 週間連続で安定基準を満たした場合，Phase C 終了の評価（安定基準の評価は除く），無作為化，および二重盲検による治験薬投与は，Phase C の前回の IM デポ注射剤注射から 26 日間が経過するまで延期する必要がある。次回の隔週の来院時には，前回来院時に安定基準を既に満たしているため，安定基準の評価は必要ない。しかし，気分エピソードが再発した状態で Phase D を開始する被験者がいないことを確認するため，無作為化の前に気分エピソードの再発について被験者を評価する。気分エピソード再発のいずれかの基準に当てはまる被験者は，「Phase C における有効性なし」として治験への参加が中止となり，Phase D にも組み入れることは出来ない。これは，Phase D の期間外で気分エピソードの再発が評価される唯一のケースである。このような気分エピソード再発の評価は，前後の注射日の間の来院日に 8 週間連続して安定基準を満たした被験者，又は，安定基準を満たした日に何らかの理由で無作為化と二重盲検による治療開始を行えなかった被験者にのみ当てはまる。

[r] 盲検状態を維持するため，全ての IM デポ注射剤は，必ず施設の非盲検治験薬管理者が調剤して投与する。治験薬管理者の本治験における役割は，単盲検と二重盲検の IM デポ注射剤の調剤と投与を含む，治験薬管理に関する業務に限定される。デポ剤は被験者から離れた位置で調剤するべきだが，定められた時間内に調剤し，注射可能な範囲内で行う必要がある。注射後に実施する痛みの VAS 評価および治験責任医師による注射部位の評価を除き，治験に関する評価は全て治験薬投与前に完了させる。注射部位に関する評価は，注射の 1 時間後（± 15 分間）に実施する。治験薬投与に関する詳細説明は，『治験薬マニュアル』を参照。

＜資料番号 5.3.5.1-01：16.1.1 Table 3.7-3 より作成＞

表 2.7.6.1.1-2　　治験スケジュール［二重盲検期（Phase D）］

Phase D 治験週（パート 1）	**2**	**4**	**6**	**8**	**10**	**12**	**14**	**16**	**18**	**20**	**22**	**24**	**26**	**28**
来院可能範囲	**-2 日/+5 日**													
治験評価														
YMRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MADRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CGI-BP-S	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CGI-BP change[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FAST														X
Brief QoL.BD														X
バイタルサインの測定[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重[c]				X				X				X		
BMI[c,d]				X				X				X		
12 誘導 ECG[e]														X
臨床検査（血液学的検査，血清生化学検査，尿検査）[f]														X
尿による妊娠検査（WOCBP）[g]	<->	X	<->	X	<->	X	<->	X	<-->	X	<->	X	<->	X
薬物スクリーニング検査[h]	<---------->					X	<---------->					X	<---------->	
血中アルコール検査[h]	<---------->					X	<---------->					X	<---------->	
SAS（日本以外）		X		X		X		X		X		X		X
DIEPSS（日本のみ）		X		X		X		X		X		X		X
AIMS		X		X		X		X		X		X		X
BAS		X		X		X		X		X		X		X
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
注射部位の痛みの VAS 評価[i]		X		X		X		X		X		X		X
治験責任医師による注射部位の評価[i]		X		X		X		X		X		X		X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬[j]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PK のための採血（SAE のみ）[k]	<----------													---------->

Phase D 治験週（パート 1）	**2**	**4**	**6**	**8**	**10**	**12**	**14**	**16**	**18**	**20**	**22**	**24**	**26**	**28**
来院可能範囲	**-2 日/+5 日**													
母集団薬物動態解析用の採血[l]		X	X	X										
治験管理														
IVRS/IWRS 被験者登録		X		X		X		X		X		X		X
気分エピソード再発の基準の評価[m]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
二重盲検 IM デポ注射剤の投与[n]		X		X		X		X		X		X		X
治験薬管理記録		X		X		X		X		X		X		X

Phase D 治験週（パート 2）	**32**	**36**	**40**	**44**	**48**	**Week 52/中止時又は気分エピソードの再発**[m]	**来院日と来院日の間の電話**[o]	**治験後の経過観察の来院**[p,q]
来院可能範囲	**-2 日/+5 日**							**±3 日**
治験評価								
YMRS	X	X	X	X	X	X		
MADRS	X	X	X	X	X	X		
CGI-BP-S	X	X	X	X	X	X		
CGI-BP change	X	X	X	X	X	X		
FAST						X		
Brief QoL.BD						X		
身体検査						X		
バイタルサインの測定[b]	X	X	X	X	X	X		
体重[c]	X		X		X	X		
胴囲						X		
BMI[c,d]	X		X		X			
12 誘導 ECG[e]						X		
臨床検査（血液学的検査，血清生化学検査，尿検査）[f]						X		
プロラクチン濃度						X[r]		

Phase D 治験週（パート 2）	**32**	**36**	**40**	**44**	**48**	**Week 52/中止時又は気分エピソードの再発** [m]	**来院日と来院日の間の電話** [o]	**治験後の経過観察の来院** [p,q]
来院可能範囲	**-2 日/+5 日**							**±3 日**
尿による妊娠検査（WOCBP）[g]	X	X	X	X	X	X	<-------->	X
薬物スクリーニング検査 [h]	<-------->	X	<---------->		X	X	<-------->	
血中アルコール検査 [h]	<-------->	X	<---------->		X	X	<-------->	
SAS（日本以外）	X	X	X	X	X	X		
DIEPSS（日本のみ）	X	X	X	X	X	X		
AIMS	X	X	X	X	X	X		
BAS	X	X	X	X	X	X		
C-SSRS	X	X	X	X	X	X		
注射部位の痛みの VAS 評価 [i]	X	X	X	X	X			
治験責任医師による注射部位の評価 [i]	X	X	X	X	X			
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X
PK のための採血（SAE のみ）[k]	<----------						---------->	
併用薬 [j]	X	X	X	X	X	X	X	X
被験者への追加連絡							X	X
治験管理								
IVRS/IWRS 被験者登録	X	X	X	X	X	X		
気分エピソード再発の基準の評価 [m]	X	X	X	X	X	X		
二重盲検 IM デポ注射剤の投与 [n]	X	X	X	X	X			
治験薬管理記録	X	X	X	X	X			

AIMS = 異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale）; BAS = Barnes による薬原性アカシジア評価尺度（Barnes Akathisia Rating Scale）;
BMI = 肥満度指数（Body Mass Index）; Brief QoL.BD = 双極性障害の生活の質簡易評価（Brief Quality of Life Bipolar Disorder）; CGI-BP-S = 臨床全般印象-双極性障害-重症度（Clinical Global Impression - Bipolar Disorder - Severity）; C-SSRS = コロンビア自殺評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale）; DIEPSS = 薬原性錐体外路症状評価尺度（Drug-induced Extrapyramidal Symptoms Scale）; ECG = 心電図（Electrocardiogram）; ET = 早期終了（Early Termination）; FAST = 認知機能簡易検査（Functioning Assessment Short Form）; GU = 泌尿器（Genitourinary）; hCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン（Human Chorionic Gonadotropin）; IM = 筋肉内（Intramuscular）; IVRS = 音声自動応答システム（Interactive Voice Response System）; IWRS = ウェブ応答システム（Interactive Web Response System）; MADRS = モンゴメリー・アズバーグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale）; PK = 薬物動態（Pharmacokinetic）; SAE = 重篤な有害事象（Serious Adverse Event）; VAS = 視覚的アナログ尺度（Visual Analog Scale）; WOCBP

= 妊娠可能な女性（Women of Childbearing Potential）；

YMRS = ヤング躁病評価尺度（Young-Mania Rating Scale）。

[a] CGI-BP change を確認する基準点は，Phase D のベースラインである（すなわち，Phase C の最終来院日）。

[b] バイタルサインの測定には，体温，収縮期血圧と拡張期血圧，および心拍数が含まれる。起立性低血圧の測定は，まず被験者が 5 分間以上仰臥位を保ってから血圧と心拍数を測定し，次に被験者が 2 分間座った後再度血圧と心拍数を測定する。

[c] これらの評価は，IM デポ注射剤の投与と同じ来院日に実施する必要がある。4 週間に 1 回の投薬間隔で予定通り来院しなかったことにより，被験者の 4 週間ごとの投薬スケジュールが「実施しない」週に動いてしまった場合，これらの評価はその次の投薬予定の来院日に実施する。また，被験者の来院日が「実施しない」投与スケジュールに動いてしまった場合には，それに応じて治験スケジュールを調整する。

[d] アリピプラゾール IM デポ注射剤の注射に使用する針の長さは，BMI に基づいて選択する（BMI ≤ 28 kg/m^2 の場合 22 ゲージで 1.5 インチの針，BMI >28 kg/m^2 の場合は 21 ゲージで 2 インチの針）。BMI は，スクリーニング時の身長と最近測定した体重から計算する。治験責任医師の所見により，被験者の体重に有意な変化がある場合（すなわち，注射針サイズの変更が必要となるような変化がある場合）には，注射予定の来院日に随時体重測定と BMI 計算を実施できる。

[e] 約 5 分おきに 3 回 ECG を記録し，安全性評価には平均値を使用する。ECG は治験施設で評価して安全性をモニタリングする。安全性解析の解釈を標準化するために，全 ECG の評価には中央 ECG 解析機関を利用する。

[f] 安全性評価の採血の前に，被験者には採血前 10 時間以上の絶食が求められる。

[g] 指定日の尿による妊娠検査の実施は必須だが，治験中に妊娠が疑われる場合にも，随時，尿による妊娠検査を実施できる。その際，尿による妊娠検査で陽性が検出された場合には，必ず血清による検査で結果を確認しなければならない。治験の治療を開始した被験者の尿および血清による妊娠検査が陽性となった場合には，治療を中断し，本治験の参加を打ち切る必要がある。

[h] 指定した時期に尿中薬物スクリーニング検査および血中アルコール検査を実施する必要があるが，治験責任医師の判断で，この Phase 中に随時，このうち一方又は両検査を実施可能である。

[i] 治験での来院時の最後の評価として，被験者は注射部位の痛みの VAS 評価を実施し，治験責任医師（又は有資格の担当者）は注射部位に局所的な疼痛，発赤，腫脹，および硬結があるか診察して評価する。注射が実施される月に 1 回の来院日に，被験者は注射を受けるために，施設の治験薬管理者の元に送られる。被験者は注射後 1 時間の経過観察を受け，注射部位と治験薬に対する反応が評価される。治験責任医師による注射部位の評価および被験者による痛みの VAS 評価は，注射の 1 時間後（± 15 分）に記入する。治験責任医師による注射部位の評価で，2（中等度）又は 3（重度）と評価された場合，その後の来院日で消失（スコア 0「なし」）が見られるまで，治験責任医師による継続的な評価を受ける必要がある。

[j] 治験中に服用した処方薬および非処方薬は，すべて記録する。

[k] 指定された来院日に実行する予定された PK 試料採取に加えて，何らかの重篤な有害事象が起きた場合にも PK 解析のために血液試料を採取する。

[l] PK 用試料は，Week 4 および Week 8 の来院日の IM デポ注射剤投与前，および Week 6 の来院日の任意の時間に採取する。

[m] 二重盲検安定維持期のいずれかの来院日に，次の基準のいずれかに該当する被験者は，気分エピソード再発の定義を満たす：1) 何らかの気分エピソードによる入院，2) 次のいずれか：a) YMRS 合計スコア ≥ 15，b) MADRS 合計スコア ≥ 15，c) CGI-BP-S スコア ＞4 (総合スコア)，3) 原疾患悪化による SAE，4) 有効性の欠如による中断又は原疾患悪化による AE での中断，5) 気分安定薬，抗うつ剤療法，抗精神病薬の追加を必要とする原疾患悪化および/又は潜在的な気分障害の症状治療のために許容されたベンゾジアゼピン投与量の増加，6) 切迫する希死念慮がある － ここでは，MADRS の項目 10 のスコアが 4 以上又は C-SSRS の質問 4 又は 5 に対する回答が「はい」の場合に「切

迫する希死念慮がある」と定義される。気分エピソード再発の基準を満たす被験者は，気分エピソード再発が認められた来院日に Week 52 の評価を受ける。

[n] 盲検状態を維持するため，全ての IM デポ注射剤は，必ず施設の非盲検治験薬管理者が調剤して投与する。この治験薬管理者の本治験における役割は，単盲検と二重盲検の IM デポ注射剤の調剤と投与を含む，治験薬管理に関する業務に限定される。デポ剤は被験者から離れた位置で調剤するべきだが，求められる時間内に調剤して注射可能な範囲内でなければならない。注射後に実施する痛みの VAS 評価および治験責任医師による注射部位の評価を除き，治験に関する評価は全て治験薬投与前に完了させる。注射部位に関する 2 つの評価は，注射の 1 時間後（± 15 分間）に実施する。治験薬投与に関する詳細説明は，『治験薬マニュアル』を参照。

[o] 1 カ月に 1 回の来院日と来院日の間に（通常は予定来院日の 24 日後，つまり Week 30，34，38，42，46，および Week 50）被験者に対して実施する電話連絡で，被験者の臨床的な状態に応じて，次回来院予定日の前に経過観察の来院が必要かどうか確認する。有害事象および併用薬の変更について評価する。また，被験者の来院日が「実施しない」投与スケジュールに動いてしまった場合には，それに応じて電話連絡のスケジュールを調整する。

[p] 非盲検試験に参加しない被験者のみ該当。

[q] 非盲検試験に進まない全ての被験者は，最後の来院日の 2 週間後（± 3 日）および 4 週間後（± 3 日）に安全性の追跡調査を受ける。経過観察の来院時には，AE および併用薬の変更について評価する。また，治験責任医師は，被験者の本治験参加が終了したことにより，双極 I 型障害の現行の治療法に対する変更が必要かどうか，被験者の臨床的状態に基づいて評価する。これらの経過観察の来院時には，プロトコルに定義されたその他の有効性評価は予定されない。WOCBP には，全員尿による妊娠検査を実施し，陽性反応が出た場合には血清による妊娠検査で hCG の値を確認する。

[r] 試料は盲検化を保ったままとし，施設には送られない。

＜資料番号 5.3.5.1-01：16.1.1 Table 3.7-4 より作成＞

2.7.6.1.1.3　試験結果

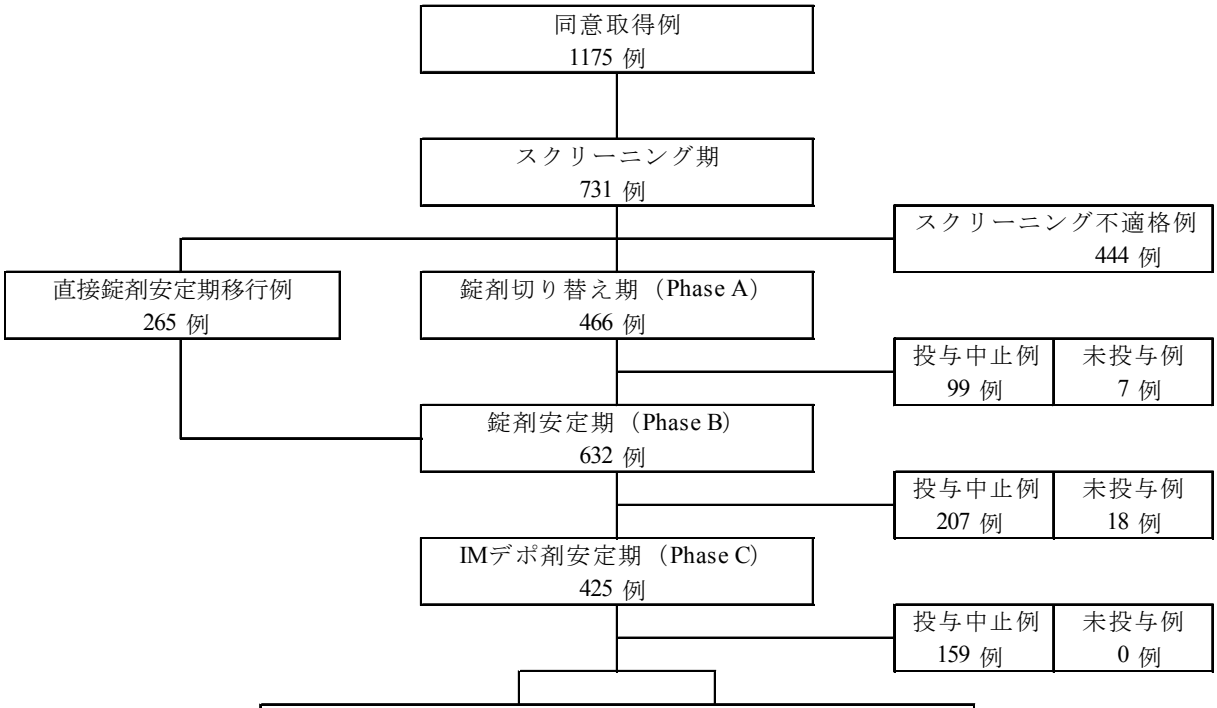
本治験の治験総括報告書では，錠剤切り替え期（Phase A），錠剤安定期（Phase B），IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）の結果が記載されているが，本項では IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）の解析結果を中心に記載する。

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1.1-2 に，中止例の内訳を表 2.7.6.1.1-3 に示した。

1175 例の患者にスクリーニング検査を実施し，このうち 444 例がスクリーンフェイラーとなった。組み入れられた 731 例のうち 466 例が錠剤切り替え期（Phase A）に移行し，直接錠剤安定期（Phase B）に移行した 265 例を含めると，合計 632 例が錠剤安定期（Phase B）に移行した。このうち 425 例が IM デポ剤安定期（Phase C）に移行し，266 例が二重盲検期（Phase D）に移行し，IM デポ群 133 例，プラセボ群 133 例に割付けられた。

錠剤切り替え期（Phase A），錠剤安定期（Phase B），IM デポ剤安定期（Phase C），二重盲検期（Phase D）の全体で最も多かった中止理由は，被験者による同意撤回（21.3%）及び有害事象の発現（18.2%）であった。



二重盲検期（Phase D）			
投与群	IMデポ群	プラセボ群	計
無作為化例	133 例	133 例	266 例
治験薬投与例	132 例	133 例	265 例
中止例	69 例	95 例	164 例
完了例	64 例	38 例	102 例

図 2.7.6.1.1-2　　被験者の内訳

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 10.1.2-1，Table 10.1.2-2，Table 10.1.4-1，Table 10.1.4-2 より作成＞

表 2.7.6.1.1-3　　中止例の内訳

被験者の内訳	錠剤切り替え期（Phase A）(466例) 例数 (%)[a]	錠剤安定期（Phase B）(632例) 例数 (%)[a]	IMデポ剤安定期（Phase C）(425例) 例数 (%)[a]	二重盲検期（Phase D）(266例) IMデポ群 (133例) 例数 (%)[a]	二重盲検期（Phase D）(266例) プラセボ群 (133例) 例数 (%)[a]	二重盲検期（Phase D）(266例) 計 (266例) 例数 (%)[a]	計 (731例) 例数 (%)[a]
登録例	466 (100.0)	632 (100.0)	425 (100.0)	133 (100.0)	133 (100.0)	266 (100.0)	731 (100.0)
中止例	99 (21.2)	207 (32.8)	159 (37.4)	69 (51.9)	95 (71.4)	164 (61.7)	629 (86.0)
追跡不可能	16 (3.4)	44 (7.0)	21 (4.9)	8 (6.0)	5 (3.8)	13 (4.9)	94 (12.9)
有害事象[b]	33 (7.1)	63 (10.0)	37 (8.7)	NA	NA	NA	133 (18.2)
治験依頼者による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (1.5)	5 (0.7)
中止基準に抵触	10 (2.1)	41 (6.5)	26 (6.1)	4 (3.0)	7 (5.3)	11 (4.1)	88 (12.0)
治験責任医師等による中止	3 (0.6)	2 (0.3)	6 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (1.5)
被験者による同意撤回	32 (6.9)	45 (7.1)	56 (13.2)	13 (9.8)	10 (7.5)	23 (8.6)	156 (21.3)
治験実施計画書からの逸脱	3 (0.6)	0 (0.0)	5 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	10 (1.4)
効果不十分	2 (0.4)	12 (1.9)	7 (1.6)	NA	NA	NA	21 (2.9)
有害事象（関連する気分エピソードの再発なし）[c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.3)	1 (0.8)	8 (3.0)	8 (1.1)
気分エピソードの再発（関連する有害事象あり）[c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (12.0)	33 (24.8)	49 (18.4)	49 (6.7)
気分エピソードの再発（関連する有害事象なし）[c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (14.3)	35 (26.3)	54 (20.3)	54 (7.4)
中間解析結果に基づき治験依頼者による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	NA	NA

NA = 該当なし

[a]：%は当該投与期又は投与群の対象例数に基づく

[b]：錠剤切り替え期（Phase A），錠剤安定期（Phase B），IM デポ剤安定期（Phase C）

[c]：二重盲検期（Phase D）

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 10.1.2-2，Table 10.1.4-2 より作成＞

(2) 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.1.1-4 に示した。

二重盲検期（Phase D）で 1 回以上治験薬を投与されたすべての無作為化された被験者で，かつ有効性評価項目を 1 回以上評価された被験者を有効性解析対象とした。各期で薬物動態用採血を実施された被験者を各期の薬物動態解析対象とした。各期で 1 回以上治験薬を投与した被験者を各期の安全性解析対象とした。

IM デポ剤安定期（Phase C）における薬物動態解析対象は 420 例で，安全性解析対象は 425 例であった。二重盲検期（Phase D）の有効性解析対象及び安全性解析対象は 265 例（IM デポ群 132 例，プラセボ群 133 例）で，薬物動態解析対象は 233 例（IM デポ群 120 例，プラセボ群 113 例）であった。

表 2.7.6.1.1-4　　解析対象集団の内訳

／投与群	IMデポ群 例数	プラセボ群 例数	計 例数
IMデポ剤安定期（Phase C）			
薬物動態解析対象集団	－	－	420
安全性解析対象集団[b]	－	－	425
無作為割付例	133	133	266
二重盲検期（Phase D）			
有効性解析対象集団[a]	132	133	265
薬物動態解析対象集団	120	113	233
安全性解析対象集団[b]	132	133	265

[a]：1 回以上有効性評価項目のデータが得られた被験者を対象とした。
[b]：1 回以上治験薬を投与された被験者を対象とした。
＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 10.1.2-1，PKT-3，PKT-4，Section 9.7.1.6.3 より作成＞

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1.1-5 及び表 2.7.6.1.1-6 に示した。

二重盲検期（Phase D）に無作為割付けされた被験者の患者背景は，男性の割合が IM デポ群 37.6%に対して，プラセボ群 47.4%で高かったことを除けば，投与群間で同様であった。

被験者の多くは「女性」，「白人」，「ヒスパニック又はラテン系以外」であり，平均年齢は 40.6 歳（19～66 歳），BMI は 30.9 kg/m^2（17.5 - 72.4 kg/m^2）であった。

表 2.7.6.1.1-5　人口統計学的及び他の基準値の特性［IM デポ剤安定期（Phase C）に移行した被験者］

特性	IMデポ剤安定期（Phase C）(425例)
性別［例数(%)］	
男性	169 (39.8%)
女性	256 (60.2%)
人種［例数(%)］	
白人	236 (55.5%)
黒人/アフリカ系アメリカ人	118 (27.8%)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	3 (0.7%)
アジア人	55 (12.9%)
その他	12 (2.8%)
不明	1 (0.2%)
民族［例数(%)］	
ヒスパニック系/ラテン系	31 (7.3%)
ヒスパニック系/ラテン系以外	394 (92.7%)
不明	0 (0.0%)
年齢（歳）	
例数	425
平均値 (SD)	40.3 (11.3)
範囲	18.0, 66.0
体重（kg）	
例数	425
平均値 (SD)	87.7 (22.4)
範囲	38.8, 188.4
身長（cm）	
例数	425
平均値 (SD)	169.0 (9.5)
範囲	145.0, 198.0
BMI (kg/m^2)	
例数	425
平均値 (SD)	30.6 (7.2)
範囲	16.6, 69.2
地域［例数(%)］	
北米	341 (80.2%)
ヨーロッパ	32 (7.5%)
日本	28 (6.6%)
その他のアジア	24 (5.6%)

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.2.1-1 より作成＞

表 2.7.6.1.1-6　人口統計学的及び他の基準値の特性［二重盲検期（Phase D）に割付けられた被験者］

特性	二重盲検期（Phase D）		
	IMデポ群 (133例)	プラセボ群 (133例)	計 (266例)
性別［例数(%)］			
男性	50 (37.6%)	63 (47.4%)	113 (42.5%)
女性	83 (62.4%)	70 (52.6%)	153 (57.5%)
人種［例数(%)］			
白人	70 (52.6%)	74 (55.6%)	144 (54.1%)
黒人/アフリカ系アメリカ人	40 (30.1%)	35 (26.3%)	75 (28.2%)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
アジア人	19 (14.3%)	18 (13.5%)	37 (13.9%)
その他	3 (2.3%)	5 (3.8%)	8 (3.0%)
民族［例数(%)］			
ヒスパニック系/ラテン系	8 (6.0%)	11 (8.3%)	19 (7.1%)
ヒスパニック系/ラテン系以外	125 (94.0%)	122 (91.7%)	247 (92.9%)
年齢（歳）			
例数	133	133	266
平均値 (SD)	40.6 (10.8)	40.6 (11.2)	40.6 (11.0)
範囲	21.0, 65.0	19.0, 66.0	19.0, 66.0
体重（kg）			
例数	133	133	266
平均値 (SD)	89.3 (24.1)	89.2 (22.6)	89.2 (23.3)
範囲	40.9, 197.1	49.0, 155.6	40.9, 197.1
身長（cm）			
例数	133	133	266
平均値 (SD)	168.4 (10.3)	170.7 (9.6)	169.6 (10.0)
範囲	145.0, 198.0	148.0, 193.0	145.0, 198.0
BMI (kg/m^2)			
例数	133	133	266
平均値 (SD)	31.4 (7.7)	30.5 (7.0)	30.9 (7.3)
範囲	17.5, 72.4	18.7, 55.1	17.5, 72.4
地域［例数(%)］			
北米	103 (77.4%)	102 (76.7%)	205 (77.1%)
ヨーロッパ	12 (9.0%)	13 (9.8%)	25 (9.4%)
日本	9 (6.8%)	10 (7.5%)	19 (7.1%)
その他のアジア	9 (6.8%)	8 (6.0%)	17 (6.4%)
IMデポ剤安定期（Phase C）のIMデポ注射剤の最終投与量［例数(%)］			
300 mg	19 (14.3%)	16 (12.0%)	35 (13.2%)
400 mg	114 (85.7%)	117 (88.0%)	231 (86.8%)
躁病エピソードの初回診断時の年齢			
例数	133	133	266
平均値 (SD)	25.2 (10.3)	24.8 (9.9)	25.0 (10.1)
範囲	10, 60	7, 59	7, 60
過去12ヵ月での気分エピソードの数			
例数	133	133	266
平均値 (SD)	2.2 (1.2)	2.2 (1.1)	2.2 (1.2)
範囲	0, 8	1, 7	0, 8

表 2.7.6.1.1-6　人口統計学的及び他の基準値の特性［二重盲検期（Phase D）に割付けられた被験者］（続き）

特性	二重盲検期(Phase D) IMデポ群 (133例)	プラセボ群 (133例)	計 (266例)
登録前の罹病期間(日)			
例数	133	133	266
平均値 (SD)	12.1 (9.2)	13.6 (9.8)	12.9 (9.5)
範囲	0.5, 38.9	0.1, 38.5	0.1, 38.9
気分エピソードのための入院回数			
例数	133	133	266
平均値 (SD)	3.5 (3.9)	3.5 (4.1)	3.5 (4.0)
範囲	0, 20	0, 19	0, 20
YMRS合計スコア[a]			
例数	133	133	266
平均値 (SD)	2.9 (3.5)	2.6 (3.0)	2.8 (3.3)
範囲	0, 12	0, 12	0, 12
MADRS合計スコア[a]			
例数	133	133	266
平均値 (SD)	3.0 (3.4)	2.4 (3.4)	2.7 (3.4)
範囲	0, 12	0, 12	0, 12
CGI-BP-S(躁病)スコア[a]			
例数	133	133	266
平均値 (SD)	1.5 (0.7)	1.4 (0.6)	1.5 (0.7)
範囲	1, 4	1, 3	1, 4

[a]：二重盲検期（Phase D）のベースライン値

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.2.2-1，Table 11.2.2-2 より作成＞

(4)　有効性

(a)　主要評価項目

二重盲検期（Phase D）での何らかの気分エピソードによる再発までの時間について，カプラン・マイヤー曲線を図 2.7.6.1.1-3 に，解析結果を表 2.7.6.1.1-7 に示した。

二重盲検期（Phase D）での何らかの気分エピソードによる再発までの時間は，プラセボ群と比較して IM デポ群で有意に長かった（Log-rank 検定，$p < 0.0001$）。アリピプラゾール IM デポ投与は，何らかの気分エピソードによる再発のリスクをプラセボ投与と比較すると 1 年に渡り 1/2 程度に有意に低下させた（ハザード比 0.451，95%信頼区間：0.299～0.678）。なお，統計学的有意性は，すべての感度分析でも認められた。

何らかの気分エピソードによる再発までの時間について層別解析を行った結果，日本人集団（19 例）を除く多くの集団で IM デポ群の方が長かった。

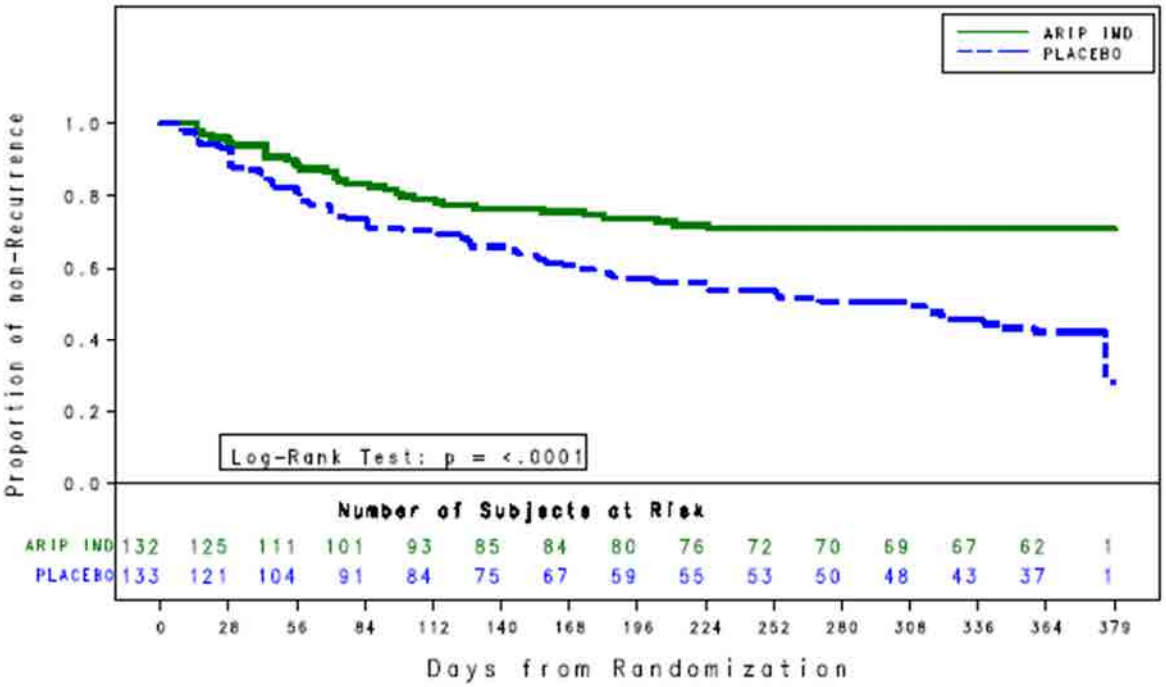


図 2.7.6.1.1-3　　気分エピソードの再発までの時間のカプラン・マイヤー曲線［二重盲検期（Phase D）］

＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 11.4.1.1.1-1 より作成＞

表 2.7.6.1.1-7　　気分エピソードの再発までの時間の解析結果［二重盲検期（Phase D）］

投与群	投与例数 例数	再発例数 例数	再発率 (%)	再発までの時間 中央値(日数)	ハザード比[a]	95% 信頼区間	p値[b]
IMデポ群	132	35	26.5	NE	0.451[c]	(0.299, 0.678)	<.0001
プラセボ群	133	68	51.1	308	2.220[d]	(1.475, 3.340)	

NE = 算出不可

[a]：ハザード比は，投与群を要因とする Cox 比例ハザードモデルから算出した。

[b]：p 値は，log-rank 検定から算出した。

[c]：ハザード比が 1 を下回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

[d]：ハザード比が 1 を上回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.1.1-1 より作成＞

(b)　副次評価項目

i)　主な副次評価項目：何らかの気分エピソードの再発基準に合致した被験者の割合

何らかの気分エピソード（躁病，混合，うつ病）の再発基準に合致した被験者の割合を表 2.7.6.1.1-8 に示した。

何らかの気分エピソードを再発した被験者の割合は，IM デポ群 26.5%，プラセボ群 51.1%であり，IM デポ群はプラセボ群に比べて有意に低かった（$p < 0.0001$）。また，再発基準の個々の基準に合致した被験者の割合についても，いずれも IM デポ群はプラセボ群に比べて低かっ

た。

表 2.7.6.1.1-8　何らかの気分エピソード（躁病，混合，うつ病）の再発基準に合致した被験者の割合［二重盲検期（Phase D）］

再発基準	IMデポ群 対象例数	IMデポ群 例数 (%)	プラセボ群 対象例数	プラセボ群 例数 (%)	プラセボ群に対する差	95% 信頼区間	p値[a]	p値[b]
いずれかの基準に合致	132	35(26.52)	133	68(51.13)	-24.61	(-36.72,-12.51)	<.0001	<.0001
入院	132	3 (2.27)	133	18(13.53)				
いずれかに合致	132	31(23.48)	133	59(44.36)				
YMRS合計スコア ≥ 15	132	10 (7.58)	133	39(29.32)				
MADRS合計スコア ≥ 15	132	23(17.42)	133	27(20.30)				
CGI-BP-Sスコア > 4	132	7 (5.30)	133	16(12.03)				
原疾患悪化の重篤な有害事象	132	4 (3.03)	133	18(13.53)				
効果不十分又は原疾患悪化の有害事象による中止	132	22(16.67)	133	45(33.83)				
原疾患悪化による薬剤/療法追加[c]	132	18(13.64)	133	45(33.83)				
切迫する希死念慮[d]	132	1 (0.76)	133	2 (1.50)				

[a]：p 値は，地域による層別化 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。
[b]：p 値は，Fisher's exact 検定を用いて解析した。
[c]：原疾患悪化による気分安定薬，抗うつ薬，抗精神病薬，又はベンゾジアゼピンの許容量を超えて使用された。
[d]：MADRS 項目 10 のスコアが 4 以上又は C-SSRS の自殺念慮のセクションが 4 又は 5 に“yes”と評価された。
＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.2.1-1 より作成＞

ii)　CGI-BP-S（躁病）スコア平均変化量

IM デポ剤安定期（Phase C）の最終時（28 週後，LOCF）の CGI-BP-S（躁病）スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は，−0.32 ± 0.83 であった。なお，ベースライン時の値（平均値 ± 標準偏差）は 1.96 ± 0.81 であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-18.1.1 参照）。

二重盲検期（Phase D）の CGI-BP-S（躁病）スコアのベースラインからの変化量の要約を表 2.7.6.1.1-9 に示した。

52 週後（MMRM）の CGI-BP-S（躁病）スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）について，プラセボ群と IM デポ群で有意な差が認められた（p = 0.0011）。

この結果から，IM デポ剤安定期（Phase C）で安定化した躁症状は，二重盲検期（Phase D）の期間中も IM デポ群で安定が維持されていたが，プラセボ群では維持されなかったことが示された。

表 2.7.6.1.1-9　　CGI-BP-S（躁病）スコアのベースラインからの変化量の要約［二重盲検期（Phase D）］

		MMRM[a]		LOCF[b]	
時期		IMデポ群	プラセボ群	IMデポ群	プラセボ群
ベースライン	対象例数	131	133	131	133
	ベースラインの平均値(SD)	1.36 (0.076)	1.30 (0.076)	1.36 (0.076)	1.30 (0.076)
4週後	対象例数	124	121	131	132
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.01 (0.041)	0.10 (0.064)	-0.04 (0.076)	0.12 (0.076)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-0.11 (-0.25,0.04)		-0.16 (-0.32,-0.00)	
	p値	0.1427		0.0446	
12週後	対象例数	95	87	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	0.03 (0.072)	0.13 (0.083)	0.15 (0.103)	0.40 (0.103)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-0.11 (-0.31,0.10)		-0.25 (-0.46,-0.03)	
	p値	0.3192		0.0249	
16週後	対象例数	90	82	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.10 (0.044)	0.09 (0.067)	0.16 (0.107)	0.49 (0.107)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-0.19 (-0.34,-0.04)		-0.33 (-0.55,-0.11)	
	p値	0.0125		0.0035	
24週後	対象例数	79	67	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.09 (0.049)	0.14 (0.079)	0.18 (0.111)	0.62 (0.111)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-0.23 (-0.41,-0.06)		-0.44 (-0.67,-0.21)	
	p値	0.0093		0.0002	
36週後	対象例数	72	52	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.07 (0.060)	0.25 (0.103)	0.27 (0.114)	0.73 (0.114)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-0.32 (-0.54,-0.10)		-0.46 (-0.70,-0.23)	
	p値	0.0044		0.0001	
52週後	対象例数	64	39	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.16 (0.058)	0.27 (0.126)	0.19 (0.119)	0.79 (0.119)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-0.43 (-0.69,-0.17)		-0.59 (-0.84,-0.35)	
	p値	0.0011		<.0001	

[a]：投与群，地域，時期，投与群と時期の交互作用を固定効果とし，ベースラインと時期の交互作用を共変量とした混合モデルにおけるアリピプラゾール IM デポ群とプラセボ群の差から算出した。被験者内の観測値に不均質の複合対称性の共分散構造を用いた。

[b]：ベースラインは，投与群と地域を要因とした分散分析モデルから算出し，ベースラインからの変化量は，投与群と地域を要因とし，ベースラインを共変量とした共分散分析モデルから算出した。

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.3.1-1 より作成＞

iii)　気分エピソードの入院によって定義される再発までの時間

無作為化から気分エピソードの入院によって定義される再発までの時間の解析結果を表 2.7.6.1.1-10 に示した。

再発率/入院による中止率は，IM デポ群が 2.3%（3/132），プラセボ群が 13.5%（18/133）であり，入院によって定義される再発までの時間はプラセボ群と比較して IM デポ群で有意に長かった（p = 0.0002）。

表 2.7.6.1.1-10　無作為化から気分エピソードの入院によって定義される再発までの時間の解析結果［二重盲検期（Phase D）］

投与群	投与例数 例数	再発例数 例数	再発率 (%)	再発までの時間 中央値(日数)	ハザード比[a]	95% 信頼区間	p値[b]
IMデポ群	132	3	2.3	NE	0.137[c]	(0.040, 0.465)	0.0002
プラセボ群	133	18	13.5	NE	7.313[d]	(2.151, 24.865)	

NE = 算出不可

[a]：ハザード比は，投与群を要因とする Cox 比例ハザードモデルから算出した。

[b]：p 値は，log-rank 検定から算出した。

[c]：ハザード比が 1 を下回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

[d]：ハザード比が 1 を上回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.3.2-1 より作成＞

(c)　その他の有効性評価項目

i)　YMRS 合計スコアの平均変化量

IM デポ剤安定期（Phase C）の最終時（28 週後，LOCF）の YMRS 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は，−2.02 ± 5.48 であった。なお，ベースライン時の値（平均値 ± 標準偏差）は 5.81 ± 4.08 であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-18.3.1 参照）。

二重盲検期（Phase D）の YMRS 合計スコアのベースラインからの変化量の要約を表 2.7.6.1.1-11 に，二重盲検期（Phase D）を通じて YMRS 合計スコアの平均値の推移を図 2.7.6.1.1-4 に示した。

52 週後（MMRM）の YMRS 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，IM デポ群で統計学的に有意な改善が認められた（p = 0.0016）。この結果から，IM デポ剤安定期（Phase C）終了時に改善した症状が，二重盲検期（Phase D）の期間中もプラセボ群と比較して IM デポ群で有意に維持されていたことが示された。IM デポ群での有意な改善は，MMRM 解析による結果では 14 週後から（資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.3.1.2.3 参照），LOCF 解析による結果では 2 週後から（資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.3.1.1.2 参照）認められた。

表 2.7.6.1.1-11　YMRS 合計スコアのベースラインからの変化量の要約［二重盲検期（Phase D）］

		MMRM[a]		LOCF[b]	
時期		IMデポ群	プラセボ群	IMデポ群	プラセボ群
ベースライン	例数	131	133	131	133
	ベースラインの平均値(SD)	2.02 (0.376)	1.76 (0.374)	2.02 (0.376)	1.76 (0.374)
4週後	例数	124	121	131	132
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.02 (0.301)	1.06 (0.428)	-0.23 (0.525)	1.15 (0.526)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-1.08 (-2.08,-0.08)		-1.38 (-2.46,-0.30)	
	p値	0.0341		0.0129	
12週後	例数	95	87	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	0.18 (0.486)	1.02 (0.410)	0.84 (0.698)	2.80 (0.698)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-0.84 (-2.03,0.35)		-1.96 (-3.40,-0.52)	
	p値	0.1672		0.0077	
16週後	例数	90	82	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.56 (0.303)	1.07 (0.422)	1.15 (0.731)	3.49 (0.731)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-1.63 (-2.61,-0.64)		-2.34 (-3.85,-0.83)	
	p値	0.0013		0.0025	
24週後	例数	79	67	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.63 (0.298)	0.68 (0.347)	1.24 (0.749)	4.12 (0.750)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-1.30 (-2.15,-0.46)		-2.88 (-4.42,-1.33)	
	p値	0.0025		0.0003	
36週後	例数	72	52	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.56 (0.353)	2.01 (0.723)	1.59 (0.787)	5.03 (0.787)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-2.57 (-4.12,-1.02)		-3.44 (-5.06,-1.82)	
	p値	0.0012		<.0001	
52週後	例数	64	39	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.66 (0.395)	2.43 (0.957)	1.24 (0.860)	5.43 (0.860)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-3.09 (-5.01,-1.17)		-4.19 (-5.96,-2.42)	
	p値	0.0016		<.0001	

[a]：投与群，地域，時期，投与群と時期の交互作用を固定効果とし，ベースラインと時期の交互作用を共変量とした混合モデルにおけるアリピプラゾール IM デポ群とプラセボ群の差から算出した。被験者内の観測値に不均質の複合対称性の共分散構造を用いた。

[b]：ベースラインは，投与群と地域を要因とした分散分析モデルから算出し，ベースラインからの変化量は，投与群と地域を要因とし，ベースラインを共変量とした共分散分析モデルから算出した。

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.3.1.1.2，CT-5.3.1.2.3 より作成＞

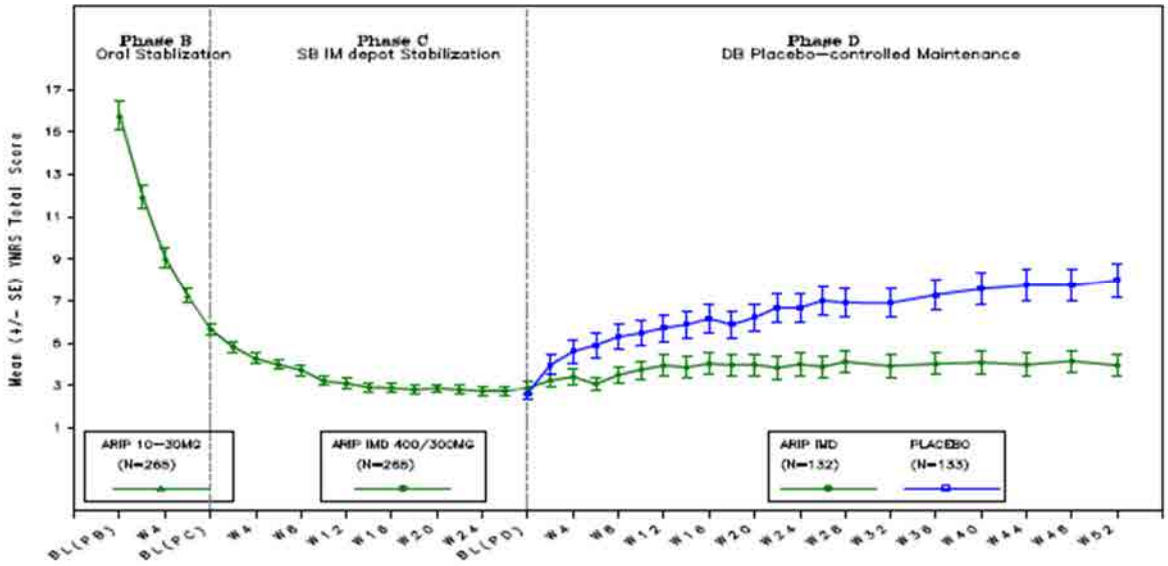


図 2.7.6.1.1-4　　YMRS 合計スコア（LOCF）の平均値の推移［二重盲検期（Phase D）］

＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 11.4.1.4.1-1 より作成＞

ii)　MADRS 合計スコアの平均変化量

IM デポ剤安定期（Phase C）の最終時（28 週後，LOCF）の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は，1.64 ± 7.21 であった。なお，ベースライン時の値（平均値 ± 標準偏差）は 3.68 ± 4.09 であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-18.4.1 参照）。

二重盲検期（Phase D）の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の要約を表 2.7.6.1.1-12 に，二重盲検期（Phase D）を通じて MADRS 合計スコア（LOCF）の平均値の推移を図 2.7.6.1.1-5 に示した。

二重盲検期（Phase D）の MADRS 合計スコア（MMRM）は，ベースラインからの変化量に 2 群間で統計学的な差が認められず，IM デポ群，プラセボ群ともに週ごとに若干の変化であった。LOCF 及び OC 解析でも同様の結果であった。

表 2.7.6.1.1-12　　MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の要約[二重盲検期（Phase D）]

		MMRM[a]		LOCF[b]	
時期		IMデポ群	プラセボ群	IMデポ群	プラセボ群
ベースライン	例数	131	133	131	133
	ベースラインの平均値(SD)	2.77 (0.392)	2.17 (0.390)	2.77 (0.392)	2.17 (0.390)
4週後	例数	124	121	131	132
	最小二乗平均値の変化量(SE)	0.21 (0.464)	0.20 (0.470)	0.47 (0.692)	0.76 (0.691)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	0.01 (-1.23,1.25)		-0.28 (-1.73,1.16)	
	p値	0.9878		0.7011	
12週後	例数	95	87	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	0.34 (0.414)	0.19 (0.512)	1.08 (0.805)	0.82 (0.804)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	0.14 (-1.07,1.35)		0.26 (-1.42,1.94)	
	p値	0.8144		0.7585	
16週後	例数	90	82	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	0.10 (0.428)	-0.54 (0.425)	1.25 (0.839)	0.56 (0.838)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	0.63 (-0.45,1.71)		0.69 (-1.06,2.44)	
	p値	0.2510		0.4385	
24週後	例数	79	67	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	0.08 (0.466)	0.57 (0.552)	1.67 (0.893)	1.75 (0.892)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-0.49 (-1.84,0.85)		-0.08 (-1.95,1.78)	
	p値	0.4739		0.9286	
36週後	例数	72	52	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	0.08 (0.427)	0.07 (0.654)	2.31 (0.964)	2.43 (0.963)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	0.01 (-1.44,1.45)		-0.12 (-2.13,1.89)	
	p値	0.9924		0.9075	
52週後	例数	64	39	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.86 (0.350)	-0.82 (0.447)	1.75 (0.981)	2.20 (0.979)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-0.04 (-1.05,0.97)		-0.46 (-2.50,1.59)	
	p値	0.9353		0.6611	

[a]：投与群，地域，時期，投与群と時期の交互作用を固定効果とし，ベースラインと時期の交互作用を共変量とした混合モデルにおけるアリピプラゾール IM デポ群とプラセボ群の差から算出した。被験者内の観測値に不均質の複合対称性の共分散構造を用いた。

[b]：ベースラインは，投与群と地域を要因とした分散分析モデルから算出し，ベースラインからの変化量は，投与群と地域を要因とし，ベースラインを共変量とした共分散分析モデルから算出した。

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.3.2.1.2，CT-5.3.2.2.3 より作成＞

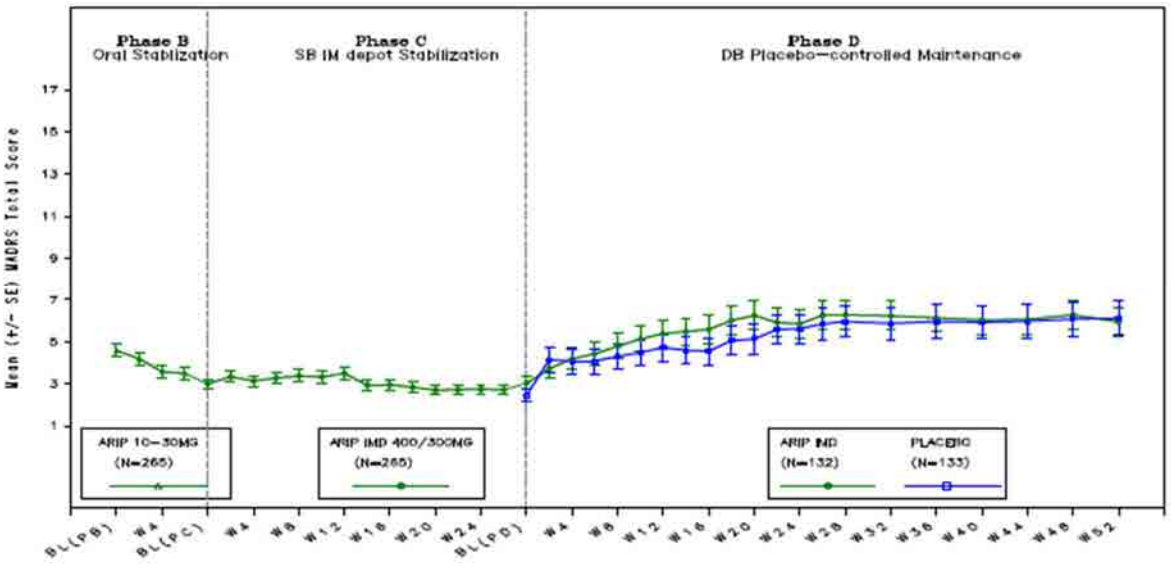


図 2.7.6.1.1-5　　MADRS 合計スコアの平均値の推移［二重盲検期（Phase D）］

＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 11.4.1.4.2-1 より作成＞

iii) CGI-BP-S（総合，うつ病）スコアの平均変化量

IM デポ剤安定期（Phase C）の最終時（28 週後，LOCF）の CGI-BP-S（総合）スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は，−0.07 ± 1.07 であった。なお，ベースライン時の値（平均値 ± 標準偏差）は 2.09 ± 0.78 であった（資料番号 5.3.5.1-01 : CT-18.1.2.1 参照）。

二重盲検期（Phase D）の CGI-BP-S（総合）スコアのベースラインからの変化量の要約を表 2.7.6.1.1-13 に示した。

52 週後（MMRM）の CGI-BP-S（総合）スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，IM デポ群で統計学的に有意な改善が認められた（p = 0.0223）。この結果から，IM デポ剤安定期（Phase C）終了時に改善した症状が，二重盲検期（Phase D）の期間中もプラセボ群と比較して IM デポ群で有意に維持されていたことが示された。IM デポ群での有意な改善は，MMRM 解析による結果では 44 週後から（資料番号 5.3.5.1-01 : CT-5.3.3.2.3 参照），LOCF 解析による結果では 22 週後から（資料番号 5.3.5.1-01 : CT-5.3.3.1.2 参照）認められた。

表 2.7.6.1.1-13　CGI-BP-S（総合）スコアのベースラインからの変化量の要約［二重盲検期（Phase D）］

		MMRM[a]		LOCF[b]	
時期		IMデポ群	プラセボ群	IMデポ群	プラセボ群
ベースライン	対象例数	131	133	131	133
	ベースラインの平均値(SD)	1.60 (0.084)	1.50 (0.084)	1.60 (0.084)	1.50 (0.084)
4週後	対象例数	124	121	131	132
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.00 (0.070)	0.11 (0.082)	-0.00 (0.096)	0.17 (0.096)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-0.12 (-0.30,0.06)		-0.17 (-0.37,0.03)	
	p値	0.2067		0.0952	
12週後	対象例数	95	87	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	0.05 (0.086)	0.06 (0.099)	0.21 (0.122)	0.36 (0.122)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-0.01 (-0.24,0.22)		-0.16 (-0.41,0.10)	
	p値	0.9349		0.2235	
16週後	対象例数	90	82	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.09 (0.070)	0.00 (0.084)	0.27 (0.131)	0.48 (0.131)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-0.09 (-0.28,0.09)		-0.22 (-0.49,0.06)	
	p値	0.3208		0.1185	
24週後	対象例数	79	67	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.06 (0.090)	0.05 (0.085)	0.36 (0.133)	0.65 (0.133)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-0.12 (-0.33,0.09)		-0.29 (-0.57,-0.02)	
	p値	0.2659		0.0380	
36週後	対象例数	72	52	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.02 (0.076)	0.21 (0.115)	0.56 (0.136)	0.89 (0.136)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-0.23 (-0.47,0.01)		-0.33 (-0.61,-0.05)	
	p値	0.0657		0.0232	
52週後	対象例数	64	39	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.12 (0.076)	0.19 (0.126)	0.45 (0.142)	0.95 (0.142)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	-0.31 (-0.57,-0.04)		-0.49 (-0.79,-0.20)	
	p値	0.0223		0.0011	

[a]：投与群，地域，時期，投与群と時期の交互作用を固定効果とし，ベースラインと時期の交互作用を共変量とした混合モデルにおけるアリピプラゾール IM デポ群とプラセボ群の差から算出した。被験者内の観測値に不均質の複合対称性の共分散構造を用いた。

[b]：ベースラインは，投与群と地域を要因とした分散分析モデルから算出し，ベースラインからの変化量は，投与群と地域を要因とし，ベースラインを共変量とした共分散分析モデルから算出した。

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.4.3.1-1 より作成＞

IM デポ剤安定期（Phase C）の最終時（28 週後，LOCF）の CGI-BP-S（うつ病）スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は，0.27 ± 1.03 であった。なお，ベースライン時の値（平均値 ± 標準偏差）は 1.48 ± 0.72 であった。

二重盲検期（Phase D）の CGI-BP-S（うつ病）スコアのベースラインからの変化量の要約を表 2.7.6.1.1-14 に示した。

CGI-BP-S（うつ病）スコア（MMRM）は，ベースラインからの変化量に 2 群間で統計学的な差が認められず，IM デポ群，プラセボ群ともに週ごとに若干の変化であった。LOCF 及び OC 解析でも同様の結果であった。

表 2.7.6.1.1-14　CGI-BP-S（うつ病）スコアのベースラインからの変化量の要約［二重盲検期（Phase D）］

		MMRM[a]		LOCF[b]	
時期		IMデポ群	プラセボ群	IMデポ群	プラセボ群
ベースライン	対象例数	131	133	131	133
	ベースラインの平均値(SD)	1.44 (0.078)	1.35 (0.078)	1.44 (0.078)	1.35 (0.078)
4週後	対象例数	124	121	131	132
	最小二乗平均値の変化量(SE)	0.03 (0.069)	0.02 (0.080)	0.02 (0.094)	0.05 (0.094)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	0.01 (-0.17,0.19)		-0.03 (-0.23,0.17)	
	p値	0.9386		0.7685	
12週後	対象例数	95	87	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.01 (0.064)	-0.07 (0.076)	0.09 (0.109)	0.03 (0.109)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	0.06 (-0.10,0.22)		0.05 (-0.17,0.28)	
	p値	0.4816		0.6411	
16週後	対象例数	90	82	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.04 (0.072)	-0.13 (0.071)	0.11 (0.116)	0.01 (0.116)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	0.09 (-0.07,0.25)		0.10 (-0.14,0.34)	
	p値	0.2659		0.4225	
24週後	対象例数	79	67	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.00 (0.086)	-0.00 (0.080)	0.22 (0.122)	0.18 (0.122)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	0.00 (-0.20,0.20)		0.04 (-0.22,0.29)	
	p値	0.9950		0.7717	
36週後	対象例数	72	52	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.02 (0.065)	-0.04 (0.096)	0.31 (0.127)	0.28 (0.127)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	0.02 (-0.17,0.21)		0.04 (-0.23,0.30)	
	p値	0.8480		0.7808	
52週後	対象例数	64	39	131	133
	最小二乗平均値の変化量(SE)	-0.04 (0.068)	-0.09 (0.087)	0.28 (0.131)	0.27 (0.130)
	プラセボ群に対する差(95%信頼区間)	0.06 (-0.12,0.23)		0.01 (-0.27,0.28)	
	p値	0.5368		0.9635	

[a]：投与群，地域，時期，投与群と時期の交互作用を固定効果とし，ベースラインと時期の交互作用を共変量とした混合モデルにおけるアリピプラゾール IM デポ群とプラセボ群の差から算出した。被験者内の観測値に不均質の複合対称性の共分散構造を用いた。

[b]：ベースラインは，投与群と地域を要因とした分散分析モデルから算出し，ベースラインからの変化量は，投与群と地域を要因とし，ベースラインを共変量とした共分散分析モデルから算出した。

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.4.3.2-1 より作成＞

iv)　CGI-BP change の平均スコア

二重盲検期（Phase D）の CGI-BP change（躁病，うつ病，総合）の平均スコアを表 2.7.6.1.1-15 に示した。

IM デポ剤安定期（Phase C）の最終時（28 週後，LOCF）の CGI-BP change（躁病）スコア（平均値 ± 標準偏差）は，2.98 ± 1.34 であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-18.2.1.1 参照）。

52 週後（LOCF）の躁病の CGI-BP change スコア（最小二乗平均値）は，IM デポ群 3.78，プラセボ群 4.40 であり，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p <0.0001）。IM デポ群での有意な改善は，LOCF 解析による結果では 20 週後から認められた（資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.3.5.1 参照）。

IM デポ剤安定期（Phase C）の最終時（28 週後，LOCF）の CGI-BP change（うつ病）スコア（平均値 ± 標準偏差）は，3.84 ± 1.17 であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-18.2.3.1 参照）。

52 週後（LOCF）のうつ病の CGI-BP change スコア（最小二乗平均値）は，IM デポ群 4.10，プラセボ群 4.28 であった（p =0.2078）。ベースラインからの変化量に 2 群間で統計学的な差が認められず，IM デポ群，プラセボ群ともに週ごとに若干の変化であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.3.7.1 参照）。

IM デポ剤安定期（Phase C）の最終時（28 週後，LOCF）の CGI-BP change（総合）スコア（平均値 ± 標準偏差）は，3.29 ± 1.44 であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-18.2.2.1 参照）。

52 週後（LOCF）の総合の CGI-BP change スコア（最小二乗平均値）は，IM デポ群 3.99，プラセボ群 4.71 であり，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p <0.0001）。IM デポ群での有意な改善は，LOCF 解析による結果では 22 週後から認められた（資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.3.6.1 参照）。

表 2.7.6.1.1-15　CGI-BP change の平均スコア［LOCF，躁病，うつ病，総合，二重盲検期（Phase D）］

二重盲検期 時期	IMデポ群 対象例数	IMデポ群 平均値(SD)	プラセボ群 対象例数	プラセボ群 平均値(SD)	p値[a]
躁病					
ベースライン	132	3.05 (1.19)	133	2.92 (1.23)	
4週後	131	3.65 (0.98)	132	3.80 (1.30)	0.3043
12週後	131	3.76 (1.11)	133	3.96 (1.37)	0.1765
16週後	131	3.73 (1.13)	133	4.05 (1.37)	0.0377
24週後	131	3.79 (1.10)	133	4.21 (1.31)	0.0043
36週後	131	3.85 (1.08)	133	4.30 (1.26)	0.0017
52週後	131	3.78 (1.07)	133	4.40 (1.27)	<.0001
うつ病					
ベースライン	132	3.68 (1.03)	133	3.65 (1.07)	
4週後	131	3.89 (0.90)	132	3.91 (1.09)	0.8975
12週後	131	4.07 (0.90)	133	3.99 (1.12)	0.5345
16週後	131	4.05 (1.06)	133	4.02 (1.12)	0.8539
24週後	131	4.15 (0.99)	133	4.23 (1.09)	0.5604
36週後	131	4.15 (1.05)	133	4.20 (1.19)	0.6762
52週後	131	4.10 (1.10)	133	4.28 (1.19)	0.2078
総合					
ベースライン	132	3.07 (1.23)	133	2.98 (1.24)	
4週後	131	3.72 (1.02)	132	3.86 (1.39)	0.3396
12週後	131	3.96 (1.17)	133	4.12 (1.43)	0.3226
16週後	131	3.95 (1.25)	133	4.16 (1.45)	0.2057
24週後	131	4.05 (1.21)	133	4.44 (1.34)	0.0127
36週後	131	4.10 (1.25)	133	4.54 (1.33)	0.0054
52週後	131	3.99 (1.29)	133	4.71 (1.31)	<.0001

[a]：p 値は，地域による層別化 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.4.4-1 より作成＞

v)　あらゆる原因による中止までの時間

IM デポ剤安定期（Phase C）での中止までの時間の中央値は 155 日間，中止率は 37.2%であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-18.6 参照）。

あらゆる原因による中止までの時間の解析結果を表 2.7.6.1.1-16 に示した。

二重盲検期（Phase D）での中止までの時間の中央値は，プラセボ群に比較して IM デポ群で有意に長かった（IM デポ群 345 日，プラセボ群 170 日，log-rank 検定 p = 0.0026）。アリピプラゾール IM デポ投与は，中止のリスクをプラセボ投与と比較すると 1 年に渡り約 40%有意に低下させた（ハザード比 0.622，95%信頼区間：0.455～0.850）。

表 2.7.6.1.1-16　あらゆる原因による中止までの時間の解析結果［二重盲検期（Phase D）］

投与群	投与例数 例数	中止例数 例数	中止率 (%)	中止までの時間 中央値(日数)	ハザード比[a]	95% 信頼区間	p値[b]
IMデポ群	132	68	51.5	345	0.622[c]	(0.455, 0.850)	0.0026
プラセボ群	133	94	70.7	170	1.609[d]	(1.177, 2.200)	

NE = 算出不可

[a]：ハザード比は，投与群を要因とする Cox 比例ハザードモデルから算出した。

[b]：p 値は，log-rank 検定から算出した。

[c]：ハザード比が 1 を下回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

[d]：ハザード比が 1 を上回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.4.5-1 より作成＞

vi)　躁病，うつ病，混合気分エピソードの再発までの時間

躁病, うつ病, 混合気分エピソードの再発までの時間の解析結果を表 2.7.6.1.1-17 に示した。

二重盲検期（Phase D）の躁病，混合，混合/躁病気分エピソードによる再発までの時間は，プラセボ群と比べると IM デポ群で統計学的に有意に長かった（log-rank 検定, 躁病：$p < 0.0001$, 混合：$p = 0.0237$，混合/躁病：$p < 0.0001$）。アリピプラゾール IM デポ投与は，躁病，混合，混合/躁病の気分エピソードによる再発のリスクをプラセボ投与と比較すると 1 年に渡り約 75%有意に低下させた（ハザード比，躁病 0.259，混合 0.202，混合/躁病 0.249）。

うつ病気分エピソードによる再発までの時間について，プラセボ群と IM デポ群で群間差は認められなかった（log-rank 検定，$p = 0.8247$）。

表 2.7.6.1.1-17　躁病，うつ病，混合気分エピソードの再発までの時間の解析結果［二重盲検期（Phase D）］

気分エピソード	投与例例数	再発例例数	再発率(%)	再発までの時間中央値(日数)	ハザード比[a]	95%信頼区間	p値[b]
躁病							
IMデポ群	132	12	9.1	NE	0.259[c]	(0.136, 0.495)	<.0001
プラセボ群	133	40	30.1	377	3.856[d]	(2.020, 7.358)	
うつ病							
IMデポ群	132	20	15.2	NE	0.932[c]	(0.497, 1.747)	0.8247
プラセボ群	133	19	14.3	NE	1.073[d]	(0.572, 2.013)	
混合[e]							
IMデポ群	132	2	1.5	NE	0.202[c]	(0.044, 0.939)	0.0237
プラセボ群	133	9	6.8	NE	4.939[d]	(1.065, 22.904)	
混合/躁病							
IMデポ群	132	14	10.6	NE	0.249[c]	(0.137, 0.451)	<.0001
プラセボ群	133	49	36.8	377	4.017[d]	(2.216, 7.282)	

NE = 算出不可

[a]：ハザード比は，投与群を要因とする Cox 比例ハザードモデルから算出した。

[b]：p 値は，log-rank 検定から算出した。

[c]：ハザード比が 1 を下回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

[d]：ハザード比が 1 を上回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

[e]：混合の再発までの時間は探索的項目である。

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.4.6-1 より作成＞

vii)　躁病，うつ病，混合気分エピソードの再発基準に合致した被験者の割合

躁病，うつ病，混合気分エピソードの再発基準に合致した被験者の割合を表 2.7.6.1.1-18 に示した。

躁病又は躁病/混合エピソードを再発した被験者の割合は，いずれのエピソードもプラセボ群に比べて IM デポ群で統計学的に有意に低かった（log-rank 検定，$p < 0.0001$）。

うつ病又はうつ病/混合エピソードの再発基準に合致した被験者の割合は，いずれのエピソードも群間で統計学的に有意な差が認められなかったが，混合エピソードの再発基準に合致した被験者の割合については，数値的には差が認められ，IM デポ群の方がプラセボ群より低かった。

表 2.7.6.1.1-18　躁病，うつ病，混合気分エピソードの再発基準に合致した被験者の割合［二重盲検期（Phase D）］

気分エピソード	対象例数	例数	(%)	プラセボ群に対する差	95%信頼区間	p値[a]	p値[b]
躁病							
IMデポ群	132	12	9.09	-20.98	(-30.95,-11.02)	<.0001	<.0001
プラセボ群	133	40	30.08				
うつ病							
IMデポ群	132	20	15.15	0.87	(-8.42,10.15)	0.8349	0.8640
プラセボ群	133	19	14.29				
混合[c]							
IMデポ群	132	2	1.52	-5.25	(-10.76,0.25)	0.0332	0.0600
プラセボ群	133	9	6.77				
混合/躁病							
IMデポ群	132	14	10.61	-26.24	(-36.73,-15.74)	<.0001	<.0001
プラセボ群	133	49	36.84				

[a]：p 値は，地域による層別化 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。
[b]：p 値は，Fisher's exact 検定を用いて解析した。
[c]：混合の再発基準に合致した被験者の割合は探索的項目である。
＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.4.7-1 より作成＞

viii) 寛解例の割合

規定の各来院日に YMRS 及び MADRS の合計スコアが 12 点以下に減少した被験者を「寛解例」と定義した。寛解例の割合を表 2.7.6.1.1-19 に示した。

二重盲検期（Phase D）の最終来院時における寛解例の割合は，IM デポ群 74.0%（97/131），プラセボ群 60.2%（80/133）であり，寛解例の割合に投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p = 0.0169）。

表 2.7.6.1.1-19　寛解例の割合［二重盲検期（Phase D）］

	二重盲検期(PhaseD)						
	IMデポ群 (132例)		プラセボ群 (133例)		プラセボ群に	95%	
時期	対象例数	例数 (%)	対象例数	例数 (%)	対する差	信頼区間	p値[a]
ベースライン	132	132(100.0)	133	133(100.0)			
2週後	123	116 (94.3)	126	108 (85.7)			
4週後	124	115 (92.7)	121	106 (87.6)			
6週後	117	112 (95.7)	106	94 (88.7)			
8週後	104	97 (93.3)	100	94 (94.0)			
10週後	103	97 (94.2)	96	89 (92.7)			
12週後	95	90 (94.7)	87	83 (95.4)			
14週後	99	93 (93.9)	84	82 (97.6)			
16週後	90	86 (95.6)	82	78 (95.1)			
18週後	87	81 (93.1)	79	72 (91.1)			
20週後	82	77 (93.9)	74	68 (91.9)			
22週後	85	80 (94.1)	71	66 (93.0)			
24週後	79	77 (97.5)	67	64 (95.5)			
26週後	77	73 (94.8)	62	58 (93.5)			
28週後	80	76 (95.0)	58	57 (98.3)			
32週後	77	73 (94.8)	56	54 (96.4)			
36週後	72	71 (98.6)	52	49 (94.2)			
40週後	70	69 (98.6)	51	48 (94.1)			
44週後	69	66 (95.7)	46	43 (93.5)			
48週後	68	64 (94.1)	43	42 (97.7)			
52週後	64	63 (98.4)	39	38 (97.4)			
最終来院時	131	97 (74.0)	133	80 (60.2)	13.90	(1.9, 25.9)	0.0169

対象例数 = 該当時期に評価された被験者数

例数 = 該当の時期に寛解の定義に合致した被験者数（YMRS 合計スコア及び MADRS 合計スコアが≤ 12 に該当した被験者）

[a]：p 値は，地域による層別化 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.3.11 より作成＞

ix)　回復例の割合

8 週間連続して寛解の定義に合致し続けた被験者を「回復例」と定義した。回復例の割合を表 2.7.6.1.1-20 に示した。

二重盲検期（Phase D）における回復例の割合は，IM デポ群 64.9%（85/131 例），プラセボ群 49.6%（66/133 例）であり，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p = 0.0122）。

表 2.7.6.1.1-20　　回復例の割合［二重盲検期（Phase D）］

投与群	対象例数	例数	(%)	プラセボ群に対する差	95%信頼区間	p値[a]
IMデポ群	131	85	64.9	15.26	(2.7, 27.8)	0.0122
プラセボ群	133	66	49.6			

8 週間連続で寛解の基準を満たした被験者数

[a] : p 値は，地域による層別化 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.4.9-1 より作成＞

(d)　その他の評価項目

i)　FAST

IM デポ剤安定期（Phase C）の最終時（28 週後，LOCF）の FAST 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は，0.30 ± 13.57 であった。なお，ベースライン時の値（平均値 ± 標準偏差）は 18.61 ± 13.38 であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-18.5.1.1.1 参照）。

二重盲検期（Phase D）の FAST 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値）は，IM デポ群，プラセボ群の順に 28 週時（LOCF）が 0.68 vs. 4.96（p = 0.0117），52 週時（LOCF）が 1.57 vs. 5.65（p = 0.0279）であった。プラセボ群では悪化がみられたのに対して，IM デポ群では安定化が維持されていた（表 2.7.6.1.1-41）。

ii)　Brief QoL. BD

IM デポ剤安定期（Phase C）の最終時（28 週後，LOCF）の Brief QoL. BD 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は，−1.21 ± 9.04 であった。なお，ベースライン時の値（平均値 ± 標準偏差）は 43.38 ± 8.53 であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-18.5.2.1 参照）。二重盲検期（Phase D）の Brief QoL. BD 合計スコアについては，ベースラインからの変化量に群間で統計学的な差が認められず，IM デポ群，プラセボ群ともに週ごとに若干の変化であった（表 2.7.6.1.1-42）。

(5) 薬物動態

IM デポ剤安定期（Phase C）のアリピプラゾール IM デポ注射剤初回投与後の血漿中アリピプラゾール及び OPC-14857 濃度推移を図 2.7.6.1.1-6 に示した。また，二重盲検期（Phase D）で実薬を投与された被験者における血漿中アリピプラゾール及び OPC-14857 濃度推移を図 2.7.6.1.1-7 に，二重盲検期（Phase D）でプラセボを投与された被験者における血漿中アリピプラゾール及び OPC-14857 濃度推移を図 2.7.6.1.1-8 に示した。

本試験における血漿中アリピプラゾール及び OPC-14857 濃度は，過去の試験結果と同様であった。アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg/4 週 又は 300 mg/4 週を反復投与したときの平均血漿中アリピプラゾールトラフ濃度は IM デポ剤安定期（Phase C）初回投与以降 4 回目投与前（初回投与後 12 週）まで徐々に上昇し，定常状態に達した。血漿中アリピプラゾール及び OPC-14857 濃度と重篤な有害事象の発現との間に関連は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01：Section 14.5.3.3 参照）。

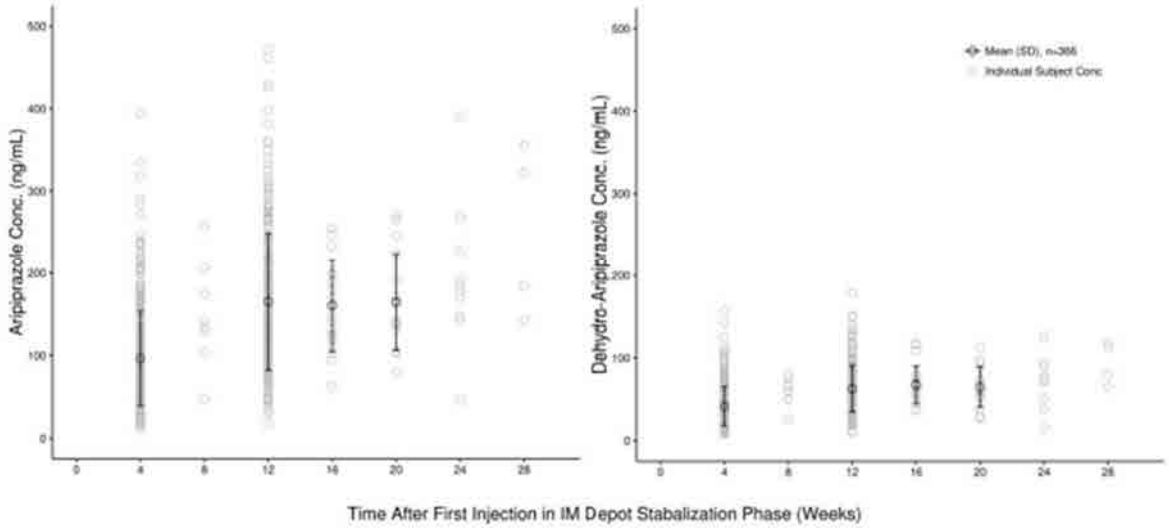


図 2.7.6.1.1-6　IM デポ剤安定期（Phase C）初回投与後の血漿中アリピプラゾール（左）及び OPC-14857（右）濃度推移

平均値及び標準偏差は各時点で 10 点未満の場合は未出力。
各 PK サンプルの初回投与後日数を 7 で割り，週に換算して整数に丸めた。その実際の初回投与後時間（週）に基づき PK サンプルをデータ区間に割り当てた。
＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 11.5.2.3-2 より作成＞

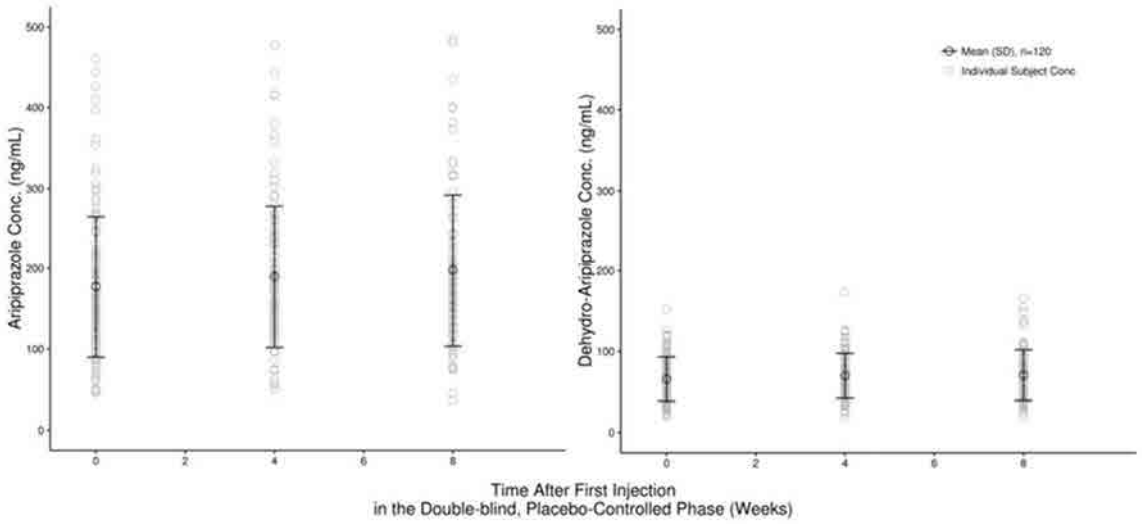


図 2.7.6.1.1-7　　二重盲検期（Phase D）で実薬を投与された被験者における血漿中アリピプラゾール（左）及び OPC-14857（右）濃度推移

各 PK サンプルの初回投与後日数を 7 で割り，週に換算して整数に丸めた。その実際の初回投与後時間（週）に基づき PK サンプルをデータ区間に割り当てた。

＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 11.5.2.4-1 より作成＞

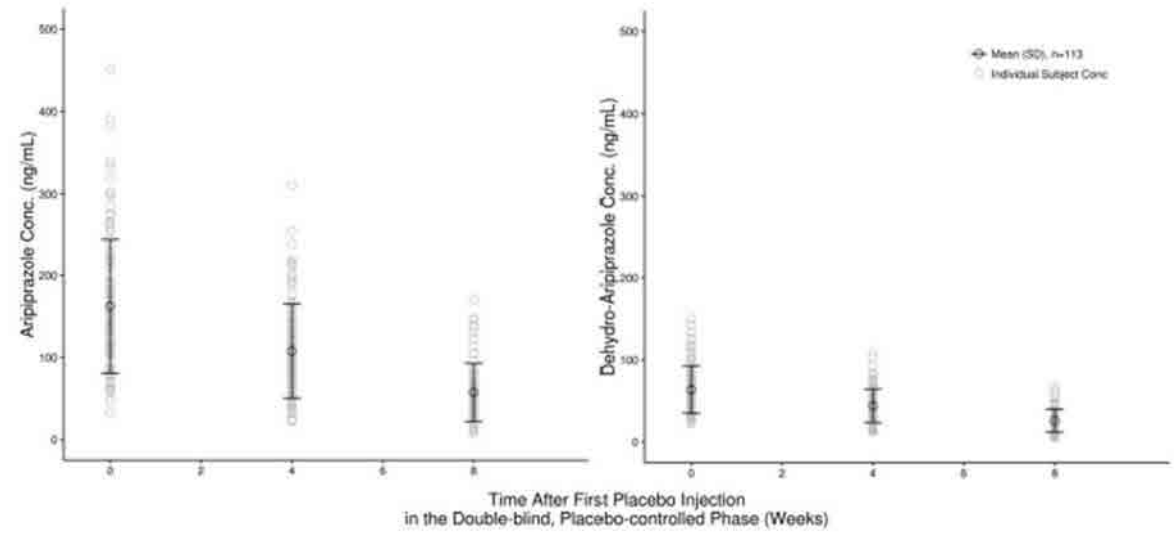


図 2.7.6.1.1-8　　二重盲検期（Phase D）でプラセボを投与された被験者における血漿中アリピプラゾール（左）及び OPC-14857（右）濃度推移

各 PK サンプルの初回投与後日数を 7 で割り，週に換算して整数に丸めた。その実際の初回投与後時間（週）に基づき PK サンプルをデータ区間に割り当てた。

＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 11.5.2.5-1 より作成＞

(6) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

i) IM デポ剤安定期（Phase C）

IM デポ剤安定期（Phase C）のアリピプラゾール IM デポ注射剤の曝露状況を表 2.7.6.1.1-21 に示した。

IM デポ剤安定期（Phase C）では 425 例の被験者にアリピプラゾール IM デポ注射剤が投与された。全被験者が開始用量を 400 mg として投与を開始し，忍容性に問題がある場合は，1 回のみ 300 mg に減量することが許容された。300 mg に減量した場合は，1 回のみ 400 mg に増量することが許容された。86.1%（366/425 例）の被験者が用量を変更しなかった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-20.2.3 参照）。

IM デポ剤安定期（Phase C）では，12～28 週間の投与期間で，4 週間ごとに最大 7 回投与することとした。82.8%（352/425 例）の被験者が 3 回以上投与された。

IM デポ剤安定期（Phase C）では，99.5%（423/425 例）の被験者がアリピラゾール錠剤 12.1 ± 3.0 mg（1 日平均用量 ± SD）を投与された。多くの被験者が開始から 2 週間同時に投与されていた（資料番号 5.3.5.1-01：CT-20.1.1 参照）。

表 2.7.6.1.1-21 アリピプラゾール IM デポ注射剤の曝露状況［IM デポ剤安定期（Phase C）］

	400 mg	300 mg	計
	例数 (%)[a]	例数 (%)[a]	対象例数 (%)[b]
1回目	425 (100.0)	0 (0.0)	425 (100.0)
2回目	337 (89.4)	40 (10.6)	377 (88.7)
3回目	307 (87.2)	45 (12.8)	352 (82.8)
4回目	88 (83.8)	17 (16.2)	105 (24.7)
5回目	58 (86.6)	9 (13.4)	67 (15.8)
6回目	32 (88.9)	4 (11.1)	36 (8.5)
7回目	7 (87.5)	1 (12.5)	8 (1.9)
最終投与	374 (88.0)	51 (12.0)	425 (100.0)

[a]：分母は，各投与回数の計の被験者数

[b]：分母は，IM デポ剤安定期（Phase C）に移行した被験者数

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 12.1.2-1 より作成＞

ii) 二重盲検期（Phase D）

二重盲検期（Phase D）のアリピプラゾール IM デポ注射剤の曝露状況を表 2.7.6.1.1-22 に示した。

二重盲検期（Phase D）では，265 例（IM デポ群 132 例，プラセボ群 133 例）にアリピプラゾール IM デポ注射剤又はプラセボ注射剤が 4 週間に 1 回投与された。

IM デポ群 132 例中，開始用量が 400 mg であった被験者は 113 例，300 mg であった被験者は 19 例であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-7.2.3 参照）。また，IM デポ群の開始用量 400 mg

の被験者では 113 例中 103 例，300 mg の被験者では 19 例中 18 例が，二重盲検期間中に用量を変更しなかった。プラセボ群でもほとんどの被験者が用量を変更しなかった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-7.2.3 参照）。

初回投与から最終投与までの期間（中央値）は，IM デポ群では 311.5 日間，プラセボ群では 143.0 日間であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-7.2.2 参照）。

アリピプラゾール IM デポ注射剤及びプラセボ注射剤において 7 回以上投与を行ったのは，IM デポ群で 61.7%（82/133 例）及びプラセボ群で 48.9%（65/133 例）であり，13 回以上の投与は，IM デポ群で 48.9%（65/133 例）及びプラセボ群で 30.8%（41/133 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-7.2.1 参照）。

IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）を通して，7 回以上の投与を行ったのは 26.4%（112/425 例）であり，13 回以上の投与は 16.9%（72/425 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-20.3.1 参照）。

表 2.7.6.1.1-22　治験薬の曝露状況［二重盲検期（Phase D）］

	IMデポ群 (133例)			プラセボ群 (133例)		
	400 mg	300 mg	計	400 mg	300 mg	計
	例数 (%)[a]	例数 (%)[a]	対象例数 (%)[b]	例数 (%)[a]	例数 (%)[a]	対象例数 (%)[b]
1回目	113 (85.6)	19 (14.4)	132 (99.2)	118 (88.7)	15 (11.3)	133 (100.0)
2回目	97 (80.8)	23 (19.2)	120 (90.2)	97 (87.4)	14 (12.6)	111 (83.5)
3回目	87 (82.9)	18 (17.1)	105 (78.9)	85 (87.6)	12 (12.4)	97 (72.9)
4回目	81 (81.8)	18 (18.2)	99 (74.4)	75 (86.2)	12 (13.8)	87 (65.4)
5回目	71 (81.6)	16 (18.4)	87 (65.4)	69 (85.2)	12 (14.8)	81 (60.9)
6回目	69 (81.2)	16 (18.8)	85 (63.9)	61 (84.7)	11 (15.3)	72 (54.1)
7回目	66 (80.5)	16 (19.5)	82 (61.7)	54 (83.1)	11 (16.9)	65 (48.9)
8回目	64 (82.1)	14 (17.9)	78 (58.6)	47 (82.5)	10 (17.5)	57 (42.9)
9回目	60 (82.2)	13 (17.8)	73 (54.9)	44 (83.0)	9 (17.0)	53 (39.8)
10回目	58 (82.9)	12 (17.1)	70 (52.6)	42 (82.4)	9 (17.6)	51 (38.3)
11回目	56 (81.2)	13 (18.8)	69 (51.9)	40 (81.6)	9 (18.4)	49 (36.8)
12回目	56 (82.4)	12 (17.6)	68 (51.1)	38 (82.6)	8 (17.4)	46 (34.6)
13回目	55 (84.6)	10 (15.4)	65 (48.9)	33 (80.5)	8 (19.5)	41 (30.8)
最終投与	106 (80.3)	26 (19.7)	132 (99.2)	116 (87.2)	17 (12.8)	133 (100.0)

プラセボ群の投与量は，対応するアリピプラゾール IM デポ注射剤の用量に換算した。

[a]：分母は，各投与群での各投与回数の計の被験者数

[b]：分母は，IM デポ群又はプラセボ群に無作為に割付けられた被験者数

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 12.1.3-1 より作成＞

(b) 有害事象

i) IM デポ剤安定期（Phase C）

IM デポ剤安定期（Phase C）で，発現割合が 5%以上の有害事象を表 2.7.6.1.1-23 に，重症度別有害事象を表 2.7.6.1.1-43 に示した。

IM デポ剤安定期（Phase C）では，68.5%（291/425 例）に有害事象が発現した。IM デポ剤安定期（Phase C）で発現割合が 5%以上の有害事象は，アカシジア 17.4%（74/425 例），体重増加 11.1%（47/425 例），不眠症 9.6%（41/425 例），落ち着きのなさ 5.6%（24/425 例），疲労 5.2%（22/425 例），鼻咽頭炎 5.2%（22/425 例）であった。

IM デポ剤安定期(Phase C)で発現した有害事象のうち, 高度と判定された事象は 6.6%(28/425 例）に発現した。

表 2.7.6.1.1-23　有害事象［発現割合が 5%以上，IM デポ剤安定期（Phase C）］

器官別大分類 基本語	安全性解析対象集団 (425例) 例数 (%)
有害事象	291 (68.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	22 (5.2)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	22 (5.2)
臨床検査	
体重増加	47 (11.1)
神経系障害	
アカシジア	74 (17.4)
精神障害	
不安	30 (7.1)
不眠症	41 (9.6)
落ち着きのなさ	24 (5.6)

MedDRA Version 19.0

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 12.2.1-1，CT-21.2.4.1 より作成＞

ii) 二重盲検期（Phase D）

二重盲検期（Phase D）で，IM デポ群で 2%以上に発現し，かつ，プラセボ群より発現割合が高い有害事象を表 2.7.6.1.1-24 に，重症度別有害事象を表 2.7.6.1.1-44 に示した。

二重盲検期（Phase D）では，IM デポ群の発現割合は 76.5%（101/132 例），プラセボ群では 80.5%（107/133 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.1 参照）。

IM デポ群で発現割合が 5%以上の有害事象は，体重増加 23.5%（プラセボ群 18.0%），アカシジア 21.2%（プラセボ群 12.8%），不安 6.8%（プラセボ群 4.5%），不眠症 7.6%（プラセボ群 7.5%）であった。IM デポ群で，発現割合が 5%以上かつプラセボ群と比較して発現割合が 2 倍以上の有害事象は認められなかった。

発現した有害事象の重症度は多くが，軽度又は中等度であり，高度な有害事象は 8.7%（23/265 例）。このうち，IM デポ群で 6.1%（8/132 例）及びプラセボ群で 11.3%（15/133 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.1 参照）。IM デポ群で発現した高度な有害事象はいずれも 1 例で，心肺停止，筋肉内出血，筋浮腫，アカシジア，脳損傷，一過性脳虚血発作，双極性障害，双極 1 型障害，不眠症，躁病，自殺企図，喘息，呼吸不全であった。プラセボ群で発現した高度な有害事象は，躁病（6 例），双極性障害（4 例），双極 1 型障害（2 例），潰瘍性大腸炎（1 例），感情障害（1 例），不眠症（1 例），大うつ病（1 例）であった。

表 2.7.6.1.1-24　IM デポ群で 2%以上に発現し，かつ，プラセボ群より発現割合が高い有害事象［二重盲検期（Phase D）］

器官別大分類 基本語	IMデポ群 (132例) 例数 (%)	プラセボ群 (133例) 例数 (%)
有害事象	101 (76.5)	107 (80.5)
血液およびリンパ系障害		
貧血	3 (2.3)	0 (0.0)
眼障害		
霧視	3 (2.3)	0 (0.0)
胃腸障害		
便秘	4 (3.0)	4 (3.0)
口内乾燥	4 (3.0)	3 (2.3)
流涎過多	3 (2.3)	3 (2.3)
感染症および寄生虫症		
気管支炎	3 (2.3)	2 (1.5)
インフルエンザ	3 (2.3)	2 (1.5)
副鼻腔炎	5 (3.8)	1 (0.8)
尿路感染	4 (3.0)	2 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症		
処置による疼痛	4 (3.0)	1 (0.8)
臨床検査		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.3)	1 (0.8)
体重増加	31 (23.5)	24 (18.0)
代謝および栄養障害		
食欲亢進	4 (3.0)	1 (0.8)
神経系障害		
アカシジア	28 (21.2)	17 (12.8)
傾眠	6 (4.5)	1 (0.8)
振戦	3 (2.3)	2 (1.5)
精神障害		
不安	9 (6.8)	6 (4.5)
双極性障害	5 (3.8)	5 (3.8)
うつ病	4 (3.0)	3 (2.3)
不眠症	10 (7.6)	10 (7.5)
リビドー減退	3 (2.3)	2 (1.5)
落ち着きのなさ	6 (4.5)	5 (3.8)

MedDRA Version 19.0
＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 12.2.2.1-1 より作成＞

(c)　治験薬の関連性が否定できない有害事象（副作用）

i)　IM デポ剤安定期（Phase C）

IM デポ剤安定期（Phase C）で発現割合が 2%以上の副作用を表 2.7.6.1.1-25 に，重症度別副作用を表 2.7.6.1.1-45 に示した。

IM デポ剤安定期（Phase C）では，副作用は全体で 56.0%（238/425 例）に発現した。

表 2.7.6.1.1-25　副作用［発現割合が 2%以上，IM デポ剤安定期（Phase C）］

器官別大分類 基本語	安全性解析対象集団 (425例) 例数 (%)
副作用	238 (56.0)
胃腸障害	
口内乾燥	10 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	21 (4.9)
注射部位疼痛	21 (4.9)
臨床検査	
体重増加	47 (11.1)
代謝および栄養障害	
食欲亢進	18 (4.2)
神経系障害	
アカシジア	74 (17.4)
鎮静	12 (2.8)
傾眠	14 (3.3)
精神障害	
不安	15 (3.5)
不眠症	26 (6.1)
落ち着きのなさ	24 (5.6)

MedDRA Version 19.0
＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-21.3.2 より作成＞

ii)　二重盲検期（Phase D）

二重盲検期（Phase D）で，いずれかの投与群の発現割合が 2%以上の副作用を表 2.7.6.1.1-26 に，重症度別副作用を表 2.7.6.1.1-46 に示した。

二重盲検期（Phase D）では，副作用は IM デポ群では 62.1%（82/132 例），プラセボ群では 50.4%（67/133 例）に発現した。

表 2.7.6.1.1-26　副作用［いずれかの投与群の発現割合が 2%以上，二重盲検期（Phase D）］

器官別大分類 基本語	IMデポ群 (132例) 例数 (%)	プラセボ群 (133例) 例数 (%)
副作用	82 (62.1)	67 (50.4)
眼障害		
霧視	3 (2.3)	0 (0.0)
胃腸障害		
口内乾燥	2 (1.5)	3 (2.3)
流涎過多	3 (2.3)	3 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	4 (3.0)	4 (3.0)
臨床検査		
体重減少	0 (0.0)	4 (3.0)
体重増加	30 (22.7)	21 (15.8)
代謝および栄養障害		
食欲亢進	4 (3.0)	1 (0.8)
神経系障害		
アカシジア	27 (20.5)	17 (12.8)
傾眠	5 (3.8)	1 (0.8)
振戦	3 (2.3)	2 (1.5)
精神障害		
不安	6 (4.5)	2 (1.5)
うつ病	4 (3.0)	1 (0.8)
不眠症	4 (3.0)	6 (4.5)
躁病	1 (0.8)	4 (3.0)
落ち着きのなさ	4 (3.0)	5 (3.8)

MedDRA Version 19.0

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 12.2.2.2-1 より作成＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

IM デポ剤安定期（Phase C）で発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.1.1-27 に示した。

IM デポ剤安定期（Phase C）では，8.5%（36/425 例）に重篤な有害事象が発現した。2 例以上に発現した重篤な有害事象は，うつ病 8 例（1.9%），躁病 7 例（1.6%），双極 1 型障害 4 例（0.9%），自殺念慮 3 例（0.7%）であった。

表 2.7.6.1.1-27　重篤な有害事象［IM デポ剤安定期（Phase C）］

器官別大分類 基本語	安全性解析対象集団 (425例) 例数 (%)
重篤な有害事象	36 (8.5)
心臓障害	
急性心筋梗塞	1 (0.2)
心房細動	1 (0.2)
胃腸障害	
腹痛	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	
腎盂腎炎	1 (0.2)
敗血症	1 (0.2)
外陰部膿瘍	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	
偶発的過量投与	1 (0.2)
頭部損傷	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	
横紋筋融解症	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	
乳癌	1 (0.2)
神経系障害	
神経根障害	1 (0.2)
振戦	1 (0.2)
精神障害	
不安	1 (0.2)
双極 1 型障害	4 (0.9)
うつ病	8 (1.9)
抑うつ症状	1 (0.2)
躁病	7 (1.6)
自殺念慮	3 (0.7)
自殺企図	1 (0.2)
腎および尿路障害	
急性腎障害	1 (0.2)
腎結石症	1 (0.2)
腎尿細管壊死	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
喘息	1 (0.2)
血管障害	
血栓症	1 (0.2)

MedDRA Version 19.0
＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-21.5.2 より作成＞

二重盲検期（Phase D）で発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.1.1-28 に示した。

二重盲検期（Phase D）では，IM デポ群では 7.6%（10/132 例），プラセボ群では 18.8%（25/133 例）であった。IM デポ群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，双極 1 型障害 2 例（1.5%，プラセボ群 3 例，2.3%），躁病 2 例（1.5%，プラセボ群 10 例，7.5%）であった。

表 2.7.6.1.1-28　　重篤な有害事象［二重盲検期（Phase D）］

器官別大分類 基本語	IMデポ群 (132例) 例数 (%)	プラセボ群 (133例) 例数 (%)
重篤な有害事象	10 (7.6)	25 (18.8)
心臓障害		
心房細動	1 (0.8)	0 (0.0)
心肺停止	1 (0.8)	0 (0.0)
胃腸障害		
潰瘍性大腸炎	0 (0.0)	1 (0.8)
痔出血	1 (0.8)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		
肺炎	0 (0.0)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症		
橈骨骨折	0 (0.0)	1 (0.8)
神経系障害		
アカシジア	1 (0.8)	0 (0.0)
脳損傷	1 (0.8)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	1 (0.8)	0 (0.0)
精神障害		
感情不安定	1 (0.8)	0 (0.0)
感情障害	0 (0.0)	1 (0.8)
攻撃性	0 (0.0)	1 (0.8)
双極性障害	1 (0.8)	3 (2.3)
双極１型障害	2 (1.5)	3 (2.3)
軽躁	1 (0.8)	0 (0.0)
大うつ病	0 (0.0)	2 (1.5)
躁病	2 (1.5)	10 (7.5)
自殺企図	1 (0.8)	1 (0.8)
生殖系および乳房障害		
骨盤癒着症	0 (0.0)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
喘息	1 (0.8)	0 (0.0)
呼吸不全	1 (0.8)	0 (0.0)

MedDRA Version 19.0
＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 12.3.1.2-1 より作成＞

i)　死亡

死亡例一覧表を表 2.7.6.1.1-29 に，IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D） IM デポ群の死亡例について，叙述を 2.7.6.1.1.5(1)に示した。

本治験で死亡例は 2 例であった。1 例は錠剤安定期（Phase B）で認められ，1 例は二重盲検期（Phase D）で IM デポ群に割付けられた被験者に認められた。いずれの事象もアリピプラゾール錠剤及びアリピプラゾール IM デポ注射剤との関連性なしであった。

表 2.7.6.1.1-29　死亡例一覧表

投与期	被験者番号	二重盲検期(Phase D)の投与群	年齢/性別/人種	MedDRA基本語[a]/症例報告書記載用語	器官別大分類	発現日/時刻	回復日/時刻	発現までの期間(日数)[b]	重症度	重篤度	治験薬との関連性	治験薬投与に対する処置	転帰
錠剤安定期(Phase B)	[redacted]		4[redacted]/[redacted]/[redacted]	心筋梗塞* / 心筋梗塞	心臓障害	20[redacted]/03/04	同年* /3/4 5:45	15	高度	重篤	否定できる	なし	死亡
二重盲検期(Phase D)	[redacted]	IMデポ群	4[redacted]/[redacted]/[redacted]	脳損傷* / ANOXIC BRAIN INJURY	神経系障害	20[redacted]/05/19	同年* /7/15 1:31	258	高度	重篤	否定できる	なし	死亡
				呼吸不全* / 呼吸不全	呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]/05/19	同年* /7/15 1:31	258	高度	重篤	否定できる	中止	死亡

[a]：MedDRA 基本語の後ろに記載したアスタリスクは，有害事象として集計されたことを示す。

[b]：発現までの期間(日数)＝ 有害事象の発現日 － 当該投与期の初回投与日 ＋1

MedDRA version 19.0

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-9.1 より作成＞

＊新薬承認情報提供時に置き換え

ii)　その他の重篤な有害事象

IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）に発現した死亡以外のその他の重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.1.1-47 に，IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）IM デポ群の死亡以外のその他の重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.1.1.5(2)に示した。

IM デポ剤安定期（Phase C）

IM デポ剤安定期(Phase C)で発現した治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象は，うつ病（2 例），振戦，不安，抑うつ症状（各 1 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-21.5.4.2 参照）。

IM デポ剤安定期（Phase C）では，「未回復」であった乳癌（1 例），「回復したが後遺症あり」であった外陰部膿瘍（1 例），「不明」であった腎結石症（1 例）を除いて，いずれの重篤な有害事象も回復した（表 2.7.6.1.1-47）。

二重盲検期（Phase D）

二重盲検期（Phase D）では，治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象は，躁病（プラセボ群 4 例），双極性障害（IM デポ群 1 例，プラセボ群 1 例），アカシジア（IM デポ群 1 例）であった。

二重盲検期（Phase D）では，「死亡」であった脳損傷，呼吸不全（IM デポ群各 1 例，同一被験者），「回復したが後遺症あり」であった心肺停止（IM デポ群 1 例，死亡の被験者），「軽快（回復途上）」であった攻撃性（プラセボ群 1 例）を除いて，いずれの重篤な有害事象も回復した（表 2.7.6.1.1-47）。

(e)　投与中止に至った有害事象

i)　IM デポ剤安定期（Phase C）

IM デポ剤安定期（Phase C）で，投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.1.1-30 に示した。

IM デポ剤安定期（Phase C）では，8.7%（37/425 例）に投与中止に至った有害事象が発現した。2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は，うつ病 8 例（1.9%），躁病 6 例（1.4%），双極 1 型障害 4 例（0.9%），疲労 3 例（0.7%），双極性障害 3 例（0.7%），アカシジア 2 例（0.5%），落ち着きのなさ 2 例（0.5%）であった。

表 2.7.6.1.1-30　投与中止に至った有害事象［IM デポ剤安定期（Phase C）］

器官別大分類 基本語	安全性解析対象集団 (425例) 例数 (%)
投与中止に至った有害事象	37 (8.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	3 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	
偶発的過量投与	1 (0.2)
臨床検査	
ヘモグロビン減少	1 (0.2)
体重増加	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	
乳癌	1 (0.2)
神経系障害	
アカシジア	2 (0.5)
振戦	1 (0.2)
精神障害	
双極性障害	3 (0.7)
双極 1 型障害	4 (0.9)
うつ病	8 (1.9)
リビドー減退	1 (0.2)
大うつ病	1 (0.2)
躁病	6 (1.4)
落ち着きのなさ	2 (0.5)
自殺念慮	1 (0.2)
自殺企図	1 (0.2)
血管障害	
血栓症	1 (0.2)

MedDRA Version 19.0

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-21.6.2 より作成＞

ii)　二重盲検期（Phase D）

二重盲検期（Phase D）で，投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.1.1-31 に示した。

二重盲検期 (Phase D) では, IM デポ群では 17.4% (23/132 例) , プラセボ群では 25.6% (34/133 例）であった。

IM デポ群で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は，双極性障害 5 例（3.8%，プラセボ群 4 例，3.0%），うつ病 4 例（3.0%，プラセボ群 3 例，2.3%），躁病 3 例（2.3%，プラセボ群 11 例，8.3%），アカシジア 2 例（1.5%，プラセボ群 0 例，0.0%），双極 1 型障害 2 例（1.5%，プラセボ群 8 例，6.0%）であった。

表 2.7.6.1.1-31　投与中止に至った有害事象［二重盲検期（Phase D）］

器官別大分類 基本語	IMデポ群 (132例) 例数 (%)	プラセボ群 (133例) 例数 (%)
投与中止に至った有害事象	23 (17.4)	34 (25.6)
臨床検査		
体重増加	1 (0.8)	0 (0.0)
神経系障害		
アカシジア	2 (1.5)	0 (0.0)
傾眠	1 (0.8)	0 (0.0)
精神障害		
感情不安定	1 (0.8)	0 (0.0)
感情障害	0 (0.0)	2 (1.5)
攻撃性	0 (0.0)	1 (0.8)
不安	1 (0.8)	0 (0.0)
双極性障害	5 (3.8)	4 (3.0)
双極 1 型障害	2 (1.5)	8 (6.0)
抑うつ気分	1 (0.8)	1 (0.8)
うつ病	4 (3.0)	3 (2.3)
大うつ病	0 (0.0)	2 (1.5)
躁病	3 (2.3)	11 (8.3)
自殺企図	1 (0.8)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸不全	1 (0.8)	0 (0.0)
血管障害		
高血圧	0 (0.0)	1 (0.8)

MedDRA Version 19.0
＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 12.3.1.3-1 より作成＞

(f)　錐体外路系有害事象

錐体外路系有害事象は，アカシジア症状，ジスキネジア症状，ジストニア症状，パーキンソン症状及び残遺症状でカテゴリー分類した。

i)　IM デポ剤安定期（Phase C）

IM デポ剤安定期（Phase C）で発現した錐体外路系有害事象を表 2.7.6.1.1-32 に示した。

IM デポ剤安定期（Phase C）での SAS 合計スコアを表 2.7.6.1.1-48 に，AIMS 合計スコア（項目 1～7 の合計スコア）を表 2.7.6.1.1-49 に，BAS スコア（アカシジアの包括的臨床評価）を表 2.7.6.1.1-50 に示した。

IM デポ剤安定期（Phase C）では，錐体外路系有害事象は 21.6%（92/425 例）に発現した。このうち最も多く発現した錐体外路系有害事象カテゴリーは，アカシジア症状 18.4%（78/425 例）であった。

IM デポ剤安定期（Phase C）では，17.9%（76/425 例）の被験者が抗コリン薬を服用していた（資料番号 5.3.5.1-01：CT-21.2.5.1.2 参照）。

IM デポ剤安定期（Phase C）を通して，SAS 合計スコア，AIMS スコア（項目 1～7 の合計ス

コア), BAS スコア（アカシジアの包括的臨床評価）のベースラインからの平均変化量（LOCF）は，小さかった。OC データセットを用いた分析でも同様の結果であった。

IM デポ剤安定期（Phase C）でのベースライン及び 28 週後の合計スコア（平均値，LOCF）は，SAS 合計スコアでは 10.37 及び 10.41，AIMS 合計スコア（項目 1～7 の合計スコア）では 0.15 及び 0.13，BAS スコア（アカシジアの包括的臨床評価）では 0.23 及び 0.26 であった。

DIEPSS でも，特記すべき変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-19.1.2.1 参照）。

表 2.7.6.1.1-32　錐体外路系有害事象［IM デポ剤安定期（Phase C）］

器官別大分類 基本語	安全性解析対象集団 (425例) 例数 (%)
錐体外路系有害事象	92 (21.6)
アカシジア症状	
計	78 (18.4)
アカシジア	74 (17.4)
精神運動亢進	4 (0.9)
ジスキネジア症状	
計	5 (1.2)
ジスキネジア	2 (0.5)
遅発性ジスキネジア	3 (0.7)
ジストニア症状	
計	2 (0.5)
ジストニア	2 (0.5)
筋固縮	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)
開口障害	0 (0.0)
パーキンソン症状	
計	15 (3.5)
錐体外路障害	6 (1.4)
パーキンソニズム	3 (0.7)
振戦	8 (1.9)
残遺症状	
計	1 (0.2)
筋攣縮	0 (0.0)
ミオクローヌス	1 (0.2)

MedDRA Version 19.0
＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-21.2.5.1.1 より作成＞

ii)　二重盲検期（Phase D）

二重盲検期（Phase D）で発現した錐体外路系有害事象を表 2.7.6.1.1-33 に示した。

二重盲検期（Phase D）での SAS 合計スコアを表 2.7.6.1.1-51 に，AIMS 合計スコア（項目 1～7 の合計スコア）を表 2.7.6.1.1-52 に，BAS スコア（アカシジアの包括的臨床評価）を表 2.7.6.1.1-53 に示した。

二重盲検期（Phase D）では，IM デポ群で 27.3%（36/132 例），プラセボ群で 16.5%（22/133

例）に錐体外路系有害事象が発現した。発現割合が 3%以上の錐体外路系有害事象カテゴリーは，IM デポ群ではアカシジア症状 22.0%（29/132 例）及びパーキンソン症状 5.3%（7/132 例）で，プラセボ群では，アカシジア症状 12.8%（17/133 例）及びパーキンソン症状 3.8%（5/133 例）であった。

二重盲検期（Phase D）では，IM デポ群で 19.7%（26/132 例）及びプラセボ群で 15.0%（20/133 例）の被験者が抗コリン薬を服用していた。このうち，アカシジア症状は，IM デポ群で 26 例中 17 例，プラセボ群で 20 例中 8 例，パーキンソン症状は IM デポ群で 26 例中 2 例，プラセボ群で 20 例中 0 例に発現した（資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.2.5.1.2 参照）。

二重盲検期（Phase D）を通して，IM デポ群及びプラセボ群のいずれも，SAS 合計スコア，AIMS スコア（項目 1～7 の合計スコア），BAS スコア（アカシジアの包括的臨床評価）のベースラインからの平均変化量（LOCF）は，小さかった。

DIEPSS でも，特記すべき変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01 : CT-6.1.2.1 参照）。

表 2.7.6.1.1-33　錐体外路系有害事象［二重盲検期（Phase D）］

器官別大分類 基本語	IMデポ群 (132例) 例数 (%)	プラセボ群 (133例) 例数 (%)
錐体外路系有害事象	36 (27.3)	22 (16.5)
アカシジア症状		
計	29 (22.0)	17 (12.8)
アカシジア	28 (21.2)	17 (12.8)
精神運動亢進	1 (0.8)	0 (0.0)
ジスキネジア症状		
計	3 (2.3)	2 (1.5)
ジスキネジア	2 (1.5)	2 (1.5)
遅発性ジスキネジア	1 (0.8)	0 (0.0)
ジストニア症状		
計	3 (2.3)	0 (0.0)
筋痙縮	2 (1.5)	0 (0.0)
開口障害	1 (0.8)	0 (0.0)
パーキンソン症状		
計	7 (5.3)	5 (3.8)
運動緩慢	2 (1.5)	0 (0.0)
錐体外路障害	2 (1.5)	2 (1.5)
パーキンソニズム	1 (0.8)	1 (0.8)
振戦	3 (2.3)	2 (1.5)
残遺症状		
計	0 (0.0)	2 (1.5)
筋攣縮	0 (0.0)	2 (1.5)

MedDRA Version 19.0

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 12.5.5.1-1 より作成＞

(g)　自殺リスク評価尺度

i)　IM デポ剤安定期（Phase C）

IM デポ剤安定期（Phase C）で自殺･自殺企図関連有害事象は，自殺念慮が 7 例（1.6%），自殺企図が 1 例（0.2%）に発現した（資料番号 5.3.5.1-01：CT-21.2.5.2 参照）。C-SSRS では，「自殺念慮の出現」が 10.9%（46 例）に認められ，「自殺行動の出現」は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-19.4.1 参照）。

ii)　二重盲検期（Phase D）

二重盲検期（Phase D）に，自殺･自殺企図関連有害事象は，IM デポ群及びプラセボ群で，それぞれ 1 例に自殺企図が発現した（資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.2.5.2 参照）。IM デポ群の自殺企図は高度，プラセボ群の自殺企図は中等度と判定され，いずれも治験薬との関連性はなしであった（表 2.7.6.1.1-47）。

C-SSRS では，IM デポ群及びプラセボ群のいずれも 0.8%に「自殺行動の出現」が認められた。「自殺念慮の出現」は IM デポ群で 6.1%（8/131 例），プラセボ群で 11.3%（15/133 例）に認められた（資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.4.1 参照）。

(h)　注射部位反応関連

i)　IM デポ剤安定期（Phase C）

IM デポ剤安定期（Phase C）で発現した注射部位反応関連有害事象を表 2.7.6.1.1-34 に示した。被験者による VAS を使った注射部位疼痛の自己評価を表 2.7.6.1.1-36 に示した。

注射部位反応関連有害事象は，IM デポ剤安定期（Phase C）で 5.4%（23/425 例）に発現した。

VAS による注射部位疼痛の程度（0 mm = no pain～100 mm = unbearably painful）は，初回投与後は 6.1 で最終投与後は 5.6 であった。

治験責任医師等による注射部位の疼痛，発赤，腫脹及び硬結についての評価した。IM デポ剤安定期（Phase C）で初回投与後にそれぞれの項目の総合判断で「なし」と判定された被験者の割合は，81.0%であり，最終投与後では 84.2%であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-25.1.2.1 参照）。

表 2.7.6.1.1-34　注射部位反応関連有害事象［IM デポ剤安定期（Phase C）］

器官別大分類 基本語	安全性解析対象集団 (425例) 例数 (%)
注射部位反応関連有害事象	23 (5.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (5.4)
注射部位硬結	1 (0.2)
注射部位疼痛	21 (4.9)
注射部位腫脹	1 (0.2)

MedDRA Version 19.0

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-21.2.5.3 より作成＞

ii) 二重盲検期（Phase D）

二重盲検期（Phase D）で発現した注射部位反応関連有害事象を表 2.7.6.1.1-35 に示した。

注射部位反応関連有害事象は，IM デポ群で 0.8%（1/132 例），プラセボ群で 1.5%（2/133 例）に発現した。IM デポ群で発現した事象は注射部位疼痛であり，プラセボ群では注射部位疼痛，注射部位そう痒感がそれぞれ 1 例に発現した。

被験者による VAS を使った注射部位疼痛の自己評価を表 2.7.6.1.1-36 に示した。

VAS による注射部位疼痛の程度は，二重盲検期（Phase D）では IM デポ群で初回投与後 5.2 であり，最終投与後に 4.0 に減少した。プラセボ群では初回投与後 5.7 であり，最終投与後は 5.8 であった。IM デポ剤安定期（Phase C）から二重盲検期（Phase D）での VAS による注射部位疼痛の程度は，IM デポ群で，初回投与後 6.4 であり，最終投与後に 4.0 に減少した。プラセボ群では初回投与後 5.7 であり，最終投与後は 5.8 であった。

治験責任医師等による注射部位の疼痛，発赤，腫脹及び硬結について評価した。二重盲検期（Phase D）では，IM デポ群で初回投与後にそれぞれの項目で「なし」と判定された被験者の割合は，81.8%～100%であり，最終投与後は 87.1%～100%であった。プラセボ群では，初回投与後に「なし」と判定された被験者の割合は，81.2%～100%であり，最終投与後は 85.0%～100%であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-16.1.2.1，CT-16.1.2.2，CT-16.1.2.3，CT-16.1.2.4 参照）。

表 2.7.6.1.1-35　注射部位反応関連有害事象［二重盲検期（Phase D）］

器官別大分類 基本語	IMデポ群 (132例) 例数 (%)	プラセボ群 (133例) 例数 (%)
注射部位反応関連有害事象	1 (0.8)	2 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	2 (1.5)
注射部位疼痛	1 (0.8)	1 (0.8)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (0.8)

MedDRA Version 19.0

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.2.5.3 より作成＞

表 2.7.6.1.1-36　VAS による注射部位疼痛の自己評価［IM デポ剤安定期（Phase C），二重盲検期（Phase D）］

	初回投与		最終投与	
	例数[a]	平均値(SD)	例数[a]	平均値(SD)
IMデポ剤安定期（Phase C）（全被験者）	421	6.1 (11.0)	423	5.6 (10.8)
IMデポ剤安定期（Phase C）［二重盲検期（Phase D）に移行した被験者］	264	6.0 (10.4)	265	5.0 (8.8)
二重盲検期（Phase D）のIMデポ群	132	5.2 (9.0)	132	4.0 (7.6)
二重盲検期（Phase D）のプラセボ群	133	5.7 (9.4)	133	5.8 (12.1)
IMデポ剤安定期（Phase C）から二重盲検期（Phase D）（IMデポ群）	131	6.4 (11.2)	132	4.0 (7.6)
IMデポ剤安定期（Phase C）から二重盲検期（Phase D）（プラセボ群）	133	5.7 (9.7)	133	5.8 (12.1)

[a]：当該パラメータを 1 回以上測定した被験者数

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-25.1.1，CT-16.2.1，CT-16.1.1，CT-16.3.1 より作成＞

(i) 臨床検査

i) IM デポ剤安定期（Phase C）

IM デポ剤安定期（Phase C）では，ベースラインから最終来院時までの各臨床検査値の変化量はいずれも小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-22.3.1，CT-22.3.2，CT-22.3.3 参照）。

IM デポ剤安定期（Phase C）で，臨床的に重要な臨床検査値の変動が認められた項目のうち，被験者の割合が 10%を超えた項目は，空腹時コレステロール 10.6%（33/311 例），空腹時トリグリセリド 44.1%（137/311 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-22.2.1.2 参照）。

ベースラインから最終来院時へのプロラクチンの平均変化量は，−0.22 ng/mL であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-22.3.4.2 参照）。

ii) 二重盲検期（Phase D）

二重盲検期（Phase D）では，IM デポ群及びプラセボ群のいずれも，ベースラインから最終来院時までの各臨床検査値の平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01：Table 12.4.2.1.1-1，Table 12.4.2.1.2-1，CT-13.2.3 参照）。

二重盲検期（Phase D）で，臨床的に重要な臨床検査値の変動が認められた項目のうち，被験者の割合が 10%を超えた項目は，IM デポ群，プラセボ群のいずれも，空腹時コレステロール（IM デポ群 11.9%, 13/109 例, プラセボ群 13.5%, 15/111 例, 以下同様），空腹時血糖（12.5%, 14/112 例，15.3%，17/111 例），空腹時 LDL コレステロール（11.1%，12/108 例，13.0%，14/108 例），空腹時トリグリセリド（41.3%，45/109 例，37.8%，42/111 例）であった。いずれの項目でも IM デポ群及びプラセボ群で同程度であり，群間で違いはなかった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-13.1.2 参照）。

ベースラインから最終来院時へのプロラクチンの平均変化量は，IM デポ群で 0.15 ng/mL，プラセボ群で 3.00 ng/mL であり，臨床的に意味のある変化ではなかった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-13.2.1 参照）。

本治験では，Hy’s law に該当する被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-9.5 参照）。

(j) バイタルサイン及び体重

i) IM デポ剤安定期（Phase C）

IM デポ剤安定期（Phase C）では，ベースラインから最終来院時までの各バイタルサインパラメータの平均変化量はいずれも小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-23.2.3 参照）。

IM デポ剤安定期（Phase C）では，体重を除くバイタルサイン項目で，臨床的に重要なバイタルサインの変動が認められた被験者の割合は 3%未満であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-23.2.1 参照）。

IM デポ剤安定期（Phase C）の最終来院時では，臨床的に重要な（ベースラインからの 7%

以上の増加又は減少）体重増加が 9.9%（40/403 例）及び体重減少が 3.7%（15/403 例）に認められた（資料番号 5.3.5.1-01：CT-23.2.2 参照）。IM デポ剤安定期（Phase C）を通して，臨床的に重要な体重増加が 10.9%（44/403 例）及び体重減少が 4.7%（19/403 例）に認められた（資料番号 5.3.5.1-01：Table 12.5.5.3-1 参照）。

ii) 二重盲検期（Phase D）

二重盲検期（Phase D）では，IM デポ群及びプラセボ群のいずれも，ベースラインから最終来院時までの各バイタルサインパラメータの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01：Table 12.5.2-1 参照）。

二重盲検期（Phase D）では，体重を除くバイタルサイン項目で，臨床的に重要なバイタルサインの変動が認められた被験者の割合は，IM デポ群及びプラセボ群のいずれも 3%未満であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-14.1 参照）。

二重盲検期間を通して，ベースラインからの体重の平均変化量は，IM デポ群及びプラセボ群のいずれも小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった。二重盲検期（Phase D）のベースラインから最終来院時までの体重の平均変化量（平均値 ± SD）は，IM デポ群で 0.9 ± 5.3 kg，プラセボ群で 0.0 ± 5.9 kg であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-14.2 参照）。臨床的に重要な体重増加は，IM デポ群で 18.0%（23/128 例），プラセボ群で 12.9%（17/132 例）であり，臨床的に重要な体重減少は，IM デポ群で 9.4%（12/128 例），プラセボ群で 12.1%（16/132 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01：Table 12.5.5.3-3 参照）。

(k) 心電図検査

i) IM デポ剤安定期（Phase C）

IM デポ剤安定期（Phase C）での心電図パラメータの最終来院時のベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.1.1-54 に，臨床的に重要な心電図の変化を表 2.7.6.1.1-55 に，QTc 間隔のカテゴリカル解析を表 2.7.6.1.1-56 に示した。

IM デポ剤安定期（Phase C）で，臨床的に意味のある心電図パラメータの変化は認められなかった。IM デポ剤安定期（Phase C）では，臨床的に重要な心電図パラメータの変動が認められた被験者の割合は 2%未満であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-24.2.1 参照）。

IM デポ剤安定期（Phase C）の QTc 間隔のカテゴリカル解析の結果，500 msec を超えた被験者，及びベースラインからの変化量が 60 msec 以上であった被験者は，QTcB 間隔，QTcF 間隔のいずれでも認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-24.2.3 参照）。

ii) 二重盲検期（Phase D）

二重盲検期（Phase D）での心電図パラメータの最終来院時のベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.1.1-37 に，臨床的に重要な心電図の変化を表 2.7.6.1.1-38 に，QTc 間隔のカテゴリカル解析を表 2.7.6.1.1-39 に示した。

二重盲検期（Phase D）では，IM デポ群及びプラセボ群のいずれも，ベースラインから最終来院時までの各心電図パラメータの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められ

なかった。

二重盲検期（Phase D）では，各心電図パラメータ項目で，臨床的に重要な心電図パラメータの変動が認められた被験者の割合は, IM デポ群及びプラセボ群のいずれも 5%未満であった。

二重盲検期（Phase D）の QTc 間隔のカテゴリカル解析の結果，QTcB 間隔で 500 msec を超えた被験者がプラセボ群で 1 例（0.8%）に認められた。

表 2.7.6.1.1-37　心電図パラメータの最終来院時のベースラインからの平均変化量［二重盲検期（Phase D）］

	IMデポ群(132例)			プラセボ群(133例)		
心電図パラメータ	例数[a]	ベースラインの平均値	平均変化量(SD)	例数[a]	ベースラインの平均値	平均変化量(SD)
心拍数(bpm)	121	73.0	0.0 (11.2)	122	70.3	1.3 (10.2)
PR間隔(ms)	120	159.7	2.8 (11.6)	122	161.3	-1.2 (11.0)
RR間隔(ms)	121	850.4	3.3 (125.4)	122	874.7	-13.0 (126.5)
QRS間隔(ms)	121	92.4	-0.5 (4.6)	122	93.1	0.7 (5.7)
QT間隔(ms)	121	383.3	1.4 (20.8)	122	384.2	1.7 (24.1)
QTcB間隔(ms)[b]	121	418.7	1.1 (18.0)	122	413.0	5.3 (17.2)
QTcF間隔(ms)[b]	121	406.1	1.2 (12.7)	122	403.0	3.9 (14.4)
QTcN間隔(ms)[b]	121	408.8	1.2 (13.3)	122	405.1	4.2 (14.5)

[a]：ベースライン及び最終来院時の当該パラメータ測定結果のある被験者数

[b]：QTcB = Bazett の式で補正した QT 間隔，QTcF = Fridericia の式で補正した QT 間隔，QTcN = QT / (RR/1000)0.37

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-15.2 より作成＞

表 2.7.6.1.1-38　臨床的に重要な心電図の変化［二重盲検期（Phase D）］

測定項目[a]	IMデポ群(132例)		プラセボ群(133例)	
	対象例数[b]	例数(%)	対象例数[b]	例数(%)
速度				
頻脈	121	0 (0.0)	122	0 (0.0)
徐脈	121	1 (0.8)	122	0 (0.0)
調律				
洞性頻脈	121	0 (0.0)	122	0 (0.0)
洞性徐脈	121	1 (0.8)	122	0 (0.0)
上室性期外収縮	123	3 (2.4)	125	2 (1.6)
心室性期外収縮	123	5 (4.1)	125	2 (1.6)
上室性頻脈	123	0 (0.0)	125	0 (0.0)
心室性頻脈	123	0 (0.0)	125	0 (0.0)
心房細動	123	0 (0.0)	125	0 (0.0)
心房粗動	123	0 (0.0)	125	0 (0.0)
伝導				
第一度房室ブロック	120	0 (0.0)	122	0 (0.0)
第二度房室ブロック	123	0 (0.0)	125	0 (0.0)
第三度房室ブロック	123	0 (0.0)	125	0 (0.0)
左脚ブロック	123	0 (0.0)	125	0 (0.0)
右脚ブロック	123	0 (0.0)	125	1 (0.8)
早発興奮症候群	123	0 (0.0)	125	0 (0.0)
その他の心室内伝導ブロック	121	0 (0.0)	122	0 (0.0)
梗塞				
急性又は亜急性	123	0 (0.0)	125	0 (0.0)
陳旧性	123	0 (0.0)	125	0 (0.0)
ST/T形態				
心筋虚血	123	1 (0.8)	125	0 (0.0)
対称性T波逆転	123	3 (2.4)	125	2 (1.6)
QTcB間隔	121	0 (0.0)	122	0 (0.0)
QTcF間隔	121	0 (0.0)	122	0 (0.0)
QTcN間隔	121	0 (0.0)	122	0 (0.0)

[a]：臨床的に重要な変化の基準が設けられている項目のみ

[b]：治験薬投与開始後に 1 回以上心電図パラメータについて測定結果のある被験者数

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-15.1 より作成＞

表 2.7.6.1.1-39　QTc 間隔のカテゴリカル解析［二重盲検期（Phase D）］

	IMデポ群(132例)		プラセボ群(133例)	
	対象例数[b]	例数(%)	対象例数[b]	例数(%)
QTcB間隔(ms)				
新規発現[a] > 500 ms	123	0 (0.0)	125	1 (0.8)
新規発現[a] > 480 ms	123	2 (1.6)	125	2 (1.6)
新規発現[a] > 450 ms	123	20 (16.3)	125	12 (9.6)
変化量 ≥ 30, < 60 ms	121	13 (10.7)	122	15 (12.3)
変化量 ≥ 60 ms	121	0 (0.0)	122	0 (0.0)
QTcF間隔(ms)				
新規発現[a] > 500 ms	123	0 (0.0)	125	0 (0.0)
新規発現[a] > 480 ms	123	0 (0.0)	125	0 (0.0)
新規発現[a] > 450 ms	123	5 (4.1)	125	8 (6.4)
変化量 ≥ 30, < 60 ms	121	2 (1.7)	122	5 (4.1)
変化量 ≥ 60 ms	121	0 (0.0)	122	0 (0.0)
QTcN間隔(ms)				
新規発現[a] > 500 ms	123	0 (0.0)	125	0 (0.0)
新規発現[a] > 480 ms	123	0 (0.0)	125	0 (0.0)
新規発現[a] > 450 ms	123	6 (4.9)	125	9 (7.2)
変化量 ≥ 30, < 60 ms	121	3 (2.5)	122	4 (3.3)
変化量 ≥ 60 ms	121	0 (0.0)	122	0 (0.0)

[a]：新規発現 > 500 ms（480，450 ms）は，治験薬投与期間中に QTc 間隔 > 500 ms（480，450 ms）が認められ，ベースラインで QTc 間隔 ≤ 500 ms（480，450 ms）であった又は測定されなかった場合と定義した。

[b]：カテゴリ「新規発現」の対象例数は，治験薬投与開始後に 1 回以上心電図パラメータについて測定結果のある被験者数。カテゴリ「変化量」の対象例数は，ベースライン及び治験薬投与開始後に 1 回以上測定結果のある被験者数

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-15.3 より作成＞

(7) 結論

- 1 ヵ月ごとのアリピプラゾール IM デポ剤 400 mg（忍容性に応じて 300 mg に調整可能）投与は双極 I 型障害の維持療法に対して，主要評価項目（何らかの気分エピソードによる再発までの時間）及び他の評価項目で一貫して優越性が検証され，有効性が認められた。
- 1 ヵ月ごとのアリピプラゾール IM デポ剤 400 mg（忍容性に応じて 300 mg に調整可能）投与は，双極 I 型障害の患者に対して概ね安全で良好な忍容性を示した。

2.7.6.1.1.4　付録

表 2.7.6.1.1-40　　治験期間中の併用禁止薬及び併用制限薬

	スクリーニング	錠剤切り替え期（Phase A）[a]	錠剤安定期（Phases B），IMデポ剤安定期（Phases C），二重盲検期（Phases D）
抗精神病薬			
抗精神病薬[b]	使用可	4～6週間をかけて漸減，中止	不可
抗うつ剤（MAOIを含む）	使用可	4～6週間をかけて漸減，中止 Phase B前：≥7日間の休薬期間（フルオキセチン又はフルオキセチン/オランザピンの休薬期間は≥28日間）	不可
気分安定薬及び抗痙攣薬	使用可	4～6週間をかけて漸減，中止 Phase B前：≥3日間の休薬期間[c]。	不可
ベンゾジアゼピン[d]	使用可	最大4 mg/日のロラゼパム相当量 最大16 mg/週	Phase B: 最大4 mg/日のロラゼパム相当量, 最大12 mg/週 Phase C: 最大2 mg/日のロラゼパム相当量, 最大8 mg/週 Phase D: 最大2 mg/日のロラゼパム相当量, 最大4 mg/週
非ベンゾジアゼピン系睡眠補助薬[e]	使用可	使用可	使用可
精神刺激薬	不可	不可	不可

[a]：錠剤切り替え期（Phase A）は，被験者が双極 I 型障害の治療のため，アリピプラゾール錠剤の単剤治療以外の気分安定薬，抗うつ剤，その他の抗精神病薬などの治療薬をスクリーニング時で服用している場合にのみ実施する。アリピプラゾールの後発品（該当する地域）で現在治療中の被験者も錠剤切り替え期（Phase A）を実施する。

[b]：激越の治療に対する速効性 IM 抗精神病薬の使用は許容されない。

[c]：気分安定薬は適切な時間をかけて漸減して中止する。

[d]：表に記載の方法であれば治験中にベンゾジアゼピンを服用してもかまわないが，本治験の全 Phase における評価尺度を実施する 8 時間前の服用は許容されない。急性の激越に対する IM ロラゼパムの使用は，治験責任医師等が必要と判断した場合に限り許容される。ロラゼパム系薬剤の等価換算の判断には次のガイドを使用すること：1 mg ロラゼパム ＝5 mg ジアゼパム ＝15 mg オキサゼパム ＝15 mg クロラゼパート。スクリーニングフェーズ以降は，アルプラゾラム，エスタゾラム，トリアゾラムの使用は許可されない。被験者はスクリーニング以降は 1 種類を超えるベンゾジアゼピン系薬剤を服用してはならない［すなわち，漸増漸減を実施する被験者は錠剤切り替え期（Phase A）以降，スクリーニング後錠剤安定期（Phase B）に直接進む被験者は錠剤安定期（Phase B）以降］。スクリーニング時に 2 種類のベンゾジアゼピン系薬剤（例，ロラゼパムとオキサゼパム）を服用中の被験者については，臨床的に正当と判断される場合は，そのうち 1 種類の中止を試みる。その場合，ベンゾジアゼピン系の第 2 選択薬は副作用が起きないように 42 日間のスクリーニング期間の間に十分時間をかけて漸減，中止し，残ったベンゾジアゼピン系薬剤は少なくとも治験薬の初回投与前の 14 日間は服用を維持する。本治験中のベンゾジアゼピン系薬剤の服用は，激越，不安，不眠など急性の AE 治療を管理を目的とする場合は許容される。しかし，不眠の場合には，非ベンゾジアゼピン系睡眠補助薬が推奨される。不眠の治療として，2 つの分類の薬（すなわち，ベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系睡眠補助薬）を併用することは許容されない。離脱効果を避けるため，治験責任医師等の判断に基づき，原因となった AE が収まったらできるだけ早期にベンゾジアゼピン系薬剤の使用を中止する必要がある。

[e]：不眠の治療のためにゾルピデム 5～10 mg/日，ゾルピデム徐放剤 12.5 mg.日，ザレプロン 5～10 mg/日，ゾピクロン 3.75～7.5 mg/日，又はエスゾピクロン 1～3 mg/日は服用してよいが，ベンゾジアゼピン系薬剤との併用は許容されない。

表 2.7.6.1.1-40　治験期間中の併用禁止薬及び併用制限薬（続き）

	スクリーニング	錠剤切り替え期（Phase A）[a]	錠剤安定期（Phases B），IMデポ剤安定期（Phases C），二重盲検期（Phases D）
その他の薬剤			
抗コリン薬[f]	≤ 4 mg/日のベンズトロピン又は相当量	≤ 4 mg/日のベンズトロピン又は相当量	≤ 4 mg/日のベンズトロピン又は相当量
プロプラノロール（アカシジア又は振戦用）[g]	最大60 mg/日	最大60 mg/日	最大60 mg/日
バレニクリン[h]	スクリーニング時に漸減，中止（Phase Aに進む被験者はPhase Aの前，Phase Aを受けずPhase Bに直接進む被験者はPhase Bの前）	不可	不可
中枢神経作用を持つ栄養補給剤及び非処方生薬製剤[i]（セイヨウオトギリソウ，オメガ3脂肪酸，カヴァ抽出剤，GABAサプリメントなど）	Phase Aに参加しない被験者はPhase Bの前に漸減，中止	Phase Bの前に漸減，中止	不可
CYP3A4又はCYP2D6阻害薬，又はCYP3A4誘導薬	不可	不可	不可
ヒドロキシジン及びジフェンヒドラミン（激越，不安，不眠，又はEPSの治療には許容されない）[j]	Phase Aに参加しない被験者はPhase Bの前に漸減，中止	Phase Bの前に漸減，中止	不可（短期 [14日未満] のアレルギーを除く）

[a]：錠剤切り替え期（Phase A）は，被験者が双極 I 型障害の治療のため，アリピプラゾール錠剤の単剤治療以外の気分安定薬，抗うつ剤，その他の抗精神病薬などの治療薬をスクリーニング時で服用している場合にのみ実施する。アリピプラゾールの後発品（該当する地域）で現在治療中の被験者も錠剤切り替え期（Phase A）を実施する。

[f]：本治験の全 Phase で，評価尺度の実施前 12 時間の抗コリン薬服用は許容されない。

[g]：本治験の全 Phase で，評価尺度の実施前 8 時間のプロプラノロール服用は許容されない。心臓疾患のためにプロプラノロールの投与を受けている被験者の場合，総投与量が 60 mg/日を超えない限り，全治験期間中に必要に応じて治験前の用量を継続して服用してもかまわない。

[h]：スクリーニング以降，バレニクリンの服用は許容されない。登録時にバレニクリンを服用している被験者については，臨床的に可能であれば，治験に参加させるため，服用を中止させる。

[i]：本治験期間中に被験者が服用する栄養補助剤又は生薬製剤の中枢神経に対する影響のついては，メディカルモニターに問い合わせて確認する。

[j]：アレルギーの治療に対するヒドロキシジン及びジフェンヒドラミンの使用は許容されるが，激越，不安，不眠，EPS の治療には許容されない。

＜資料番号 5.3.5.1-01：16.1.1 Table 4.1-1 より作成＞

表 2.7.6.1.1-41　FAST の結果［LOCF，二重盲検期（Phase D）］

										CHANGE FROM BASELINE									
		TRIAL							BASELINE					LS MEAN		COMPARISON (VS PLACEBO)		
PHASE	TREATMENT	WEEK	N	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N	MEAN	SD	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	(SE)[1]	DIFF[1]	(95% CI)[1]	P-VALUE[1]
PHASE D	ARIP IMD	BASELINE	131	15.92	14.00	13.19	0	68											0.4992
		WEEK 28	113	15.73	15.00	12.90	0	57	112	15.19	12.71	0.68	0.00	12.41	-28	48	-0.73(1.58)	-4.25	(-7.54,-0.95)	0.0117
		WEEK 52	116	16.59	14.50	13.98	0	57	115	15.16	12.65	1.57	0.00	13.21	-29	48	-0.09(1.69)	-3.98	(-7.52,-0.44)	0.0279
	PLACEBO	BASELINE	132	14.82	13.00	12.12	0	48											
		WEEK 28	113	20.18	19.00	16.04	0	69	112	15.39	12.13	4.96	0.00	14.70	-29	57	3.52(1.59)		
		WEEK 52	113	20.91	19.00	16.87	0	69	112	15.39	12.13	5.65	1.00	16.17	-37	57	3.88(1.72)		

NOTE: SUBJECTS WITH BASELINE OR AT LEAST ONE POST-BASELINE ASSESSMENT ARE INCLUDED.
[1]DERIVED FROM ANOVA MODEL WITH TREATMENT AND REGION AS FACTORS FOR COMPARISON AT BASELINE, OR DERIVED FROM ANCOVA MODEL WITH TREATMENT AND REGION AS FACTORS AND BASELINE VALUE AS COVARIATE FOR THE COMPARISON AT OTHER VISITS.
LS MEAN(SE): LEAST SQUARE MEAN (STANDARD ERROR); DIFF: DIFFERENCE OF LEAST SQUARE MEANS; CI: CONFIDENCE INTERVAL OF DIFFERENCE OF LEAST SQUARE MEAN

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.5.1.1.1 より作成＞

表 2.7.6.1.1-42　Brief QoL. BD の結果［LOCF，二重盲検期（Phase D）］

										CHANGE FROM BASELINE									
		TRIAL							BASELINE					LS MEAN		COMPARISON (VS PLACEBO)		
PHASE	TREATMENT	WEEK	N	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N	MEAN	SD	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	(SE)[1]	DIFF[1]	(95% CI)[1]	P-VALUE[1]
PHASE D	ARIP IMD	BASELINE	131	43.85	44.00	7.60	19	60											0.1057
		WEEK 28	112	42.38	43.50	9.75	20	60	111	44.01	7.76	-1.77	-1.00	9.78	-32	24	-1.69(1.11)	0.45	(-1.89,2.79)	0.7056
		WEEK 52	116	41.88	44.00	10.10	15	60	115	43.88	7.83	-2.06	-1.00	9.29	-32	26	-2.38(1.10)	-0.26	(-2.61,2.08)	0.8250
	PLACEBO	BASELINE	133	45.43	46.00	8.02	19	60											
		WEEK 28	110	42.40	42.50	9.48	13	60	110	45.05	7.92	-2.65	-1.00	9.36	-26	21	-2.14(1.12)		
		WEEK 52	111	42.79	43.00	9.74	13	60	111	45.08	7.89	-2.29	-1.00	9.54	-26	23	-2.12(1.13)		

NOTE: SUBJECTS WITH BASELINE OR AT LEAST ONE POST-BASELINE ASSESSMENT ARE INCLUDED.
[1]DERIVED FROM ANOVA MODEL WITH TREATMENT AND REGION AS FACTORS FOR COMPARISON AT BASELINE, OR DERIVED FROM ANCOVA MODEL WITH TREATMENT AND REGION AS FACTORS AND BASELINE VALUE AS COVARIATE FOR THE COMPARISON AT OTHER VISITS.
LS MEAN(SE): LEAST SQUARE MEAN (STANDARD ERROR); DIFF: DIFFERENCE OF LEAST SQUARE MEANS; CI: CONFIDENCE INTERVAL OF DIFFERENCE OF LEAST SQUARE MEAN

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.5.2.1 より作成＞

表 2.7.6.1.1-43　重症度別有害事象［IM デポ剤安定期（Phase C）］

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	PHASE B (N=614) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)	PHASE C (N=425) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
感染症および寄生虫症	膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	細菌性膣症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	気管支炎	1 (0.2)	4 (0.7)	0 (0.0)	5 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
	蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
	結膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	胃腸炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
	ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	単純ヘルペス	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	インフルエンザ	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
	下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	鼻咽頭炎	10 (1.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	11 (1.8)	19 (4.5)	3 (0.7)	0 (0.0)	22 (5.2)
	外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	急性中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	爪囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	耳下腺炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
	レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
	腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-43　重症度別有害事象［IM デポ剤安定期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	PHASE B (N=614) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)	PHASE C (N=425) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
感染症および寄生虫症	敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	性行為感染症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	副鼻腔炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (1.2)
	皮膚感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.9)	0 (0.0)	4 (0.9)
	トリコモナス症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	上気道感染	3 (0.5)	4 (0.7)	0 (0.0)	7 (1.1)	7 (1.6)	8 (1.9)	0 (0.0)	15 (3.5)
	尿路感染	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
	ウイルス性上気道感染	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	外陰部膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	外陰部腟炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.7)
	腟膿瘍	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ブドウ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	ウイルス性気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	ダニ皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	脂肪腫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	子宮平滑筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-43　重症度別有害事象［IM デポ剤安定期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	PHASE B (N=614) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)	PHASE C (N=425) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
血液およびリンパ系障害	貧血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	リンパ節症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	好中球減少症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
免疫系障害	季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
内分泌障害	甲状腺機能低下症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	コントロール不良の糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	耐糖能障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	痛風	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過食	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲亢進	16 (2.6)	3 (0.5)	0 (0.0)	19 (3.1)	17 (4.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	19 (4.5)
	鉄欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	食欲減退	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (0.7)	3 (0.7)	0 (0.0)	6 (1.4)
	高脂血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
精神障害	異常な夢	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
	激越	0 (0.0)	5 (0.8)	2 (0.3)	7 (1.1)	5 (1.2)	5 (1.2)	1 (0.2)	11 (2.6)
	無オルガズム症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-43　重症度別有害事象［IM デポ剤安定期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	PHASE B (N=614) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)	PHASE C (N=425) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
精神障害	不安	13 (2.1)	9 (1.5)	2 (0.3)	24 (3.9)	14 (3.3)	12 (2.8)	4 (0.9)	30 (7.1)
	無感情	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	双極１型障害	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.7)	5 (1.2)
	歯ぎしり	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
	錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	抑うつ気分	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
	うつ病	1 (0.2)	8 (1.3)	0 (0.0)	9 (1.5)	4 (0.9)	11 (2.6)	3 (0.7)	18 (4.2)
	不快気分	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感情の平板化	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	幻聴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	軽躁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	不眠症	18 (2.9)	17 (2.8)	0 (0.0)	35 (5.7)	19 (4.5)	22 (5.2)	0 (0.0)	41 (9.6)
	易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	リビドー減退	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	4 (0.9)	2 (0.5)	0 (0.0)	6 (1.4)
	リビドー亢進	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	躁病	0 (0.0)	17 (2.8)	1 (0.2)	18 (2.9)	0 (0.0)	3 (0.7)	4 (0.9)	7 (1.6)
	中期不眠症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	気分動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	悪夢	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パニック発作	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	妄想症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	落ち着きのなさ	22 (3.6)	9 (1.5)	1 (0.2)	32 (5.2)	18 (4.2)	5 (1.2)	1 (0.2)	24 (5.6)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-43　重症度別有害事象［IM デポ剤安定期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	PHASE B (N=614) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)	PHASE C (N=425) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
精神障害	睡眠障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	夢遊症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	自殺念慮	0 (0.0)	4 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.7)	5 (1.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	7 (1.6)
	自殺企図	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	緊張	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	せっかち	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	抑うつ症状	0 (0.0)	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.8)	5 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	6 (1.4)
	ディスフェミア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	双極性障害	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.7)
	大うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	自傷行動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	精神活動過多	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経系障害	アカシジア	60 (9.8)	32 (5.2)	3 (0.5)	95 (15.5)	48 (11.3)	24 (5.6)	2 (0.5)	74 (17.4)
	意識レベルの低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	糖尿病性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	浮動性めまい	8 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.3)	3 (0.7)	2 (0.5)	0 (0.0)	5 (1.2)
	体位性めまい	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	よだれ	3 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジスキネジア	3 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
	ジストニア	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-43　重症度別有害事象［IM デポ剤安定期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	PHASE B (N=614) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)	PHASE C (N=425) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
神経系障害	錐体外路障害	1 (0.2)	3 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.7)	3 (0.7)	3 (0.7)	0 (0.0)	6 (1.4)
	顔面麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	頭痛	7 (1.1)	5 (0.8)	1 (0.2)	13 (2.1)	8 (1.9)	4 (0.9)	0 (0.0)	12 (2.8)
	過眠症	3 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
	嗜眠	4 (0.7)	2 (0.3)	0 (0.0)	6 (1.0)	4 (0.9)	3 (0.7)	0 (0.0)	7 (1.6)
	記憶障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	精神的機能障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
	ミオクローヌス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	神経圧迫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯感覚	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
	精神運動亢進	2 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)
	神経根障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	鎮静	13 (2.1)	7 (1.1)	0 (0.0)	20 (3.3)	9 (2.1)	3 (0.7)	0 (0.0)	12 (2.8)
	痙攣発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	傾眠	16 (2.6)	10 (1.6)	1 (0.2)	27 (4.4)	11 (2.6)	3 (0.7)	2 (0.5)	16 (3.8)
	会話障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-43　重症度別有害事象［IM デポ剤安定期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	PHASE B (N=614) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)	PHASE C (N=425) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
神経系障害	失神	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	遅発性ジスキネジア	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
	振戦	5 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (1.0)	5 (1.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	8 (1.9)
	平衡障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	認知障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
	大脳動脈狭窄	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	慢性多発ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	口下顎ジストニア	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	眼部腫脹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	散瞳	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	羞明	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
	霧視	8 (1.3)	6 (1.0)	0 (0.0)	14 (2.3)	5 (1.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (1.4)
	瞬目過多	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	耳鳴	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心臓障害	急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	第一度房室ブロック	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
	心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-43　重症度別有害事象［IM デポ剤安定期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	PHASE B (N=614) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)	PHASE C (N=425) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
心臓障害	洞性頻脈	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
血管障害	潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	高血圧	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (0.7)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)
	低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
	咳嗽	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
	呼吸困難	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	しゃっくり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	鼻閉	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.7)
	鼻中隔弯曲	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	アレルギー性鼻炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	副鼻腔うっ血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
	くしゃみ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-43　重症度別有害事象［IM デポ剤安定期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	PHASE B (N=614) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)	PHASE C (N=425) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	口腔咽頭痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
胃腸障害	腹部不快感	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹痛	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.7)
	上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	アフタ性潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	便秘	7 (1.1)	3 (0.5)	0 (0.0)	10 (1.6)	3 (0.7)	3 (0.7)	0 (0.0)	6 (1.4)
	齲歯	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	9 (1.5)	2 (0.3)	0 (0.0)	11 (1.8)	10 (2.4)	3 (0.7)	1 (0.2)	14 (3.3)
	口内乾燥	13 (2.1)	3 (0.5)	0 (0.0)	16 (2.6)	8 (1.9)	3 (0.7)	0 (0.0)	11 (2.6)
	消化不良	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼓腸	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	食中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.9)
	悪心	9 (1.5)	5 (0.8)	0 (0.0)	14 (2.3)	6 (1.4)	3 (0.7)	0 (0.0)	9 (2.1)
	口腔内不快感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	流涎過多	2 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.7)	4 (0.9)	3 (0.7)	0 (0.0)	7 (1.6)
	舌障害	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌の運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯痛	3 (0.5)	2 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.8)	2 (0.5)	3 (0.7)	0 (0.0)	5 (1.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-43　重症度別有害事象［IM デポ剤安定期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	PHASE B (N=614) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)	PHASE C (N=425) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
胃腸障害	嘔吐	4 (0.7)	2 (0.3)	0 (0.0)	6 (1.0)	5 (1.2)	4 (0.9)	0 (0.0)	9 (2.1)
	口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	腹部ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝胆道系障害	胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	慢性胆嚢炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胆石症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胆汁うっ滞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	多汗症	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
	過角化	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚病変	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
	蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	2 (0.3)	3 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.8)	6 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	8 (1.9)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-43　重症度別有害事象［IM デポ剤安定期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	PHASE B (N=614) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)	PHASE C (N=425) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
筋骨格系および結合組織障害	関節炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	背部痛	2 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.7)	7 (1.6)	3 (0.7)	2 (0.5)	12 (2.8)
	尾骨痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋固縮	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋痙縮	3 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋攣縮	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	頚部痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
	変形性関節症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢痛	1 (0.2)	3 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.7)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)
	顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	横紋筋融解症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	開口障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	線維筋痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	関節可動域低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	頚部腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	椎間板突出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	筋骨格系胸痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)
	筋骨格硬直	2 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
	足変形	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-43　重症度別有害事象［IM デポ剤安定期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	PHASE B (N=614) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)	PHASE C (N=425) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
腎および尿路障害	排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	尿意切迫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	夜間頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	多尿	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腎尿細管壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	急性腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	無月経	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	乳房圧痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	射精遅延	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	乳汁漏出症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	月経過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
	不規則月経	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	卵巣嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
	頻発月経	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	性機能不全	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
	子宮ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	腟出血	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	外陰腟乾燥	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-43　重症度別有害事象［IM デポ剤安定期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	PHASE B (N=614) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)	PHASE C (N=425) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
生殖系および乳房障害	子宮付属器痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	勃起不全	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
	悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	嚢胞	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疲労	11 (1.8)	6 (1.0)	2 (0.3)	19 (3.1)	11 (2.6)	10 (2.4)	1 (0.2)	22 (5.2)
	インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	注射部位硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	注射部位疼痛	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	14 (3.3)	7 (1.6)	0 (0.0)	21 (4.9)
	倦怠感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	疼痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
	発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.2)
	不活発	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	活力増進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	末梢腫脹	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	カテーテル留置部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-43　重症度別有害事象［IM デポ剤安定期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	PHASE B (N=614) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)	PHASE C (N=425) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
	血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
	血中インスリン増加	3 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	拡張期血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
	血圧上昇	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
	血中プロラクチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	血中トリグリセリド増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	心電図Ｔ波振幅減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	ヘマトクリット減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ヘモグロビン減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	心拍数増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高比重リポ蛋白減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	体重減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	8 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.9)
	体重増加	15 (2.4)	7 (1.1)	0 (0.0)	22 (3.6)	36 (8.5)	11 (2.6)	0 (0.0)	47 (11.1)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-43　重症度別有害事象［IM デポ剤安定期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	PHASE B (N=614) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)	PHASE C (N=425) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
臨床検査	白血球数増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血小板数増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	肝酵素上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	偶発的過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	動物による引っかき傷	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
	転倒	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.9)
	足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	頭部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	裂傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	靭帯捻挫	1 (0.2)	3 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.7)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	交通事故	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脛骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	尺骨神経損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
	肉離れ	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
	挫傷	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
	熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肛門損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	関節損傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-43　重症度別有害事象［IM デポ剤安定期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	PHASE B (N=614) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)	PHASE C (N=425) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
傷害、中毒および処置合併症	四肢損傷	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
	処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
	皮膚擦過傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	処置後挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-21.2.3 より作成＞

表 2.7.6.1.1-44　重症度別有害事象［二重盲検期（Phase D）］

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	ARIP IMD (N=132) MILD n (%)	ARIP IMD (N=132) MOD n (%)	ARIP IMD (N=132) SEV n (%)	ARIP IMD (N=132) TOTAL n (%)	PLACEBO (N=133) MILD n (%)	PLACEBO (N=133) MOD n (%)	PLACEBO (N=133) SEV n (%)	PLACEBO (N=133) TOTAL n (%)
感染症および寄生虫症	乳房蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気管支炎	1 (0.8)	2 (1.5)	0 (0.0)	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)
	蜂巣炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	胃腸炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス性胃腸炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	麦粒腫	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ	2 (1.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (1.5)
	喉頭炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	シラミ寄生	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	限局性感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	鼻咽頭炎	9 (6.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	10 (7.6)	12 (9.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	13 (9.8)
	精巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	外耳炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中耳炎	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咽頭炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)
	レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)
	鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	副鼻腔炎	2 (1.5)	3 (2.3)	0 (0.0)	5 (3.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	須毛瘡	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-44　重症度別有害事象［二重盲検期（Phase D）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	TOTAL (N=265) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
感染症および寄生虫症	乳房蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	気管支炎	2 (0.8)	3 (1.1)	0 (0.0)	5 (1.9)
	蜂巣炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	結膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	真菌感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	胃腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	ウイルス性胃腸炎	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.1)
	麦粒腫	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	インフルエンザ	2 (0.8)	3 (1.1)	0 (0.0)	5 (1.9)
	喉頭炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	シラミ寄生	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	限局性感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	鼻咽頭炎	21 (7.9)	2 (0.8)	0 (0.0)	23 (8.7)
	精巣炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	外耳炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
	中耳炎	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	咽頭炎	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.1)
	レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.1)
	肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
	鼻炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	副鼻腔炎	3 (1.1)	3 (1.1)	0 (0.0)	6 (2.3)
	須毛瘡	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-44　重症度別有害事象［二重盲検期（Phase D）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	ARIP IMD (N=132) MILD n (%)	ARIP IMD (N=132) MOD n (%)	ARIP IMD (N=132) SEV n (%)	ARIP IMD (N=132) TOTAL n (%)	PLACEBO (N=133) MILD n (%)	PLACEBO (N=133) MOD n (%)	PLACEBO (N=133) SEV n (%)	PLACEBO (N=133) TOTAL n (%)
感染症および寄生虫症	足部白癬	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	歯膿瘍	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	トリコモナス症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	上気道感染	3 (2.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	4 (3.0)	3 (2.3)	3 (2.3)	0 (0.0)	6 (4.5)
	尿路感染	3 (2.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	4 (3.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
	ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	歯感染	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
	無症候性細菌尿	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	クラミジア感染	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス性耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	真菌性口腔咽頭炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス性気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	気道感染	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
血液およびリンパ系障害	貧血	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球減少症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	好中球減少症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
内分泌障害	高プロラクチン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-44　重症度別有害事象［二重盲検期（Phase D）］（続き）

		TOTAL (N=265)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症	足部白癬	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	歯膿瘍	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)
	トリコモナス症	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	上気道感染	6 (2.3)	4 (1.5)	0 (0.0)	10 (3.8)
	尿路感染	5 (1.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	6 (2.3)
	ウイルス性上気道感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	歯感染	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.1)
	無症候性細菌尿	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	クラミジア感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	ウイルス性耳感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	真菌性口腔咽頭炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	ウイルス性気道感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	気道感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	口腔ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	カンジダ感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	貧血	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
	白血球減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	好中球減少症	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
内分泌障害	高プロラクチン血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-44　重症度別有害事象［二重盲検期（Phase D）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	ARIP IMD (N=132) MILD n (%)	ARIP IMD (N=132) MOD n (%)	ARIP IMD (N=132) SEV n (%)	ARIP IMD (N=132) TOTAL n (%)	PLACEBO (N=133) MILD n (%)	PLACEBO (N=133) MOD n (%)	PLACEBO (N=133) SEV n (%)	PLACEBO (N=133) TOTAL n (%)
代謝および栄養障害	脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	高血糖	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲亢進	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	高インスリン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	食欲減退	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	２型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
精神障害	感情障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)
	攻撃性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	激越	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (1.5)	0 (0.0)	4 (3.0)
	不安	5 (3.8)	4 (3.0)	0 (0.0)	9 (6.8)	5 (3.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	6 (4.5)
	無感情	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	双極１型障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (3.0)	2 (1.5)	8 (6.0)
	歯ぎしり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	抑うつ気分	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)
	うつ病	3 (2.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	4 (3.0)	1 (0.8)	2 (1.5)	0 (0.0)	3 (2.3)
	軽躁	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	初期不眠症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不眠症	5 (3.8)	4 (3.0)	1 (0.8)	10 (7.6)	7 (5.3)	2 (1.5)	1 (0.8)	10 (7.5)
	易刺激性	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	リビドー減退	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-44　重症度別有害事象［二重盲検期（Phase D）］（続き）

		TOTAL (N=265)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
代謝および栄養障害	脱水	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	高血糖	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	食欲亢進	5 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.9)
	高インスリン血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	食欲減退	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	高脂血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	２型糖尿病	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
精神障害	感情障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)
	攻撃性	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	激越	3 (1.1)	2 (0.8)	0 (0.0)	5 (1.9)
	不安	10 (3.8)	5 (1.9)	0 (0.0)	15 (5.7)
	無感情	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	双極１型障害	2 (0.8)	5 (1.9)	3 (1.1)	10 (3.8)
	歯ぎしり	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	抑うつ気分	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.1)
	うつ病	4 (1.5)	3 (1.1)	0 (0.0)	7 (2.6)
	軽躁	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	初期不眠症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	不眠症	12 (4.5)	6 (2.3)	2 (0.8)	20 (7.5)
	易刺激性	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	リビドー減退	5 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.9)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-44　重症度別有害事象［二重盲検期（Phase D）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	ARIP IMD (N=132) MILD n (%)	ARIP IMD (N=132) MOD n (%)	ARIP IMD (N=132) SEV n (%)	ARIP IMD (N=132) TOTAL n (%)	PLACEBO (N=133) MILD n (%)	PLACEBO (N=133) MOD n (%)	PLACEBO (N=133) SEV n (%)	PLACEBO (N=133) TOTAL n (%)
精神障害	躁病	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.3)	0 (0.0)	8 (6.0)	6 (4.5)	14 (10.5)
	中期不眠症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	悪夢	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パニック発作	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神運動制止遅滞	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	落ち着きのなさ	2 (1.5)	4 (3.0)	0 (0.0)	6 (4.5)	4 (3.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	5 (3.8)
	睡眠障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
	社会逃避行動	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	夢遊症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	自殺企図	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	感情不安定	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ディスフェミア	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	双極性障害	0 (0.0)	4 (3.0)	1 (0.8)	5 (3.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (3.0)	5 (3.8)
	大うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)
	精神活動過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
神経系障害	アカシジア	16 (12.1)	11 (8.3)	1 (0.8)	28 (21.2)	11 (8.3)	6 (4.5)	0 (0.0)	17 (12.8)
	運動緩慢	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注意力障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	浮動性めまい	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-44　重症度別有害事象［二重盲検期（Phase D）］（続き）

		TOTAL (N=265)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害	躁病	1 (0.4)	9 (3.4)	7 (2.6)	17 (6.4)
	中期不眠症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	神経過敏	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	悪夢	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	パニック発作	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	精神運動制止遅滞	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	落ち着きのなさ	6 (2.3)	5 (1.9)	0 (0.0)	11 (4.2)
	睡眠障害	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	社会逃避行動	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	夢遊症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	自殺企図	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)
	緊張	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	感情不安定	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	ディスフェミア	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	双極性障害	0 (0.0)	5 (1.9)	5 (1.9)	10 (3.8)
	大うつ病	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)
	精神活動過多	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経系障害	アカシジア	27 (10.2)	17 (6.4)	1 (0.4)	45 (17.0)
	運動緩慢	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	注意力障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
	浮動性めまい	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-44　重症度別有害事象［二重盲検期（Phase D）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	ARIP IMD (N=132) MILD n (%)	ARIP IMD (N=132) MOD n (%)	ARIP IMD (N=132) SEV n (%)	ARIP IMD (N=132) TOTAL n (%)	PLACEBO (N=133) MILD n (%)	PLACEBO (N=133) MOD n (%)	PLACEBO (N=133) SEV n (%)	PLACEBO (N=133) TOTAL n (%)
神経系障害	構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	ジスキネジア	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
	錐体外路障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)
	頭痛	3 (2.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	4 (3.0)	6 (4.5)	3 (2.3)	0 (0.0)	9 (6.8)
	過眠症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	嗜眠	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)
	錯感覚	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	精神運動亢進	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鎮静	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	4 (3.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	6 (4.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	遅発性ジスキネジア	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	振戦	2 (1.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (2.3)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
	下肢静止不能症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)
	脳損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-44　重症度別有害事象［二重盲検期（Phase D）］（続き）

		TOTAL (N=265)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害	構語障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	ジスキネジア	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.5)
	錐体外路障害	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.5)
	頭痛	9 (3.4)	4 (1.5)	0 (0.0)	13 (4.9)
	過眠症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	感覚鈍麻	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
	嗜眠	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	片頭痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
	錯感覚	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	パーキンソニズム	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	精神運動亢進	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	鎮静	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	傾眠	5 (1.9)	2 (0.8)	0 (0.0)	7 (2.6)
	失神	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	遅発性ジスキネジア	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
	振戦	4 (1.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (1.9)
	下肢静止不能症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
	脳損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
眼障害	眼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-44　重症度別有害事象［二重盲検期（Phase D）］（続き）

		ARIP IMD (N=132)				PLACEBO (N=133)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL	MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼障害	羞明	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	霧視	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	耳鳴	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	心房細動	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	第一度房室ブロック	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	徐脈	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心肺停止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	本態性高血圧症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	高血圧	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	0 (0.0)	3 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
	呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アレルギー性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気道うっ血	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	口腔咽頭痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	腹部膨満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-44　重症度別有害事象［二重盲検期（Phase D）］（続き）

		TOTAL (N=265)			
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
眼障害	羞明	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
	霧視	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
耳および迷路障害	耳鳴	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心臓障害	心房細動	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	第一度房室ブロック	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	徐脈	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	心肺停止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
血管障害	本態性高血圧症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	高血圧	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)
	咳嗽	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
	アレルギー性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	気道うっ血	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	口腔咽頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃腸障害	腹部膨満	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-44　重症度別有害事象［二重盲検期（Phase D）］（続き）

		ARIP IMD (N=132)				PLACEBO (N=133)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL	MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害	腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	上腹部痛	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	潰瘍性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
	便秘	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.0)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.0)
	齲歯	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	下痢	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.0)
	口内乾燥	2 (1.5)	2 (1.5)	0 (0.0)	4 (3.0)	1 (0.8)	2 (1.5)	0 (0.0)	3 (2.3)
	消化不良	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.0)
	食中毒	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)
	血便排泄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	悪心	2 (1.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (2.3)	4 (3.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	6 (4.5)
	口腔内不快感	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	流涎過多	2 (1.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (2.3)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
	歯の知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	舌腫脹	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (2.3)
	嘔吐	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
	腹壁嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	痔出血	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-44　重症度別有害事象［二重盲検期（Phase D）］（続き）

		TOTAL (N=265)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害	腹痛	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	上腹部痛	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.1)
	潰瘍性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
	便秘	8 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.0)
	齲歯	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	下痢	5 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.9)
	口内乾燥	3 (1.1)	4 (1.5)	0 (0.0)	7 (2.6)
	消化不良	5 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.9)
	食中毒	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	歯肉痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
	血便排泄	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	悪心	6 (2.3)	3 (1.1)	0 (0.0)	9 (3.4)
	口腔内不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	流涎過多	5 (1.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	6 (2.3)
	歯の知覚過敏	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	舌腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	歯痛	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.5)
	嘔吐	3 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (1.5)
	腹壁嚢胞	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	痔出血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-44　重症度別有害事象［二重盲検期（Phase D）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	ARIP IMD (N=132) MILD n (%)	ARIP IMD (N=132) MOD n (%)	ARIP IMD (N=132) SEV n (%)	ARIP IMD (N=132) TOTAL n (%)	PLACEBO (N=133) MILD n (%)	PLACEBO (N=133) MOD n (%)	PLACEBO (N=133) SEV n (%)	PLACEBO (N=133) TOTAL n (%)
肝胆道系障害	脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	皮膚炎	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	接触性皮膚炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	寝汗	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	粃糠疹	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	発疹	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	0 (0.0)	3 (2.3)
	関節炎	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部痛	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)	3 (2.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	4 (3.0)
	筋肉内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋痙縮	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
	筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-44　重症度別有害事象［二重盲検期（Phase D）］（続き）

		TOTAL (N=265)			
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
肝胆道系障害	脂肪肝	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
	皮膚炎	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	接触性皮膚炎	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	皮膚乾燥	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	紅斑	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	多汗症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	寝汗	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	粃糠疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	発疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1 (0.4)	3 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.5)
	関節炎	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)
	背部痛	6 (2.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	7 (2.6)
	筋肉内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
	筋痙縮	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	筋攣縮	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	筋力低下	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-44　重症度別有害事象［二重盲検期（Phase D）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	ARIP IMD (N=132) MILD n (%)	ARIP IMD (N=132) MOD n (%)	ARIP IMD (N=132) SEV n (%)	ARIP IMD (N=132) TOTAL n (%)	PLACEBO (N=133) MILD n (%)	PLACEBO (N=133) MOD n (%)	PLACEBO (N=133) SEV n (%)	PLACEBO (N=133) TOTAL n (%)
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
	頚部痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.0)
	顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	足底筋膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	肩回旋筋腱板症候群	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顎関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	開口障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)
	筋浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	緊張性膀胱	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腎結石症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	夜間頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	子宮頚部嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	射精遅延	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	射精障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-44　重症度別有害事象［二重盲検期（Phase D）］（続き）

		TOTAL (N=265)			
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	筋肉痛	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	頚部痛	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	四肢痛	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.5)
	顎痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	足底筋膜炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	肩回旋筋腱板症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	顎関節症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	開口障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	筋骨格硬直	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.1)
	筋浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
腎および尿路障害	排尿困難	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	緊張性膀胱	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	腎結石症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	夜間頻尿	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	子宮頚部嚢胞	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	月経困難症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	射精遅延	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	射精障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-44　重症度別有害事象［二重盲検期（Phase D）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	ARIP IMD (N=132) MILD n (%)	ARIP IMD (N=132) MOD n (%)	ARIP IMD (N=132) SEV n (%)	ARIP IMD (N=132) TOTAL n (%)	PLACEBO (N=133) MILD n (%)	PLACEBO (N=133) MOD n (%)	PLACEBO (N=133) SEV n (%)	PLACEBO (N=133) TOTAL n (%)
生殖系および乳房障害	月経過多	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不規則月経	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
	卵巣嚢胞	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	骨盤癒着症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	性機能不全	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	陰茎分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	勃起不全	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疲労	3 (2.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	4 (3.0)	3 (2.3)	2 (1.5)	0 (0.0)	5 (3.8)
	注射部位疼痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	注射部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	末梢性浮腫	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不活発	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	非心臓性胸痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-44　重症度別有害事象［二重盲検期（Phase D）］（続き）

		TOTAL (N=265)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
生殖系および乳房障害	月経過多	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	不規則月経	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	卵巣嚢胞	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	骨盤癒着症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	性機能不全	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)
	陰茎分泌物	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	勃起不全	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	疲労	6 (2.3)	3 (1.1)	0 (0.0)	9 (3.4)
	注射部位疼痛	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	注射部位そう痒感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	倦怠感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	末梢性浮腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
	不活発	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	非心臓性胸痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-44　重症度別有害事象［二重盲検期（Phase D）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	ARIP IMD (N=132) MILD n (%)	ARIP IMD (N=132) MOD n (%)	ARIP IMD (N=132) SEV n (%)	ARIP IMD (N=132) TOTAL n (%)	PLACEBO (N=133) MILD n (%)	PLACEBO (N=133) MOD n (%)	PLACEBO (N=133) SEV n (%)	PLACEBO (N=133) TOTAL n (%)
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)
	血中インスリン増加	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
	血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	血圧上昇	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)
	心電図ＳＴ部分下降	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)
	体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.5)
	体重増加	24 (18.2)	7 (5.3)	0 (0.0)	31 (23.5)	18 (13.5)	6 (4.5)	0 (0.0)	24 (18.0)
	肝機能検査値上昇	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	節足動物咬傷	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	足骨折	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	裂傷	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	靭帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)
	橈骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	挫傷	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胸部損傷	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯牙破折	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-44　重症度別有害事象［二重盲検期（Phase D）］（続き）

		TOTAL (N=265)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.5)
	血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
	血中インスリン増加	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
	血中カリウム減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	血圧上昇	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.1)
	心電図ＳＴ部分下降	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	グリコヘモグロビン増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
	体重減少	6 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.3)
	体重増加	42 (15.8)	13 (4.9)	0 (0.0)	55 (20.8)
	肝機能検査値上昇	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	節足動物咬傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	転倒	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	足骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	裂傷	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	靱帯捻挫	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
	橈骨骨折	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	挫傷	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	胸部損傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	歯牙破折	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-44　重症度別有害事象［二重盲検期（Phase D）］（続き）

		ARIP IMD (N=132)				PLACEBO (N=133)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL	MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
傷害、中毒および処置合併症	処置による疼痛	1 (0.8)	3 (2.3)	0 (0.0)	4 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	脊柱損傷	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射に伴う反応	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	外傷後頚部症候群	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
社会環境	個人衛生不良	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.1-44　重症度別有害事象［二重盲検期（Phase D）］（続き）

		TOTAL (N=265)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
傷害、中毒および処置合併症	処置による疼痛	1 (0.4)	4 (1.5)	0 (0.0)	5 (1.9)
	脊柱損傷	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	注射に伴う反応	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	外傷後頚部症候群	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
社会環境	個人衛生不良	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.2.3 より作成＞

表 2.7.6.1.1-45　重症度別副作用［IM デポ剤安定期（Phase C）］

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	PHASE B (N=614) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)	PHASE C (N=425) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	貧血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	好中球減少症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	耐糖能障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲亢進	16 (2.6)	3 (0.5)	0 (0.0)	19 (3.1)	17 (4.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	18 (4.2)
	食欲減退	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
	高脂血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
精神障害	異常な夢	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	激越	0 (0.0)	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.7)	3 (0.7)	4 (0.9)	0 (0.0)	7 (1.6)
	無オルガズム症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不安	6 (1.0)	6 (1.0)	2 (0.3)	14 (2.3)	6 (1.4)	6 (1.4)	3 (0.7)	15 (3.5)
	無感情	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	歯ぎしり	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
	錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	抑うつ気分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
	うつ病	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.9)	2 (0.5)	7 (1.6)
	感情の平板化	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.1-45　重症度別副作用［IM デポ剤安定期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	PHASE B (N=614) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)	PHASE C (N=425) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
精神障害	幻聴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	軽躁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	不眠症	11 (1.8)	13 (2.1)	0 (0.0)	24 (3.9)	11 (2.6)	15 (3.5)	0 (0.0)	26 (6.1)
	易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	リビドー減退	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	4 (0.9)	2 (0.5)	0 (0.0)	6 (1.4)
	リビドー亢進	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	躁病	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中期不眠症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	気分動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	悪夢	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	妄想症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	落ち着きのなさ	19 (3.1)	9 (1.5)	1 (0.2)	29 (4.7)	18 (4.2)	5 (1.2)	1 (0.2)	24 (5.6)
	睡眠障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	緊張	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	せっかち	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	抑うつ症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)
	ディスフェミア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	双極性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	精神活動過多	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経系障害	アカシジア	60 (9.8)	32 (5.2)	3 (0.5)	95 (15.5)	48 (11.3)	24 (5.6)	2 (0.5)	74 (17.4)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.1-45　重症度別副作用［IM デポ剤安定期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	PHASE B (N=614) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)	PHASE C (N=425) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
神経系障害	浮動性めまい	3 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.7)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)
	よだれ	3 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジスキネジア	3 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
	ジストニア	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	錐体外路障害	1 (0.2)	3 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.7)	3 (0.7)	3 (0.7)	0 (0.0)	6 (1.4)
	頭痛	3 (0.5)	4 (0.7)	0 (0.0)	7 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
	過眠症	3 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
	嗜眠	4 (0.7)	2 (0.3)	0 (0.0)	6 (1.0)	4 (0.9)	3 (0.7)	0 (0.0)	7 (1.6)
	記憶障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	精神的機能障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	ミオクローヌス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	錯感覚	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
	精神運動亢進	1 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
	鎮静	13 (2.1)	6 (1.0)	0 (0.0)	19 (3.1)	9 (2.1)	3 (0.7)	0 (0.0)	12 (2.8)
	傾眠	16 (2.6)	10 (1.6)	1 (0.2)	27 (4.4)	11 (2.6)	1 (0.2)	2 (0.5)	14 (3.3)
	会話障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	遅発性ジスキネジア	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.7)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.1-45　重症度別副作用［IM デポ剤安定期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	PHASE B (N=614) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)	PHASE C (N=425) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
神経系障害	振戦	4 (0.7)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.8)	5 (1.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	8 (1.9)
	平衡障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
	大脳動脈狭窄	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	口下顎ジストニア	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	散瞳	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	羞明	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
	霧視	6 (1.0)	6 (1.0)	0 (0.0)	12 (2.0)	5 (1.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (1.4)
	瞬目過多	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	耳鳴	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心臓障害	第一度房室ブロック	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
	洞性頻脈	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
血管障害	潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
	起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.1-45　重症度別副作用［IM デポ剤安定期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	PHASE B (N=614) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)	PHASE C (N=425) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	副鼻腔うっ血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	腹部不快感	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	便秘	3 (0.5)	3 (0.5)	0 (0.0)	6 (1.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.7)
	下痢	5 (0.8)	2 (0.3)	0 (0.0)	7 (1.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)
	口内乾燥	13 (2.1)	3 (0.5)	0 (0.0)	16 (2.6)	7 (1.6)	3 (0.7)	0 (0.0)	10 (2.4)
	消化不良	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼓腸	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
	悪心	8 (1.3)	4 (0.7)	0 (0.0)	12 (2.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
	口腔内不快感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	流涎過多	2 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.7)	4 (0.9)	3 (0.7)	0 (0.0)	7 (1.6)
	舌障害	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌の運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嘔吐	3 (0.5)	2 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	多汗症	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
	斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.1-45　重症度別副作用［IM デポ剤安定期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	PHASE B (N=614) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)	PHASE C (N=425) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
	関節炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	筋固縮	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋痙縮	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋攣縮	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	開口障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	線維筋痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	筋骨格硬直	2 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
腎および尿路障害	排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	尿意切迫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	夜間頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	射精遅延	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	月経過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	不規則月経	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.1-45　重症度別副作用［IM デポ剤安定期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	PHASE B (N=614) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)	PHASE C (N=425) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
生殖系および乳房障害	卵巣嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	頻発月経	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	性機能不全	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
	外陰腟乾燥	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
	疲労	10 (1.6)	6 (1.0)	2 (0.3)	18 (2.9)	10 (2.4)	10 (2.4)	1 (0.2)	21 (4.9)
	注射部位硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	注射部位疼痛	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	14 (3.3)	7 (1.6)	0 (0.0)	21 (4.9)
	倦怠感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	不活発	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.1-45　重症度別副作用［IM デポ剤安定期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	PHASE B (N=614) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)	PHASE C (N=425) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	血中インスリン増加	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	拡張期血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	血中プロラクチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	血中トリグリセリド増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	心拍数増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高比重リポ蛋白減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
	体重増加	14 (2.3)	7 (1.1)	0 (0.0)	21 (3.4)	36 (8.5)	11 (2.6)	0 (0.0)	47 (11.1)
	血小板数増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	肝酵素上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-21.3.3 より作成＞

表 2.7.6.1.1-46　重症度別副作用［二重盲検期（Phase D）］

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	ARIP IMD (N=132) MILD n (%)	ARIP IMD (N=132) MOD n (%)	ARIP IMD (N=132) SEV n (%)	ARIP IMD (N=132) TOTAL n (%)	PLACEBO (N=133) MILD n (%)	PLACEBO (N=133) MOD n (%)	PLACEBO (N=133) SEV n (%)	PLACEBO (N=133) TOTAL n (%)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
	鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	尿路感染	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	貧血	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球減少症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	好中球減少症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
代謝および栄養障害	高血糖	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲亢進	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	高インスリン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
精神障害	激越	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (1.5)
	不安	3 (2.3)	3 (2.3)	0 (0.0)	6 (4.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)
	無感情	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	双極１型障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)
	歯ぎしり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	抑うつ気分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	うつ病	3 (2.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	4 (3.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	初期不眠症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不眠症	2 (1.5)	2 (1.5)	0 (0.0)	4 (3.0)	4 (3.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	6 (4.5)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.1-46　重症度別副作用［二重盲検期（Phase D）］（続き）

		TOTAL (N=265)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	鼻炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	尿路感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	貧血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	白血球減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	好中球減少症	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
代謝および栄養障害	高血糖	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	食欲亢進	5 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.9)
	高インスリン血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
精神障害	激越	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.1)
	不安	4 (1.5)	4 (1.5)	0 (0.0)	8 (3.0)
	無感情	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	双極１型障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)
	歯ぎしり	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	抑うつ気分	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	うつ病	4 (1.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (1.9)
	初期不眠症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	不眠症	6 (2.3)	4 (1.5)	0 (0.0)	10 (3.8)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.1-46　重症度別副作用［二重盲検期（Phase D）］（続き）

		ARIP IMD (N=132)				PLACEBO (N=133)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL	MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害	リビドー減退	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
	躁病	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (2.3)	1 (0.8)	4 (3.0)
	中期不眠症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	落ち着きのなさ	2 (1.5)	2 (1.5)	0 (0.0)	4 (3.0)	4 (3.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	5 (3.8)
	睡眠障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	夢遊症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	ディスフェミア	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	双極性障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (1.5)
	精神活動過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
神経系障害	アカシジア	15 (11.4)	11 (8.3)	1 (0.8)	27 (20.5)	11 (8.3)	6 (4.5)	0 (0.0)	17 (12.8)
	運動緩慢	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮動性めまい	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	ジスキネジア	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
	錐体外路障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)
	頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)
	過眠症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	嗜眠	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.1-46　重症度別副作用［二重盲検期（Phase D）］（続き）

		TOTAL (N=265)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害	リビドー減退	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.5)
	躁病	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	5 (1.9)
	中期不眠症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	神経過敏	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	落ち着きのなさ	6 (2.3)	3 (1.1)	0 (0.0)	9 (3.4)
	睡眠障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	夢遊症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	緊張	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	ディスフェミア	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	双極性障害	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (1.1)
	精神活動過多	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経系障害	アカシジア	26 (9.8)	17 (6.4)	1 (0.4)	44 (16.6)
	運動緩慢	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	浮動性めまい	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	ジスキネジア	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.5)
	錐体外路障害	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.1)
	頭痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
	過眠症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	嗜眠	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.1-46　重症度別副作用［二重盲検期（Phase D）］（続き）

		ARIP IMD (N=132)				PLACEBO (N=133)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL	MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害	片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	錯感覚	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	鎮静	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	3 (2.3)	2 (1.5)	0 (0.0)	5 (3.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	遅発性ジスキネジア	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	振戦	2 (1.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (2.3)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
	下肢静止不能症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
眼障害	羞明	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	霧視	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	耳鳴	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	第一度房室ブロック	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	高血圧	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (1.5)
胃腸障害	便秘	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	口内乾燥	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.5)	0 (0.0)	3 (2.3)
	消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.1-46　重症度別副作用［二重盲検期（Phase D）］（続き）

		TOTAL (N=265)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害	片頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	錯感覚	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	パーキンソニズム	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	鎮静	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	傾眠	4 (1.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	6 (2.3)
	遅発性ジスキネジア	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	振戦	4 (1.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (1.9)
	下肢静止不能症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼障害	羞明	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
	霧視	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
耳および迷路障害	耳鳴	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心臓障害	第一度房室ブロック	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血管障害	高血圧	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.1)
胃腸障害	便秘	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
	口内乾燥	2 (0.8)	3 (1.1)	0 (0.0)	5 (1.9)
	消化不良	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.1-46　重症度別副作用［二重盲検期（Phase D）］（続き）

		ARIP IMD (N=132)				PLACEBO (N=133)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL	MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害	悪心	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
	流涎過多	2 (1.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (2.3)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
	嘔吐	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	皮膚炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
	筋骨格痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	顎関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	開口障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	夜間頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	射精遅延	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	月経過多	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不規則月経	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.1-46　重症度別副作用［二重盲検期（Phase D）］（続き）

		TOTAL (N=265)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害	悪心	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.1)
	流涎過多	5 (1.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	6 (2.3)
	嘔吐	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	多汗症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	筋攣縮	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	筋骨格痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	顎痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	顎関節症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	開口障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腎および尿路障害	夜間頻尿	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	射精遅延	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	月経過多	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	不規則月経	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.1-46　重症度別副作用［二重盲検期（Phase D）］（続き）

		ARIP IMD (N=132)				PLACEBO (N=133)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL	MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
生殖系および乳房障害	卵巣嚢胞	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	性機能不全	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	勃起不全	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	3 (2.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	4 (3.0)	2 (1.5)	2 (1.5)	0 (0.0)	4 (3.0)
	注射部位疼痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	注射部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	不活発	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	血中インスリン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)
	体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.0)
	体重増加	23 (17.4)	7 (5.3)	0 (0.0)	30 (22.7)	16 (12.0)	5 (3.8)	0 (0.0)	21 (15.8)
傷害、中毒および処置合併症	挫傷	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.1-46　重症度別副作用［二重盲検期（Phase D）］（続き）

		TOTAL (N=265)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
生殖系および乳房障害	卵巣嚢胞	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	性機能不全	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)
	勃起不全	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	5 (1.9)	3 (1.1)	0 (0.0)	8 (3.0)
	注射部位疼痛	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	注射部位そう痒感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	倦怠感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	不活発	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
	血中インスリン増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	グリコヘモグロビン増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
	体重減少	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.5)
	体重増加	39 (14.7)	12 (4.5)	0 (0.0)	51 (19.2)
傷害、中毒および処置合併症	挫傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.1-46　重症度別副作用［二重盲検期（Phase D）］（続き）

		ARIP IMD (N=132)				PLACEBO (N=133)			
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)	MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
傷害、中毒および処置合併症	注射に伴う反応	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.1-46　重症度別副作用［二重盲検期（Phase D）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	TOTAL (N=265) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
傷害、中毒および処置合併症	注射に伴う反応	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.3.3 より作成＞

表 2.7.6.1.1-47　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）］

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	START DATE/TIME	END DATE/TIME	TRIAL DAY3)	SEVERITY
PHASE C	ARIP IMD 400/300MG	[redacted]	3[redacted]/F/BLACK	双極１型障害*/EXACERBATION OF BIPOLAR I DISORDER	精神障害	20[redacted]-08-03	**同年*-08-07**	19	SEVERE
		[redacted]	4[redacted]/F/CAUC.	血栓症*/BLOOD CLOT RIGHT CALF	血管障害	20[redacted]-06-23 08:00	**同年*-07-10** 11:30	124	MILD
		[redacted]	5[redacted]/M/CAUC.	自殺念慮*/SUICIDAL IDEATION	精神障害	20[redacted]-05-12	**同年*-05-15**	12	MILD
				頭部損傷*/HEAD INJURY, NOT INTENTIONAL	傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]-05-12	**同年*-05-12**	12	MILD
		[redacted]	4[redacted]/M/CAUC.	心房細動*/ACUTE ATRIAL FIBRILLATION	心臓障害	20[redacted]-03-31 10:42	**同年*-04-01**	201	MODERATE
		[redacted]	2[redacted]/F/CAUC.	うつ病*/RECURRENCE OF MOOD EPISODE DEPRESSIVE	精神障害	20[redacted]-11-30 08:00	**翌年*-01-05** 08:00	140	MODERATE
				自殺念慮*/SUICIDAL IDEATION	精神障害	20[redacted]-11-30 08:00	**同年*-12-03** 09:00	140	MODERATE
		[redacted]	2[redacted]/M/CAUC.	自殺企図*/SUICIDE ATTEMPT	精神障害	20[redacted]-12-13 18:00	**同年*-12-15**	36	MODERATE
		[redacted]	2[redacted]/F/CAUC.	うつ病*/WORSENING OF DEPRESSION	精神障害	20[redacted]-08-22	**同年*-08-26**	17	SEVERE

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1.1-47　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	SERIOUS CRITERIA	TRIAL DRUG CAUSALITY	ACTION TAKEN	OUTCOME
PHASE C	ARIP IMD 400/300MG	[redacted]	3[redacted]/F/BLACK	双極１型障害*/EXACERBATION OF BIPOLAR I DISORDER	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/F/CAUC.	血栓症*/BLOOD CLOT RIGHT CALF	血管障害	MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	5[redacted]/M/CAUC.	自殺念慮*/SUICIDAL IDEATION	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				頭部損傷*/HEAD INJURY, NOT INTENTIONAL	傷害、中毒および処置合併症	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/M/CAUC.	心房細動*/ACUTE ATRIAL FIBRILLATION	心臓障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	2[redacted]/F/CAUC.	うつ病*/RECURRENCE OF MOOD EPISODE DEPRESSIVE	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
				自殺念慮*/SUICIDAL IDEATION	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	2[redacted]/M/CAUC.	自殺企図*/SUICIDE ATTEMPT	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	2[redacted]/F/CAUC.	うつ病*/WORSENING OF DEPRESSION	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

表 2.7.6.1.1-47　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	START DATE/TIME	END DATE/TIME	TRIAL DAY3)	SEVERITY
PHASE C	ARIP IMD 400/300MG	[redacted]	5[redacted]/F/CAUC.	乳癌*/BREAST CANCER	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）	20[redacted]-08-01	ONGOING	152	MODERATE
		[redacted]	4[redacted]/F/CAUC.	うつ病*/INCREASED DEPRESSION WITH HOPELESSNESS	精神障害	20[redacted]-05-08	**同年*-06-05**	36	SEVERE
		[redacted]	4[redacted]/M/CAUC.	うつ病*/INCREASED DEPRESSION	精神障害	20[redacted]-12-08	**同年*-12-21**	96	MODERATE
		[redacted]	4[redacted]/F/CAUC.	うつ病*/WORSENING OF DEPRESSION	精神障害	20[redacted]-05-09	**同年*-05-16**	101	MODERATE
		[redacted]	2[redacted]/F/CAUC.	うつ病*/WORSENING OF DEPRESSION	精神障害	20[redacted]-04-24	**同年*-04-30**	15	MODERATE
		[redacted]	5[redacted]/F/CAUC.	躁病*/RECURRENCE OF MANIC MOOD EPISODE	精神障害	20[redacted]-09-30 10:00	**同年*-10-24** 11:00	62	MODERATE
		[redacted]	2[redacted]/M/CAUC.	自殺念慮*/SUICIDAL IDEATION	精神障害	20[redacted]-02-11	**同年*-02-13**	47	MODERATE

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1.1-47　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	SERIOUS CRITERIA	TRIAL DRUG CAUSALITY	ACTION TAKEN	OUTCOME
PHASE C	ARIP IMD 400/300MG	[redacted]	5[redacted]/F/CAUC.	乳癌*/BREAST CANCER	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）	MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/F/CAUC.	うつ病*/INCREASED DEPRESSION WITH HOPELESSNESS	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/M/CAUC.	うつ病*/INCREASED DEPRESSION	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/F/CAUC.	うつ病*/WORSENING OF DEPRESSION	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	2[redacted]/F/CAUC.	うつ病*/WORSENING OF DEPRESSION	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	5[redacted]/F/CAUC.	躁病*/RECURRENCE OF MANIC MOOD EPISODE	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	2[redacted]/M/CAUC.	自殺念慮*/SUICIDAL IDEATION	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

表 2.7.6.1.1-47　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	START DATE/TIME	END DATE/TIME	TRIAL DAY3)	SEVERITY
PHASE C	ARIP IMD 400/300MG	[redacted]	4[redacted]/F/BLACK	喘息*/ASTHMA EXACERBATION LIKELY SECONDARY TO VIRAL ETIOLOGY	呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]-02-17	**同年*-02-19**	57	MODERATE
		[redacted]	5[redacted]/M/CAUC.	横紋筋融解症*/RHABDOMYOLYSIS	筋骨格系および結合組織障害	20[redacted]-09-10	**同年*-09-14**	58	MODERATE
		[redacted]	4[redacted]/F/BLACK	躁病*/EXACERBATION OF MANIA	精神障害	20[redacted]-04-25	**同年*-04-29**	57	SEVERE
		[redacted]	5[redacted]/F/CAUC.	腹痛*/ACUTE ABDOMINAL PAIN, UNKNOWN ORIGIN	胃腸障害	20[redacted]-04-28	**同年*-05-06**	148	SEVERE
		[redacted]	2[redacted]/F/CAUC.	双極１型障害*/WORSENING OF BIPOLAR I DISORDER	精神障害	20[redacted]-03-03	**同年*-03-05**	22	MODERATE
		[redacted]	3[redacted]/F/CAUC.	外陰部膿瘍*/VULVAR ABCESS	感染症および寄生虫症	20[redacted]-05-23 11:00	**同年*-06-13** 06:54	22	SEVERE
		[redacted]	2[redacted]/M/CAUC.	偶発的過量投与*/ACCIDENTAL OVERDOSE	傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]-09-26	**同年*-09-29**	74	MODERATE

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1.1-47　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	SERIOUS CRITERIA	TRIAL DRUG CAUSALITY	ACTION TAKEN	OUTCOME
PHASE C	ARIP IMD 400/300MG	[redacted]	4[redacted]/F/BLACK	喘息*/ASTHMA EXACERBATION LIKELY SECONDARY TO VIRAL ETIOLOGY	呼吸器、胸郭および縦隔障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	5[redacted]/M/CAUC.	横紋筋融解症*/RHABDOMYOLYSIS	筋骨格系および結合組織障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/F/BLACK	躁病*/EXACERBATION OF MANIA	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	5[redacted]/F/CAUC.	腹痛*/ACUTE ABDOMINAL PAIN, UNKNOWN ORIGIN	胃腸障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	2[redacted]/F/CAUC.	双極１型障害*/WORSENING OF BIPOLAR I DISORDER	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	3[redacted]/F/CAUC.	外陰部膿瘍*/VULVAR ABCESS	感染症および寄生虫症	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED RESOLVED/ WITH SEQUELAE
		[redacted]	2[redacted]/M/CAUC.	偶発的過量投与*/ACCIDENTAL OVERDOSE	傷害、中毒および処置合併症	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

表 2.7.6.1.1-47　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	START DATE/TIME	END DATE/TIME	TRIAL DAY3)	SEVERITY
PHASE C	ARIP IMD 400/300MG	[redacted]	4[redacted]/F/CAUC.	急性腎障害*/ACUTE RENAL FAILURE	腎および尿路障害	20[redacted]-01-28	**同年*-02-05**	204	SEVERE
				腎尿細管壊死*/ACUTE TUBULAR NECROSIS	腎および尿路障害	20[redacted]-01-28	**同年*-02-05**	204	SEVERE
				腎盂腎炎*/RIGHT PYELONEPHRITIS	感染症および寄生虫症	20[redacted]-01-28	**同年*-02-17**	204	SEVERE
				敗血症*/SEPSIS	感染症および寄生虫症	20[redacted]-01-28	**同年*-02-05**	204	SEVERE
				腎結石症*/RENAL CALYCEAL STONE RIGHT KIDNEY	腎および尿路障害	20[redacted]-02-04	ONGOING	211	MILD
		[redacted]	5[redacted]/M/BLACK	神経根障害*/RADICULOPATHY	神経系障害	20[redacted]-05-05 08:00	**同年*-05-07** 15:00	104	SEVERE
		[redacted]	4[redacted]/M/CAUC.	急性心筋梗塞*/ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	心臓障害	20[redacted]-06-23	**同年*-06-25**	64	MODERATE
		[redacted]	2[redacted]/F/CAUC.	双極１型障害*/MANIC EPISODE BIPOLAR I DISORDER	精神障害	20[redacted]-06-25 08:00	**同年*-07-25** 10:00	113	SEVERE

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1.1-47　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	SERIOUS CRITERIA	TRIAL DRUG CAUSALITY	ACTION TAKEN	OUTCOME
PHASE C	ARIP IMD 400/300MG	[redacted]	4[redacted]/F/CAUC.	急性腎障害*/ACUTE RENAL FAILURE	腎および尿路障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				腎尿細管壊死*/ACUTE TUBULAR NECROSIS	腎および尿路障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				腎盂腎炎*/RIGHT PYELONEPHRITIS	感染症および寄生虫症	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				敗血症*/SEPSIS	感染症および寄生虫症	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				腎結石症*/RENAL CALYCEAL STONE RIGHT KIDNEY	腎および尿路障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DOSE NOT CHANGED	UNKNOWN
		[redacted]	5[redacted]/M/BLACK	神経根障害*/RADICULOPATHY	神経系障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/M/CAUC.	急性心筋梗塞*/ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	心臓障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	2[redacted]/F/CAUC.	双極１型障害*/MANIC EPISODE BIPOLAR I DISORDER	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

表 2.7.6.1.1-47　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	START DATE/TIME	END DATE/TIME	TRIAL DAY3)	SEVERITY
PHASE C	ARIP IMD 400/300MG	[redacted]	3[redacted]/F/CAUC.	躁病*/EXACERBATION OF MANIA WITH HOSPITALISATION	精神障害	20[redacted]-10-07 12:31	**同年*-11-06** 15:32	191	MODERATE
		[redacted]	4[redacted]/M/CAUC.	不安*/ANXIETY	精神障害	20[redacted]-04-30	**同年*-07-01**	27	SEVERE
		[redacted]	3[redacted]/M/ASIAN	躁病*/MENTAL CONDITION MANIC EXACERBATED	精神障害	20[redacted]-06-10	**同年*-08-14**	15	SEVERE
		[redacted]	5[redacted]/M/ASIAN	躁病*/RELAPSE OF MANIA	精神障害	20[redacted]-05-26	**同年*-09-02**	83	SEVERE
		[redacted]	5[redacted]/F/ASIAN	双極１型障害*/WORSENING OF BIPOLAR 1 DISORDER, MANIC WITH PSYCHOTIC FEATURES	精神障害	20[redacted]-10-31	**同年*-12-31**	4	SEVERE
		[redacted]	5[redacted]/F/ASIAN	振戦*/WHOLE BODY TREMOR	神経系障害	20[redacted]-03-04 08:00	**同年*-05-01** 09:00	104	MODERATE
		[redacted]	4[redacted]/M/ASIAN	うつ病*/DEPRESSIVE STATE	精神障害	20[redacted]-01-05 09:48	**同年*-03-18** 12:38	112	MODERATE
		[redacted]	3[redacted]/M/ASIAN	躁病*/MANIC EPISODE	精神障害	20[redacted]-03-28	**同年*-04-28** 15:05	65	SEVERE

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1.1-47　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	SERIOUS CRITERIA	TRIAL DRUG CAUSALITY	ACTION TAKEN	OUTCOME
PHASE C	ARIP IMD 400/300MG	[redacted]	3[redacted]/F/CAUC.	躁病*/EXACERBATION OF MANIA WITH HOSPITALISATION	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/M/CAUC.	不安*/ANXIETY	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	3[redacted]/M/ASIAN	躁病*/MENTAL CONDITION MANIC EXACERBATED	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	5[redacted]/M/ASIAN	躁病*/RELAPSE OF MANIA	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	5[redacted]/F/ASIAN	双極１型障害*/WORSENING OF BIPOLAR 1 DISORDER, MANIC WITH PSYCHOTIC FEATURES	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	5[redacted]/F/ASIAN	振戦*/WHOLE BODY TREMOR	神経系障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	PROBABLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/M/ASIAN	うつ病*/DEPRESSIVE STATE	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	3[redacted]/M/ASIAN	躁病*/MANIC EPISODE	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

表 2.7.6.1.1-47　　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	START DATE/TIME	END DATE/TIME	TRIAL DAY3)	SEVERITY
PHASE C	ARIP IMD 400/300MG	[redacted]	5[redacted]/F/ASIAN	抑うつ症状*/DEPRESSIVE SYMPTOM AGGRAVATED	精神障害	20[redacted]-08-01 10:00	**同年*-10-25** 10:10	45	SEVERE
		[redacted]	6[redacted]/F/ASIAN	うつ病*/INCREASED DEPRESSIVE EPISODE	精神障害	20[redacted]-09-03	**同年*-10-08**	8	MODERATE
PHASE D	ARIP IMD	[redacted]	2[redacted]/F/BLACK	自殺企図*/SUICIDE ATTEMPT	精神障害	20[redacted]-02-28 17:00	**同年*-02-28** 17:00	171	SEVERE
		[redacted]	4[redacted]/M/BLACK	痔出血*/HEMORRHAGE OF INTERNAL HEMORRHOID	胃腸障害	20[redacted]-02-17 12:59	**同年*-02-18** 18:19	167	MILD
				喘息*/ASTHMA ATTACK	呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]-05-18	**同年*-05-18**	257	SEVERE

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1.1-47　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	SERIOUS CRITERIA	TRIAL DRUG CAUSALITY	ACTION TAKEN	OUTCOME
PHASE C	ARIP IMD 400/300MG	[redacted]	5[redacted]/F/ASIAN	抑うつ症状*/DEPRESSIVE SYMPTOM AGGRAVATED	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	6[redacted]/F/ASIAN	うつ病*/INCREASED DEPRESSIVE EPISODE	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
PHASE D	ARIP IMD	[redacted]	2[redacted]/F/BLACK	自殺企図*/SUICIDE ATTEMPT	精神障害	LIFE-THREATENING CONDITION, HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/M/BLACK	痔出血*/HEMORRHAGE OF INTERNAL HEMORRHOID	胃腸障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				喘息*/ASTHMA ATTACK	呼吸器、胸郭および縦隔障害	LIFE-THREATENING CONDITION, HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED, MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION	NOT LIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

表 2.7.6.1.1-47　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	START DATE/TIME	END DATE/TIME	TRIAL DAY3)	SEVERITY
PHASE D	ARIP IMD	[redacted]	4[redacted]/M/BLACK	呼吸不全*/RESPIRATORY FAILURE	呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]-05-19	**同年*-07-15** 01:31	258	SEVERE
				心肺停止*/CARDIO PULMONARY ARREST	心臓障害	20[redacted]-05-19	**同年*-05-19**	258	SEVERE

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1.1-47　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	SERIOUS CRITERIA	TRIAL DRUG CAUSALITY	ACTION TAKEN	OUTCOME
PHASE D	ARIP IMD	[redacted]	4[redacted]/M/BLACK	呼吸不全*/RESPIRATORY FAILURE	呼吸器、胸郭および縦隔障害	DEATH, LIFE-THREATENING CONDITION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY/INCAPACITY, HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED, MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION	NOT LIKELY	DRUG WITHDRAWN	FATAL
				心肺停止*/CARDIO PULMONARY ARREST	心臓障害	LIFE-THREATENING CONDITION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY/INCAPACITY, HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED, MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION	NOT LIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED RESOLVED/ WITH SEQUELAE

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

表 2.7.6.1.1-47　　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	START DATE/TIME	END DATE/TIME	TRIAL DAY3)	SEVERITY
PHASE D	ARIP IMD	[redacted]	4[redacted]/M/BLACK	脳損傷*/ANOXIC BRAIN INJURY	神経系障害	20[redacted]-05-19	**同年*-07-15** 01:31	258	SEVERE
		[redacted]	6[redacted]/F/CAUC.	一過性脳虚血発作*/TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK	神経系障害	20[redacted]-01-18	**同年*-01-21**	35	SEVERE
				躁病*/RELAPSE OF MANIC SYMPTOMS	精神障害	20[redacted]-02-24	**同年*-03-02**	72	SEVERE
		[redacted]	6[redacted]/F/CAUC.	アカシジア*/ACUTE AKATHISIA	神経系障害	20[redacted]-01-07 07:00	**同年*-01-21** 07:00	57	SEVERE
		[redacted]	4[redacted]/F/CAUC.	双極１型障害*/MANIC EPISODE BIPOLAR I DISORDER	精神障害	20[redacted]-07-10 08:00	**同年*-08-12** 10:20	86	SEVERE

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1.1-47　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	SERIOUS CRITERIA	TRIAL DRUG CAUSALITY	ACTION TAKEN	OUTCOME
PHASE D ARIP IMD		[redacted]	4[redacted]/M/BLACK	脳損傷*/ANOXIC BRAIN INJURY	神経系障害	DEATH, LIFE-THREATENING CONDITION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY/INCAPACITY, HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED, MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION	NOT LIKELY	DOSE NOT CHANGED	FATAL
		[redacted]	6[redacted]/F/CAUC.	一過性脳虚血発作*/TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK	神経系障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				躁病*/RELAPSE OF MANIC SYMPTOMS	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	6[redacted]/F/CAUC.	アカシジア*/ACUTE AKATHISIA	神経系障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	DEFINITE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/F/CAUC.	双極１型障害*/MANIC EPISODE BIPOLAR I DISORDER	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

表 2.7.6.1.1-47　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	START DATE/TIME	END DATE/TIME	TRIAL DAY3)	SEVERITY
PHASE D	ARIP IMD	[redacted]	6[redacted]/M/CAUC.	双極性障害*/BYPOLAR I DISEASE, DEPRESIVE EPISODE	精神障害	20[redacted]-05-23	**同年*-06-06**	43	MODERATE
		[redacted]	2[redacted]/F/CAUC.	双極１型障害*/MANIC EPISODE, BIPOLAR DISORDER	精神障害	20[redacted]-01-06	**同年*-01-26** 15:00	204	MODERATE
		[redacted]	2[redacted]/F/ASIAN	感情不安定*/EMOTIONAL INSTABILITY	精神障害	20[redacted]-09-19 11:40	**同年*-10-06** 15:20	200	MILD
				軽躁*/HYPOMANIC EPISODE	精神障害	20[redacted]-09-24 13:00	**翌年*-06-19** 12:00	205	MODERATE
		[redacted]	4[redacted]/M/ASIAN	躁病*/RECURRENCE OF MANIC EPISODE	精神障害	20[redacted]-11-09	**翌年*-07-03**	157	MODERATE
	PLACEBO	[redacted]	5[redacted]/M/BLACK	躁病*/MANIC EPISODE	精神障害	20[redacted]-05-19	**同年*-05-21**	76	SEVERE
		[redacted]	6[redacted]/M/CAUC.	橈骨骨折*/RIGHT WRIST DISTAL RADIUS INTRAARTICULAR FRACTURE	傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]-01-19	**同年*-01-22**	229	MODERATE
		[redacted]	4[redacted]/F/CAUC.	肺炎*/PNEUMONIA	感染症および寄生虫症	20[redacted]-12-23 13:00	**翌年*-01-03** 12:30	365	MODERATE

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1.1-47　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	SERIOUS CRITERIA	TRIAL DRUG CAUSALITY	ACTION TAKEN	OUTCOME
PHASE D	ARIP IMD	[redacted]	6[redacted]/M/CAUC.	双極性障害*/BYPOLAR I DISEASE, DEPRESIVE EPISODE	精神障害	MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	2[redacted]/F/CAUC.	双極１型障害*/MANIC EPISODE, BIPOLAR DISORDER	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	2[redacted]/F/ASIAN	感情不安定*/EMOTIONAL INSTABILITY	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
				軽躁*/HYPOMANIC EPISODE	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/M/ASIAN	躁病*/RECURRENCE OF MANIC EPISODE	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	PLACEBO	[redacted]	5[redacted]/M/BLACK	躁病*/MANIC EPISODE	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	6[redacted]/M/CAUC.	橈骨骨折*/RIGHT WRIST DISTAL RADIUS INTRAARTICULAR FRACTURE	傷害、中毒および処置合併症	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/F/CAUC.	肺炎*/PNEUMONIA	感染症および寄生虫症	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

表 2.7.6.1.1-47　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	START DATE/TIME	END DATE/TIME	TRIAL DAY3)	SEVERITY
PHASE D	PLACEBO	[redacted]	5[redacted]/F/CAUC.	感情障害*/RECURRENCE OF MOOD EPISODE	精神障害	20[redacted]-06-26 14:30	**同年*-07-03** 11:00	8	SEVERE
		[redacted]	3[redacted]/F/BLACK	骨盤癒着症*/PELVIC ADHESIONS	生殖系および乳房障害	20[redacted]-07-30	**同年*-08-13**	30	MODERATE
		[redacted]	4[redacted]/F/BLACK	双極性障害*/WORSENING OF BIPOLAR ILLNESS REQUIRING HOSPITALIZATION	精神障害	20[redacted]-01-20	**同年*-02-05**	146	SEVERE
		[redacted]	4[redacted]/M/BLACK	双極性障害*/WORSENING OF BIPOLAR SYMPTOM	精神障害	20[redacted]-11-16	**同年*-11-18**	55	SEVERE
		[redacted]	2[redacted]/M/OTHER	躁病*/RECURRENCE OF MOOD EPISODE, MANIC	精神障害	20[redacted]-06-15	**同年*-06-16**	203	SEVERE
		[redacted]	2[redacted]/F/CAUC.	自殺企図*/INTERRUPTED SUICIDE ATTEMPT	精神障害	20[redacted]-04-11	**同年*-04-11**	172	MODERATE
		[redacted]	5[redacted]/M/CAUC.	潰瘍性大腸炎*/EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS SYMPTOMS	胃腸障害	20[redacted]-04-14 12:00	**同年*-04-17** 12:30	230	SEVERE
		[redacted]	1[redacted]/M/CAUC.	躁病*/EXACERBATION OF MANIA	精神障害	20[redacted]-05-22	**同年*-04-17**	46	MODERATE

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1.1-47　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	SERIOUS CRITERIA	TRIAL DRUG CAUSALITY	ACTION TAKEN	OUTCOME
PHASE D	PLACEBO	[redacted]	5[redacted]/F/CAUC.	感情障害*/RECURRENCE OF MOOD EPISODE	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	3[redacted]/F/BLACK	骨盤癒着症*/PELVIC ADHESIONS	生殖系および乳房障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/F/BLACK	双極性障害*/WORSENING OF BIPOLAR ILLNESS REQUIRING HOSPITALIZATION	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/M/BLACK	双極性障害*/WORSENING OF BIPOLAR SYMPTOM	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	2[redacted]/M/OTHER	躁病*/RECURRENCE OF MOOD EPISODE, MANIC	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	2[redacted]/F/CAUC.	自殺企図*/INTERRUPTED SUICIDE ATTEMPT	精神障害	LIFE-THREATENING CONDITION	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	5[redacted]/M/CAUC.	潰瘍性大腸炎*/EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS SYMPTOMS	胃腸障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED, MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	1[redacted]/M/CAUC.	躁病*/EXACERBATION OF MANIA	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

表 2.7.6.1.1-47　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	START DATE/TIME	END DATE/TIME	TRIAL DAY3)	SEVERITY
PHASE D	PLACEBO	[redacted]	4[redacted]/F/BLACK	躁病*/MANIC MOOD EVENT	精神障害	20[redacted]-06-05	**同年*-06-12**	123	SEVERE
		[redacted]	5[redacted]/F/CAUC.	攻撃性*/AGRESSIVE BEHAVIOUR	精神障害	20[redacted]-03-16 18:50	ONGOING	85	MODERATE
		[redacted]	3[redacted]/M/CAUC.	双極１型障害*/BIPOLAR I DISEASE MANIC EPISODE	精神障害	20[redacted]-04-02 09:00	**同年*-04-16** 10:00	24	MODERATE
		[redacted]	4[redacted]/F/CAUC.	大うつ病*/SEVERE MAJOR DEPRESSIVE EPISODE	精神障害	20[redacted]-04-28 13:44	**同年*-05-24** 15:10	7	MODERATE
		[redacted]	4[redacted]/F/CAUC.	大うつ病*/SEVER MAJOR DEPRESIVE EPISOD	精神障害	20[redacted]-03-13 10:55	**同年*-04-15**	178	SEVERE
		[redacted]	6[redacted]/M/CAUC.	躁病*/MANIC EPISODE	精神障害	20[redacted]-09-21 08:00	**同年*-11-16** 08:00	315	SEVERE
		[redacted]	4[redacted]/M/CAUC.	双極１型障害*/BYPOLAR DISORDER,MANIC EPISODE WITH PSYCHOTIC FEATURES	精神障害	20[redacted]-11-26	**翌年*-01-20** 12:00	148	SEVERE

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1.1-47　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	SERIOUS CRITERIA	TRIAL DRUG CAUSALITY	ACTION TAKEN	OUTCOME
PHASE D	PLACEBO	[redacted]	4[redacted]/F/BLACK	躁病*/MANIC MOOD EVENT	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	5[redacted]/F/CAUC.	攻撃性*/AGRESSIVE BEHAVIOUR	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/ RESOLVING
		[redacted]	3[redacted]/M/CAUC.	双極１型障害*/BIPOLAR I DISEASE MANIC EPISODE	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/F/CAUC.	大うつ病*/SEVERE MAJOR DEPRESSIVE EPISODE	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/F/CAUC.	大うつ病*/SEVER MAJOR DEPRESIVE EPISOD	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	6[redacted]/M/CAUC.	躁病*/MANIC EPISODE	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/M/CAUC.	双極１型障害*/BYPOLAR DISORDER,MANIC EPISODE WITH PSYCHOTIC FEATURES	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED, MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION	NOT LIKELY	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

表 2.7.6.1.1-47　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	START DATE/TIME	END DATE/TIME	TRIAL DAY3)	SEVERITY
PHASE D	PLACEBO	[redacted]	2[redacted]/F/CAUC.	双極１型障害*/BYPOLAR DISORDER,MIXED EPISODE	精神障害	20[redacted]-09-24 20:00	**同年*-11-16**	346	MODERATE
		[redacted]	5[redacted]/M/ASIAN	双極性障害*/WORSENING OF BIPOLAR SYMPTOMS	精神障害	20[redacted]-09-16 13:00	**同年*-11-29** 11:00	99	SEVERE
		[redacted]	3[redacted]/F/ASIAN	躁病*/RECURRENCE OF MANIC EPISODE	精神障害	20[redacted]-04-01 16:00	**同年*-04-24** 09:00	308	MODERATE
		[redacted]	4[redacted]/F/ASIAN	躁病*/RECURRENCE OF MANIC EPISODE	精神障害	20[redacted]-11-21 23:06	**同年*-12-13** 08:00	16	MODERATE
		[redacted]	2[redacted]/M/ASIAN	躁病*/RECURRENCE OF MANIC STATE	精神障害	20[redacted]-03-26 01:13	**同年*-06-30** 15:00	359	MODERATE
		[redacted]	4[redacted]/F/ASIAN	躁病*/MANIC EPISODE	精神障害	20[redacted]-11-25 16:00	**翌年*-03-26** 09:00	282	MODERATE
		[redacted]	3[redacted]/F/ASIAN	躁病*/MANIC EPISODE AGGRAVATED	精神障害	20[redacted]-09-07	**同年*-12-15** 13:04	322	SEVERE

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1.1-47　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	SERIOUS CRITERIA	TRIAL DRUG CAUSALITY	ACTION TAKEN	OUTCOME
PHASE D	PLACEBO	[redacted]	2[redacted]/F/CAUC.	双極１型障害*/BYPOLAR DISORDER,MIXED EPISODE	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED, MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION	NOT LIKELY	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	5[redacted]/M/ASIAN	双極性障害*/WORSENING OF BIPOLAR SYMPTOMS	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	3[redacted]/F/ASIAN	躁病*/RECURRENCE OF MANIC EPISODE	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	PROBABLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/F/ASIAN	躁病*/RECURRENCE OF MANIC EPISODE	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	PROBABLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	2[redacted]/M/ASIAN	躁病*/RECURRENCE OF MANIC STATE	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/F/ASIAN	躁病*/MANIC EPISODE	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	3[redacted]/F/ASIAN	躁病*/MANIC EPISODE AGGRAVATED	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-9.2 より作成＞

表 2.7.6.1.1-48　SAS 合計スコアの平均変化量［LOCF，IM デポ剤安定期（Phase C）］

							CHANGE FROM BASELINE					
							BASELINE					
TRIAL WEEK	n	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	n	MEAN	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX
BASELINE	396	10.37	10.00	0.94	10	18							
WEEK 4	368	10.36	10.00	1.13	10	23	367	10.37	-0.01	0.00	1.03	-5	13
WEEK 8	378	10.39	10.00	1.15	10	23	377	10.37	0.02	0.00	1.09	-5	13
WEEK 12	379	10.42	10.00	1.17	10	23	378	10.37	0.05	0.00	1.18	-6	13
WEEK 16	379	10.41	10.00	1.17	10	23	378	10.37	0.04	0.00	1.15	-6	13
WEEK 20	379	10.39	10.00	1.14	10	23	378	10.37	0.02	0.00	1.12	-6	13
WEEK 24	379	10.40	10.00	1.19	10	23	378	10.37	0.03	0.00	1.20	-6	13
WEEK 28	379	10.41	10.00	1.19	10	23	378	10.37	0.04	0.00	1.20	-6	13

Note: subjects with baseline or at least one post-baseline assessment are included.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-19.1.1.1 より作成＞

表 2.7.6.1.1-49　AIMS 合計スコアの平均変化量［LOCF，IM デポ剤安定期（Phase C）］

							CHANGE FROM BASELINE					
							BASELINE					
TRIAL WEEK	n	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	n	MEAN	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX
BASELINE	424	0.15	0.00	0.60	0	4							
WEEK 4	395	0.16	0.00	0.82	0	10	394	0.15	0.02	0.00	0.70	-4	10
WEEK 8	405	0.15	0.00	0.82	0	10	404	0.15	-0.00	0.00	0.71	-3	10
WEEK 12	407	0.17	0.00	0.87	0	10	406	0.15	0.02	0.00	0.81	-4	10
WEEK 16	407	0.15	0.00	0.80	0	10	406	0.15	0.00	0.00	0.73	-4	10
WEEK 20	407	0.14	0.00	0.79	0	10	406	0.15	-0.00	0.00	0.73	-4	10
WEEK 24	407	0.14	0.00	0.79	0	10	406	0.15	-0.01	0.00	0.73	-4	10
WEEK 28	407	0.13	0.00	0.74	0	10	406	0.15	-0.02	0.00	0.73	-4	10

Note: subjects with baseline or at least one post-baseline assessment are included.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-19.3.1 より作成＞

表 2.7.6.1.1-50　BAS 合計スコアの平均変化量［LOCF，IM デポ剤安定期（Phase C）］

							CHANGE FROM BASELINE					
							BASELINE					
TRIAL WEEK	n	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	n	MEAN	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX
BASELINE	424	0.23	0.00	0.58	0	3							
WEEK 4	395	0.22	0.00	0.63	0	5	394	0.23	-0.01	0.00	0.56	-3	4
WEEK 8	405	0.24	0.00	0.61	0	3	404	0.23	0.01	0.00	0.61	-2	3
WEEK 12	407	0.28	0.00	0.68	0	4	406	0.22	0.05	0.00	0.68	-3	4
WEEK 16	407	0.26	0.00	0.66	0	4	406	0.22	0.04	0.00	0.66	-3	4
WEEK 20	407	0.25	0.00	0.64	0	4	406	0.22	0.02	0.00	0.64	-3	4
WEEK 24	407	0.25	0.00	0.65	0	4	406	0.22	0.03	0.00	0.64	-2	4
WEEK 28	407	0.26	0.00	0.66	0	4	406	0.22	0.03	0.00	0.63	-2	4

Note: subjects with baseline or at least one post-baseline assessment are included.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-19.2.1 より作成＞

表 2.7.6.1.1-51　SAS 合計スコアの平均変化量［LOCF，二重盲検期（Phase D）］

PHASE	TREATMENT	TRIAL WEEK	BASELINE N	BASELINE MEAN	BASELINE MEDIAN	BASELINE SD	BASELINE MIN	BASELINE MAX	CHANGE FROM BASELINE N	CHANGE FROM BASELINE MEAN	CHANGE FROM BASELINE SD	LS MEAN MEAN	LS MEAN MEDIAN	LS MEAN SD	LS MEAN MIN	LS MEAN MAX	LS MEAN (SE)[1]	COMPARISON (VS PLACEBO) DIFF[1] (95% CI)[1]	COMPARISON (VS PLACEBO) P-VALUE[1]
PHASE D ARIP IMD		BASELINE	123	10.50	10.00	1.34	10	18											0.1983
		WEEK 4	118	10.43	10.00	0.91	10	15	118	10.43	1.17	0.00	0.00	0.98	-6	3	0.04(0.07)	0.12 (-0.07,0.32)	0.2203
		WEEK 8	120	10.46	10.00	1.17	10	17	120	10.43	1.16	0.03	0.00	1.15	-4	5	0.06(0.09)	0.12 (-0.12,0.36)	0.3289
		WEEK 12	120	10.36	10.00	0.86	10	14	120	10.43	1.16	-0.08	0.00	1.01	-5	4	-0.04(0.06)	0.09 (-0.07,0.26)	0.2708
		WEEK 16	120	10.40	10.00	0.94	10	15	120	10.43	1.16	-0.03	0.00	1.04	-6	4	0.00(0.06)	0.18 (0.00,0.35)	0.0463
		WEEK 20	120	10.42	10.00	0.96	10	15	120	10.43	1.16	-0.02	0.00	1.04	-6	4	0.02(0.06)	0.19 (0.02,0.37)	0.0321
		WEEK 24	120	10.46	10.00	1.02	10	15	120	10.43	1.16	0.03	0.00	1.05	-6	4	0.06(0.07)	0.21 (0.02,0.40)	0.0324
		WEEK 28	120	10.43	10.00	0.98	10	15	120	10.43	1.16	-0.01	0.00	1.07	-6	4	0.03(0.06)	0.22 (0.04,0.40)	0.0175
		WEEK 32	120	10.44	10.00	1.03	10	15	120	10.43	1.16	0.01	0.00	1.06	-6	4	0.04(0.07)	0.18 (-0.01,0.38)	0.0655
		WEEK 36	120	10.50	10.00	1.02	10	15	120	10.43	1.16	0.07	0.00	1.03	-4	4	0.10(0.07)	0.25 (0.06,0.43)	0.0091
		WEEK 40	120	10.50	10.00	1.05	10	15	120	10.43	1.16	0.07	0.00	1.12	-6	4	0.10(0.07)	0.25 (0.06,0.45)	0.0109
		WEEK 44	120	10.55	10.00	1.09	10	15	120	10.43	1.16	0.12	0.00	0.96	-3	4	0.15(0.07)	0.31 (0.13,0.50)	0.0008
		WEEK 48	120	10.49	10.00	1.06	10	15	120	10.43	1.16	0.06	0.00	1.10	-6	4	0.09(0.07)	0.22 (0.01,0.42)	0.0387
		WEEK 52	120	10.48	10.00	1.05	10	15	120	10.43	1.16	0.05	0.00	0.99	-3	4	0.08(0.07)	0.22 (0.03,0.41)	0.0230
	PLACEBO	BASELINE	123	10.32	10.00	0.89	10	15											
		WEEK 4	120	10.26	10.00	0.85	10	16	120	10.31	0.89	-0.05	0.00	0.98	-5	6	-0.09(0.07)		
		WEEK 8	121	10.29	10.00	0.93	10	17	121	10.32	0.90	-0.03	0.00	1.09	-5	7	-0.06(0.09)		
		WEEK 12	122	10.22	10.00	0.66	10	14	122	10.32	0.89	-0.10	0.00	0.80	-5	2	-0.13(0.06)		
		WEEK 16	122	10.18	10.00	0.60	10	14	122	10.32	0.89	-0.14	0.00	0.83	-5	2	-0.17(0.06)		
		WEEK 20	122	10.18	10.00	0.60	10	14	122	10.32	0.89	-0.14	0.00	0.83	-5	2	-0.17(0.06)		
		WEEK 24	122	10.20	10.00	0.65	10	14	122	10.32	0.89	-0.11	0.00	0.88	-5	3	-0.15(0.07)		
		WEEK 28	122	10.16	10.00	0.58	10	14	122	10.32	0.89	-0.16	0.00	0.83	-5	2	-0.19(0.06)		
		WEEK 32	122	10.21	10.00	0.68	10	14	122	10.32	0.89	-0.11	0.00	0.92	-5	4	-0.14(0.07)		

NOTE: SUBJECTS WITH BASELINE OR AT LEAST ONE POST-BASELINE ASSESSMENT ARE INCLUDED.
[1]DERIVED FROM ANOVA MODEL WITH TREATMENT AS A FACTOR FOR COMPARISON AT BASELINE, OR DERIVED FROM ANCOVA MODEL WITH TREATMENT AS A FACTOR AND BASELINE VALUE AS COVARIATE FOR THE COMPARISON AT OTHER VISITS.
LS MEAN(SE): LEAST SQUARE MEAN (STANDARD ERROR); DIFF: DIFFERENCE OF LEAST SQUARE MEANS; CI: CONFIDENCE INTERVAL OF DIFFERENCE OF LEAST SQUARE MEAN

表 2.7.6.1.1-51　SAS 合計スコアの平均変化量［LOCF，二重盲検期（Phase D）］（続き）

								CHANGE FROM BASELINE									
		TRIAL		BASELINE							LS MEAN				COMPARISON (VS PLACEBO)		
PHASE	TREATMENT	WEEK	N	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N	MEAN	SD	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	(SE)[1]	DIFF[1] (95% CI)[1]	P-VALUE[1]
PHASE D	PLACEBO	WEEK 36	122	10.20	10.00	0.63	10	14	122	10.32	0.89	-0.11	0.00	0.86	-5	2	-0.15(0.07)		
		WEEK 40	122	10.20	10.00	0.62	10	14	122	10.32	0.89	-0.11	0.00	0.85	-5	2	-0.15(0.07)		
		WEEK 44	122	10.18	10.00	0.59	10	14	122	10.32	0.89	-0.14	0.00	0.83	-5	2	-0.17(0.07)		
		WEEK 48	122	10.23	10.00	0.72	10	14	122	10.32	0.89	-0.09	0.00	0.93	-5	4	-0.12(0.07)		
		WEEK 52	122	10.21	10.00	0.66	10	14	122	10.32	0.89	-0.11	0.00	0.87	-5	2	-0.14(0.07)		

NOTE: SUBJECTS WITH BASELINE OR AT LEAST ONE POST-BASELINE ASSESSMENT ARE INCLUDED.
[1]DERIVED FROM ANOVA MODEL WITH TREATMENT AS A FACTOR FOR COMPARISON AT BASELINE, OR DERIVED FROM ANCOVA MODEL WITH TREATMENT AS A FACTOR AND BASELINE VALUE AS COVARIATE FOR THE COMPARISON AT OTHER VISITS.
LS MEAN(SE): LEAST SQUARE MEAN (STANDARD ERROR); DIFF: DIFFERENCE OF LEAST SQUARE MEANS; CI: CONFIDENCE INTERVAL OF DIFFERENCE OF LEAST SQUARE MEAN

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.1.1.1 より作成＞

表 2.7.6.1.1-52　AIMS 合計スコアの平均変化量［LOCF，二重盲検期（Phase D）］

								CHANGE FROM BASELINE												
		TRIAL						BASELINE						LS MEAN			COMPARISON (VS PLACEBO)			
PHASE	TREATMENT	WEEK	N	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N	MEAN	SD	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	(SE)[1]	DIFF[1]	(95% CI)[1]	P-VALUE[1]
PHASE D	ARIP IMD	BASELINE	132	0.09	0.00	0.45	0	4												0.8746
		WEEK 4	127	0.06	0.00	0.26	0	2	127	0.06	0.30	-0.01	0.00	0.37	-2	2	-0.01(0.02)	-0.01	(-0.07,0.06)	0.8502
		WEEK 8	129	0.16	0.00	0.69	0	6	129	0.06	0.30	0.10	0.00	0.69	-2	5	0.10(0.04)	0.12	(0.00,0.24)	0.0494
		WEEK 12	129	0.16	0.00	0.68	0	5	129	0.06	0.30	0.09	0.00	0.67	-2	4	0.09(0.04)	0.11	(-0.00,0.23)	0.0582
		WEEK 16	129	0.19	0.00	0.76	0	5	129	0.06	0.30	0.12	0.00	0.75	-2	4	0.12(0.05)	0.13	(-0.01,0.26)	0.0606
		WEEK 20	129	0.16	0.00	0.73	0	6	129	0.06	0.30	0.09	0.00	0.71	-2	5	0.09(0.05)	0.10	(-0.03,0.23)	0.1285
		WEEK 24	129	0.19	0.00	0.87	0	8	129	0.06	0.30	0.12	0.00	0.83	-2	7	0.12(0.05)	0.13	(-0.02,0.28)	0.0820
		WEEK 28	129	0.22	0.00	0.90	0	8	129	0.06	0.30	0.16	0.00	0.88	-2	7	0.15(0.06)	0.18	(0.02,0.33)	0.0252
		WEEK 32	129	0.21	0.00	0.89	0	8	129	0.06	0.30	0.15	0.00	0.87	-2	7	0.14(0.06)	0.18	(0.02,0.33)	0.0241
		WEEK 36	129	0.21	0.00	0.89	0	8	129	0.06	0.30	0.15	0.00	0.87	-2	7	0.14(0.06)	0.18	(0.02,0.33)	0.0241
		WEEK 40	129	0.22	0.00	0.88	0	8	129	0.06	0.30	0.16	0.00	0.86	-2	7	0.15(0.05)	0.18	(0.03,0.33)	0.0225
		WEEK 44	129	0.20	0.00	0.89	0	8	129	0.06	0.30	0.14	0.00	0.86	-2	7	0.14(0.05)	0.16	(0.01,0.31)	0.0377
		WEEK 48	129	0.23	0.00	0.92	0	8	129	0.06	0.30	0.17	0.00	0.90	-2	7	0.17(0.06)	0.19	(0.03,0.35)	0.0177
		WEEK 52	129	0.25	0.00	1.02	0	8	129	0.06	0.30	0.19	0.00	1.01	-2	7	0.18(0.06)	0.21	(0.03,0.38)	0.0209
	PLACEBO	BASELINE	133	0.08	0.00	0.39	0	3												
		WEEK 4	130	0.07	0.00	0.31	0	2	130	0.08	0.39	-0.02	0.00	0.30	-3	1	-0.01(0.02)			
		WEEK 8	131	0.05	0.00	0.29	0	2	131	0.08	0.39	-0.03	0.00	0.25	-2	1	-0.03(0.04)			
		WEEK 12	132	0.05	0.00	0.26	0	2	132	0.08	0.39	-0.03	0.00	0.27	-2	1	-0.03(0.04)			
		WEEK 16	132	0.07	0.00	0.33	0	2	132	0.08	0.39	-0.02	0.00	0.33	-2	2	-0.01(0.05)			
		WEEK 20	132	0.07	0.00	0.33	0	2	132	0.08	0.39	-0.02	0.00	0.30	-2	1	-0.01(0.05)			
		WEEK 24	132	0.07	0.00	0.33	0	2	132	0.08	0.39	-0.02	0.00	0.30	-2	1	-0.01(0.05)			
		WEEK 28	132	0.05	0.00	0.28	0	2	132	0.08	0.39	-0.03	0.00	0.27	-2	1	-0.03(0.06)			
		WEEK 32	132	0.05	0.00	0.27	0	2	132	0.08	0.39	-0.04	0.00	0.29	-2	1	-0.03(0.05)			

NOTE: SUBJECTS WITH BASELINE OR AT LEAST ONE POST-BASELINE ASSESSMENT ARE INCLUDED.
[1]DERIVED FROM ANOVA MODEL WITH TREATMENT AS A FACTOR FOR COMPARISON AT BASELINE, OR DERIVED FROM ANCOVA MODEL WITH TREATMENT AS A FACTOR AND BASELINE VALUE AS COVARIATE FOR THE COMPARISON AT OTHER VISITS.
LS MEAN(SE): LEAST SQUARE MEAN (STANDARD ERROR); DIFF: DIFFERENCE OF LEAST SQUARE MEANS; CI: CONFIDENCE INTERVAL OF DIFFERENCE OF LEAST SQUARE MEAN

表 2.7.6.1.1-52　AIMS 合計スコアの平均変化量［LOCF，二重盲検期（Phase D）］（続き）

								CHANGE FROM BASELINE									
		TRIAL		BASELINE						LS MEAN		COMPARISON (VS PLACEBO)					
PHASE	TREATMENT	WEEK	N	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N	MEAN	SD	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	(SE)[1]	DIFF[1]	(95% CI)[1]	P-VALUE[1]
PHASE D	PLACEBO	WEEK 36	132	0.05	0.00	0.27	0	2	132	0.08	0.39	-0.04	0.00	0.29	-2	1	-0.03(0.05)			
		WEEK 40	132	0.05	0.00	0.28	0	2	132	0.08	0.39	-0.03	0.00	0.27	-2	1	-0.03(0.05)			
		WEEK 44	132	0.05	0.00	0.28	0	2	132	0.08	0.39	-0.03	0.00	0.27	-2	1	-0.03(0.05)			
		WEEK 48	132	0.05	0.00	0.28	0	2	132	0.08	0.39	-0.03	0.00	0.27	-2	1	-0.03(0.06)			
		WEEK 52	132	0.05	0.00	0.28	0	2	132	0.08	0.39	-0.03	0.00	0.27	-2	1	-0.03(0.06)			

NOTE: SUBJECTS WITH BASELINE OR AT LEAST ONE POST-BASELINE ASSESSMENT ARE INCLUDED.
[1]DERIVED FROM ANOVA MODEL WITH TREATMENT AS A FACTOR FOR COMPARISON AT BASELINE, OR DERIVED FROM ANCOVA MODEL WITH TREATMENT AS A FACTOR AND BASELINE VALUE AS COVARIATE FOR THE COMPARISON AT OTHER VISITS.
LS MEAN(SE): LEAST SQUARE MEAN (STANDARD ERROR); DIFF: DIFFERENCE OF LEAST SQUARE MEANS; CI: CONFIDENCE INTERVAL OF DIFFERENCE OF LEAST SQUARE MEAN

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.3.1 より作成＞

表 2.7.6.1.1-53　BAS 合計スコアの平均変化量［LOCF，二重盲検期（Phase D）］

				CHANGE FROM BASELINE															
		TRIAL		BASELINE							LS MEAN						COMPARISON (VS PLACEBO)		
PHASE	TREATMENT	WEEK	N	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N	MEAN	SD	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	(SE)[1]	DIFF[1]	(95% CI)[1]	P-VALUE[1]
PHASE D	ARIP IMD	BASELINE	132	0.30	0.00	0.70	0	3											0.0708
		WEEK 4	127	0.23	0.00	0.63	0	4	127	0.28	0.67	-0.05	0.00	0.73	-3	4	-0.01(0.04)	0.07	(-0.05,0.19)	0.2323
		WEEK 8	129	0.27	0.00	0.82	0	5	129	0.29	0.69	-0.02	0.00	0.92	-3	5	0.03(0.05)	0.16	(0.01,0.30)	0.0410
		WEEK 12	129	0.30	0.00	0.83	0	5	129	0.29	0.69	0.02	0.00	0.92	-3	5	0.06(0.05)	0.16	(0.01,0.31)	0.0429
		WEEK 16	129	0.28	0.00	0.83	0	5	129	0.29	0.69	-0.01	0.00	0.92	-3	5	0.03(0.05)	0.14	(-0.01,0.29)	0.0613
		WEEK 20	129	0.33	0.00	0.85	0	5	129	0.29	0.69	0.04	0.00	0.89	-3	5	0.08(0.05)	0.19	(0.04,0.34)	0.0121
		WEEK 24	129	0.34	0.00	0.90	0	5	129	0.29	0.69	0.05	0.00	0.95	-3	5	0.10(0.06)	0.20	(0.04,0.37)	0.0146
		WEEK 28	129	0.30	0.00	0.84	0	5	129	0.29	0.69	0.02	0.00	0.89	-3	5	0.06(0.05)	0.16	(0.01,0.32)	0.0333
		WEEK 32	129	0.28	0.00	0.84	0	5	129	0.29	0.69	-0.01	0.00	0.88	-3	5	0.03(0.05)	0.15	(-0.00,0.30)	0.0527
		WEEK 36	129	0.33	0.00	0.88	0	5	129	0.29	0.69	0.05	0.00	0.92	-3	5	0.09(0.06)	0.20	(0.05,0.36)	0.0114
		WEEK 40	129	0.38	0.00	0.95	0	5	129	0.29	0.69	0.09	0.00	0.98	-3	5	0.13(0.06)	0.25	(0.08,0.41)	0.0042
		WEEK 44	129	0.37	0.00	0.95	0	5	129	0.29	0.69	0.09	0.00	0.94	-3	5	0.12(0.06)	0.23	(0.07,0.40)	0.0059
		WEEK 48	129	0.35	0.00	0.93	0	5	129	0.29	0.69	0.06	0.00	0.94	-3	5	0.10(0.06)	0.20	(0.03,0.36)	0.0194
		WEEK 52	129	0.34	0.00	0.91	0	5	129	0.29	0.69	0.05	0.00	0.91	-3	5	0.09(0.06)	0.18	(0.02,0.34)	0.0272
	PLACEBO	BASELINE	133	0.17	0.00	0.52	0	3											
		WEEK 4	130	0.12	0.00	0.39	0	2	130	0.15	0.51	-0.04	0.00	0.50	-2	2	-0.08(0.04)			
		WEEK 8	131	0.08	0.00	0.35	0	2	131	0.17	0.53	-0.08	0.00	0.54	-3	2	-0.13(0.05)			
		WEEK 12	132	0.11	0.00	0.40	0	2	132	0.17	0.53	-0.06	0.00	0.52	-3	2	-0.10(0.05)			
		WEEK 16	132	0.10	0.00	0.37	0	2	132	0.17	0.53	-0.07	0.00	0.50	-3	2	-0.11(0.05)			
		WEEK 20	132	0.09	0.00	0.36	0	2	132	0.17	0.53	-0.08	0.00	0.55	-3	2	-0.11(0.05)			
		WEEK 24	132	0.10	0.00	0.41	0	3	132	0.17	0.53	-0.07	0.00	0.58	-3	3	-0.11(0.06)			
		WEEK 28	132	0.10	0.00	0.37	0	2	132	0.17	0.53	-0.07	0.00	0.56	-3	2	-0.11(0.05)			
		WEEK 32	132	0.09	0.00	0.36	0	2	132	0.17	0.53	-0.08	0.00	0.55	-3	2	-0.12(0.05)			

NOTE: SUBJECTS WITH BASELINE OR AT LEAST ONE POST-BASELINE ASSESSMENT ARE INCLUDED.
[1]DERIVED FROM ANOVA MODEL WITH TREATMENT AS A FACTOR FOR COMPARISON AT BASELINE, OR DERIVED FROM ANCOVA MODEL WITH TREATMENT AS A FACTOR AND BASELINE VALUE AS COVARIATE FOR THE COMPARISON AT OTHER VISITS.
LS MEAN(SE): LEAST SQUARE MEAN (STANDARD ERROR); DIFF: DIFFERENCE OF LEAST SQUARE MEANS; CI: CONFIDENCE INTERVAL OF DIFFERENCE OF LEAST SQUARE MEAN

表 2.7.6.1.1-53　BAS 合計スコアの平均変化量［LOCF，二重盲検期（Phase D）］（続き）

								CHANGE FROM BASELINE										
		TRIAL		BASELINE							LS MEAN				COMPARISON (VS PLACEBO)			
PHASE	TREATMENT	WEEK	N	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N	MEAN	SD	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	(SE)[1]	DIFF[1] (95% CI)[1]	P-VALUE[1]
PHASE D	PLACEBO	WEEK 36	132	0.09	0.00	0.36	0	2	132	0.17	0.53	-0.08	0.00	0.55	-3	2	-0.12(0.06)		
		WEEK 40	132	0.09	0.00	0.36	0	2	132	0.17	0.53	-0.08	0.00	0.55	-3	2	-0.11(0.06)		
		WEEK 44	132	0.09	0.00	0.36	0	2	132	0.17	0.53	-0.08	0.00	0.55	-3	2	-0.11(0.06)		
		WEEK 48	132	0.11	0.00	0.40	0	2	132	0.17	0.53	-0.06	0.00	0.58	-3	2	-0.10(0.06)		
		WEEK 52	132	0.11	0.00	0.40	0	2	132	0.17	0.53	-0.05	0.00	0.58	-3	2	-0.09(0.06)		

NOTE: SUBJECTS WITH BASELINE OR AT LEAST ONE POST-BASELINE ASSESSMENT ARE INCLUDED.
[1]DERIVED FROM ANOVA MODEL WITH TREATMENT AS A FACTOR FOR COMPARISON AT BASELINE, OR DERIVED FROM ANCOVA MODEL WITH TREATMENT AS A FACTOR AND BASELINE VALUE AS COVARIATE FOR THE COMPARISON AT OTHER VISITS.
LS MEAN(SE): LEAST SQUARE MEAN (STANDARD ERROR); DIFF: DIFFERENCE OF LEAST SQUARE MEANS; CI: CONFIDENCE INTERVAL OF DIFFERENCE OF LEAST SQUARE MEAN

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.2.1 より作成＞

表 2.7.6.1.1-54　　心電図パラメータの最終来院時のベースラインからの平均変化量［IM デポ剤安定期（Phase C）］

ECG PARAMETER	TRIAL WEEK[a]	n[b]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	CHANGE FROM BASELINE							
								n[b]	BASELINE MEAN	BASELINE SD	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX
VENTRICULAR RATE (BEATS/MIN)	BASELINE	422	71.4	71.0	12.3	41.0	137.0								
	WEEK 12	224	71.4	70.0	11.7	41.0	108.0	222	71.6	13.3	-0.2	0.0	11.3	-69.0	35.0
	WEEK 28	8	84.4	75.0	21.1	69.0	133.0	8	73.6	14.9	10.8	5.0	20.0	-10.0	56.0
	LAST VISIT	377	71.6	71.0	11.9	41.0	133.0	374	71.4	12.2	0.3	0.0	11.2	-69.0	56.0
PR INTERVAL (MSEC)	BASELINE	421	160.2	158.0	22.0	117.0	361.0								
	WEEK 12	224	160.0	159.0	21.1	107.0	250.0	221	159.2	18.8	1.0	1.0	10.8	-33.0	42.0
	WEEK 28	7	169.4	173.0	28.5	130.0	218.0	7	163.3	24.3	6.1	7.0	6.4	-1.0	18.0
	LAST VISIT	376	160.2	159.0	21.9	107.0	298.0	372	160.0	22.4	0.2	1.0	11.6	-63.0	42.0
RR INTERVAL (MSEC)	BASELINE	422	866.4	846.5	147.8	439.0	1463.0								
	WEEK 12	224	865.0	860.0	145.8	558.0	1461.0	222	867.2	155.4	-2.2	0.5	135.9	-373.0	511.0
	WEEK 28	8	741.8	800.0	136.6	455.0	872.0	8	846.0	174.8	-104.3	-53.0	143.5	-326.0	71.0
	LAST VISIT	377	862.4	840.0	146.9	455.0	1461.0	374	866.3	147.3	-3.8	-2.0	134.4	-403.0	511.0
QRS INTERVAL (MSEC)	BASELINE	422	92.8	92.0	7.8	77.0	169.0								
	WEEK 12	224	93.0	92.0	9.3	78.0	160.0	222	93.2	8.9	-0.2	0.0	5.5	-19.0	22.0
	WEEK 28	8	89.1	87.0	8.1	79.0	101.0	8	93.1	8.3	-4.0	-4.0	6.0	-11.0	6.0
	LAST VISIT	377	92.7	92.0	8.4	78.0	160.0	374	93.0	8.0	-0.3	0.0	5.3	-19.0	22.0
QT INTERVAL (MSEC)	BASELINE	422	385.0	383.0	30.9	311.0	492.0								
	WEEK 12	224	385.2	383.5	30.9	301.0	497.0	222	385.0	33.5	0.1	2.0	24.1	-82.0	63.0
	WEEK 28	8	363.0	370.0	25.6	309.0	393.0	8	376.6	24.7	-13.6	-3.0	32.0	-68.0	19.0
	LAST VISIT	377	384.2	382.0	30.0	301.0	497.0	374	384.9	31.3	-0.7	0.0	23.1	-82.0	63.0
QTcB INTERVAL (MSEC)[c]	BASELINE	422	416.2	416.0	20.4	346.0	476.0								
	WEEK 12	224	416.4	416.0	20.5	361.0	468.0	222	416.2	21.3	0.3	1.5	17.0	-76.0	38.0
	WEEK 28	8	425.1	419.0	20.7	393.0	460.0	8	413.4	21.0	11.8	9.5	19.8	-24.0	34.0
	LAST VISIT	377	416.2	416.0	21.0	357.0	468.0	374	416.0	20.5	0.2	1.0	16.9	-76.0	39.0

[a]:BASELINE = last available value prior to dosing in the phase; LAST VISIT = last available post-baseline evaluation in the phase.

[b]:n = total number of subjects with at least one observation of the given parameter.

[c]:QTcB = corrected qt based on bazett formula; QTcF = corrected qt based on fridericia formula; QTcN = qt / (rr/1000)**0.37.

表 2.7.6.1.1-54　心電図パラメータの最終来院時のベースラインからの平均変化量［IM デポ剤安定期（Phase C）］（続き）

								CHANGE FROM BASELINE							
									BASELINE						
ECG PARAMETER	TRIAL WEEK[a]	n[b]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	n[b]	MEAN	SD	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX
QTcF INTERVAL (MSEC)[c]	BASELINE	422	405.2	405.0	18.7	352.0	459.0								
	WEEK 12	224	405.5	404.5	19.1	360.0	458.0	222	405.2	20.0	0.3	1.0	13.1	-30.0	38.0
	WEEK 28	8	403.1	403.5	11.1	379.0	416.0	8	400.1	11.6	3.0	6.0	17.1	-32.0	25.0
	LAST VISIT	377	405.0	404.0	18.8	357.0	458.0	374	405.1	19.1	-0.1	0.0	12.8	-40.0	38.0
QTcN INTERVAL (MSEC)[c]	BASELINE	422	407.6	407.0	18.5	354.0	458.0								
	WEEK 12	224	407.8	406.0	18.8	363.0	460.0	222	407.5	19.6	0.2	1.0	13.3	-35.0	36.0
	WEEK 28	8	407.6	410.0	12.0	382.0	421.0	8	403.0	13.0	4.6	4.5	16.4	-30.0	25.0
	LAST VISIT	377	407.4	406.0	18.8	357.0	460.0	374	407.4	18.8	-0.1	1.0	13.1	-41.0	36.0

[a]:BASELINE　= last available value prior to dosing in the phase; LAST VISIT = last available post-baseline evaluation in the phase.

[b]:n = total number of subjects with at least one observation of the given parameter.

[c]:QTcB = corrected qt based on bazett formula; QTcF = corrected qt based on fridericia formula; QTcN = qt / (rr/1000)**0.37.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-24.2.2 より作成＞

表 2.7.6.1.1-55　臨床的に重要な心電図の変化［IM デポ剤安定期（Phase C）］

TYPE	Safety Sample (N=425)	
ABNORMALITY	Ne[a]	n[b] (%)
RATE		
TACHYCARDIA	374	1 (0.3)
BRADYCARDIA	374	2 (0.5)
RHYTHM		
SINUS TACHYCARDIA	374	0 (0.0)
SINUS BRADYCARDIA	374	1 (0.3)
SUPRAVENTRICULAR PREMATURE BEAT	377	6 (1.6)
VENTRICULAR PREMATURE BEAT	377	6 (1.6)
SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA	377	0 (0.0)
VENTRICULAR TACHYCARDIA	377	0 (0.0)
ATRIAL FIBRILLATION	377	1 (0.3)
ATRIAL FLUTTER	377	0 (0.0)
CONDUCTION		
1° ATRIOVENTRICULAR BLOCK	372	0 (0.0)
2° ATRIOVENTRICULAR BLOCK	377	0 (0.0)
3° ATRIOVENTRICULAR BLOCK	377	0 (0.0)
LEFT BUNDLE BRANCH BLOCK	377	0 (0.0)
RIGHT BUNDLE BRANCH BLOCK	377	1 (0.3)
PRE-EXCITATION SYNDROME	377	0 (0.0)
OTHER INTRAVENTRICULAR CONDUCTION BLOCK	374	1 (0.3)
INFARCTION		
ACUTE OR SUBACUTE	377	1 (0.3)
OLD	377	0 (0.0)
ST/T MORPHOLOGY		
MYOCARDIAL ISCHEMIA	377	2 (0.5)
SYMMETRICAL T-WAVE INVERSION	377	4 (1.1)
QTcB	374	0 (0.0)
QTcF	374	0 (0.0)
QTcN	374	0 (0.0)

[a]:Ne is the total number of subjects with at least one post-baseline numeric result for the given ecg parameter.

[b]:n is the number of subjects with ecg measurement of potential clinical relevance.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-24.2.1 より作成＞

表 2.7.6.1.1-56　QTc 間隔のカテゴリカル解析［IM デポ剤安定期（Phase C）］

ECG PARAMETER	Safety Sample (N=425)	
CATEGORY	Ne[b]	n[c] (%)
QTcB INTERVAL (MSEC)		
NEW ONSET[a] > 500 MSEC	377	0 (0.0)
NEW ONSET[a] > 480 MSEC	377	2 (0.5)
NEW ONSET[a] > 450 MSEC	377	32 (8.5)
CHANGE >= 30, <60 MSEC	374	16 (4.3)
CHANGE >= 60 MSEC	374	0 (0.0)
QTcF INTERVAL (MSEC)		
NEW ONSET[a] > 500 MSEC	377	0 (0.0)
NEW ONSET[a] > 480 MSEC	377	0 (0.0)
NEW ONSET[a] > 450 MSEC	377	7 (1.9)
CHANGE >= 30, <60 MSEC	374	2 (0.5)
CHANGE >= 60 MSEC	374	0 (0.0)
QTcN INTERVAL (MSEC)		
NEW ONSET[a] > 500 MSEC	377	0 (0.0)
NEW ONSET[a] > 480 MSEC	377	0 (0.0)
NEW ONSET[a] > 450 MSEC	377	11 (2.9)
CHANGE >= 30, <60 MSEC	374	1 (0.3)
CHANGE >= 60 MSEC	374	0 (0.0)

[a]:NEW ONSET > 500 (480/450) MSEC is defined as the incidence of QTc > 500 (480/450) MSEC during treatment and QTc <= 500 (480/450) MSEC or not evaluated at baseline.

[b]:Ne is the total number of subjects with at least one post-baseline numeric result for the given ecg parameter for 'NEW ONSET' category;

Ne is the total number of subjects with baseline and at least one post-baseline numeric result for 'CHANGE' category.

[c]:n is the number of subjects with specified categorical increase.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-24.2.3 より作成＞

2.7.6.1.1.5　死亡，その他の重篤な有害事象の叙述

(1)　死亡

(a)　二重盲検期（Phase D）IM デポ群

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event**	Death, Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation
Demographics			
Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 4[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	Start Date	Stop Date	Dose
Aripiprazole	17 Apr 20[redacted]	23 Apr 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	24 Apr 20[redacted]	30 Apr 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	01 May 20[redacted]	07 May 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	08 May 20[redacted]	14 May 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	15 May 20[redacted]	28 May 20[redacted]	25 mg
Aripiprazole	29 May 20[redacted]	11 Jun 20[redacted]	30 mg
Aripiprazole	12 Jun 20[redacted]	18 Jun 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	19 Jun 20[redacted]	25 Jun 20[redacted]	10 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	12 Jun 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	10 Jul 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	07 Aug 20[redacted]	400 mg
OPC-14597 (blinded)	04 Sep 20[redacted]	400 mg
OPC-14597 (blinded)	06 Oct 20[redacted]	400 mg
OPC-14597 (blinded)	03 Nov 20[redacted]	300 mg
OPC-14597 (blinded)	04 Dec 20[redacted]	300 mg
OPC-14597 (blinded)	30 Dec 20[redacted]	300 mg
OPC-14597 (blinded)	29 Jan 20[redacted]	300 mg
OPC-14597 (blinded)	26 Feb 20[redacted]	300 mg
OPC-14597 (blinded)	26 Mar 20[redacted]	300 mg
OPC-14597 (blinded)	23 Apr 20[redacted]	300 mg

Adverse Events									
Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Ejaculation delayed 射精遅延	N	N	26 Jun 20[redacted]	71	15 Jul 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Erectile dysfunction 勃起不全	N	N	26 Jun 20[redacted]	71	15 Jul 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Fatigue 疲労	N	N	17 Oct 20[redacted]	184	13 Nov 20[redacted]	Mild	Possible	Dose reduced	Recovered/resolved
Erectile dysfunction 勃起不全	N	N	20 Dec 20[redacted]	248	15 Jul 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Bronchitis 気管支炎	N	N	30 Jan 20[redacted]	289	07 Feb 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved
Bone contusion 骨挫傷	N	N	30 Jan 20[redacted]	289	09 Feb 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Haemorrhoidal haemorrhage 痔出血	Y	N	17 Feb 20[redacted]	307	18 Feb 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Respiratory tract congestion 気道うっ血	N	N	17 Feb 20[redacted]	307	18 Feb 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved
Trismus 開口障害	N	N	23 Apr 20[redacted]	372	15 Jul 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Asthma 喘息	Y	N	18 May 20[redacted]	397	18 May 20[redacted]	Severe	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved
Cardio-respiratory arrest 心肺停止	Y	N	19 May 20[redacted]	398	19 May 20[redacted]	Severe	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
Brain injury 脳損傷	Y	N	19 May 20[redacted]	398	15 Jul 20[redacted]	Severe	Not likely	Dose not changed	Fatal
Respiratory failure 呼吸不全	Y	Y	19 May 20[redacted]	398	15 Jul 20[redacted]	Severe	Not likely	Drug withdrawn	Fatal

Medical History		
Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Asthma 喘息	19[redacted]	Yes
Haemorrhoids 痔核	20[redacted]	No
Hypertension 高血圧	20[redacted]	Yes
Limb injury 四肢損傷	20[redacted]	No

叙述の要約

被験者番号[redacted]

被験者[redacted]、4[redacted]歳の[redacted]（[redacted]）[redacted]は、20[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期（Phase A）に移行し、20[redacted]年 4 月 17 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 6 月 12 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受け、20[redacted]年 9 月 4 日、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けが行われた。

20[redacted]年 2 月 17 日（Phase D：プラセボ対照二重盲検期の Day 167）、被験者に軽度痔出血（内痔核の出血）の重篤な有害事象が発現した。当該事象に対し被験者に塩化ナトリウム、塩化カリウム、pantoprazole sodium（Protonix）、トラマドール及びポリエチレングリコール 3350/電解質（GoLYTELY）を投与した。報告によれば、20[redacted]年 2 月 17 日、直腸からの鮮血出血が発現したため救急治療室（ER）に来院した。出血は 1 日半持続した。被験者は入院し、翌日（20[redacted]年 2 月 18 日）大腸内視鏡検査を施行した結果、内痔核が確認された。被験者によれば、過去約 10 年間同様の問題があったが、スクリーニング来院時では報告していなかった。20[redacted]年 2 月 18 日、当該事象は回復したと考えられ、被験者は同日退院した。今後、精査及び治療のためかかりつけ医のフォローアップを受けるよう指示された。治験責任医師は、本痔出血と治験薬は関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本痔出血は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、サルブタモール硫酸塩、メトプロロール、アジスロマイシン、ketorolac tromethamine（Toradol）、orphenadrine、アセトアミノフェン/ヒドロコドン（Vicodin）、イブプロフェン及びトラマドールであった。

20[redacted]年 5 月 18 日（Phase D の Day 257）、被験者に重症喘息（喘息発作）の重篤な有害事象が発現した。被験者は ER を受診し、報告によれば投薬（内容不明）を受けて帰宅した。20[redacted]年 5 月 18 日、当該事象は回復したと判断された。治験責任医師は、本喘息と治験薬はおそらく関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本喘息と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、サルブタモール硫酸塩及びメトプロロールであった。呼吸が改善しなかったため、被験者は翌日再度 ER を受診した。

20[redacted]年 5 月 19 日（Phase D の Day 258）、被験者に重度心肺停止（心肺停止）、重度呼吸不全（呼吸不全）及び重度脳損傷（無酸素脳症）

の重篤な有害事象が発現した。被験者は息切れを訴えて再度 ER を受診し、そこで虚脱状態となった。報告によれば心室細動が発現し、律動の回復まで 18 分間を要した。挿管を含む蘇生処置を行った。20[redacted] 年 5 月 19 日、後遺症を伴いながら心肺停止は回復したと判断された。被験者は集中治療室に移され、薬物により昏睡状態に誘導され換気補助を受けた。その他に使用された治療薬はサルブタモール、塩化ナトリウム、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（ソル・メドロール）、及びプロポフォール（Diprovan）であった。翌日の 20[redacted] 年 5 月 20 日、心カテーテル検査を施行したが、特筆すべき所見はなかった。また、被験者の心拍数と心リズムは基準範囲に回復したことが確認された。予後不良と判断され、家族は被験者を、引き続き支持療法受けることができる高度介護施設に入所させた。鎮静を中止したが、被験者は無反応のままであった。1 ヵ月経過した頃（20[redacted] 年 6 月 21 日）までには、人工呼吸器から離脱し、自発呼吸が可能となった。意識清明で周囲を見回すことはしたが、周囲からの指示には無反応で、発話もなく、身の回りのこともできなかった。20[redacted] 年 7 月 20 日、被験者の妻が実施医療機関に電話し、ホスピスにおいて重度神経障害の検査中に容体が悪化したと報告した。20[redacted] 年 7 月 15 日、被験者は死亡した。当時、呼吸不全及び脳損傷は回復したと考えられていた。死亡証明書を受領したところ、死因は無酸素性脳傷害と記載されていた。医師は、無酸素性脳傷害が重度であったために、被験者は持続性植物状態のように見えたと記述していた。さらに、被験者の死亡に関連性が高い要因として、喫煙が報告されていた。剖検は行われなかった。治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 4 月 23 日であった。治験責任医師は、本心肺停止、呼吸不全及び脳損傷と治験薬はおそらく関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本心肺停止、呼吸不全及び脳損傷と治験薬は関連しないと結論づけた。全 3 事象の発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、サルブタモール硫酸塩及びメトプロロールであった。

(2)　その他の重篤な有害事象

(a)　IM デポ剤安定期（Phase C）

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event** Serious Adverse Event

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 3[redacted] years	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	Start Date	Stop Date	Dose
Aripiprazole	06 Jun 20[redacted]	13 Jun 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	14 Jun 20[redacted]	15 Jun 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	16 Jun 20[redacted]	24 Jun 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	25 Jun 20[redacted]	25 Jun 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	26 Jun 20[redacted]	29 Jun 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	30 Jun 20[redacted]	01 Jul 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	02 Jul 20[redacted]	15 Jul 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	16 Jul 20[redacted]	23 Jul 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	24 Jul 20[redacted]	30 Jul 20[redacted]	15 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	16 Jul 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Bipolar I disorder 双極１型障害	Y	N	03 Aug 20[redacted]	59	07 Aug 20[redacted]	Severe	Not likely related	Dose not changed	Recovered/resolved
Herpes virus infection ヘルペスウイルス感染	N	N	06 Aug 20[redacted]	62	12 Aug 20[redacted]	Mild	Not related	Dose not changed	Recovered/resolved

Medical History

Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Anxiety 不安	20[redacted]	Yes
Asthma 喘息	19[redacted]	Yes
Caesarean section 帝王切開	20[redacted]	No
Endometriosis 子宮内膜症	19[redacted]	No

Condition	Onset Date	Ongoing
Insomnia 不眠症	20[redacted]	Yes
Laparoscopy 腹腔鏡検査	19[redacted]	No
Migraine 片頭痛	20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者番号[redacted]

被験者[redacted]、3[redacted]歳の[redacted]（[redacted]）[redacted]は、19[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期（Phase A）に移行し、20[redacted]年 6 月 6 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 7 月 16 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。

20[redacted]年 8 月 3 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 19）、被験者に重度双極 I 型障害（双極 I 型障害の増悪）の重篤な有害事象が発現した。当該事象に対し被験者に valproate semisodium（Depakote）、パロキセチン塩酸塩（Paroxetine HCl）、アリピプラゾール、フェニトイン（Dilantin）を投与した。20[redacted]年 8 月 3 日、双極 I 型障害の増悪のため被験者は救急外来を受診し、その夜に入院となった。20[redacted]年 8 月 4 日、精神科施設に転送され、自傷行為のため拘束した。20[redacted]年 5 月 23 日のスクリーニング来院時に行った精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）によると、被験者は過去及び再発性の大うつ病エピソード、過去及び現在の躁病エピソード、現在の低い自殺傾向、過去及び現在の双極 I 型障害の基準を満たし、内科的、器質的及び薬物の原因は除外された。ヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale：YMRS）、モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS）、双極性障害のクォリティ・オブ・ライフ（Brief QoL.BD）に関する簡易質問票、臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impressions-Bipolar Version-Severity：CGI-BP-S）尺度、及び臨床全体印象度－双極性障害－試験前からの変化（Clinical Global Impression - Bipolar Version - Change from preceding phase：CGI-BP-C）尺度の関連スコアを下表に要約する。

日付	来院	YMRS（合計スコア）	MADRS（合計スコア）	Brief QOL.BD（合計スコア）	CGI-BP-S（躁病/うつ病/全般）	CGI-BP-C（躁病/うつ病/全般）
20[redacted]年6月6日	Phase A：切替え期 ベースライン	18	14	40	3/2/3	-
20[redacted]年 7 月 31 日	Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期 2 週目来院	1	0	-	1/1/1	3/4/3

治験責任医師の報告によれば、入院前の症状は不明であるという。入院中、片頭痛に対してパラセタモール（アセトアミノフェン）を、不安に対してロラゼパムを、不眠症に対して temazepam が投与され、bactrim（Bactrim 800/160 mg）、水酸化マグネシウム（Milk of Magnesia）、mylanta 及びヒドロコルチゾン（ヒドロコルチゾン 1%）も投与されたが目的は不明であった。20[redacted] 年 8 月 7 日、当該事象は回復したと判断され、被験者は同日退院した。被験者の報告によれば、郊外に住む家族といつまでも同居するつもりなので、治験を継続できないだろうということであった。治験責任医師の報告によれば、治験薬を中止し、20[redacted] 年 7 月 16 日に治験薬の最終投与を行った。被験者が州外に転居したため、早期中止の来院は実施できなかった。治験責任医師は、本双極 I 型障害と治験薬はおそらく関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本双極 I 型障害と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、トラゾドン、イブプロフェン（Motrin）、スマトリプタンコハク酸塩（Imitrex）、ゾルピデム酒石酸塩（Ambien）、ロラゼパム、ナプロキセン、bupropion hydrochloride 及び ziprasidone hydrochloride であった。
上記事象経過中の 20[redacted] 年 8 月 6 日（Phase C の Day 22）、被験者に軽度ヘルペスウイルス感染（ヘルペス）の有害事象が発現し、アシクロビル（アシクロビル）により治療された。20[redacted] 年 8 月 12 日、当該事象は回復した。治験薬に関する措置はとらなかった。治験責任医師は、本ヘルペスウイルス感染と治験薬は関連しないと結論づけた。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 4[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	26 Dec 20[redacted]	08 Jan 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	09 Jan 20[redacted]	22 Jan 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	23 Jan 20[redacted]	19 Feb 20[redacted]	25 mg
Aripiprazole	20 Feb 20[redacted]	25 Feb 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	26 Feb 20[redacted]	26 Feb 20[redacted]	0 mg, Noncompliance, dose missed
Aripiprazole	27 Feb 20[redacted]	05 Mar 20[redacted]	15 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	20 Feb 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	21 Mar 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	24 Apr 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	20 May 20[redacted]		300 mg
OPC-14597	17 Jun 20[redacted]		300 mg

Adverse Event

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	N	N	06 Jan 20[redacted]	12	17 Feb 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Fatigue 疲労	N	N	25 Apr 20[redacted]	121	27 Aug 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	N	N	13 May 20[redacted]	139	03 Jun 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Thrombosis 血栓症	Y	Y	23 Jun 20[redacted]	180	10 Jul 20[redacted]	Mild	Unrelated	Drug withdrawn	Recovered/Resolved
Cellulitis 蜂巣炎	N	N	12 Jul 20[redacted]	199	30 Jul 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved

Medical History		
Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Anxiety 不安	01 Feb 20[redacted]	Yes
Arthralgia 関節痛	01 Dec 20[redacted]	Yes
Asthma 喘息	11 Jun 19[redacted]	Yes
Drug hypersensitivity (morphine allergy) 薬物過敏症（モルヒネアレルギー）	12 Mar 19[redacted]	Yes
Drug hypersensitivity (sulpha drugs allergy) 薬物過敏症（サルファ剤アレルギー）	12 Mar 19[redacted]	Yes
Herpes virus infection ヘルペスウイルス感染	05 Sep 20[redacted]	Yes
Insomnia 不眠症	01 Mar 20[redacted]	Yes
Migraine 片頭痛	06 Feb 20[redacted]	Yes
Rhinitis allergic アレルギー性鼻炎	01 Dec 20[redacted]	Yes
Sleep apnoea syndrome 睡眠時無呼吸症候群	05 Aug 20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者番号[redacted]

被験者[redacted]、4[redacted]歳[redacted]は、19[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤安定期（Phase B）に移行し、20[redacted]年 12 月 26 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 15 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 2 月 20 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。

20[redacted]年 6 月 23 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 124）、被験者に医学的に重要と考えられる軽度の血栓症（右ふくらはぎの血栓）の重篤な有害事象が発現した。20[redacted]年 6 月 23 日にワルファリンナトリウム（クマジン）及びエノキサパリン（ラブノックス）を開始し、プライマリ・ケア医師によりフォローアップを行うことになった。報告によると、被験者はプライマリ・ケア医師により治験薬中止を強く勧められたため、本治験からの離脱を選択した。経口アリピプラゾールの最終投与日は 20[redacted]年 3 月 5 日であり、

IM デポ注射の最終投与日は 20[redacted] 年 6 月 17 日であった。早期中止来院は、20[redacted] 年 6 月 25 日に実施された。血栓症事象は 20[redacted] 年 7 月 10 日に消失し、同日、ワルファリンナトリウム及びエノキサパリンも中止した。治験責任医師及び治験依頼者ともに、本血栓症と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、アシクロビル、セレタイド（アドベア）、ロラタジン、ナプロキセンナトリウム（Aleve）、thomapyrin（エキセドリン）、及びゾルピデム（Ambien）であった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event** Serious Adverse Event

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 5[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	21 Mar 20[redacted]	03 Apr 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	04 Apr 20[redacted]	16 Apr 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	17 Apr 20[redacted]	30 Apr 20[redacted]	30 mg
Aripiprazole	01 May 20[redacted]	09 May 20[redacted]	15 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	01 May 20[redacted]		400 mg

Adverse Event

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Cellulitis 蜂巣炎	N	N	20 Mar 20[redacted]	−1	31 Mar 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Tinea pedis 足部白癬	N	N	20 Mar 20[redacted]	−1	Ongoing	Mild	Unrelated	Dose not changed	Not recovered/Not resolved
Sedation 鎮静	N	N	21 Mar 20[redacted]	1	27 Mar 20[redacted]	Mild	Definite	Dose not changed	Recovered/Resolved
Lymphadenopathy リンパ節症	N	N	21 Mar 20[redacted]	1	Ongoing	Mild	Unrelated	Dose not changed	Not recovered/Not resolved
Constipation 便秘	N	N	25 Mar 20[redacted]	5	27 Mar 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved
Diarrhoea 下痢	N	N	29 Mar 20[redacted]	9	05 Apr 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved
Flatulence 鼓腸	N	N	29 Mar 20[redacted]	9	05 Apr 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved
Injection site pain 注射部位疼痛	N	N	01 May 20[redacted]	42	03 May 20[redacted]	Moderate	Definite	Dose not changed	Recovered/Resolved
Blood glucose increased 血中ブドウ糖増加	N	N	01 May 20[redacted]	42	09 May 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Fall 転倒	N	N	12 May 20[redacted]	53	12 May 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Head injury 頭部損傷	Y	N	12 May 20[redacted]	53	12 May 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Suicidal ideation 自殺念慮	Y	N	12 May 20[redacted]	53	15 May 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Animal bite 動物咬傷	Jul 20[redacted]	No
Anxiety 不安	14 Mar 20[redacted]	Yes
Hand fracture 手骨折	Aug 20[redacted]	No
Tooth abscess 歯膿瘍	Jul 20[redacted]	No
Wrist fracture 手首関節骨折	Aug 20[redacted]	No

叙述の要約

被験者番号[redacted]

被験者[redacted]、5[redacted]歳[redacted]は、19[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤による維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に 登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤安定期（Phase B）に移行し、20[redacted]年 3 月 21 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 15 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 5 月 1 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。

20[redacted]年 5 月 12 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 12）、被験者は転倒し、軽度の頭部損傷（頭部損傷）の重篤な有害事象により入院となった。意識喪失又は擦過傷、頭部又は顔面の外傷エビデンス、胸部又は腰部圧痛は認められず、正常に四肢を動かすことができた。脳波及びコンピュータ断層撮影スキャンの結果は正常であった。薬剤パネルは陰性、アルコール値は 10 mg/dL 未満であった。被験者から、最近自殺の思考があり、気分障害の既往歴があるとの報告があり、20[redacted]年 5 月 12 日に軽度の自殺念慮の重篤な有害事象（自殺念慮）も報告された。20[redacted]年 3 月 21 日（ベースライン）、20[redacted]年 5 月 9 日（Phase C の 1 週目）、20[redacted]年 5 月 15 日（Phase C の 2 週目）のコロンビア自殺重症度尺度（Columbia-Suicide Severity Rating Scale）では、被験者から自殺念慮は報告されなかった。被験者は精神障害者施設に移送されたが、自傷行為の意図はないと強く報告した。被験者は、現在のうつ病症状、躁病もし

くは軽躁症状、又は精神病の既往を否定した。20[redacted] 年 3 月 21 日（ベースライン）、20[redacted] 年 5 月 1 日（Phase B の 8 週目／終了時）、及び 20[redacted] 年 5 月 15 日（Phase C の 2 週目）のモンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS）の合計スコアは、それぞれ 0、0、及び 9 であった。精神状態の検査結果は、妥当な身だしなみ、妥当な関係性、過活動、激越、情動振幅の拡大、正常情動範囲、過発声、注意力及び集中力低下、並びに短期記憶力の低下であった。個人及びグループでの精神療法、芸術及び作業療法、並びに不安や激越に対する必要に応じたロラゼパム及びハロペリドール（Haldol）及び不眠に対する必要に応じた就寝時のトラゾドンなどの薬物療法を受けた。
アリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の最終投与日は 20[redacted] 年 5 月 1 日であり、 経口アリピプラゾールの最終投与日は 20[redacted] 年 5 月 9 日であった。いずれの事象に対しても治験薬に関する措置は行わなかった。軽度の頭部損傷の重篤な有害事象は 20[redacted] 年 5 月 12 日に回復と判断された。自殺念慮の重篤な有害事象は 20[redacted] 年 5 月 15 日に回復と判断され、同日に被験者は退院となった。Phase C の 2 週目の安全性来院も 20[redacted] 年 5 月 15 日に行われた。被験者は退院後の治験実施医療機関へのフォローアップ来院を行わず、追跡不能と判断されたため 20[redacted] 年 9 月 17 日に治験中止となった。治験責任医師は、頭部損傷及び自殺念慮の事象と治験薬は関連しないと結論づけた。治験依頼者は、頭部損傷及び自殺念慮の事象と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬の報告はなかった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event** Serious Adverse Event

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 4[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	17 Jul 20[redacted]	31 Jul 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	01 Aug 20[redacted]	14 Aug 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	15 Aug 20[redacted]	15 Aug 20[redacted]	0 mg, Noncompliance, dose missed
Aripiprazole	16 Aug 20[redacted]	11 Sep 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	12 Sep 20[redacted]	25 Sep 20[redacted]	10 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	12 Sep 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	08 Oct 20[redacted]		300 mg
OPC-14597	05 Nov 20[redacted]		300 mg
OPC-14597	09 Dec 20[redacted]		300 mg
OPC-14597	07 Jan 20[redacted]		300 mg
OPC-14597	05 Feb 20[redacted]		300 mg
OPC-14597	03 Mar 20[redacted]		300 mg
OPC-14597 (blinded)	01 Apr 20[redacted]		300 mg
OPC-14597 (blinded)	29 Apr 20[redacted]		300 mg

Adverse Event

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Back pain 背部痛	N	N	21 Jul 20[redacted]	5	21 Jul 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Diarrhoea 下痢	N	N	22 Jul 20[redacted]	6	24 Jul 20[redacted]	Mild	Definite	Dose not changed	Recovered/Resolved
Anxiety 不安	N	N	22 Jul 20[redacted]	6	23 Jul 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Akathisia アカシジア	N	N	23 Jul 20[redacted]	7	06 Feb 20[redacted]	Mild	Definite	Dose reduced	Recovered/Resolved
Dry mouth 口内乾燥	N	N	21 Nov 20[redacted]	128	14 Feb 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Upper respiratory tract infection 上気道感染	N	N	04 Dec 20[redacted]	141	08 Dec 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Atrial fibrillation 心房細動	Y	N	31 Mar 20[redacted]	258	01 Apr 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Atrial fibrillation 心房細動	N	N	02 Apr 20[redacted]	260	Ongoing	Mild	Not likely	Dose not changed	Not recovered/Not resolved

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Arthralgia 関節痛	19[redacted]	Yes
Cholecystectomy 胆嚢切除	Sep 20[redacted]	No
Drug abuse 薬物乱用	20[redacted]	No
Hyperlipidaemia 高脂血症	20[redacted]	Yes
Hypertension 高血圧	20[redacted]	Yes
Type 2 diabetes mellitus ２型糖尿病	20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者番号[redacted]
被験者[redacted]、4[redacted]歳[redacted]は、20[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤安定期（Phase B）に移行し、20[redacted]年 7 月 17 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 15 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 9 月 12 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受け、20[redacted]年 4 月 1 日にプラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けが行われた。
20[redacted]年 3 月 31 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 201）、被験者は重篤な有害事象である中等度心房細動（急性心房細動）のために入院した。被験者の既往歴に心房細動の記録はなく、20[redacted]年 6 月 28 日（スクリーニング時）及び 20[redacted]年 9 月 12 日［Phase B（安定期）の最後］に測定した心電図は正常であった。20[redacted]年 3 月 31 日、被験者の通常の治験来院時の心電図から、頻回心室応答を伴う心房細動、非特異的 T 波異常、ジギタリス効果の可能性、及び調律異常が示された。治験責任医師が心電図を検討し、

救急治療室（ER）での検査を勧めた。被験者は治験スタッフにより ER に移され、同日入院となった。12 誘導心電図から、中等度心室応答を伴う心房細動、並びに下側壁のリードで非特異的 ST-T 波異常が認められた。胸部 X 線検査では明らかな急性の病的状態は認められなかった。治療戦略（レートコントロールのみ）は、ジルチアゼム塩酸塩（Cardizem）点滴静注と併せ、酒石酸メトプロロール 50 mg 1 日 2 回を 2 日間投与などとした。20[redacted] 年 4 月 1 日、中等度の心房細動は消失したと考えられたが、軽度心房細動は持続した。20[redacted] 年 4 月 1 日、メトプロロール徐放錠 100 mg/日とリバーロキサバン（イグザレルト）20 mg/日による治療を開始した。医師は結論として、被験者の心臓はアリピプラゾール IM デポ注射剤（エビリファイ）禁忌に相当しないと考え、同日、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けが行われ、IM デポ注射剤（治験薬）を初回投与したが、異常はなかった。20[redacted] 年 4 月 4 日、エコードプラー法の心エコー像で特記すべきことはなかった。20[redacted] 年 4 月 14 日、フォローアップ来院時に心電図を 3 回測定し、最初の 2 回は正常であったが、3 回目の測定で軽度心房細動を疑う心室内伝導異常が確認された。軽度心房細動に対するメトプロロールとイグザレルト治療を継続し、20[redacted] 年 4 月 29 日には 2 回目の IM デポ注射剤（治験薬）投与を行ったが、異常はなかった。過去に診断されていた高血圧のコントロールは十分で、高血圧と 2 型糖尿病の両方に対する長期薬物療法は継続された。
20[redacted] 年 4 月 1 日、中等度の心房細動は消失したと考えられたが、軽度心房細動は持続した。当該事象に対して治験薬に関する措置はとらなかった。治験責任医師は、本心房細動は、治験薬とはおそらく関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本心房細動は治験薬と関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内の投与が報告された併用薬はグリピジド、リシノプリル、メトホルミン及びシンバスタチンであった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics			
Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 2[redacted] years	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	28 Apr 20[redacted]	04 May 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	05 May 20[redacted]	26 May 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	27 May 20[redacted]	30 Jun 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	01 Jul 20[redacted]	13 Jul 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	14 Jul 20[redacted]	27 Jul 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	28 Jul 20[redacted]	28 Jul 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	14 Jul 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	11 Aug 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	10 Sep 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	06 Oct 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	05 Nov 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Sedation 鎮静	N	N	30 Apr 20[redacted]	3	13 May 20[redacted]	Moderate	Related	Dose not changed	Recovered/resolved
Joint injury 関節損傷	N	N	07 May 20[redacted]	10	07 Oct 20[redacted]	Moderate	Not related	Dose not changed	Recovered/resolved
Upper respiratory tract infection 上気道感染	N	N	14 May 20[redacted]	17	20 May 20[redacted]	Mild	Not related	Dose not changed	Recovered/resolved
Sedation 鎮静	N	N	20 May 20[redacted]	23	14 Jul 20[redacted]	Mild	Related	Dose not changed	Recovered/resolved
Anxiety 不安	N	N	14 Jul 20[redacted]	78	05 Jan 20[redacted]	Mild	Not related	Dose not changed	Recovered/resolved
Depressive symptom 抑うつ症状	N	N	12 Aug 20[redacted]	107	10 Sep 20[redacted]	Mild	Not related	Dose not changed	Recovered/resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Headache 頭痛	N	N	18 Aug 20[redacted]	113	07 Oct 20[redacted]	Mild	Not related	Dose not changed	Recovered/resolved
Asthenia 無力症	N	N	26 Aug 20[redacted]	121	11 Sep 20[redacted]	Mild	Related	Dose reduced	Recovered/resolved
Upper respiratory tract infection 上気道感染	N	N	26 Aug 20[redacted]	121	13 Sep 20[redacted]	Mild	Not related	Dose not changed	Recovered/resolved
Akathisia アカシジア	N	N	25 Sep 20[redacted]	151	Unknown	Moderate	Related	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Nausea 悪心	N	N	07 Oct 20[redacted]	163	22 Oct 20[redacted]	Mild	Not related	Dose not changed	Recovered/resolved
Vomiting 嘔吐	N	N	13 Oct 20[redacted]	169	13 Oct 20[redacted]	Moderate	Not related	Dose not changed	Recovered/resolved
Back pain 背部痛	N	N	23 Oct 20[redacted]	179	Unknown	Mild	Not related	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Suicidal ideation 自殺念慮	Y	Y	30 Nov 20[redacted]	217	03 Dec 20[redacted]	Moderate	Not related	Drug withdrawn	Recovered/resolved
Depression うつ病	Y	Y	30 Nov 20[redacted]	217	05 Jan 20[redacted]	Moderate	Not related	Drug withdrawn	Recovered/resolved

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Congenital scoliosis 先天性側弯症	Mar 20[redacted]	Yes
Eczema 湿疹	20[redacted]	Yes
Ligament rupture 靭帯断裂	13 Mar 20[redacted]	Yes
Meniscus injury 半月板損傷	13 Mar 20[redacted]	Yes
Psoriasis 乾癬	Aug 20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者番号 [redacted]

被験者 [redacted]、2[redacted]歳[redacted]は、20[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期（Phase A）に移行し、20[redacted]年 4 月 28 日にアリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 7 月 14 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。

20[redacted]年 11 月 30 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 140）、被験者に中等度の自殺念慮（自殺念慮）及び中等度のうつ病（うつ病気分エピソードの再発）の重篤な有害事象が発現し、投与中止となった。投薬治療は行わなかった。治験責任医師の報告によれば、被験者は 20[redacted]年 12 月 1 日、Phase C の 20 週目の実施医療機関への予定来院時に、投薬に関する懸念を表していた。最終投与は 20[redacted]年 11 月 5 日であったが、治験薬投与中の体調はかなり良好であった。予約時に被験者は、前週からうつ病が増悪したと述べた。また、集中できず、快感消失や絶望感があり、よく眠れないと訴えた。その前 3 日間に自殺願望も生じた。20[redacted]年 11 月 30 日、刃物による自傷行為があり、死にたいと訴えた。実施医療機関に連絡したり、他の専門治療を求めたりすることなく、友人に電話した。不安で悲しい様子で泣いていた被験者は、「こんな自殺したい気分」は嫌だと話した。被験者は治療薬の切り替えを求めた。安心を感じることができず、入院の必要があることを受け入れた。早期中止のため治験に留まることに同意し、また入院して症状安定のための治療を受けることに同意した。20[redacted]年 12 月 1 日、被験者は治験を中止し、入院となった。7 日間入院することが認められた。20[redacted]年 4 月 21 日のスクリーニング来院時に行った精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）によると、被験者は過去及び再発性の大うつ病エピソード、現在の自殺傾向、過去及び現在の躁病エピソード、過去及び現在の双極 I 型障害の基準を満たし、内科的、器質的及び薬物の原因は除外された。モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS）、臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impressions-Bipolar Version-Severity：CGI-BP-S）尺度、及びコロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）の関連スコアを以下に要約する。

日付	来院	MADRS（Q10/合計）	CGI-BP-S（躁病/うつ病/全般）	C-SSRS（死亡願望/積極的な思考）
20[redacted]年 4 月 28 日	Phase A：切替え期ベースライン	0/7	5/2/5	なし/なし
20[redacted]年 6 月 2 日	Phase A：切替え期の 6 週目/終了時	1/20	3/3/3	なし/なし
20[redacted]年 7 月 14 日	Phase B：安定期 8 週目	0/8	1/2/2	なし/なし
20[redacted]年 7 月 29 日	Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期 2 週目	0/14	2/3/3	なし/なし
20[redacted]年 8 月 11 日	Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期 4 週目	0/14	2/3/3	なし/なし
20[redacted]年 9 月 10 日	Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期 8 週目	0/12	2/3/3	なし/なし

20[redacted] 年 10 月 6 日	Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期 12 週目	0/8	3/3/3	なし/なし
20[redacted] 年 11 月 5 日	Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期 16 週目	0/9	2/3/3	なし/なし
20[redacted] 年 11 月 17 日	Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期 18 週目	0/11	2/3/3	なし/なし
20[redacted] 年 12 月 1 日	早期中止	4/33	2/5/5	あり/あり

20[redacted] 年 12 月 3 日、自殺念慮（自殺念慮）は回復したと判断され、20[redacted] 年 1 月 5 日、うつ病は回復したと判断された。治験責任医師は、本自殺念慮及びうつ病と治験薬は関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本自殺念慮及びうつ病と治験薬は関連しないと結論づけた。
事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、シタロプラム臭化水素酸塩（Celexa）、oxcarbazepine（Trileptal）、イブプロフェン、プロプラノロール塩酸塩（インデラル）、クロナゼパム（Klonopin）であった。
投薬治療は行わなかった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 2[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	27 Sep 20[redacted]	03 Oct 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	04 Oct 20[redacted]	10 Oct 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	11 Oct 20[redacted]	07 Nov 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	08 Nov 20[redacted]	08 Nov 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	09 Nov 20[redacted]	09 Nov 20[redacted]	0 mg, Noncompliance, dose missed
Aripiprazole	10 Nov 20[redacted]	19 Nov 20[redacted]	10 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	08 Nov 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	06 Dec 20[redacted]		400 mg

Adverse Event

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Akathisia アカシジア	N	N	09 Oct 20[redacted]	13	08 Nov 20[redacted]	Moderate	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved
Nausea 悪心	N	N	29 Oct 20[redacted]	33	04 Nov 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Lethargy 嗜眠	N	N	09 Nov 20[redacted]	44	30 Nov 20[redacted]	Moderate	Probable	Dose not changed	Recovered/Resolved
Suicide attempt 自殺企図	Y	Y	13 Dec 20[redacted]	78	15 Dec 20[redacted]	Moderate	Not likely	Drug withdrawn	Recovered/Resolved

Medical History

Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Rhinitis seasonal 季節性鼻炎	20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者番号[redacted]

被験者[redacted]、2[redacted]歳[redacted]は、20[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤による維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、

プラセボ対照試験に 登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切り替え期（Phase A）に移行し、20[redacted] 年 9 月 27 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted] 年 11 月 8 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。
20[redacted] 年 12 月 13 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 36）、被験者に中等度の自殺企図（自殺企図）の重篤な有害事象が発現した。被験者は、姉妹に電話で「さようなら」と言った後に自殺を企図し、ドキシラミンコハク酸塩（ユニサム）2 錠、ジフェンヒドラミン（ZzzQuil）1 キャップ、及びジフェンヒドラミン（ベナドリル）3 錠（用量不明）を服用した。姉妹が無反応状態の被験者を発見し、被験者は救急科に搬送され、活性炭による治療を受けた。被験者が安定した時点で観察のため入院となった。セルトラリン（ゾロフト）50 mg の毎日投与を受け、それ以上の治療は行わずに 20[redacted] 年 12 月 15 日に退院となった。本事象は 20[redacted] 年 12 月 15 日に回復と判断された。被験者は本事象により本治験から離脱し、治験薬の最終投与は、20[redacted] 年 12 月 6 日の IM 注射であった。20[redacted] 年 9 月 13 日のスクリーニング来院時に、被験者は、実行意図はないが、何らかの方法による非特異的自殺の思考を報告し、コロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia-Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）では、死を望んでいた。Phase A のベースライン来院時（20[redacted] 年 9 月 27 日）、Phase C のベースライン来院時（20[redacted] 年 11 月 8 日）及び Phase C の 4 週目来院時（20[redacted] 年 12 月 6 日）には、C-SSRS に基づく自殺思考は認められなかった。20[redacted] 年 12 月 20 日の早期終了来院での C-SSRS は、特定の計画及び意図を伴う非特異的自殺思考、並びに死の願望を示した。被験者は、これらの思考を制御するすつもりはないと報告し、最も重度の念慮は a 5 であった。Phase A のベースライン来院時（20[redacted] 年 9 月 27 日）、Phase C の 4 週目来院時（20[redacted] 年 12 月 6 日）及び早期中止来院時（20[redacted] 年 12 月 20 日）のモンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS）の合計スコアは、それぞれ 6、10 及び 23 であった。治験責任医師は、本自殺企図と治験薬はおそらく関連しないと判断した。治験依頼者は、本自殺企図と治験薬は関連しないと結論づけた。本事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、ジフェンヒドラミン塩酸塩（ベナドリル）のみであった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event**	Serious Adverse Event; Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 2[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	26 Jul 20[redacted]	05 Aug 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	06 Aug 20[redacted]	19 Aug 20[redacted]	10 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	06 Aug 20[redacted]		400 mg

Adverse Event

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Sedation 鎮静	N	N	Aug 20[redacted]	07	13 Aug 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved
Injection site pain 注射部位疼痛	N	N	06 Aug 20[redacted]	12	08 Aug 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved
Asthenia 無力症	N	N	07 Aug 20[redacted]	13	10 Aug 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved
Headache 頭痛	N	N	10 Aug 20[redacted]	16	10 Aug 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Back pain 背部痛	N	N	18 Aug 20[redacted]	24	27 Sep 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Depression うつ病	Y	Y	22 Aug 20[redacted]	28	26 Aug 20[redacted]	Severe	Not likely	Drug withdrawn	Recovered/Resolved

Medical History

Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Anxiety 不安	12 Apr 20[redacted]	Yes
Drug hypersensitivity (penicillin allergy) 薬物過敏症（ペニシリンアレルギー）	19[redacted]	Yes
Dysmenorrhoea 月経困難症	20[redacted]	Yes
Insomnia 不眠症	30 May 20[redacted]	Yes

叙述の要約
被験者番号 [redacted] 被験者 [redacted]、2[redacted]歳[redacted]は、20[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤安定期（Phase B）に移行し、20[redacted]年 7 月 26 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 15 mg の経口投与を開始した。病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 8 月 6 日、アリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。 20[redacted]年 8 月 22 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 17）、被験者に重度うつ病（うつ病の増悪）の重篤な有害事象が発現した。20[redacted]年 7 月 26 日、Phase B のベースライン評価におけるモンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS）のスコアは 10 で、コロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）では自殺念慮や自殺行為は示されなかった。20[redacted]年 8 月 20 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 15）、治験責任医師の報告によれば被験者は来院し、その際の MADRS スコアは 14 であった。さらに同日（20[redacted]年 8 月 20 日）、C-SSRS 検査から当該被験者に自殺念慮や自殺行為はないことが確認された。被験者は、実施医療機関に「涙ぐみながら」電話をかけ、「普通でない感じがする」と報告したということであった。実施医療機関は、もう一度来院して治験分担医師の診察を受けるよう促した。20[redacted]年 8 月 22 日、実施医療機関に来院したとき被験者は「消極的な自殺思考があります」と認め、同日入院となった。治験責任医師によれば、被験者は本治験前から、祖父の命日を背景として軽度抑うつ及び不安を感じていたが、表面的には軽度の躁症状のみ（特に観念の競合）を示していた。ゾルピデム及びロラゼパム（Ativan）の投薬にもかかわらず、本被験者は入院中一睡もしていないと報告されており、顕著なうつ症状を伴う強い不安状態が継続していた。20[redacted]年 8 月 23 日、治験責任医師の診察を受け、早期中止の来院が完了した。早期中止の来院で行った C-SSRS から、非特異的で積極的な自殺思考が確認されたが、被験者は死を望んでいた。早期中止来院時の MADRS スコアは 34 であった。イベントに対する治療、例えば炭酸リチウム（Lithium）300 mg/日から 900 mg/日への増量、及びシタロプラム（Celexa）10 mg/日が投与され、できるだけ早く精神科を受診することが計画された。当該被験者の IM デポ注射剤（治験薬）最終投与は 20[redacted]年 8 月 6 日で、そのアリピプラゾール経口剤最終投与は 20[redacted]年 8 月 19 日であった。20[redacted]年 8 月 26 日、重度うつ病（うつ病の増悪）の事象は消失し、被験者は同日退院した。治験責任医師は、本重度うつ病（うつ病の増悪）は治験薬とおそらく関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本重度うつ病（うつ病の増悪）は治験薬と関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬はアセトアミノフェンのみであった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 5[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	06 Dec 20[redacted]	12 Dec 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	13 Dec 20[redacted]	19 Dec 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	20 Dec 20[redacted]	02 Jan 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	03 Jan 20[redacted]	16 Jan 20[redacted]	25 mg
Aripiprazole	17 Jan 20[redacted]	02 Mar 20[redacted]	30 mg
Aripiprazole	03 Mar 20[redacted]	09 Mar 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	10 Mar 20[redacted]	13 Mar 20[redacted]	20 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	03 Mar 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	31 Mar 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	02 May 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	28 May 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	23 Jun 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	21 Jul 20[redacted]		400 mg

Adverse Event

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Depression うつ病	N	N	14 Mar 20[redacted]	99	Continuing	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovering/Resolving
Breast cancer 乳癌	Y	Y	01 Aug 20[redacted]	239	Continuing	Moderate	Unrelated	Drug withdrawn	Not recovered/ Not resolved
Catheter site pain カテーテル留置部位疼痛	N	N	06 Aug 20[redacted]	244	08 Aug 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Decreased appetite 食欲減退	N	N	12 Aug 20[redacted]	250	Continuing	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovering/Resolving
Nausea 悪心	N	N	12 Aug 20[redacted]	250	Continuing	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovering/Resolving

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Dystonia ジストニア	N	N	18 Aug 20[redacted]	256	Continuing	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovering/Resolving

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Postmenopause 閉経後	20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者番号[redacted]

被験者[redacted]、5[redacted]歳[redacted]は 20[redacted] 年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期（Phase A）に移行し、20[redacted] 年 12 月 6 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 10 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted] 年 3 月 3 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与（初回のみ）を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。

20[redacted] 年 8 月 1 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 152）、被験者に中等度の乳癌（乳癌）の重篤な有害事象が発現した。治験責任医師の報告では、被験者は 20[redacted] 年 8 月 1 日に当治験実施医療機関を訪れ、医学的に重大な乳癌と診断されたと述べた。20[redacted] 年 7 月 22 日に実施した左乳房腫瘤及び左腋窩リンパ節の超音波ガイドコアニードル生検では、低分化浸潤乳管癌及びリンパ節への転移性浸潤が認められた。腫瘍は、多重コアを含み、縦方向の最大径は 1.5 cm であった。治験実施医療機関は医療記録を要求した。被験者は、20[redacted] 年 8 月 1 日に診断を告知され、20[redacted] 年 8 月 12 日に化学療法を開始する予定であると述べた。被験者は錯乱状態であり、治験実施医療機関は、被験者への影響が懸念される治験を中止する必要があるとの説明を行った。被験者は、別の医師との面談のため、急いで当施設を出た。

本事象に特異的な治療薬は投与されなかった。本事象は持続中である。経口治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 3 月 13 日であり、IM デポ治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 7 月 21 日であった。本事象により治験を中止し、早期中止来院は 20[redacted] 年 8 月 4 日に実施された。治験責任医師は、本乳癌事象と治験薬は関連しないと結論づけた。治験依頼者も、本乳癌事象と治験薬は関連しないと結論づけた。本事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬はなかった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 4[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	20 Feb 20[redacted]	26 Feb 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	27 Feb 20[redacted]	12 Mar 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	13 Mar 20[redacted]	19 Mar 20[redacted]	25 mg
Aripiprazole	20 Mar 20[redacted]	01 Apr 20[redacted]	30 mg
Aripiprazole	02 Apr 20[redacted]	02 Apr 20[redacted]	0 mg, Noncompliance, dose missed
Aripiprazole	03 Apr 20[redacted]	16 Apr 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	17 Apr 20[redacted]	17 Apr 20[redacted]	0 mg, Noncompliance, dose missed
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	03 Apr 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	01 May 20[redacted]		400 mg

Adverse Event

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Upper respiratory tract infection 上気道感染	N	N	07 Apr 20[redacted]	47	15 Apr 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Dizziness 浮動性めまい	N	N	14 Apr 20[redacted]	54	24 Apr 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved
Depression うつ病	Y	Y	08 May 20[redacted]	78	05 Jun 20[redacted]	Severe	Possible	Drug withdrawn	Recovered/Resolved

Medical History

Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Abdominal pain 腹痛	05 Jan 20[redacted]	Yes
Anxiety 不安	19[redacted]	Yes
Appendicectomy 虫垂切除	19[redacted]	No

Condition	Onset Date	Ongoing
Appendicitis 虫垂炎	19[redacted]	No
Back pain 背部痛	Jan 20[redacted]	Yes
Bursitis 滑液包炎	Mar 20[redacted]	Yes
Caesarean section 帝王切開	19[redacted]	No
Caesarean section 帝王切開	19[redacted]	No
Caesarean section 帝王切開	19[redacted]	No
Caesarean section 帝王切開	20[redacted]	No
Chemical injury 化学的損傷	07 Sep 20[redacted]	No
Dental operation 歯科手術	19[redacted]	No
Drug abuse 薬物乱用	20[redacted]	No
Female sterilisation 女性不妊手術	20[redacted]	No
Furuncle せつ	Nov 20[redacted]	Yes
Gingival pain 歯肉痛	19[redacted]	Yes
Headache 頭痛	Jul 20[redacted]	Yes
Hypothyroidism 甲状腺機能低下症	20[redacted]	No
Insomnia 不眠症	19[redacted]	Yes

Condition	Onset Date	Ongoing
Vulvovaginal mycotic infection 外陰腟真菌感染	Dec 20[redacted]	No

叙述の要約

被験者番号 [redacted]

被験者 [redacted]、4[redacted]歳[redacted]は、19[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤による維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に 登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期（Phase A）に移行し、20[redacted]年 2 月 20 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 15 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 4 月 3 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。20[redacted]年 5 月 8 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 36）、被験者に、重度のうつ病（無希望を伴ううつ病の悪化）の重篤な有害事象が発現した。安定させるため入院となったが、入院日付は報告されていない。20[redacted]年 2 月 7 日のスクリーニング来院時に実施した精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）に沿った検査では、大うつ病再発のエビデンス及び現在の躁病エピソードに関する基準を満たした。モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS）、臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impressions-Bipolar Version-Severity：CGI-BP-S）尺度、及びコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）での関連スコアを下表に示す。

日付	来院	MADRS (合計スコア)	CGI-BP-S (躁病/うつ病/全般)	C-SSRS (死の願望/実際の思考)
20[redacted]年 2 月 20 日	Phase A：切替え期のベースライン	0/3	4/1/4	いいえ/いいえ
20[redacted]年 5 月 1 日	Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期 4 週目	0/10	3/2/3	いいえ/いいえ
20[redacted]年 5 月 15 日	Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期 6 週目	0/23	2/4/4	いいえ/いいえ
20[redacted]年 5 月 29 日	早期中止時	0/31	1/5/5	いいえ/いいえ

治験責任医師は、被験者を治験から離脱させることを決定し、被験者も早期中止に同意した。経口治験薬の最終投与日は 20[redacted]年 4 月 16 日であり、IM デポ注射剤最終投与日は 20[redacted]年 5 月 1 日であった。早期中止来院は 20[redacted]年 5 月 29 日に実施された。事象に特異的な治療薬は投与されなかった。本事象は 20[redacted]年 6 月 5 日に回復と判定され、以降の情報は入手されていない。治験責任医師は、本うつ病と治験薬はおそらく関連すると結論づけた。治験依頼者は、本うつ病と治験薬は関連しないが、治験実施手順に関連すると結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、ゾルピデム酒石酸塩（Ambien）、パラセタモール（タイレノール）、及びロラゼパム（アチバン）であった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics			
Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 4[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	24 Jul 20[redacted]	24 Jul 20[redacted]	0 mg, non-compliance, dose missed
Aripiprazole	25 Jul 20[redacted]	31 Jul 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	01 Aug 20[redacted]	07 Aug 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	08 Aug 20[redacted]	03 Sep 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	04 Sep 20[redacted]	17 Sep 20[redacted]	10 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	04 Sep 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	02 Oct 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	30 Oct 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	27 Nov 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	24 Dec 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	22 Jan 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	19 Feb 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	19 Mar 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	16 Apr 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	14 May 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	11 Jun 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	09 Jul 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	06 Aug 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	04 Sep 20[redacted]		400 mg

Adverse Event									
Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Sinus congestion 副鼻腔うっ血	N	N	08 Aug 20[redacted]	15	31 Aug 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Hypertension 高血圧	N	N	18 Aug 20[redacted]	25	21 Aug 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Sinusitis 副鼻腔炎	N	N	18 Aug 20[redacted]	25	31 Aug 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Weight decreased 体重減少	N	N	04 Sep 20[redacted]	42	Ongoing	Mild	Unrelated	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved
Anxiety 不安	N	N	09 Sep 20[redacted]	47	16 Oct 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Not available
Depression うつ病	N	N	30 Oct 20[redacted]	98	08 Dec 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Depression うつ病	Y	N	08 Dec 20[redacted]	137	21 Dec 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Insomnia 不眠症	N	N	12 Dec 20[redacted]	141	20 Dec 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Anxiety 不安	N	N	20 Mar 20[redacted]	239	25 Mar 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Bipolar disorder 双極性障害	N	Y	01 Oct 20[redacted]	434	10 Oct 20[redacted]	Moderate	Not likely	Drug withdrawn	Recovered/Resolved

Medical History		
Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Hypertension 高血圧	20[redacted]	Yes
Hypercholesterolaemia 高コレステロール血症	20[redacted]	Yes
Musculoskeletal pain 筋骨格痛	20[redacted]	Yes
Seasonal allergy 季節性アレルギー	Unknown	Yes

叙述の要約
被験者番号 [redacted] 被験者 [redacted]、4[redacted]歳[redacted]は、19[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期（Phase A）に移行し、20[redacted]年 7 月 25 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。さらに、双極 I 型障害のための入院歴が 3 回、及び自殺企図が 4 回（直近の企図は 20[redacted]年）、及びうつ病歴があった。20[redacted]年 9 月 4 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受け、20[redacted]年 2 月 19 日、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けが行われた。 20[redacted]年 10 月 30 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 57）、被験者には中等度うつ病（うつ病の進行）の有害事象が発現した。イベントに対する治療は行われなかった。治験責任医師によれば、治験薬開始後 98 日目にうつ病の進行及び無感情が認められたという。20[redacted]年 10 月 16 日（Phase C の 6 週目）、被験者は安定し、ヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale：YMRS）スコアは 1、モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS）スコアは 9 であった。20[redacted]年 10 月 30 日（Phase C の 8 週目）の YMRS スコアは 2、MADRS スコアは 24 であった。 20[redacted]年 12 月 8 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 96）、被験者に入院を必要とする中等度うつ病（うつ病の進行）の重篤な有害事象が発現した。20[redacted]年 12 月 8 日、被験者は電話でうつ病が継続し、仕事にも支障が生じたと報告した。被験者は規定外来院を行い、その来院中に治験責任医師はうつ病の進行、睡眠減少及び無感情の亢進を確認した。被験者には自殺思考の既往があったが、自殺実行の意図や計画は否定した。20[redacted]年 11 月 27 日（Phase C の 12 週目）のコロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）では、自殺念慮や自殺行為は確認されなかった。さらにこの時点での YMRS 及び MADRS スコアはそれぞれ 4 及び 17 であった。治験責任医師は、この被験者の治験継続は安全であると判断したが、被験者は症状安定のため入院することに同意した。20[redacted]年 12 月 21 日、有害事象のうつ病及び重篤な有害事象のうつ病が消失し、被験者は退院した。治験薬に関する措置はとらず、事象に対する治療は報告されなかった。20[redacted]年 12 月 24 日、Phase C の 16 週目の評価のため、及び入院後の経過観察のため治験責任医師による診察が行われた。同日の YMRS スコアは 2 で、MADRS スコアは 7 であった。治験責任医師は、本うつ病（重篤な有害事象）は治験薬と関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本うつ病（重篤な有害事象）は治験薬と関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、ロラゼパム、イブプロフェン、マルチビタミン剤、プラバスタチン、ロサルタン及びアムロジピンであった。 20[redacted]年 10 月 1 日（Phase D：プラセボ対照二重盲検期の Day 225）、双極 I 型障害（双極性うつ病の増悪）の有害事象が発現したが、治験責任医師により治験薬とおそらく関連しないと判断された。20[redacted]年 10 月 10 日、被験者への治験薬投与を中止した。ラモトリギン（ラミクタール）及び fluoxetine（Prozac）による治療が行われた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、プラバスタチン、イブプロフェン、マルチビタミン剤、ロサルタン及びアムロジピンであった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event** Serious Adverse Event

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 4[redacted] years	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	Start Date	Stop Date	Dose
Aripiprazole	18 Dec 20[redacted]	30 Dec 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	31 Dec 20[redacted]	13 Jan 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	14 Jan 20[redacted]	28 Jan 20[redacted]	25 mg
Aripiprazole	29 Jan 20[redacted]	10 Feb 20[redacted]	15 mg

IM Depot Trial Medication	Injection Date	Dose
OPC-14597	29 Jan 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	25 Feb 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	25 Mar 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	23 Apr 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	21 May 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	18 Jun 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Depression うつ病	N	N	23 Apr 20[redacted]	127	09 May 20[redacted]	Moderate	Not likely related	Dose not changed	Recovered/resolved
Depression うつ病	Y	N	09 May 20[redacted]	143	16 May 20[redacted]	Moderate	Not likely related	Dose not changed	Recovered/resolved
Anxiety 不安	N	N	30 May 20[redacted]	164	Unknown	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovering/resolving
Depression うつ病	N	N	30 May 20[redacted]	164	Unknown	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovering/resolving

Medical History

Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Back pain 背部痛	20[redacted]	No
Endometrial ablation 子宮内膜アブレーション	20[redacted]	No

Condition	Onset Date	Ongoing
Female sterilisation 女性不妊手術	20[redacted]	No

叙述の要約

被験者番号[redacted]

被験者[redacted]、4[redacted]歳[redacted]は、19[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。

本治験のアリピプラゾール経口剤安定期（Phase B）に移行し、20[redacted]年 12 月 18 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 15 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 1 月 29 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。

20[redacted]年 4 月 23 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 85）、被験者に中等度うつ病の有害事象が発現した。20[redacted]年 5 月 9 日（Day 143）、被験者に中等度うつ病（うつ病の増悪）の重篤な有害事象が発現した。被験者は体調悪化を感じ、「活動的な日常生活」をやめ、夜間眠れなくなった。症状安定のため実施医療機関の入院施設に入院した。治験薬に関する措置はとらなかった。投薬治療は行わなかった。20[redacted]年 5 月 16 日、当該事象は回復したと判断された。治験責任医師は、本うつ病と治験薬はおそらく関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本うつ病と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬はなかった。20[redacted]年 5 月 30 日（Day 164）、中等度の不安及び中等度のうつ病の有害事象が発現した。治験薬に関する措置はとらなかった。投薬治療は行わなかった。本報告時点で、事象は継続している。治験責任医師は、本不安及びうつ病と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬はなかった。20[redacted]年 12 月 9 日のスクリーニング来院時に行った精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）によると、被験者は過去及び再発性の大うつ病エピソード、過去及び現在の躁病エピソード、過去及び現在の双極 I 型障害の基準を満たし、内科的、器質的及び薬物の原因は除外された。モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS）、臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impressions-Bipolar Version-Severity：CGI-BP-S）尺度、及び臨床全体印象度－双極性障害－試験前からの変化（Clinical Global Impression - Bipolar Version - Change from preceding phase：CGI-BP-C）尺度、コロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）の関連スコアを以下に要約する。

日付	来院	MADRS（Q10/合計スコア）	CGI-BP-S（躁病/うつ病/全般）	CGI-BP-C（躁病/うつ病/全般）	C-SSRS（死亡願望/積極的な思考）
20[redacted]年 12 月 18 日	Phase B：安定期ベースライン	0/6	4/2/4	-	なし/なし

20[redacted] 年 5 月 7 日	Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期 14 週目	0/16	2/3/3	4/5/5	なし/なし
20[redacted] 年 5 月 21 日	Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期 16 週目	0/7	1/2/2	2/4/4	なし/なし
20[redacted] 年 6 月 2 日	Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期 18 週目	0/17	2/3/3	4/5/5	なし/なし

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event** Serious Adverse Event

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 2[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	13 Mar 20[redacted]	09 Apr 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	10 Apr 20[redacted]	10 Apr 20[redacted]	15 mg, Noncompliance, wrong dose
Aripiprazole	11 Apr 20[redacted]	23 Apr 20[redacted]	10 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	10 Apr 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	08 May 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	05 Jun 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	01 Jul 20[redacted]		400 mg

Adverse Event

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Akathisia アカシジア	N	N	16 Mar 20[redacted]	4	26 Mar 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved
Depression うつ病	N	N	23 Apr 20[redacted]	42	24 Apr 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Depression うつ病	Y	N	24 Apr 20[redacted]	43	30 Apr 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Anxiety 不安	N	N	26 Apr 20[redacted]	45	26 Apr 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Cough 咳嗽	N	N	27 Apr 20[redacted]	46	30 Apr 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Insomnia 不眠症	N	N	28 Apr 20[redacted]	47	29 Apr 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Insomnia 不眠症	N	N	03 Jun 20[redacted]	83	16 Jun 20[redacted]	Moderate	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved

Medical History

Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Seasonal allergy 季節性アレルギー	Not available	Yes

叙述の要約
被験者番号 [redacted] 被験者 [redacted]、2[redacted]歳[redacted]は、20[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤安定期（Phase B）に移行し、20[redacted]年 3 月 13 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 15 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 4 月 10 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受け、20[redacted]年 7 月 1 日、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けが行われた。 20[redacted]年 4 月 23 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 14）、被験者にうつ病（うつ病）の中等度有害事象が発現した。20[redacted]年 4 月 24 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 15）、被験者は家庭内の複数のストレス要因のため、状態がよくないと述べた（車が壊れて、そのために新聞配達の仕事を失ったこと。病気でありながら医者にかかることができないパートナーのため、大きいストレスがあること。祖父が先週亡くなったことを知ったばかりであること。自身のおかれている状況にうまく対応できていないこと）。治験責任医師は、事象が重症化して、同日報告された入院を必要とする中等度のうつ病（うつ病の増悪）という、重篤な有害事象となったと判断した。被験者の既往歴には 4 回の入院歴（1 回は躁病、3 回はうつ病）、死にたいという考え、及び 1 回の過量投与企図（20[redacted]年）があった。アリピプラゾール経口剤安定期（Phase B）のベースライン来院（20[redacted]年 3 月 13 日）、Phase B の 2 週目来院（20[redacted]年 3 月 26 日）、Phase B 終了時の 8 週目来院（20[redacted]年 4 月 10 日）及びアリピプラゾール IM デポ注射剤安定期（Phase C）の 2 週目来院（20[redacted]年 4 月 24 日）におけるヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale：YMRS）合計スコアはそれぞれ 21、16、3 及び 5 であった。Phase B のベースライン来院（20[redacted]年 3 月 13 日）、Phase B の 2 週目来院（20[redacted]年 3 月 26 日）、Phase B 終了時の 8 週目来院（20[redacted]年 4 月 10 日）及び Phase C の 2 週目来院（20[redacted]年 4 月 24 日）におけるモンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS）合計スコアはそれぞれ 11、4、7 及び 22 であった。また、Phase B のベースライン来院（20[redacted]年 3 月 13 日）、Phase B の 2 週目来院（20[redacted]年 3 月 26 日）、Phase B 終了時の 8 週目来院（20[redacted]年 4 月 10 日）、及び Phase C の 1 週目来院（20[redacted]年 4 月 17 日）に実施されたコロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）では、自殺念慮が認められなかった。しかし被験者によれば、Phase C の 2 週目来院（20[redacted]年 4 月 24 日）では「死にたい」（目覚めたくない）と報告していた。その後、Phase C の 3 週目来院（20[redacted]年 4 月 30 日）では、自殺念慮は報告されなかった。事象に対する治療は行われず、治験薬に関する措置はとらなかった。20[redacted]年 4 月 30 日、事象は消失したと判断され、同日、予定されていた Phase C の 3 週目来院終了後に退院した。治験依頼者は、本うつ病（重篤な有害事象）は治験薬と関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本うつ病（重篤な有害事象）は治験薬と関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬はなかった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 5[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	05 Jun 20[redacted]	12 Jun 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	13 Jun 20[redacted]	19 Jun 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	20 Jun 20[redacted]	25 Jun 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	26 Jun 20[redacted]	01 Jul 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	02 Jul 20[redacted]	09 Jul 20[redacted]	25 mg
Aripiprazole	10 Jul 20[redacted]	30 Jul 20[redacted]	30 mg
Aripiprazole	31 Jul 20[redacted]	13 Aug 20[redacted]	15 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	31 Jul 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	29 Aug 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	24 Sep 20[redacted]		400 mg

Adverse Event

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Muscle spasms 筋痙縮	N	N	25 May 20[redacted]	-11, Screening Phase	Ongoing	Moderate	Unrelated	Not applicable	Not recovered/Not resolved
Abdominal discomfort 腹部不快感	N	N	27 May 20[redacted]	-9, Screening Phase	27 May 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Not applicable	Recovered/Resolved
Arthralgia 関節痛	N	N	28 May 20[redacted]	-8, Screening Phase	28 May 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Not applicable	Recovered/Resolved
Anal injury 肛門損傷	N	N	30 May 20[redacted]	-6, Screening Phase	31 May 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Not applicable	Recovered/Resolved
Nasal congestion 鼻閉	N	N	30 May 20[redacted]	-6, Screening Phase	31 May 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Not applicable	Recovered/Resolved
Pain 疼痛	N	N	31 May 20[redacted]	-5, Screening Phase	31 May 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Not applicable	Recovered/Resolved
Arthralgia 関節痛	N	N	01 Jun 20[redacted]	-4, Screening Phase	03 Jun 20[redacted]	Severe	Unrelated	Not applicable	Recovered/Resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Musculoskeletal discomfort 筋骨格不快感	N	N	05 Jun 20[redacted]	1	05 Jun 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Not applicable	Recovered/Resolved
Pain in extremity 四肢痛	N	N	06 Jun 20[redacted]	2	06 Jun 20[redacted]	Severe	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Musculoskeletal pain 筋骨格痛	N	N	06 Jun 20[redacted]	2	07 Jun 20[redacted]	Severe	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Allergic sinusitis アレルギー性副鼻腔炎	N	N	06 Jun 20[redacted]	2	Ongoing	Moderate	Not likely	Dose not changed	Not recovered/Not resolved
Pain 疼痛	N	N	08 Jun 20[redacted]	4	08 Jun 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Productive cough 湿性咳嗽	N	N	18 Jun 20[redacted]	14	03 Jul 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Respiratory tract congestion 気道うっ血	N	N	19 Jun 20[redacted]	15	20 Jun 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Akathisia アカシジア	N	N	24 Jun 20[redacted]	20	Ongoing	Moderate	Probable	Dose not changed	Not recovered/Not resolved
Sinus congestion 副鼻腔うっ血	N	N	25 Jun 20[redacted]	21	25 Jun 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Diarrhoea 下痢	N	N	26 Jun 20[redacted]	22	20 Jul 20[redacted]	Moderate	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved
Myalgia 筋肉痛	N	N	26 Jun 20[redacted]	22	26 Jun 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Agitation 激越	N	N	27 Jun 20[redacted]	23	27 Jun 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Pain 疼痛	N	N	29 Jun 20[redacted]	25	29 Jun 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Paranasal sinus hypersecretion 副鼻腔分泌過多	N	N	29 Jun 20[redacted]	25	29 Jun 20[redacted]	Severe	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Restlessness 落ち着きのなさ	N	N	29 Jun 20[redacted]	25	30 Jun 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Sinus congestion 副鼻腔うっ血	N	N	29 Jun 20[redacted]	25	03 Jul 20[redacted]	Severe	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Arthralgia 関節痛	N	N	02 Jul 20[redacted]	28	02 Jul 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Myalgia 筋肉痛	N	N	02 Jul 20[redacted]	28	02 Jul 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Respiratory tract congestion 気道うっ血	N	N	03 Jul 20[redacted]	29	03 Jul 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Back pain 背部痛	N	N	06 Jul 20[redacted]	32	06 Jul 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Sinus congestion 副鼻腔うっ血	N	N	07 Jul 20[redacted]	33	07 Jul 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Back pain 背部痛	N	N	08 Jul 20[redacted]	34	09 Jul 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Cough 咳嗽	N	N	10 Jul 20[redacted]	36	10 Jul 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Somnambulism 夢遊症	N	N	15 Jul 20[redacted]	41	16 Jul 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Pain 疼痛	N	N	02 Aug 20[redacted]	59	02 Aug 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Somnambulism 夢遊症	N	N	26 Aug 20[redacted]	83	Ongoing	Mild	Not likely	Dose not changed	Not recovered/Not resolved
Nasal congestion 鼻閉	N	N	29 Aug 20[redacted]	86	20 Oct 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Seasonal allergy 季節性アレルギー	N	N	20 Sep 20[redacted]	108	22 Sep 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Fall 転倒	N	N	30 Sep 20[redacted]	118	30 Sep 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Mania 躁病	Y	Y	30 Sep 20[redacted]	118	24 Oct 20[redacted]	Moderate	Not likely	Drug withdrawn	Recovered/Resolved
Anal injury 肛門損傷	N	N	07 Oct 20[redacted]	125	07 Oct 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Sneezing くしゃみ	N	N	14 Oct 20[redacted]	132	15 Oct 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Agitation 激越	N	N	15 Oct 20[redacted]	133	15 Oct 20[redacted]	Severe	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Fall 転倒	N	N	16 Oct 20[redacted]	134	16 Oct 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Somnolence 傾眠	N	N	16 Oct 20[redacted]	134	16 Oct 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Aphthous stomatitis アフタ性口内炎	N	N	16 Oct 20[redacted]	134	21 Oct 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Mania 躁病	N	N	24 Oct 20[redacted]	142	Ongoing	Moderate	Not likely	Dose not changed	Not recovered/Not resolved

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Anxiety 不安	20[redacted]	Yes
Arthralgia 関節痛	20[redacted]	Yes
Blood cholesterol increased 血中コレステロール増加	20[redacted]	Yes
Brain tumour operation 脳腫瘍手術	19[redacted]	No
Chronic obstructive pulmonary disease 慢性閉塞性肺疾患	20[redacted]	Yes
Gastrooesophageal reflux disease 胃食道逆流性疾患	20[redacted]	Yes
Hypertension 高血圧	19[redacted]	Yes

Condition	Onset Date	Ongoing
Hysterectomy 子宮摘出	20[redacted]	No
Hypotonia 筋緊張低下	19[redacted]	Yes
Insomnia 不眠症	20[redacted]	Yes
Joint range of motion decreased 関節可動域低下	20[redacted]	Yes
Lymphadenectomy リンパ節切除	19[redacted]	No
Nerve injury 神経損傷	19[redacted]	Yes
Neuralgia 神経痛	19[redacted]	Yes
Neuropathy peripheral 末梢性ニューロパチー	19[redacted]	Yes
Pulmonary embolism 肺塞栓症	Jun 20[redacted]	No
Spondylitis 脊椎炎	19[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者番号[redacted]

被験者[redacted]、5[redacted]歳[redacted]は、20[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期（Phase A）に移行し、20[redacted]年 6 月 5 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 7 月 31 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為化割り付けは行われなかった。

20[redacted]年 10 月 3 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 65）、被験者に入院を必要とする中等度躁病（躁病気分エピソードの再発）の重篤な有害事象が発現した。20[redacted]年 5 月 24 日のスクリーニング来院時に行った精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）によると、被験者は再発及び過去の大うつ病エピソード、現在及び過去の躁病エピソード及び双極 I 型障害エピソード、また精神病性の特徴を伴う生涯及び現在の気分障害の基準を満たした。Phase A のベースライン来院時（20[redacted]年 6 月 5 日）の臨床全体印象度－双極性障害（Clinical Global Impressions-Bipolar Version：CGI-BP）尺度スコアは、4（躁病）、2（うつ病）及び 4（全般）

であった。Phase C の 8 週目来院（20[redacted] 年 9 月 24 日）における CGI-BP スコアは 3（躁病）、1（うつ病）及び 3（全般）であった。Phase A のベースライン来院（20[redacted] 年 6 月 5 日）、Phase C のベースライン来院（20[redacted] 年 7 月 31 日）及び Phase C の 8 週目来院（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）におけるヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale：YMRS）はそれぞれ 25、7 及び 12 であった。モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS）のスコアは、20[redacted] 年 6 月 5 日が 6、20[redacted] 年 9 月 24 日が 10 であった。20[redacted] 年 9 月 30 日、被験者は実施医療機関に対し、睡眠時遊行症の事象は消失していないと報告した。電話では躁病が非常に重症のようであり、同日、規定外来院を指示した。来院時の YMRS 及び MADRS スコアはそれぞれ 18 及び 19 であった。コロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）では一過性の自殺願望が確認され、これは週 1 回未満生じ、比較的容易にコントロールされた。これらの質問票に基づき、本被験者は気分エピソードを有していると判断され、カルバマゼピン（テグレトール）及びクエチアピンフマル酸塩（セロクエル）による治療が行われた。治験薬の最終投与は、20[redacted] 年 9 月 24 日の IM デポ注射剤の投与であり、当該事象のため被験者は治験薬を中止した。事象発現日（20[redacted] 年 10 月 3 日）に早期中止の来院を行い、治験責任医師は、容態が安定したと判断されるまで自らの勤務施設で監督下での入院治療を行うことを決定した。20[redacted] 年 10 月 24 日、被験者は退院した。退院時の精神状態は意識清明で、時間、場所、人に対する見当識はあった。被験者は協力的であったが、感情は鈍麻かつ不安定で、その気分は時折軽躁であった。その思考プロセスは目標指向型で、自殺、他殺又は精神病性の念慮は認められなかった。認知、注意及び記憶はほぼ正常で、その洞察と判断は公平であった。退院時の投薬内容は、セロクエル 200 mg（夜投与）及びジアゼパム（Valium）5 mg 1 日 2 回などであった。20[redacted] 年 10 月 29 日、追跡調査のための来院した際は躁状態を報告し、やや談話心迫と落ち着きのなさが認められたが、睡眠は改善していた。自殺思考や他殺思考はなく、精神病もないと報告した。常用薬にオランザピン（ジプレキサ）を追加した。治験責任医師は、本躁病は治験薬とおそらく関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本躁病は治験薬と関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は以下のものであった。イブプロフェン、マルチビタミン剤、ドキサゾシン、levosalbutamol tartrate（Xopenex）、フルチカゾン/サルメテロール（アドエアディスカス）、roflumilast（Daliresp）、メロキシカム、チオトロピウム臭化物（スピリーバ吸入）、セチリジン塩酸塩（ジルテック）、グアイフェネシン（Mucinex）、ナプロキセン、トリヘキシフェニジル塩酸塩（アーテン）、temazepam（Restoril）、ジフェンヒドラミン（Benadryl）及びロラゼパム（Ativan）。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 2[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	27 Nov 20[redacted]	26 Dec 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	27 Dec 20[redacted]	08 Jan 20[redacted]	10 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	27 Dec 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	29 Jan 20[redacted]		300 mg

Adverse Event

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Restlessness 落ち着きのなさ	N	N	28 Nov 20[redacted]	2	15 Dec 20[redacted]	Mild	Probable	Dose not changed	Recovered/Resolved
Libido decreased リビドー減退	N	N	28 Nov 20[redacted]	2	09 Jan 20[redacted]	Mild	Probable	Dose not changed	Recovered/Resolved
Restlessness 落ち着きのなさ	N	N	28 Dec 20[redacted]	32	11 Feb 20[redacted]	Mild	Probable	Dose reduced	Recovered/Resolved
Insomnia 不眠症	N	N	04 Jan 20[redacted]	39	06 Mar 20[redacted]	Mild	Probable	Dose not changed	Recovered/Resolved
Major depression 大うつ病	N	Y	09 Feb 20[redacted]	75	03 Mar 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Drug withdrawn	Recovered/Resolved
Suicidal ideation 自殺念慮	Y	N	11 Feb 20[redacted]	77	13 Feb 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved

Medical History No medical history reported

叙述の要約

被験者番号[redacted]
被験者[redacted]、2[redacted]歳[redacted]は、20[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤安定期（Phase B）に移行し、20[redacted]年 11 月 27 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 15 mg の経口投与を開始した。本被験者の病歴は報告されていない。20[redacted]年 12 月 27 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。

20[redacted]年11月13日のスクリーニング来院時に行った精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）によると、被験者は、過去及び再発性の大うつ病エピソード、現在の自殺傾向、現在及び過去の躁病エピソード、並びに現在及び過去の双極I型障害の基準を満たした。20[redacted]年1月29日、治験薬の最終投与を行った。20[redacted]年2月9日（Phase C：アリピプラゾールIMデポ注射剤安定期のDay 45）、中等度大うつ病（大うつ病エピソード）が発現したため治験中止に至った。大うつ病に対してセルトラリンを投与した。大うつ病の事象に関する他の情報は報告されていない。20[redacted]年3月3日、被験者は大うつ病から回復した。Phase Bのベースライン来院（20[redacted]年11月27日）、Phase Cの6週目来院（20[redacted]年2月6日）及び早期中止の来院時（20[redacted]年2月13日）のモンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS）スコアはそれぞれ10、9、30であった。上述の日付の臨床全体印象度－双極性障害（Clinical Global Impressions-Bipolar Version：CGI-BP）尺度スコアは、20[redacted]年11月27日が4（躁病）―2（うつ病）―4（全般）、20[redacted]年2月6日が1―2―2、20[redacted]年2月13日が1―4―4であった。
20[redacted]年2月11日（Phase Cの Day 47）、すなわち大うつ病が発現してから2日後、被験者に入院を要する中等度の自殺念慮（自殺念慮）が発現した。20[redacted]年11月13日のスクリーニング来院時のコロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）による評価では、被験者には積極的な自殺思考も死亡願望も認められなかった。Phase Cの6週目来院（20[redacted]年2月6日）（事象発現の直前）でのC-SSRSからも、積極的な自殺思考や死亡願望は示されなかった。治験責任医師によると、20[redacted]年2月11日（Phase Cの Day 47）に中等度の自殺思考や自殺念慮が発現し、一人になりたくなかったため、被験者は救急室に行くことを自身で判断した。その後（同日）、精神科治療のための自発的入院を選択した。その後自殺感情は落ち着き、翌日（20[redacted]年2月12日）に消失したと報告し、自発的退院を決断した。病院職員は退院しないよう忠告したが、医学的なアドバイスにもかかわらず退院書類に署名した。20[redacted]年2月12日、退院後に残されていたメッセージによれば、治験への参加を中止したいということであった。20[redacted]年2月13日の早期中止来院時、C-SSRSから死亡願望が示された。退院時、被験者にはロラゼパム（Ativan）及びゾルピデム酒石酸塩（Ambien）を処方した。被験者は経済的理由から、処方箋を薬局に提出しなかった。20[redacted]年2月13日、自殺念慮の事象は消失したと判断された。
20[redacted]年2月13日、被験者は早期中止の来院及び手順を完了し、20[redacted]年2月27日に予定したフォローアップ来院で治験を中止した。治験責任医師は、本大うつ病は治験薬と関連しないと結論づけ、本自殺念慮は治験薬とおそらく関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本大うつ病は治験薬と関連しないと結論づけ、本自殺念慮は治験薬と関連しないと結論づけた。大うつ病及び自殺念慮の事象発現日以前14日以内に投与された併用薬は、ゾルピデム及びクロナゼパムであった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event** Serious Adverse Event

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 4[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	12 Dec 20[redacted]	30 Dec 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	31 Dec 20[redacted]	07 Jan 20[redacted]	10 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	23 Dec 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	20 Jan 20[redacted]		400 mg

Adverse Event

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Asthma 喘息	Y	N	17 Feb 20[redacted]	57	19 Feb 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved

Medical History

Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Anxiety 不安	19[redacted]	Yes
Arthritis 関節炎	Aug 20[redacted]	Yes
Asthma 喘息	19[redacted]	Yes
Blood cholesterol increased 血中コレステロール増加	Nov 20[redacted]	Yes
Headache 頭痛	20[redacted]	Yes
HIV infection ＨＩＶ感染	19[redacted]	Yes
Hysterectomy 子宮摘出	19[redacted]	No
Insomnia 不眠症	19[redacted]	Yes
Substance abuse 物質乱用	19[redacted]	No

叙述の要約
被験者番号 [redacted] 被験者 [redacted]、4[redacted] 歳の[redacted]（[redacted]）[redacted]は、19[redacted] 年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤安定期（Phase B）に移行し、20[redacted] 年 12 月 12 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 15 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted] 年 12 月 23 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。 20[redacted] 年 2 月 17 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 57）、被験者に中等度喘息（ウイルス起源と思われる喘息増悪）の重篤な有害事象が発現した。同日救急治療室（ER）に来室したが、発熱、悪寒、咳嗽、粘液分泌過多、息切れ及び喘鳴は 1 週間継続していた。被験者によれば、症状に対して他院でアモキシシリン及びプレドニゾンが処方された（日付の報告なし）が、大きな音を立てる喘鳴とともに息切れは継続したという。報告によれば 20[redacted] 年に最後の喘息発作があり、20[redacted] 年 2 月 13 日時点の CD4 陽性リンパ球数及びウイルス量はそれぞれ 480 と 0 であった（単位及び基準範囲の報告なし）。ER 来院時、極度の喘鳴が認められたが、胸部 X 線検査で浸潤はなかった。バイタルサインは腋窩温 98.2°F、脈拍 82 bpm、血圧 139/85 mm Hg、呼吸数 22 回/分、酸素飽和度 92%（酸素 2 L 投与時）であった。入院時の臨床検査結果は、白血球数 7.3、ヘモグロビン 13.4、ヘマトクリット 40.3 であった（単位及び基準範囲の報告なし）。喀痰培養からは正常細菌叢が確認された。尿中肺炎球菌及び尿中レジオネラ抗原検査は陰性であった。被験者は 2 週間前に禁煙し、過去 15 ヵ月間は禁酒し、クラックコカインを使用していないということであった。ピペラシリン/タゾバクタム（ゾシン）、アジスロマイシンの投与を開始し、サルブタモール及びイプラトロピウム臭化物（アトロベント）を呼吸器科プロトコルに従って 6 時間ごとにネブライザーから投与した。20[redacted] 年 2 月 19 日、本事象は回復したと判断され、被験者は同日退院した。退院時、サルブタモールを必要に応じて継続することとし、2 日分のアモキシシリン/クラブラン酸（オーグメンチン）を処方した。治験薬に関する措置はとらなかった。 治験責任医師は、本喘息と治験薬は関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本喘息と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、喘息が重篤になる前に服用したと被験者が報告したアモキシシリン及びプレドニゾンの他、ゾルピデム及びアトルバスタチンであった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event** Serious Adverse Event	
Demographics			
Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 5[redacted] years	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	20 May 20[redacted]	31 May 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	01 Jun 20[redacted]	02 Jun 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	03 Jun 20[redacted]	07 Jun 20[redacted]	30 mg
Aripiprazole	08 Jun 20[redacted]	08 Jun 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	09 Jun 20[redacted]	15 Jun 20[redacted]	30 mg
Aripiprazole	16 Jun 20[redacted]	16 Jun 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	17 Jun 20[redacted]	29 Jun 20[redacted]	30 mg
Aripiprazole	30 Jun 20[redacted]	30 Jun 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	01 Jul 20[redacted]	14 Jul 20[redacted]	30 mg
Aripiprazole	15 Jul 20[redacted]	18 Jul 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	19 Jul 20[redacted]	20 Jul 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	21 Jul 20[redacted]	27 Jul 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	28 Jul 20[redacted]	28 Jul 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	15 Jul 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	12 Aug 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	09 Sep 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Musculoskeletal chest pain 筋骨格系胸痛	N	N	10 Sep 20[redacted]	114	14 Sep 20[redacted]	Severe	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Rhabdomyolysis 横紋筋融解症	Y	N	10 Sep 20[redacted]	114	14 Sep 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Insomnia 不眠症	N	N	11 Sep 20[redacted]	115	14 Oct 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Hypertension 高血圧	N	N	14 Sep 20[redacted]	118	Ongoing	Mild	Not likely	Dose not changed	Not recovered/not resolved

Medical History		
Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Cholecystectomy 胆嚢切除	19[redacted]	No
Cholecystitis 胆嚢炎	19[redacted]	No
Myopia 近視	19[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者番号[redacted]

被験者[redacted]、5[redacted]歳の[redacted]は、20[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤安定期（Phase B）に移行し、20[redacted]年 5 月 20 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 20 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 7 月 15 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。

20[redacted]年 9 月 10 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 58）、被験者に中等度の横紋筋融解症（横紋筋融解症）の重篤な有害事象が発現した。当該事象に対し、被験者に塩化ナトリウム（生理食塩液、0.9%塩化ナトリウム）、ketorolac tromethamine（Toradol）及び Vicodin（Norco 5/325）を投与した。20[redacted]年 9 月 10 日、右胸痛を訴えて入院した。労作によるクレアチンホスホキナーゼ増加（5784、単位及び基準範囲の報告なし）が確認され、尿中薬物スクリーニングでアンフェタミン陽性であった。腎臓医の診察を受け、当該事象は物質乱用によるものと考えられた。心筋酵素の連続測定の結果は陰性と報告された。当該事象は回復したと判断され、20[redacted]年 9 月 14 日、被験者は退院した。治験薬に関する措置はとらなかった。治験責任医師は、本横紋筋融解症と治験薬は関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本横紋筋融解症と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬はなかった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 4[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	28 Dec 20[redacted]	03 Jan 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	04 Jan 20[redacted]	07 Jan 20[redacted]	0 mg, Noncompliance, dose missed
Aripiprazole	08 Jan 20[redacted]	20 Jan 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	21 Jan 20[redacted]	27 Feb 20[redacted]	30 mg
Aripiprazole	28 Feb 20[redacted]	05 Mar 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	06 Mar 20[redacted]	12 Mar 20[redacted]	20 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	28 Feb 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	28 Mar 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	25 Apr 20[redacted]		400 mg

Adverse Event

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Mania 躁病	Y	Y	25 Apr 20[redacted]	119	29 Apr 20[redacted]	Severe	Unrelated	Drug withdrawn	Recovered/resolved

Medical History

Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Anxiety 不安	20[redacted]	Yes
Depression うつ病	20[redacted]	Yes
Headache 頭痛	20[redacted]	Yes
Insomnia 不眠症	20[redacted]	Yes

叙述の要約
被験者番号 [redacted] 被験者 [redacted]、4[redacted]歳[redacted]（[redacted]）[redacted]は、19[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期（Phase A）に移行し、20[redacted]年 12 月 28 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 10 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 2 月 28 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。 20[redacted]年 4 月 25 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 57）、被験者に、重度躁病（躁病の悪化）の重度の有害事象が発現し、入院となった。被験者は、20[redacted]年 2 月 28 日、20[redacted]年 3 月 28 日、及び事象発現日に治験薬の IM デポ注射を受けた。 事象発現時点では治験薬の経口投与は受けていなかった。被験者は次第に激越するようになり、同居者と脅迫的な行動を伴う口論をするようになった。薬物を過剰摂取する計画の自殺念慮を示していた。警察が呼ばれ、到着には被験者は大声で叫んでおり、易刺激性かつ激越的であった。自傷の危険性があったため「5150」措置が取られ、病院に搬送された。病院に到着後、被験者は鎮静下にあり、初期評価面談は不可能であった。Phase A：アリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期のベースライン来院時（20[redacted]年 12 月 28 日）のコロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）では、自殺念慮もしくは自殺行動は示されず、モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS）のスコアは 10 であり、ヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale：YMRS）のスコアは 31 であった。さらに、Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の 8 週目来院時（20[redacted]年 4 月 25 日）の C-SSRS では自殺念慮もしくは自殺行動は示されず、MADRS スコアは 10 を持続し、YMRS スコアは 10 に上昇した。 入院中に実施した内容は、精神症状を標的とする投与中の向精神薬に関する拡大レビュー、個人的精神療法、病歴及び身体状況の評価、個人的治療特異性の評価及び活動、心理社会的評価及び退院計画支援、感情の言葉での表現と思考のプロセス化を促進するための個人及びグループ療法、栄養状態の評価、至適療法のための集学的治療チーム、並びに対処能力及び生活管理能力のための環境プログラムであった。バルプロ酸セミナトリウム（Depakote ER）、クエチアピンフマル酸塩（セロクエル）、ジフェンヒドラミン（ベナドリル）、及びトラゾドンによる治療を受けた。 20[redacted]年 4 月 29 日、被験者は安定したと判断され、症状は改善した。睡眠及び食欲は良好であった。日常生活活動を 1 人でこなすことができ、診断及び退院計画を理解した。気分は正常範囲にあり、被験者は自殺念慮あるいは殺人念慮を否定した。本事象は 20[redacted]年 4 月 29 日に回復と判断され、同日、退院となった。本事象により 20[redacted]年 4 月 25 日に治験薬を中止し、早期中止来院は 20[redacted]年 5 月 28 日に実施された。早期中止来院時の C-SSRS では、自殺念慮もしくは自殺行動は示されず、MADRS スコアは 9 であり、YMRS スコアは 10 であった。治験責任医師は、本躁病事象と治験薬は関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本躁病事象と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は報告されなかった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event** Severe Adverse Event

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 5[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	09 Sep 20[redacted]	15 Sep 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	16 Sep 20[redacted]	13 Oct 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	14 Oct 20[redacted]	01 Dec 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	02 Dec 20[redacted]	15 Dec 20[redacted]	10 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	02 Dec 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	30 Dec 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	27 Jan 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	25 Feb 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	24 Mar 20[redacted]		300 mg
OPC-14597	21 Apr 20[redacted]		300 mg

Adverse Event

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Tooth infection 歯感染	N	N	Aug 20[redacted]	-39	04 Mar 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Toothache 歯痛	N	N	Aug 20[redacted]	-39	14 Apr 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Restless legs syndrome 下肢静止不能症候群	N	N	16 Sep 20[redacted]	8	24 Mar 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved
Dental caries 齲歯	N	N	27 Sep 20[redacted]	19	27 Sep 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Fall 転倒	N	N	19 Dec 20[redacted]	102	19 Dec 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Headache 頭痛	N	N	19 Dec 20[redacted]	102	06 Feb 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Neck pain 頚部痛	N	N	19 Dec 20[redacted]	102	02 Jun 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Blood pressure diastolic increased 拡張期血圧上昇	N	N	13 Jan 20[redacted]	127	Ongoing	Mild	Unrelated	Dose not changed	Not Recovered/Not Resolved
Neck pain 頚部痛	N	N	26 Jan 20[redacted]	140	28 Mar 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Tooth abscess 歯膿瘍	N	N	04 Mar 20[redacted]	177	31 Mar 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Pain 疼痛	N	N	14 Mar 20[redacted]	187	28 Mar 20[redacted]	Moderate	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved
Insomnia 不眠症	N	N	01 Apr 20[redacted]	205	Ongoing	Mild	Possible	Dose not changed	Not Recovered/Not Resolved
Abdominal pain 腹痛	Y	N	28 Apr 20[redacted]	232	06 May 20[redacted]	Severe	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Fungal infection 真菌感染	N	N	09 May 20[redacted]	243	21 May 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Anxiety 不安	20[redacted]	Yes
Appendicectomy 虫垂切除	19[redacted]	No
Appendicitis 虫垂炎	19[redacted]	No
Arthralgia 関節痛	May 20[redacted]	Yes
Endometriosis 子宮内膜症	Oct 19[redacted]	No
Fall 転倒	May 20[redacted]	No
Foot fracture 足骨折	May 20[redacted]	No
Hypercholesterolaemia 高コレステロール血症	20[redacted]	Yes

Condition	Onset Date	Ongoing
Hypersensitivity 過敏症	19[redacted]	Yes
Hypertension 高血圧	20[redacted]	Yes
Hysterectomy 子宮摘出	Oct 19[redacted]	No
Myalgia 筋肉痛	Nov 20[redacted]	Yes
Myopia 近視	19[redacted]	No
Oophorectomy 卵巣摘除	Oct 19[redacted]	No
Sinusitis 副鼻腔炎	19[redacted]	Yes
Type 2 diabetes mellitus ２型糖尿病	20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者番号[redacted]
被験者[redacted]、5[redacted]歳[redacted]は、19[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期（Phase A）に移行し、20[redacted]年 9 月 9 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 12 月 2 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。
20[redacted]年 4 月 28 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 148）、被験者は重篤な有害事象である重度の腹痛（急性腹痛、原因不明）のために入院した。事象発現当時、被験者には治験薬 300 mg を投与していた。20[redacted]年 4 月 29 日、バイタルサインは血圧 172/101 mm Hg、脈拍 65、呼吸数 18、体温 97.3 であった（単位の報告なし）。腹部超音波検査から Douglas 窩に腹水は認められなかったが、肉眼で観察可能なサイズの不明像が認められた。嚢胞や腫瘍は認められなかった。病院記録には絶食（NPO）とする計画が記載されており、治療としてパントプラゾールナトリウム水和物（Protonix）40 mg を 24 時間ごとに急速静脈内投与し、必要に応じてオンダンセトロン塩酸塩（ゾフラン）4 mg 急速静脈内投与を 4 時間ごとに行った。20[redacted]年 4 月 30 日、バイタルサインは血圧 157/68 mm Hg、脈拍 73、呼吸数 22、体温 98.4 であった（単位の報告なし）。腹部は柔軟で圧痛なく、腸雑音は正常であったが、被験者は、臍と恥骨部水平線間の重度の腹痛を訴えた。間欠的で、診察では発見が難しい腹痛が存在している印象であった。腹骨盤部超音波検査では腹部及び骨盤部ともに正常

であった。20[redacted] 年 5 月 1 日、被験者は退院し、食事付き療養施設（board and care facility）に移った。20[redacted] 年 5 月 5 日、トラマドールによる治療を開始した。20[redacted] 年 5 月 6 日、当該事象は消失したと判断された。疼痛は自然消失し、排便と排尿が再開した。治験薬に関する措置はとらなかった。治験責任医師は、本腹痛は治験薬とおそらく関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本腹痛と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、リシノプリル、シンバスタチン、メトプロロール、グリピジド/メトホルミン 5/500（Glynase MF）、サロンパス（Bengay）、クロナゼパム及びゾルピデムであった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 2[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	10 Dec 20[redacted]	15 Dec 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	16 Dec 20[redacted]	22 Dec 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	23 Dec 20[redacted]	09 Feb 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	10 Feb 20[redacted]	23 Feb 20[redacted]	10 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	10 Feb 20[redacted]		400 mg

Adverse Event

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Headache 頭痛	N	N	10 Dec 20[redacted]	1	10 Dec 20[redacted]	Mild	Probable	Dose not changed	Recovered/Resolved
Nausea 悪心	N	N	10 Dec 20[redacted]	1	12 Dec 20[redacted]	Moderate	Probable	Dose not changed	Recovered/Resolved
Headache 頭痛	N	N	16 Dec 20[redacted]	7	18 Dec 20[redacted]	Mild	Probable	Dose not changed	Recovered/Resolved
Nausea 悪心	N	N	16 Dec 20[redacted]	7	18 Dec 20[redacted]	Mild	Probable	Dose not changed	Recovered/Resolved
Akathisia アカシジア	N	N	30 Dec 20[redacted]	21	Continuing	Moderate	Definite	Dose not changed	Not recovered/Not resolved
Anxiety 不安	N	N	06 Jan 20[redacted]	28	Continuing	Severe	Possible	Dose not changed	Not recovered/Not resolved
Injection site pain 注射部位疼痛	N	N	10 Feb 20[redacted]	63	13 Feb 20[redacted]	Moderate	Definite	Dose not changed	Recovered/Resolved
Abdominal pain 腹痛	N	N	26 Feb 20[redacted]	79	Continuing	Moderate	Possible	Dose not changed	Recovering/Resolving
Confusional state 錯乱状態	N	N	26 Feb 20[redacted]	79	Continuing	Moderate	Possible	Dose not changed	Recovering/Resolving
Diarrhoea 下痢	N	N	26 Feb 20[redacted]	79	Continuing	Severe	Possible	Dose not changed	Recovering/Resolving

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Lethargy 嗜眠	N	N	26 Feb 20[redacted]	79	Continuing	Mild	Possible	Dose not changed	Recovering/Resolving
Bipolar I disorder 双極 1 型障害	Y	Y	03 Mar 20[redacted]	84	05 Mar 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Drug withdrawn	Recovered/Resolved

Medical History

Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Dyspepsia 消化不良	20[redacted]	Yes
Eczema 湿疹	Not provided	Yes
Headache 頭痛	Dec 20[redacted]	Yes
Insomnia 不眠症	20[redacted]	Yes
Obesity 肥満	Not provided	Yes
Tonsillectomy 扁桃摘出	20[redacted]	No

叙述の要約

被験者番号[redacted]

被験者[redacted]、2[redacted]歳[redacted]は、20[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期（Phase A）に移行し、20[redacted]年 12 月 10 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 2 月 10 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが（投与は 1 回のみ）、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。

20[redacted]年 3 月 3 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 22、治験薬最終投与後 8 日目）、被験者に中等度双極 I 型障害（双極 I 型障害の増悪）の重篤な有害事象が発現し、精神科閉鎖病棟に入院となった。アリピプラゾール経口剤中止後に、嗜眠、不安、錯乱及び下痢の症状が孤発性に発現し始めた。被験者は情動不安定の増悪、怒りの爆発、極度の激越、食欲不振に伴う問題、全般的不安を訴えた。被験者は悪心と下痢の増悪も訴えたが、その医学的理由は、医師による精査によっても特定されなかった。気分は落ち込み、20[redacted]年 3 月 3 日の夕方に軽度の観念的自殺念慮が発現した。追加抗精神薬による治療を必要としたことから、被験者は試験を中止した。ラモトリギン（ラミクタール）及びフルフェナジン（Prolixin）による治療を開始し、極めて短期間で奏効が得られたという。被験者は激

越や易刺激性を示さず、感情は改善した。20[redacted]年3月5日、本事象は回復したと判断され、被験者は同日退院した。退院時に精神運動不穏及び激越は認められなかった。元の仕事と生活に戻るに当たっての被験者の態度は非常に前向きで、薬物の副作用は認められなかった。退院時の診断は「第1軸：双極性障害I型。直近のエピソードは混合性。精神病の特徴なし」と記録されていた。
20[redacted]年10月29日のスクリーニング来院で実施した精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）によれば、被験者は現在の躁病エピソードの基準を満たしていた。ヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale：YMRS）、モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS）、臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impressions-Bipolar Version-Severity：CGI-BP-S）尺度、双極性障害のクォリティ・オブ・ライフ（Brief QoL.BD）に関する簡易質問票の関連スコアを下表に要約する。

日付	**来院**	**YMRS（合計スコア）**	**MADRS（合計スコア）**	**CGI-BP-S（躁病/うつ病/全般）**	**Brief QoL.BD（合計スコア）**
20[redacted]年12月10日	Phase A：切替え期ベースライン	20	8	4/1/4	30
20[redacted]年2月10日	Phase B:アリピプラゾール経口剤安定期の8週目/終了時	8	7	3/1/3	36
20[redacted]年2月24日	Phase C：アリピプラゾールIMデポ注射剤安定期2週目	12	9	3/1/3	記載なし

20[redacted]年2月23日、治験薬の最終投与を行った。20[redacted]年3月11日、被験者は治験を中止したが、早期中止の来院に関する情報は、本報告時点では得られていない。治験責任医師は、本双極I型障害と治験薬は関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本双極I型障害と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前14日以内に投与された併用薬は、ラニチジン、ゾルピデム酒石酸塩（Ambien）、ベンザトロピン及びオキサゼパムであった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event** Serious Adverse Event	
Demographics			
Gender [redacted] **Race** [redacted]		**Age** 3[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]
Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	08 Mar 20[redacted]	20 Mar 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	21 Mar 20[redacted]	03 Apr 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	04 Apr 20[redacted]	25 Apr 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	26 Apr 20[redacted]	26 Apr 20[redacted]	0 mg, Noncompliance, dose missed
Aripiprazole	27 Apr 20[redacted]	01 May 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	02 May 20[redacted]	15 May 20[redacted]	10 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	02 May 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	30 May 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	26 Jun 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	25 Jul 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	23 Aug 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	20 Sep 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	17 Oct 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	14 Nov 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	12 Dec 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	14 Jan 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	11 Feb 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	11 Mar 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	09 Apr 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	07 May 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	04 Jun 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	01 Jul 20[redacted]		400 mg

Adverse Event									
Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Nausea 悪心	N	N	08 Mar 20[redacted]	1	10 Mar 20[redacted]	Moderate	Probable	Dose not changed	Recovered/Resolved
Somnolence 傾眠	N	N	08 Mar 20[redacted]	1	10 Mar 20[redacted]	Mild	Probable	Dose not changed	Recovered/Resolved
Weight increased 体重増加	N	N	09 Mar 20[redacted]	2	25 Jul 20[redacted]	Mild	Probable	Dose not changed	Recovered/Resolved
Sedation 鎮静	N	N	23 Mar 20[redacted]	16	06 Apr 20[redacted]	Moderate	Probable	Dose reduced	Recovered/Resolved
Vision blurred 霧視	N	N	24 Mar 20[redacted]	17	06 May 20[redacted]	Mild	Probable	Dose not changed	Recovered/Resolved
Dry mouth 口内乾燥	N	N	24 Mar 20[redacted]	17	06 Apr 20[redacted]	Mild	Probable	Dose not changed	Recovered/Resolved
Vulval abscess 外陰部膿瘍	N	N	21 May 20[redacted]	75	22 May 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Vulval abscess 外陰部膿瘍	Y	N	23 May 20[redacted]	77	13 Jun 20[redacted]	Severe	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved with sequelae
Constipation 便秘	N	N	25 May 20[redacted]	79	25 May 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Staphylococcal infection ブドウ球菌感染	N	N	25 May 20[redacted]	79	02 Jun 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved

Medical History		
Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Foot fracture 足骨折	20[redacted]	No
Keratomileusis 角膜切削形成術	20[redacted]	No
Myopia 近視	19[redacted]	No

叙述の要約
被験者番号 [redacted] 被験者 [redacted]、3[redacted]歳[redacted]は、20[redacted] 年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤安定期（Phase B）に移行し、20[redacted] 年 3 月 8 日に被治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 15 mg の経口投与を開始した。病歴は上記のとおりである。20[redacted] 年 5 月 2 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受け、20[redacted] 年 7 月 25 日、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けが行われた。 20[redacted] 年 5 月 23 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 22）、被験者に重度外陰部膿瘍（外陰部膿瘍）の重篤な有害事象が発現した。 この 2 日前（20[redacted] 年 5 月 21 日）、被験者は生殖器部位の膿瘍のため救急室を受診した。報告によれば疼痛及び腫脹の症状はこの 3 日前に始まったという。膿瘍は生殖器の左側にあった。救急室で切開排膿を行い、2 日以内にフォローアップのため来院するよう指示し、被験者は救急室から退室となった。退室時の診断はバルトリン嚢腫の切開排膿であった。20[redacted] 年 5 月 23 日、被験者が救急室を再度受診したところ、膿瘍はさらに悪化し、疼痛と腫脹が重症化していた。バルトリン腺は紅斑を伴って肥大し、波動していることから、膿瘍の徴候と判断された。手術及び抗菌薬静注のため同日入院した。20[redacted] 年 5 月 23 日、外陰部膿瘍の切開排膿を全身麻酔下で行った。20[redacted] 年 5 月 23 日に培養検査用の血液検体を採取したが、5 日後には発育は認められなかった。しかし 20[redacted] 年 5 月 23 日の手術時に外陰部から採取した培養検査用検体からは、平均的な数の白血球、多数の赤血球、さらにはペアとなった少数のグラム陽性球菌が確認された。また最終報告では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の中等度の発育が確認された。ピペラシリン/タゾバクタム静注剤、バンコマイシン及びリネゾリド経口剤による治療を行った。その他の治療として塩化ナトリウム、ketorolac、オンダンセトロン、グリコピロレート、ミダゾラム、モルヒネ及びヒドロモルホンの静注、さらにオキシコドン及び docusate sodium の経口投与を行った。20[redacted] 年 5 月 25 日、被験者は退院した。このとき、左外陰部の紅斑は軽快し、分泌物も減少していた。退院時の治療はオキシコドン/アセトアミノフェン（Percocet）、イブプロフェン、リネゾリドの経口投与であった。1 週間後にフォローアップを受けるよう指示した。20[redacted] 年 6 月 13 日、後遺症は残ったが外陰部膿瘍は消失したと判断された。CIOMS の情報によれば、20[redacted] 年 5 月 23 日の臨床検査結果では、白血球数 11.9 × 10^3/μL（3.5～10.7 × 10^3/μL）、好中球 86.9%（50.0%～70.0%）、リンパ球 6.7%（21.0%～45.0%）、好中球絶対数 10.4 × 10^3/μL（1.5～7.5 × 10^3/μL）、リンパ球絶対数 0.8 × 10^3/μL（1.0～4.8 × 10^3/μL）であった。 外陰部膿瘍の重篤な有害事象に対し、治験薬に関する措置はとらなかった。治験責任医師は、本外陰部膿瘍と治験薬論は関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本外陰部膿瘍と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、酢酸メドロキシプロゲステロン（Depo-Provera）であった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 2[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	22 Apr 20[redacted]	28 Apr 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	29 Apr 20[redacted]	03 Jun 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	04 Jun 20[redacted]	17 Jun 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	18 Jun 20[redacted]	01 Jul 20[redacted]	25 mg
Aripiprazole	02 Jul 20[redacted]	14 Jul 20[redacted]	30 mg
Aripiprazole	15 Jul 20[redacted]	22 Jul 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	23 Jul 20[redacted]	29 Jul 20[redacted]	10 mg

IM Depot Trial Medication	Injection Date	Dose
OPC-14597	15 Jul 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	12 Aug 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	08 Sep 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Anxiety 不安	N	N	03 Jun 20[redacted]	43	08 Aug 20[redacted]	Moderate	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Injection site pain 注射部位疼痛	N	N	14 Aug 20[redacted]	115	14 Aug 20[redacted]	Moderate	Definite	Dose not changed	Recovered/resolved
Accidental overdose 偶発的過量投与	Y	Y	26 Sep 20[redacted]	158	29 Sep 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Drug withdrawn	Recovered/resolved

Medical History

Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Agitation 激越	20[redacted]	Yes
Anxiety 不安	20[redacted]	Yes
Headache 頭痛	20[redacted]	Yes

Condition	Onset Date	Ongoing
Insomnia 不眠症	20[redacted]	Yes
Substance abuse 物質乱用	20[redacted]	No

叙述の要約

被験者番号[redacted]
被験者[redacted]、2[redacted]歳の[redacted]は、20[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期（Phase A）に移行し、20[redacted]年 4 月 22 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 10 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 7 月 15 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。
20[redacted]年 9 月 26 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 74）、被験者に中等度の偶発的過量投与（偶発的過量投与）の重篤な有害事象が発現し、投与を中止した。投薬治療は行わなかった。20[redacted]年 9 月 26 日、被験者は自動車事故にあった。帰宅した被験者は、事故に関して罪責感を感じ、1 mg ロラゼパムを 16 錠服用したと述べた。病院に搬送されて過量投与に対する処置を受けた後、Baker Act の適用下に置かれて別の精神科施設に搬送された。20[redacted]年 9 月 29 日、本事象は回復したと判断され、被験者は同日退院した。
20[redacted]年 9 月 8 日、治験薬の最終投与を行い、20[redacted]年 9 月 30 日、早期中止の来院が行われた。治験責任医師は、本偶発的過量投与と治験薬は関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本偶発的過量投与と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、ロラゼパム、ラモトリギン及びリスペリドンであった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event** Serious Adverse Event	
Demographics			
Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 4[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	Start Date	Stop Date	Dose
Aripiprazole	10 Jun 20[redacted]	24 Jun 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	25 Jun 20[redacted]	25 Jun 20[redacted]	35 mg, 1 excess tablet taken, noncompliance
Aripiprazole	26 Jun 20[redacted]	08 Jul 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	09 Jul 20[redacted]	22 Jul 20[redacted]	10 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	09 Jul 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	07 Aug 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	05 Sep 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	02 Oct 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	03 Nov 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	01 Dec 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	29 Dec 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Akathisia アカシジア	N	N	25 Jul 20[redacted]	46	01 Sep 20[redacted]	Moderate	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Acute kidney injury 急性腎障害	Y	N	28 Jan 20[redacted]	233	05 Feb 20[redacted]	Severe	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved
Renal tubular necrosis 腎尿細管壊死	Y	N	28 Jan 20[redacted]	233	05 Feb 20[redacted]	Severe	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved
Sepsis 敗血症	Y	N	28 Jan 20[redacted]	233	05 Feb 20[redacted]	Severe	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved
Pyelonephritis 腎盂腎炎	Y	N	28 Jan 20[redacted]	233	17 Feb 20[redacted]	Severe	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved
Nephrolithiasis 腎結石症	Y	N	04 Feb 20[redacted]	240	Ongoing	Mild	Not likely	Dose not changed	Unknown

Medical History		
Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Anxiety 不安	20[redacted]	Yes
Asthma 喘息	20[redacted]	Yes
Endometrial ablation 子宮内膜アブレーション	06 Sep 20[redacted]	No
Female sterilisation 女性不妊手術	19[redacted]	No
Gastrooesophageal reflux disease 胃食道逆流性疾患	20[redacted]	Yes
Headache 頭痛	20[redacted]	Yes
Insomnia 不眠症	20[redacted]	Yes
Menorrhagia 月経過多	20[redacted]	No
Seasonal allergy 季節性アレルギー	20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者番号[redacted]
被験者[redacted]、4[redacted]歳[redacted]は、20[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤安定期（Phase B）に移行し、20[redacted]年 6 月 10 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 15 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 7 月 9 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。
20[redacted]年 1 月 28 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 204）、被験者に重度の急性腎障害（急性腎障害）、重度の腎尿細管壊死（腎尿細管壊死）、重度の敗血症（敗血症）及び重度の腎盂腎炎（右腎盂腎炎）の重篤な有害事象が発現した。軽度湿性咳嗽を伴う広汎性腹痛、左側腹部痛、発熱、悪寒及び嘔吐が 3 日間継続した後、被験者は 20[redacted]年 1 月 31 日に救急外来（ER）に来院した。被験者は熱っぽく、悪寒がすると報告した。体温 98.8、呼吸数 23、パルスオキシメーターによる酸素飽和度 96%（室内気）、脈拍 124、血圧 106/66 であった（単位の報告なし）。喘息及び不安の病歴があり、これらは投薬によりコントロールされた。被験者は尿路感染（UTI）の疑いにより入院した。20[redacted]年 1 月 31 日の臨床検査結果は以下のとおりであった。血液培養検査でグラム陰性桿菌陽性、尿培養検査で

大腸菌 ＞100,000 Cfu/mL、ブドウ糖 111（基準範囲：74～106 mg/dL）、血中尿素窒素 19（基準範囲：7～18 mg/dL）、クレアチニン 2.2（基準範囲：0.6～1.3 mg/dL）、アルカリホスファターゼ 163（基準範囲：45～117 IU/L）、乳酸 2.2（基準範囲：0.4～2.0 mmol/L）、白血球（WBC）数 25.5（基準範囲：4.1～10.4 × 10^3/μL）、平均血小板容積（MPV）10.7（基準範囲：7.0～9.9 fL）、好中球分葉核球 76（基準範囲：42%～75%）、桿状核球 22（基準範囲：0%～11%）。尿検査の結果は以下のとおりであった。血液：多量（基準範囲：陰性）、蛋白 ≥ 300（基準範囲：0 mg/dL）、ビリルビン：微量（基準範囲：陰性）、尿比重 ≤ 1.03（基準範囲：1.005～1.030）、白血球エステラーゼ：多量（基準範囲：陰性）、白血球数：多数で計数不可［基準範囲：0～5/高倍率視野（HPF）］、赤血球数（RBC）20～50（基準範囲：0～2/HPF）、細菌 2+（基準範囲：0/HPF）。20[redacted] 年 2 月 1 日、臨床検査結果は以下のとおりであった。クレアチニン 1.5 mg/dL、カルシウム 8.2（基準範囲：8.5～10.1 mg/dL）、アルブミン 2.5（基準範囲：3.4～5.0 g/dL）、マグネシウム 1.9（基準範囲：1.8～2.4 mg/dL）、血小板数 141（基準範囲：150～450 × 10^3/μL）、MPV 10.7 fL。20[redacted] 年 2 月 2 日、臨床検査結果は以下のとおりであった。WBC 13.0 × 10^3/μL、RBC 3.82（基準範囲：3.90～5.00 × 10^6/μL）、ヘモグロビン 10.5（基準範囲：11.8～15.1 gm/dL）、ヘマトクリット 31.4（基準範囲：34.0%～44.0%）、血小板数 138 × 10^3/μL、MPV 11.2 fL、マグネシウム 1.5 mg/dL。尿培養検査・最終：大腸菌 ＞100,000 Cfu/mL。20[redacted] 年 2 月 4 日、臨床検査結果は以下のとおりであった。ブドウ糖 112 mg/dL、カルシウム 8.2 mg/dL、RBC 3.36 × 10^6/μL、ヘモグロビン 9.4 gm/dL、ヘマトクリット 27.7%、MPV 10.4、血小板数 188 × 10^3/μL。尿検査結果は以下のとおりであった。血液微量、蛋白微量、白血球エステラーゼ微量、細菌 1+、扁平上皮細胞 1～4（基準範囲：稀/HPF）。尿培養検査・最終：48 時間後の発育なし。20[redacted] 年 2 月 5 日、血液培養（最終）の結果、点在する大腸菌が認められた。ER 後の診断で腎不全が確認されたが、その後、担当内科医は急性腎尿細管壊死とより詳細な診断を下した。尿路感染及び腎炎症（後に敗血症及び腎盂腎炎/急性腎尿細管壊死/急性腎不全と判明）のための入院中、尿培養・感受性試験（C・S 試験）の所見に基づき、腎盂腎炎に対しメロペネム静注（IV）、アミカシン硫酸塩 IV、piperacillin/tazobactam IV、シプロフロキサシン IV などによる治療を行った。シプロフロキサシン IV はその後経口剤に変更された。入院中、腎盂腎炎に続発した敗血症及び急性腎不全に対する治療も行った。被験者には多量の補液及び電解質補給を行い、その腎機能をモニタリングしたところ、腎機能は安定した。20[redacted] 年 2 月 5 日、被験者は退院した。退院時の診断は、急性右腎盂腎炎及び大腸菌感染症に続発する急性敗血症、虚血性急性腎尿細管壊死に続発する急性腎障害、喘息の既往、及び不安障害であった。20[redacted] 年 1 月 14 日、安定性の基準を満たさなかった［モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS）が 12 超］ことから治験を早期中止した。治験薬の最終投与は 2014 年 12 月 29 日であった。20[redacted] 年 2 月 5 日、急性腎障害、腎尿細管壊死及び敗血症は回復したと判断され、20[redacted] 年 2 月 17 日、腎盂腎炎は回復したと判断された。治験責任医師は、本急性腎障害、腎尿細管壊死、敗血症及び腎盂腎炎と治験薬は関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本急性腎障害、腎尿細管壊死、敗血症及び腎盂腎炎と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、サルブタモール（Albuterol）、benzatropine mesilate（Cogentin）及びリスペリドンであった。

20[redacted] 年 2 月 4 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 211）、被験者に軽度の腎結石症（右腎杯結石）の重篤な有害事象が発現した。投薬治療は行わなかった。20[redacted] 年 2 月 4 日、右腎に腎杯結石が発現した。その他の病歴として両側卵管結紮（BTL）があった。治験責任医師は、腎結石症及び腎不全の病歴がないことを確認した。腹部骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）で腎下極に 9.5 mm の非閉塞性腎杯結石が確認され、右腎杯結石と診断された。本報告時点で、腎結石症の転帰は不明であった。治験責任医師は、本腎結石症と治験薬はおそらく関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本腎結石症と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、サルブタモール、benzatropine mesilate（Cogentin）、リスペリドン、アミカシン硫酸塩、piperacillin/tazobactam、

メロペネム、ロラゼパム、グアイフェネシン、コデインリン酸塩及びシプロフロキサシンであった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event** Serious Adverse Event

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 5[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	12 Dec 20[redacted]	17 Dec 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	18 Dec 20[redacted]	25 Dec 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	26 Dec 20[redacted]	08 Jan 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	09 Jan 20[redacted]	09 Jan 20[redacted]	35 mg; Noncompliance, excess tablets, #1
Aripiprazole	10 Jan 20[redacted]	18 Jan 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	19 Jan 20[redacted]	19 Jan 20[redacted]	10 mg; Noncompliance, wrong dose
Aripiprazole	20 Jan 20[redacted]	21 Jan 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	22 Jan 20[redacted]	06 Feb 20[redacted]	10 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
Aripiprazole	22 Jan 20[redacted]		400 mg
Aripiprazole	19 Feb 20[redacted]		400 mg
Aripiprazole	19 Mar 20[redacted]		400 mg
Aripiprazole	12 May 20[redacted]		400 mg
Aripiprazole	10 Jun 20[redacted]		400 mg
Aripiprazole (blinded)	08 Jul 20[redacted]		400 mg
Aripiprazole (blinded)	08 Aug 20[redacted]		400 mg
Aripiprazole (blinded)	03 Sep 20[redacted]		400 mg
Aripiprazole (blinded)	01 Oct 20[redacted]		400 mg

Adverse Event

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Insomnia 不眠症	N	N	19 Feb 20[redacted]	70	12 Mar 20[redacted]	Moderate	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved
Dry mouth 口内乾燥	N	N	07 Mar 20[redacted]	86	31 Oct 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved
Back pain 背部痛	N	N	16 Apr 20[redacted]	126	Continuing	Severe	Unrelated	Dose not changed	Recovering/Resolving
Hypoaesthesia oral 口の感覚鈍麻	N	N	30 Apr 20[redacted]	140	Continuing	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovering/Resolving

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Radiculopathy 神経根障害	Y	N	05 May 20[redacted]	145	07 May 20[redacted]	Severe	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Hypertension 高血圧	Aug 20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者番号[redacted]
被験者[redacted]、5[redacted]歳の[redacted]（[redacted]）[redacted]は、20[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期（Phase A）に移行し、20[redacted]年 12 月 12 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。
20[redacted]年 1 月 22 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受け、20[redacted]年 7 月 8 日、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けが行われた。
20[redacted]年 5 月 5 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 104）、被験者に入院を要する重度神経根障害（神経根障害）の重篤な有害事象が発現した。被験者には床上安静するよう指示し、20[redacted]年 5 月 5 日、背部痛のため精査入院となり、神経根障害と診断された。関連する既往歴には、業務上の背部損傷（労災保険の対象となった）に関連した長期にわたる背部痛が含まれた。20[redacted]年 5 月 5 日、当該事象に対してコルチゾンを投与した。20[redacted]年 5 月 7 日、本事象は回復したと考えられ、被験者は同日退院した。当該事象に対して治験薬に関する措置はとらなかった。
治験責任医師は、本神経根障害と治験薬は関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本神経根障害と治験薬は関連しないと結論づけた。
事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬はリシノプリルであった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event** Serious Adverse Event

Demographics			
Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 4[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	07 Apr 20[redacted]	20 Apr 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	21 Apr 20[redacted]	06 May 20[redacted]	10 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	21 Apr 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	19 May 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Fatigue 疲労	N	N	15 Apr 20[redacted]	9	Continuing	Mild	Possible	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Weight increased 体重増加	N	N	07 May 20[redacted]	31	Continuing	Mild	Possible	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Acute myocardial infarction 急性心筋梗塞	Y	N	23 Jun 20[redacted]	78	25 Jun 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved

Medical History

Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Anogenital warts 肛門性器疣贅	20[redacted]	Yes
Fungal infection 真菌感染	20[redacted]	Yes
Rectal haemorrhage 直腸出血	20[redacted]	Yes
Tinea pedis 足部白癬	20[redacted]	Yes

叙述の要約
被験者番号 [redacted] 被験者 [redacted]、4[redacted] 歳の[redacted]は、19[redacted] 年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤安定期（Phase B）に移行し、20[redacted] 年 4 月 7 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 15 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted] 年 4 月 21 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。 20[redacted] 年 6 月 23 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 64）、被験者に中等度の急性心筋梗塞（急性心筋梗塞）の重篤な有害事象が発現した。当該事象に対し、アセチルサリチル酸（アスピリン）、酒石酸メトプロロール（ロプレソール）及びクロピドグレル硫酸塩（プラビックス）を投与した。当該事象の数日前から、被験者は軽度の胸痛を感じていた。入院前夜、被験者は胸部の刺すような強い鋭痛で覚醒した。この痛みは左上肢に放散した。被験者は 911 番に電話し、救急治療室に搬送された。被験者は 20[redacted] 年に心筋梗塞を経験していたが、この時は投薬で治療された。心電図（ECG）の変化が認められたが、最初の心筋酵素検査に異常は認められなかった。症状と心電図変化により、被験者は心カテーテル検査室に直接搬送された。左前下行枝の完全閉塞が確認されたため、右橈骨動脈アプローチでステントを 2 ヵ所に留置した。当日は精査のため集中治療室に一晩入院した。脂質検査でコレステロール、トリグリセリド及び低比重リポ蛋白の増加が認められたため（数値の報告なし）、スタチン治療が開始された。その後一般病棟に移されたが、胸痛は認められず、廊下を歩行し、体調は良好で、この病院で可能な最高の医学的恩恵を受けていた。翌日の 20[redacted] 年 6 月 25 日、もう 1 日入院するよう助言、勧告したにもかかわらず、被験者は喫煙の希望や午後遅くに退院したいという希望を数回表明し、医学的助言に反して退院を決定した。20[redacted] 年 6 月 25 日、当該事象は回復したと判断された。治験責任医師は、本急性心筋梗塞と治験薬は関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本急性心筋梗塞と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬はなかった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 2[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	16 Jan 20[redacted]	22 Jan 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	23 Jan 20[redacted]	29 Jan 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	30 Jan 20[redacted]	18 Feb 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	19 Feb 20[redacted]	04 Mar 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	05 Mar 20[redacted]	19 Mar 20[redacted]	10 mg

IM Depot Trial Medication	Injection Date	Dose
OPC-14597	05 Mar 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	02 Apr 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	30 Apr 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	28 May 20[redacted]	300 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Dizziness 浮動性めまい	N	N	05 Mar 20[redacted]	49	21 Mar 20[redacted]	Mild	Probable	Dose reduced	Recovered/resolved
Bipolar I disorder 双極 1 型障害	N	N	22 Jun 20[redacted]	158	25 Jun 20[redacted]	Severe	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Bipolar I disorder 双極 1 型障害	Y	Y	25 Jun 20[redacted]	161	25 Jul 20[redacted]	Severe	Unrelated	Drug withdrawn	Recovered/resolved

Medical History No medical history was reported

叙述の要約

被験者番号[redacted]
被験者[redacted]、2[redacted]歳[redacted]は、20[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期（Phase A）に移行し、20[redacted]年 1 月 16 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。病歴の報告はなかった。20[redacted]年 3 月 5 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。

20[redacted] 年 6 月 22 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 110）、被験者に重度双極 I 型障害（躁病エピソード、双極 I 型障害）の非重篤な有害事象が発現し、20[redacted] 年 6 月 25 日、被験者は入院した。入院時の症状は、躁病症状、精神運動不穏、観念競合、睡眠欲求の低下、発話量の増大－言葉もれであった。20[redacted] 年 6 月 25 日、当該事象のため被験者は治験を中止し、同日、早期中止の来院が行われた。当該事象に対し、被験者にロラゼパム、バルプロ酸ナトリウム及びクエチアピンを投与した。

20[redacted] 年 12 月 21 日のスクリーニング来院時に行った精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）によると、被験者は過去及び再発性の大うつ病エピソード、過去及び現在の躁病エピソード、過去及び現在の双極 I 型障害の基準を満たし、内科的、器質的及び薬物の原因は除外された。ヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale：YMRS）、モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS）、臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impressions-Bipolar Version-Severity：CGI-BP-S）尺度、及び臨床全体印象度－双極性障害－試験前からの変化（Clinical Global Impression - Bipolar Version - Change from preceding phase：CGI-BP-C）尺度の関連スコア、双極性障害のクォリティ・オブ・ライフ（Brief QoL.BD）に関する簡易質問票合計スコアを下表に要約する。

日付	来院	YMRS（合計スコア）	MADRS（Q10/ 合計）	CGI-BP-S（躁病/うつ病/全般）	CGI-BP-C（躁病/うつ病/全般）	Brief QOL.BD
20[redacted] 年 12 月 21 日	スクリーニング	26	N/A	N/A	N/A	N/A
20[redacted] 年 1 月 16 日	Phase A：切替え期ベースライン	4	0/0	2/1/2	N/A	40
20[redacted] 年 6 月 25 日	早期中止	40	0/0	5/1/5	6/4/6	27

N/A = 該当なし

20[redacted] 年 7 月 18 日、ロラゼパムの投与を中止した。20[redacted] 年 7 月 25 日、本事象は回復したと判断され、被験者は同日退院した。治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 5 月 28 日であった。治験責任医師は、本双極 I 型障害と治験薬は関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本双極 I 型障害と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬はなかった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 3[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	18 Feb 20[redacted]	30 Mar 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	31 Mar 20[redacted]	31 Mar 20[redacted]	20 mg, noncompliance, wrong dose
Aripiprazole	01 Apr 20[redacted]	14 Apr 20[redacted]	10 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	31 Mar 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	28 Apr 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	26 May 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	23 Jun 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	21 Jul 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	18 Aug 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	15 Sep 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Insomnia 不眠症	N	N	22 Jan 20[redacted]	-27	10 Mar 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Agitation 激越	N	N	23 Jan 20[redacted]	-26	10 Mar 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Dyskinesia ジスキネジア	N	N	28 Apr 20[redacted]	70	23 Jun 20[redacted]	Mild	Probable	Dose reduced	Recovered/resolved
Restlessness 落ち着きのなさ	N	N	10 Aug 20[redacted]	174	12 Aug 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Insomnia 不眠症	N	N	20 Aug 20[redacted]	184	31 Aug 20[redacted]	Moderate	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Mania 躁病	Y	Y	07 Oct 20[redacted]	232	06 Nov 20[redacted]	Moderate	Not likely	Drug withdrawn	Recovered/resolved
Urinary tract infection 尿路感染	N	N	14 Oct 20[redacted]	239	20 Oct 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Vulvovaginitis 外陰部腟炎	N	N	21 Oct 20[redacted]	246	23 Oct 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Tooth abscess 歯膿瘍	N	N	29 Oct 20[redacted]	254	05 Nov 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Amenorrhoea 無月経	Jun 20[redacted]	Yes
Bronchitis 気管支炎	29 Jan 20[redacted]	Yes
Diarrhoea 下痢	20 Jan 20[redacted]	No
Galactorrhoea 乳汁漏出症	Jan 20[redacted]	Yes
Hypercholesterolaemia 高コレステロール血症	30 Nov 20[redacted]	Yes
Obesity 肥満	20[redacted]	Yes
Vitiligo 尋常性白斑	28 Jan 20[redacted]	Yes
Vulvovaginitis 外陰部腟炎	Jan 20[redacted]	No

叙述の要約

被験者番号[redacted]

被験者[redacted]、3[redacted]歳[redacted]は、20[redacted]年 11 月 29 日に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期（Phase A）に移行し、20[redacted]年 2 月 18 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 20 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 3 月 31 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。

20[redacted]年 10 月 7 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 191）、被験者に中等度の躁病（入院に至った躁病の増悪）の

重篤な有害事象が発現した。当該事象に対し、被験者にバルプロ酸（デパケン）、ロラゼパム、オランザピン及びトリヘキシフェニジルを投与した。20[redacted] 年 10 月 7 日、精神病性の特徴をもつ躁病エピソードにより母親に付き添われて受診し、同日入院となった。この増悪の前、月経は正常であったが家族間の衝突が起きていた。被験者の症状は 1、2 日前に発現し、重度の不眠症、支離滅裂な思考及び言語、言葉もれ、易刺激性、精神運動不穏、不安及び観念奔逸が認められた。診断は、精神病性の要素をもつ双極 I 型感情障害－躁病エピソードなどとされた。神経学的検査から錯乱症候群（confusional syndrome）が、泌尿器科検査から腎臓の微石症が確認され、これに対しシプロフロキサシン及びアネトール、ボルネオール、カンフェン、シネオール、フェンコン及びピネン（Rowatinex）を投与した。躁病に対してはゾルピデム（Stilnox）及びゾピクロンも投与された。20[redacted] 年 9 月 15 日、治験薬の最終投与を行い、20[redacted] 年 10 月 7 日、早期中止の来院が行われた。20[redacted] 年 1 月 22 日のスクリーニング来院時に行った精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）によると、被験者は過去及び現在の躁病エピソード、過去及び現在の双極 I 型障害、現在及び生涯の精神病性障害の基準を満たし、内科的、器質的及び薬物の原因は除外された。ヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale：YMRS）、臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impressions-Bipolar Version-Severity : CGI-BP-S）尺度、及び臨床全体印象度－双極性障害－試験前からの変化（Clinical Global Impression - Bipolar Version - Change from preceding phase：CGI-BP-C）尺度の関連スコアを下表に要約する。

日付	**来院**	**YMRS（合計スコア）**	**CGI-BP-S（躁病/うつ病/全般）**	**CGI-BP-C（躁病/うつ病/全般）**
20[redacted] 年 2 月 17 日	Phase A：切替え期ベースライン	25	5/2/5	-
20[redacted] 年 10 月 7 日	早期中止	31	6/3/6	7/6/7

20[redacted] 年 10 月 17 日、非造影頭部コンピュータ断層撮影（CT）検査により以下の所見が得られた。テント下及びテント上の脳実質内に、混合吸収像を示す病変は確認されなかった。脳内の膨張性変化及び骨病変は認められなかった。皮質表面、正中線の構造は正常域内と思われた。対称性の脳室系が正中線上に位置し、径の変化はなく、CT 所見は正常域内と結論づけられた。臨床検査結果が正常値と報告されたが、詳細は不明である。入院中微熱が認められ、数回の検査を行い、抗炎症薬を投与した結果、良好な反応が得られた。20[redacted] 年 11 月 6 日、当該事象は回復したと判断され、被験者は同日退院した。治療計画にはロラゼパム（Anxiar）、バルプロ酸（デパケン）及びオランザピンが含まれた。治験責任医師は、本躁病と治験薬はおそらく関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本躁病と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬はなかった。

上記事象経過中には以下の有害事象も発現した。20[redacted] 年 10 月 14 日～10 月 20 日に軽度尿路感染、20[redacted] 年 10 月 21 日～10 月 23 日に軽度外陰部腟炎、20[redacted] 年 10 月 29 日～11 月 5 日に中等度の歯膿瘍。これらの事象はいずれも治験薬と関連しないと判断された。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 4[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	22 Feb 20[redacted]	25 Feb 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	26 Feb 20[redacted]	26 Feb 20[redacted]	20 mg, Noncompliance, wrong dose
Aripiprazole	27 Feb 20[redacted]	06 Mar 20[redacted]	25 mg
Aripiprazole	07 Mar 20[redacted]	07 Mar 20[redacted]	25 mg, Noncompliance, wrong dose
Aripiprazole	08 Mar 20[redacted]	03 Apr 20[redacted]	30 mg
Aripiprazole	04 Apr 20[redacted]	04 Apr 20[redacted]	30 mg, Noncompliance, wrong dose
Aripiprazole	05 Apr 20[redacted]	17 Apr 20[redacted]	15 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	04 Apr 20[redacted]		400 mg

Adverse Event

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Fungal skin infection 皮膚真菌感染	N	N	17 Feb 20[redacted]	-5	27 Feb 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Conjunctivitis 結膜炎	N	N	20 Feb 20[redacted]	-2	27 Feb 20[redacted]	Severe	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Respiratory tract infection viral ウイルス性気道感染	N	N	15 Apr 20[redacted]	53	24 Apr 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Anxiety 不安	N	N	27 Apr 20[redacted]	65	29 Apr 20[redacted]	Moderate	Probable	Dose not changed	Recovered/Resolved
Rhinorrhoea 鼻漏	N	N	29 Apr 20[redacted]	67	01 May 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Akathisia アカシジア	N	N	30 Apr 20[redacted]	68	07 May 20[redacted]	Severe	Probable	Dose not changed	Recovered/Resolved
Parkinsonism パーキンソニズム	N	N	30 Apr 20[redacted]	68	14 May 20[redacted]	Moderate	Probable	Dose not changed	Recovered/Resolved
Insomnia 不眠症	N	N	30 Apr 20[redacted]	68	24 May 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Tardive dyskinesia 遅発性ジスキネジア	N	N	30 Apr 20[redacted]	68	30 May 20[redacted]	Moderate	Probable	Dose not changed	Recovered/Resolved
Dermatitis 皮膚炎	N	N	30 Apr 20[redacted]	68	30 May 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Anxiety 不安	Y	N	30 Apr 20[redacted]	68	01 Jul 20[redacted]	Severe	Probable	Dose not changed	Recovered/Resolved
Nasal septum deviation 鼻中隔弯曲	N	N	30 Apr 20[redacted]	68	Ongoing	Mild	Unrelated	Dose not changed	Not recovered/Not resolved
Polyneuropathy chronic 慢性多発ニューロパチー	N	N	30 Apr 20[redacted]	68	Ongoing	Mild	Unrelated	Dose not changed	Not recovered/Not resolved
Depression うつ病	N	Y	05 May 20[redacted]	73	Ongoing	Severe	Possible	Drug withdrawn	Recovering/Resolving

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Dermatitis 皮膚炎	Jan 20[redacted]	No

叙述の要約

被験者番号[redacted]
被験者[redacted]、4[redacted]歳の[redacted]は、19[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤安定期（Phase B）に移行し、20[redacted]年 2 月 22 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 20 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 4 月 4 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。
20[redacted]年 4 月 17 日、治験薬の最終投与を行った。20[redacted]年 4 月 27 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 24）、被験者に中等度不安（不安）の有害事象が発現し、20[redacted]年 4 月 30 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 27）、重度不安（不安）の重篤な有害事象が発現した。本事象が発現した午前中に、被験者は不安感と落ち着きのなさにより来院した。これ以前の 3 日間には咳嗽及び固縮も認められた。被験者はより適切な症状管理法の確立のため入院した。治験薬に関する措置はとらなかった。ロラゼパムを投与し、20[redacted]年 5 月 30 日に退院したが、そのときには軽度不安を認め、次の指示が与えられた。処方箋と医師の指示に従って服薬すること、精神科の外来を受診すること、月 1 回の精査を受けること。20[redacted]年 7 月 1 日、当該事象は消失したと考えられた。治験責任医師は、本重度不安と治験薬はおそらく関連すると結論づけた。治験依頼者は、本重度不安と治験薬は関連しないと結論づけた。重篤な有害事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬はゾルピデムであった。

20[redacted] 年 5 月 5 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 32）、被験者に重度うつ病（うつ病エピソード）の有害事象が発現したため治験薬中止に至った。関連する既往歴には躁病エピソードがあった。スクリーニング時の精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）によれば、被験者には現在の大うつ病エピソード又は障害はなかった。Phase B のベースライン来院（20[redacted] 年 2 月 21 日）、Phase B の 2 週目来院（20[redacted] 年 3 月 7 日）、Phase B の 4 週目来院（20[redacted] 年 3 月 21 日）、Phase B の 8 週目/終了時来院（20[redacted] 年 4 月 4 日）、Phase C の 2 週目来院（20[redacted] 年 4 月 17 日）、及び早期中止時来院（20[redacted] 年 5 月 5 日）おける、モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS）合計スコアはそれぞれ、0、0、0、0、1、22 であった。20[redacted] 年 5 月 5 日の MADRS 総スコアは、治験実施計画書に規定された安定性基準（MADRS 総スコア ≤ 12 点）を満たしていなかった。臨床全体印象度－双極性障害（Clinical Global Impressions-Bipolar Version：CGI-BP）尺度スコアによる全般双極性疾患スコアは、Phase B のベースライン（20[redacted] 年 2 月 21 日）で 5、Phase B の 8 週目/終了時来院（20[redacted] 年 4 月 4 日）で 3、Phase C の 2 週目来院（20[redacted] 年 4 月 17 日）で 1、早期終了時来院（20[redacted] 年 5 月 5 日）で 5 であった。治験中禁止されているうつ病薬［クエチアピンフマル酸塩（セロクエル）］の使用が必要となったため、被験者は治験を中止し、うつ病エピソードに対するクエチアピン治療を開始した。うつ病の事象は継続しているが、（軽度うつ病を伴いながら）軽快しつつあると報告されている。治験責任医師は、本うつ病と治験薬は関連するかもしれないと結論づけた。治験依頼者は、本うつ病と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、ゾルピデム、チアミン塩酸塩（ビタミン B1）、ピリドキシン塩酸塩（ビタミン B6）、methylrosanilinium chloride（Gentian violet）、ロラゼパム、パラセタモール、プロプラノロール、Travocort、トリヘキシフェニジルであった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event** Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 3[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	17 Mar 20[redacted]	30 Mar 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	31 Mar 20[redacted]	26 May 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	27 May 20[redacted]	09 Jun 20[redacted]	10 mg

IM Depot Trial Medication	Injection Date	Dose
OPC-14597	27 May 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Folliculitis 毛包炎	N	N	22 Mar 20[redacted]	6	29 Mar 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Mania 躁病	Y	Y	10 Jun 20[redacted]	86	14 Aug 20[redacted]	Severe	Not likely	Drug withdrawn	Recovered/resolved

Medical History No medical history was reported

叙述の要約

被験者番号[redacted]

被験者[redacted]、3[redacted]歳の[redacted]は、19[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期（Phase A）に移行し、20[redacted]年 3 月 17 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 10 mg の経口投与を開始した。病歴の報告はなかった。20[redacted]年 5 月 27 日にアリピプラゾール IM デポ 400mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。

20[redacted]年 6 月 10 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 15）、被験者に重度の躁病（精神状態、躁病の増悪）の重篤な有害事象が発現した。投薬治療は行わなかった。被験者は日常生活行動を行うことができなくなったという。その症状は奇異な行動（詳細不明）、不眠症、易刺激性及び父親と甥への暴力行為であった。20[redacted]年 6 月 10 日、救急外来に搬送され、急性期病棟に入院となった。

20[redacted]年 2 月 11 日のスクリーニング来院時に行った精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）によると、被験者は過去及び現在の双極 I 型障害、過去及び現在の躁病エピソードの基準を満たし、内科的、器質的及び薬物の原因は除外された。ヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale：YMRS）、臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impressions-Bipolar Version-Severity：CGI-BP-S）尺度、及び臨床全体印象度－双極性障害－試験前からの変化（Clinical Global Impression - Bipolar Version - Change

from preceding phase：CGI-BP-C）尺度の関連スコアを下表に要約する。

日付	来院	YMRS （合計スコア）	CGI-BP-S （躁病/うつ病/全般）	CGI-BP-C （躁病/うつ病/全般）
20[redacted]年3月17日	Phase A：切替え期ベースライン	27	4/1/4	N/A
20[redacted]年4月28日	Phase A：切替え期6週目	20	3/1/3	N/A
20[redacted]年5月13日	Phase B：アリピプラゾール経口剤安定期2週目	12	N/A	N/A
20[redacted]年5月27日	Phase B：アリピプラゾール経口剤安定期8週目	11	1/1/1	2/4/2

20[redacted]年8月14日、被験者は退院し、同日当該事象は回復したと判断された。退院報告書は入手できていない。20[redacted]年6月9日、治験薬の最終投与を行い、20[redacted]年6月18日、早期中止の来院が行われた。治験責任医師は、本躁病と治験薬はおそらく関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本躁病と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前14日以内に投与された併用薬は、ニフェジピン及びアムロジピンであった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event** Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 5[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	25 Dec 20[redacted]	01 Jan 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	02 Jan 20[redacted]	07 Jan 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	08 Jan 20[redacted]	13 Jan 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	14 Jan 20[redacted]	14 Jan 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	15 Jan 20[redacted]	04 Mar 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	05 Mar 20[redacted]	17 Mar 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	18 Mar 20[redacted]	18 Mar 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	05 Mar 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	02 Apr 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	30 Apr 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Mania 躁病	Y	Y	26 May 20[redacted]	153	02 Sep 2014	Severe	Not likely	Drug withdrawn	Recovered/resolved

Medical History

Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Back pain 背部痛	Apr 20[redacted]	Yes
Benign prostatic hyperplasia 良性前立腺肥大症	May 20[redacted]	Yes
Dermatophytosis 皮膚糸状菌症	Jul 20[redacted]	Yes
Hypertension 高血圧	Unknown	Yes
Inguinal hernia 鼠径ヘルニア	Sep 19[redacted]	Yes

Condition	Onset Date	Ongoing
Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	Nov 20[redacted]	No
Pharyngitis 咽頭炎	Nov 20[redacted]	No
Pruritus そう痒症	Nov 20[redacted]	Yes
Skin infection 皮膚感染	Jul 20[redacted]	Yes
Type 2 diabetes mellitus ２型糖尿病	20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者番号[redacted]
被験者[redacted]、5[redacted]歳の[redacted]は、20[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期（Phase A）に移行し、20[redacted]年 12 月 25 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 3 月 5 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。20[redacted]年 5 月 26 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 83）、被験者に重度の躁病（躁病の再発）の重篤な有害事象が発現し、被験者は治験を中止して入院した。報告によれば、被験者は食事をしておらず体重が 18 kg 減っていたという。また一晩に 3～5 時間しか眠らず、台所の火事を 3 回起こしたという。入院後、何らかの薬物及び作業療法が実施された。治療により症状は改善し、約 2 ヵ月後の 20[redacted]年 7 月 24 日に退院した。被験者の妻の報告によれば、被験者は退院直後、自宅で面倒をみる家族がいないことから別の病院の慢性期病棟に入院したという。20[redacted]年 12 月 11 日のスクリーニング来院時に行った精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）によると、被験者は過去及び現在の大うつ病エピソード、過去及び現在の双極 I 型障害、過去及び現在の躁病エピソードの基準を満たし、内科的、器質的及び薬物の原因は除外された。ヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale：YMRS）、臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impressions-Bipolar Version-Severity：CGI-BP-S）尺度、及び臨床全体印象度－双極性障害－試験前からの変化（Clinical Global Impression - Bipolar Version - Change from preceding phase：CGI-BP-C）尺度の関連スコアを下表に要約する。

日付	来院	YMRS（合計スコア）	CGI-BP-S（躁病/うつ病/全般）	CGI-BP-C（躁病/うつ病/全般）
20[redacted]年 12 月 25 日	Phase A：切替え期ベースライン	27	5/1/5	N/A

20[redacted] 年 3 月 5 日	Phase B : アリピプラゾール経口剤安定期 8 週目	0	1/3/3	1/5/2
20[redacted] 年 5 月 14 日	Phase C : アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期 10 週目	13	3/1/3	6/2/5

N/A = 該当なし

20[redacted] 年 9 月 2 日、当該事象は回復したと判断された。20[redacted] 年 4 月 30 日、治験薬の最終投与を行い、20[redacted] 年 5 月 28 日、治験を中止した。早期中止時評価は行わなかった。治験責任医師は、本躁病と治験薬はおそらく関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本躁病と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、アセチルサリチル酸、ビソプロロール、カンデサルタン、グリメピリド、メトホルミン、タムスロシン及びリナグリプチンであった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 5[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	16 Aug 20[redacted]	21 Aug 20[redacted]	30 mg
Aripiprazole	22 Aug 20[redacted]	04 Sep 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	05 Sep 20[redacted]	11 Sep 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	12 Sep 20[redacted]	16 Sep 20[redacted]	25 mg
Aripiprazole	17 Sep 20[redacted]	27 Oct 20[redacted]	30 mg
Aripiprazole	28 Oct 20[redacted]	05 Nov 20[redacted]	15 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	28 Oct 20[redacted]		400 mg

Adverse Event

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Psychomotor hyperactivity 精神運動亢進	N	N	18 Aug 20[redacted]	3	22 Oct 20[redacted]	Moderate	Probable	Dose reduced	Recovered/Resolved
Akathisia アカシジア	N	N	18 Aug 20[redacted]	3	05 Sep 20[redacted]	Moderate	Probable	Dose reduced	Recovered/Resolved
Extrapyramidal disorder 錐体外路障害	N	N	18 Aug 20[redacted]	3	05 Sep 20[redacted]	Moderate	Probable	Dose reduced	Recovered/Resolved
Bipolar I disorder 双極 1 型障害	Y	N	06 Sep 20[redacted]	22	22 Oct 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose increased	Recovered/Resolved
Cerebral artery stenosis 大脳動脈狭窄	N	N	23 Sep 20[redacted]	39	Continuing	Mild	Possible	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved
Vision blurred 霧視	N	N	03 Oct 20[redacted]	49	15 Oct 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Constipation 便秘	N	N	05 Oct 20[redacted]	51	Continuing	Moderate	Possible	Dose not changed	Recovering/Resolving
Upper respiratory tract infection 上気道感染	N	N	14 Oct 20[redacted]	60	21 Oct 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Bipolar I disorder 双極 1 型障害	Y	Y	31 Oct 20[redacted]	77	31 Dec 20[redacted]	Severe	Unrelated	Drug withdrawn	Recovered/Resolved
Psychomotor hyperactivity 精神運動亢進	N	N	04 Nov 20[redacted]	81	12 Nov 20[redacted]	Moderate	Probable	Dose not changed	Recovered/Resolved
Contusion 挫傷	N	N	04 Nov 20[redacted]	81	20 Nov 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Oropharyngeal pain 口腔咽頭痛	N	N	05 Nov 20[redacted]	82	Continuing	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovering/Resolving
Psychomotor hyperactivity 精神運動亢進	N	N	21 Nov 20[redacted]	98	Continuing	Mild	Possible	Dose not changed	Recovering/Resolving

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Akathisia アカシジア	20 Jan 20[redacted]	Yes
Anxiety 不安	20[redacted]	No
Dyslipidaemia 脂質異常症	31 Aug 20[redacted]	No
Dyspepsia 消化不良	23 Aug 20[redacted]	Yes
Extrapyramidal disorder 錐体外路障害	29 Aug 20[redacted]	Yes
Hypertension 高血圧	20[redacted]	Yes
Postmenopause 閉経後	20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者番号[redacted]
被験者番号[redacted]、5[redacted]歳[redacted]は、20[redacted]年 2 月 4 日に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤による維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期（Phase A）に移行し、20[redacted]年 8 月 16 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 30 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]

年 10 月 28 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与（初回のみ）を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。
20[redacted] 年 9 月 6 日（Phase A：アリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期の Day 22）、被験者に中等度双極 I 型障害（精神病像を伴う抑うつ性双極 I 型障害）の重篤な有害事象が発現した。事象発現時の被験者への治験薬投与量は 20 mg であった。20[redacted] 年 9 月 17 日（Phase B：アリピプラゾール経口剤安定期の Day 1）、本事象のため入院となった。精神病棟で症状を綿密に観察し、評価を行った。被験者の夫が、記憶障害及び集中困難を発症しているようであると報告した。精神状態の検査で、抑うつ気分及び情動が明らかになった。思考形態と思考過程は適切かつ一貫性があり（比較的ゆっくりとした反応時間ではあるが）、思考内容には被害妄想及び虚無妄想が含まれ、また幻聴の疑いも報告された。ミニメンタルステート検査のスコアは 26（注意と計算：−2、想起：−2）との報告であった。臨床検査及び脳の画像検査の結果は、正常範囲内であった。精神症状が認められたが、20[redacted] 年 9 月 21 日に退院となった。
20[redacted] 年 9 月 23 日、同様の重篤な有害事象により再入院となった。アセチルサリチル酸（アスピリン）を開始した。被験者は過去に、ルプロ酸及びカルバマゼピンとの併用下でのアリピプラゾールによる治療歴があった。過去の躁病症状は良好に管理されていたが、本治験でのアリピプラゾール単剤治療への切り替え後、気分症状、特に抑うつ症状の一時的な増悪が認められた。精神状態の検査で、抑うつ気分及び情動が明らかになった。病態と形成経過には関連性及び一貫性があり（比較的ゆっくりとした反応時間ではあるが）、症状には被害妄想及び意欲の欠如による不快感が含まれ、また幻聴の疑いも報告されたが、認知力は正常であった。
20[redacted] 年 7 月 29 日のスクリーニング来院時に実施した精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）に従って実施した検査では、現在の躁病症状に関する基準を満たした。ヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale：YMRS）、モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS）、臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impressions-Bipolar Version-Severity：CGI-BP-S）尺度、及び双極性障害のクォリティ・オブ・ライフ（Brief QoL.BD）に関する簡易質問票の関連スコアを下表に示す。

日付	来院	YMRS (合計スコア)	MADRS (合計スコア)	CGI-BP-S (躁/うつ/全般)	Brief QoL.BD (合計スコア)
20[redacted] 年 8 月 16 日	Phase A：切替え期ベースライン	16	3	4/1/4	38
20[redacted] 年 9 月 17 日	Phase A : 切替え期の 6 週目/終了時	1	7	1/1/1	31
20[redacted] 年 10 月 1 日	Phase B：アリピプラゾール経口剤安定期の 2 週目	11	15	不明	不明
20[redacted] 年 10 月 15 日	Phase B: : アリピプラゾール経口剤安定期の 4 週目	1	1	不明	不明
20[redacted] 年 10 月 28 日	Phase B：アリピプラゾール経口剤安定期の 8 週目/終了時	3	2	1/1/1	47

20[redacted] 年 11 月 8 日	早期中止	35	4	6/1/6	49

事象に特異的な治療薬はバルプロ酸であった。本事象により 20[redacted] 年 9 月 12 日に治験薬の投与量を 20 mg から 25 mg に増やし、さらに 20[redacted] 年 9 月 17 日に 25 mg から 30 mg に増やした。本事象は 20[redacted] 年 10 月 22 日に回復と判断され、被験者は同日に退院となった。この時点では、被験者の気分は躁うつ寛解期と認められ、情動反応は適切であった。精神症状のエビデンスはなく、認知機能は正常であった。治験責任医師は、本双極 I 型障害と治験薬は関連しないが、おそらく治験実施に関連すると結論づけた。治験依頼者は、本双極 I 型障害と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、カルバマゼピン、バルプロ酸、ベンザトロピン、ロラゼパム、及びプロプラノロールであった。

20[redacted] 年 10 月 28 日、IM デポ治験薬の初回（初回のみ）投与を行い、被験者はその後 Phase C：アリピプラゾール IM デポ安定期を開始した。

20[redacted] 年 10 月 31 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 4）、被験者に重度の双極 I 型障害の重篤な有害事象（双極 I 型障害の悪化、精神病像を伴う躁病）が発現した。事象発現時の治験薬投与量は 15 mg であった。被験者は普段よりも僅かに気分が高揚し多弁であり、睡眠欲求が低下していた。20[redacted] 年 11 月 4 日、被験者は躁病症状のため、夫に付き添われて救急科を受診した。入院時の精神状態の検査で、高揚及び易刺激性気分並びに情動が明らかになった。思考形態及び思考過程は適切であったが、僅かに一貫性がなく、思考内容には被害妄想及び不信妄想が含まれたが、妄想あるいは幻覚のエビデンスはなく、認知機能は正常と考えられた。被験者には、エネルギーの異常な上昇、多弁、散漫性、及び目的に向かう活動性が認められた。

被験者は、双極 I 型障害の 2 回目の発現により治験を中止した。経口治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 11 月 5 日であり、被験者は治験外のアリピプラゾール経口投与（日量 30 mg）に切り替えた。事象に特異的な治療薬は、バルプロ酸、オランザピン、リチウム、ハロペリドール、及びクエチアピンであった。被験者の躁病症状（高揚、易刺激性気分；多弁；睡眠欲求の低下；過活動；精神運動性激越；及び暴力行為）は、この時点で継続中であった。早期中止来院は、20[redacted] 年 11 月 6 日に実施された。20[redacted] 年 11 月 18 日の YMRS スコアは 33 であった。事象に特異的な治療薬の投与量を増やした。20[redacted] 年 12 月 11 日までに躁病症状は YMRS スコア 4 に改善した。本事象は 20[redacted] 年 12 月 31 日に回復と判断され、被験者は同日に退院となった。

治験責任医師は、治験中止に至った本双極 I 型障害と治験薬は関連しないが、おそらく治験実施に関連すると結論づけた。治験依頼者も、治験中止に至った本双極 I 型障害と治験薬は関連しないと結論づけた。本事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、プロプラノロール、ベンザトロピン、ロラゼパム、アセチルサリチル酸（アスピリン）、ベンジダミン、及びポリカルボフィルであった。

Subject [redacted]	Protocol Number 31-08-250	Category of Event	Serious Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 5[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	21 Aug 20[redacted]	28 Aug 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	29 Aug 20[redacted]	04 Sep 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	05 Sep 20[redacted]	23 Sep 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	24 Sep 20[redacted]	08 Oct 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	09 Oct 20[redacted]	09 Oct 20[redacted]	0 mg, Noncompliance, dose missed
Aripiprazole	10 Oct 20[redacted]	04 Nov 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	05 Nov 20[redacted]	20 Nov 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	21 Nov 20[redacted]	03 Dec 20[redacted]	10 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	21 Nov 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	17 Dec 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	16 Jan 20[redacted]		400 mg

Adverse Event

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Rhinitis 鼻炎	N	N	02 Sep 20[redacted]	13	24 Sep 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	N	N	14 Sep 20[redacted]	25	21 Sep 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Akathisia アカシジア	N	N	18 Sep 20[redacted]	29	24 Nov 20[redacted]	Mild	Possible	Dose reduced	Recovered/Resolved
Tremor (hand tremor) 振戦（手の振戦）	N	N	18 Sep 20[redacted]	29	Ongoing	Mild	Possible	Dose Reduced	Not recovered/Not resolved
Tremor (neck tremor) 振戦（首の振戦）	N	N	04 Oct 20[redacted]	45	24 Nov 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved
Pain (waist) 疼痛（腰）	N	N	13 Nov 20[redacted]	85	19 Nov 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Tremor (neck tremor) 振戦（首の振戦）	N	N	13 Jan 20[redacted]	146	15 Jan 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Tremor (neck tremor) 振戦（首の振戦）	N	N	16 Jan 20[redacted]	149	Ongoing	Moderate	Possible	Dose not changed	Not Recovered/Not Resolved
Tremor (whole body tremor) 振戦（全身振戦）	N	N	05 Feb 20[redacted]	169	04 Mar 20[redacted]	Moderate	Possible	Drug withdrawn	Recovered/Resolved
Tremor (whole body tremor) 振戦（全身振戦）	Y	Y	04 Mar 20[redacted]	196	01 May 20[redacted]	Moderate	Probable	Dose not changed	Recovered/Resolved

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Hysterectomy 子宮摘出	15 Sep 20[redacted]	No

叙述の要約

被験者番号[redacted]
被験者[redacted]、5[redacted]歳[redacted]は 20[redacted] 年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期（Phase A）に移行し、20[redacted] 年 8 月 21 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 10 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted] 年 11 月 21 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。
20[redacted] 年 9 月 18 日、被験者の手に軽度の振戦が発現し、持続していた。20[redacted] 年 10 月 4 日、頸部に軽度の振戦が初めて発現し、20[redacted] 年 11 月 24 日に回復した。本頸部の振戦は 20[redacted] 年 1 月 13 日に再発し、20[redacted] 年 1 月 16 日には中等度となり、持続していた。さらに、20[redacted] 年 2 月 5 日に中等度の全身の振戦が発現した。20[redacted] 年 2 月 13 日に被験者から治験の早期中止の依頼があり、同日、本事象により治験中止となった。治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 1 月 16 日であった。20[redacted] 年 8 月 21 日のベースライン来院時のシンプソンーアンガス評価尺度（Simpson-Angus Scale：SAS）及び異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale：AIMS）の合計スコアは、それぞれ 11 及び 0 であった。20[redacted] 年 2 月 13 日の早期中止来院時の SAS 及び AIMS の合計スコアは、それぞれ 14 及び 0 であった。
20[redacted] 年 3 月 4 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 104）、被験者に振戦（全身の振戦）の重篤な有害事象が発現し、本事象により入院となった。全身の振戦は、20[redacted] 年 3 月 26 日から悪化と回復を繰り返した。20[redacted] 年 4 月 26 日から、全身の振戦は間欠的に継続していた。20[redacted] 年 4 月 26 日、全身の振戦は回復傾向が続いていた。20[redacted] 年 4 月 30 日からは、振戦はほぼみられなくなった。事象に特異的な治療薬は投与されなかった。全身の振戦発現中に投与された治療薬は、ロラゼパム、クロナゼパム、バクロフェン、 Igatan F（リゾチーム塩化物、アスコルビン酸、カルバゾクロム、トコフェロール酢酸エステル 50%）、プロプラノロール塩酸塩、及びバルプロ酸ナトリウムであった。20[redacted] 年 5 月 01 に退院となり、事象は回復と判断された。治験責任医師は、本全身の振戦と治験薬はおそらく関

連すると結論づけた。治験依頼者は、本全身の振戦と治験薬はおそらく関連すると結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、アリピプラゾール、メシル酸ベンザトロピン、オランザピン、ロラゼパム、及びプロプラノロール塩酸塩であった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event** Serious Adverse Event

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 4[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	02 Sep 20[redacted]	15 Sep 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	16 Sep 20[redacted]	29 Sep 20[redacted]	10 mg

IM Depot Trial Medication	Injection Date	Dose
OPC-14597	16 Sep 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	14 Oct 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	11 Nov 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Constipation 便秘	N	N	23 Aug 20[redacted]	-10	22 Sep 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Depressed mood 抑うつ気分	N	N	22 Sep 20[redacted]	21	05 Jan 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Depression うつ病	Y	N	05 Jan 20[redacted]	126	18 Mar 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved

Medical History

Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Glaucoma 緑内障	14 Jun 20[redacted]	Yes
Insomnia 不眠症	Jul 20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者番号[redacted]
被験者[redacted]、4[redacted]歳の[redacted]は、20[redacted]年10月31日に双極I型障害と診断された。本被験者は、双極I型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IMデポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤安定期（Phase B）に移行し、20[redacted]年9月2日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール15 mgの経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年9月16日にアリピプラ

ゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。
20[redacted] 年 9 月 22 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 7）、被験者に抑うつ気分の有害事象が発現した。事象に対する治療は行われなかった。治験薬に関する措置はとらなかった。治験責任医師は、本抑うつ気分と治験薬は関連があるかもしれないと結論づけた。20[redacted] 年 12 月 9 日、被験者は治験参加の同意を撤回し、同日、早期中止の来院に関する全評価を行った。治験責任医師の報告によれば、被験者は継続的な注射を拒否したために同意撤回となったという。20[redacted] 年 8 月 13 日のスクリーニング来院時に行った精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）によると、被験者は過去及び再発性の大うつ病エピソード、過去及び現在の躁病エピソード、過去及び現在の双極 I 型障害の基準を満たし、内科的、器質的及び薬物の原因は除外された。モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS）、臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impressions-Bipolar Version-Severity：CGI-BP-S）尺度、及び臨床全体印象度－双極性障害－試験前からの変化（Clinical Global Impression - Bipolar Version - Change from preceding phase：CGI-BP-C）尺度、コロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）の関連スコアを下表に要約する。

日付	**来院**	**MADRS（Q10/合計スコア）**	**CGI-BP-S（躁病/うつ病/全般）**	**CGI-BP-C（躁病/うつ病/全般）**	**C-SSRS（死亡願望/積極的な思考）**
20[redacted] 年 9 月 2 日	Phase B：アリピプラゾール経口剤安定期ベースライン	0/0	4/1/4	-	なし/なし
20[redacted] 年 12 月 9 日	早期中止	0/16	1/3/3	2/5/5	なし/なし

20[redacted] 年 12 月 26 日、被験者の妻から実施医療機関に電話があり、被験者を入院させてほしいということであった。20[redacted] 年 1 月 5 日、すなわち治験中止後 28 日時点で被験者の抑うつ気分が重症化し、中等度うつ病（抑うつ状態）の重篤な有害事象が報告された。投薬治療は行わなかった。20[redacted] 年 1 月 5 日、被験者はうつ病治療のため入院した。20[redacted] 年 3 月 11 日、被験者は退院し、20[redacted] 年 3 月 18 日の外来診察時にはうつ病の徴候は認められなかった。20[redacted] 年 3 月 18 日、当該事象は回復したと判断された。治験責任医師は、本うつ病と治験薬はおそらく関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本うつ病と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、カルテオロール塩酸塩、トラボプロスト、ブロチゾラム及びエスシタロプラムシュウ酸塩であった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 3[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	27 Nov 20[redacted]	22 Jan 20[redacted]	30 mg
Aripiprazole	23 Jan 20[redacted]	05 Feb 20[redacted]	15 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	23 Jan 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	22 Feb 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	20 Mar 20[redacted]		400 mg

Adverse Event

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Oropharyngeal pain 口腔咽頭痛	N	N	27 Oct 20[redacted]	-31	10 Nov 20[redacted]	Mild	Unrelated	Not applicable	Recovered/Resolved
Hypoglycaemia 低血糖	N	N	29 Oct 20[redacted]	-29	29 Oct 20[redacted]	Mild	Unrelated	Not applicable	Recovered/Resolved
Hypoglycaemia 低血糖	N	N	30 Oct 20[redacted]	-28	30 Oct 20[redacted]	Mild	Unrelated	Not applicable	Recovered/Resolved
Somnolence 傾眠	N	N	21 Nov 20[redacted]	-6	Continuing	Mild	Possible	Dose not changed	Not recovered/Not resolved
Hypoglycaemia 低血糖	N	N	25 Nov 20[redacted]	-2	25 Nov 20[redacted]	Mild	Unrelated	Not applicable	Recovered/Resolved
Oropharyngeal pain 口腔咽頭痛	N	N	28 Jan 20[redacted]	63	31 Jan 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Mania 躁病	Y	Y	28 Mar 20[redacted]	122	28 Apr 20[redacted]	Severe	Not likely	Drug withdrawn	Recovered/Resolved
Seizure 痙攣発作	N	N	13 Apr 20[redacted]	138	14 Apr 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Depressed level of consciousness 意識レベルの低下	N	N	13 Apr 20[redacted]	138	14 Apr 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved

Medical History		
Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Anxiety 不安	18 Oct 20[redacted]	Yes
Arachnoid cyst くも膜嚢胞	24 Oct 20[redacted]	Yes
Hepatic steatosis 脂肪肝	20 Jun 20[redacted]	Yes
Hyperuricaemia 高尿酸血症	07 Nov 20[redacted]	Yes
Insomnia 不眠症	18 Oct 20[redacted]	Yes
Type 2 diabetes mellitus ２型糖尿病	20 Feb 20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者番号[redacted]

被験者[redacted]、3[redacted]歳[redacted]は 20[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期（Phase A）に移行し、20[redacted]年 11 月 27 日に治験実施計画書に従いアリピプラゾール 30 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 1 月 23 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。

20[redacted]年 3 月 28 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 65）、被験者に重度躁病（躁病エピソード）の重篤な有害事象が発現し、入院となった。訪問看護師の報告によると、被験者は躁状態で、自宅前で叫んでいたところを発見された。治験分担医師の追加的診察及び評価の後、入院となり、急性精神運動興奮により隔離された。本事象により治験を中止し、治験薬の最終投与（OPC-14597 400 mg 注射）は事象発現より約 1 週間前の 20[redacted]年 3 月 20 日であった。躁病の治療薬は、20[redacted]年 3 月 28 日開始のレボメプロマジン及びアリピプラゾール、20[redacted]年 3 月 29 日開始のリチウム、並びに 20[redacted]年 3 月 30 日開始のリスペリドンであった。早期中止来院は 20[redacted]年 4 月 1 日に実施した。20[redacted]年 4 月 13 日、時間は不明であるが、軽度の意識レベル低下が認められた。同日の 15 時 30 分頃、隔離室で転倒し、軽度の痙攣（約 10 分間継続と報告）が発現した。痙攣治療に酸素を投与し、痙攣及び意識レベルの低下は翌日に回復したと判断された。治験責任医師は、両事象は非重篤であり、治験薬とは関連しないと判断した。20[redacted]年 4 月 22 日、躁病は改善しつつあることが認められた。被験者は、緊急／救急病棟から一般病棟に移動した。20[redacted]年 4 月 28 日、事象発現後約 1 ヵ月、躁病エピソードは回復したと判断されたが、グループホーム入居準備が整うまで入院を継続した。

20[redacted]年 10 月 24 日（スクリーニング）のヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale：YMRS）は 37 であり、20[redacted]年 10 月 29 日に実

施した精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）に従って実施した検査では、大うつ病性障害再発エピソード及び当時の躁病エピソードに関する基準を満たした。モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS）及びYMRSの合計スコアはそれぞれ、20[redacted]年11月27日（ベースライン）が12及び13 、20[redacted]年3月20日（事象発現より約1週間前の最終評価時）が10及び7、20[redacted]年3月31日（事象発現から3日後の早期中止評価時）が0及び39であった。20[redacted]年11月27日の臨床全体印象度－双極性障害（Clinical Global Impressions-Bipolar Version：CGI-BP）スコアは、4（躁病）、3（うつ病）、及び2（全般）であった。20[redacted]年3月20日のCGI-BPスコアは、2（躁病）、2（うつ病）、及び2（全般）であり、20[redacted]年3月31日のスコアは、6（躁病）、1（うつ病）、及び（全般）であった。20[redacted]年4月28日（エピソードが回復と判断された日）、YMRSは0、CGI-BPスコアは1（躁病）、2（うつ病）、及び1（全般）であった。
治験責任医師は、本躁病と治験薬はおそらく関連しないと結論づけ、治験薬が有効性を欠いた結果である可能性を指摘した。治験依頼者は、本躁病と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前14日以内に投与された併用薬は、シタグリプチン酸塩及びアロプリノールであった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event** Serious Adverse Event	
Demographics			
Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 5[redacted] years	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	03 Jun 20[redacted]	17 Jun 20[redacted]	25 mg
Aripiprazole	18 Jun 20[redacted]	01 Jul 20[redacted]	15 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	18 Jun 20[redacted]		400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Decreased appetite 食欲減退	N	N	25 Jun 20[redacted]	23	Continuing	Moderate	Not likely related	Dose not changed	Recovering/resolving
Musculoskeletal stiffness 筋骨格硬直	N	N	05 Jul 20[redacted]	33	Continuing	Moderate	Possibly Related	Dose not changed	Recovering/resolving
Diarrhoea 下痢	N	N	20 Jul 20[redacted]	48	06 Aug 20[redacted]	Mild	Not likely related	Dose not changed	Recovered/resolved
Depressive symptom 抑うつ症状	Y	N	01 Aug 20[redacted]	60	25 Oct 20[redacted]	Severe	Possibly Related	Dose not changed	Recovered/resolved
Akathisia アカシジア	N	N	11 Aug 20[redacted]	70	Continuing	Moderate	Probably Related	Dose not changed	Not recovered/not resolved

Medical History

Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Anxiety 不安	20[redacted]	Yes
Chronic gastritis 慢性胃炎	20[redacted]	Yes
Constipation 便秘	24 Feb 20[redacted]	Yes
Headache 頭痛	04 Nov 20[redacted]	Yes

Condition	Onset Date	Ongoing
Insomnia 不眠症	20[redacted]	Yes
Peripheral circulatory failure 末梢循環不全	29 Dec 20[redacted]	Yes
Postmenopause 閉経後	20[redacted]	Yes
Seasonal allergy 季節性アレルギー	Unknown	Yes

叙述の要約

被験者番号[redacted]
被験者[redacted]、5[redacted]歳[redacted]は、20[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤安定期（Phase B）に移行し、20[redacted]年 6 月 3 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 25 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 6 月 18 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。
20[redacted]年 8 月 1 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 45）、被験者に重度の抑うつ症状（抑うつ症状増悪）の重篤な有害事象が発現した。7 月初めから、被験者は抑うつ症状による食欲不振及び全身倦怠を訴えていた。20[redacted]年 7 月 16 日、来院が負担であること及び併用薬の使用が制限されることから同意を撤回し、早期中止の来院を行った。その前月（20[redacted]年 6 月 18 日）、治験薬（アリピプラゾール IM デポ注射剤）の最終投与を行い、アリピプラゾール経口剤投与は 20[redacted]年 7 月 1 日まで継続した。中止後、投薬を調整するため追跡した。被験者の家族の求めによる同意撤回後 16 日間の追跡調査期間中、20[redacted]年 8 月 1 日の診察では重度のうつ症状が確認された。被験者は入院し（日付不明）、投薬法を調整した。その後、被験者の表情は穏やかで、発話が増え、症状の軽快が観察された。当該事象に対し、被験者にデュロキセチン塩酸塩、エスシタロプラムシュウ酸塩及びミルタザピンを投与した。20[redacted]年 10 月 25 日、当該事象は回復したと判断され、被験者は同日退院した。
20[redacted]年 5 月 12 日のスクリーニング来院時に行った精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）によると、被験者は過去及び再発性の大うつ病エピソード、過去及び現在の躁病エピソード、過去及び現在の双極 I 型障害の基準を満たし、内科的、器質的及び薬物の原因は除外された。モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS）、臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impressions-Bipolar Version-Severity：CGI-BP-S）尺度、及び臨床全体印象度－双極性障害－試験前からの変化（Clinical Global Impression - Bipolar Version - Change from preceding phase：CGI-BP-C）尺度、コロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）の関連スコアを下表に要約する。

日付	来院	MADRS（Q10/合計）	CGI-BP-S（躁病/うつ病/全般）	CGI-BP-C（躁病/うつ病/全般）試験前からの変化	C-SSRS（死亡願望/積極的な思考）
20[redacted]年 6 月 3 日	Phase B：アリピプラゾール経口剤安定期ベースライン	1/11	3/1/3	-	なし/なし
20[redacted]年 7 月 16 日	早期中止	1/34	1/4/4	4/6/6	なし/なし

治験責任医師は、本抑うつ症状と治験薬は関連があるかもしれないと結論づけた。治験依頼者は、本抑うつ症状と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、アリピプラゾール、フルニトラゼパム、エスゾピクロン、エチゾラム、アミノ酸（詳細不明）/ 電解質（詳細不明）/ グルコース（B 輸液）、詳細不明の漢方薬（六君子湯）、ロラゼパム、五苓散及びエスシタロプラムシュウ酸塩であった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event**	Serious Adverse Event; Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 6[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	20 Jun 20[redacted]	26 Jun 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	27 Jun 20[redacted]	03 Jul 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	04 Jul 20[redacted]	10 Jul 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	11 Jul 20[redacted]	26 Aug 20[redacted]	30 mg
Aripiprazole	27 Aug 20[redacted]	02 Sep 20[redacted]	15 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	27 Aug 20[redacted]		400 mg

Adverse Event

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Diarrhoea 下痢	N	N	01 Aug 20[redacted]	43	01 Aug 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose Not changed	Recovered/Resolved
Weight decreased 体重減少	N	N	27 Aug 20[redacted]	69	Continuing	Mild	Unrelated	Dose Not changed	Recovering/Resolving
Depression うつ病	Y	Y	03 Sep 20[redacted]	76	08 Oct 20[redacted]	Moderate	Possible	Drug withdrawn	Recovered/Resolved
Excoriation 擦過傷	N	N	15 Sep 20[redacted]	88	24 Sep 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose Not changed	Recovered/Resolved

Medical History		
Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Akathisia アカシジア	03 Feb 20[redacted]	Yes
Anxiety 不安	Unknown	Yes
Bronchitis 気管支炎	Jan 20[redacted]	No
Constipation 便秘	20[redacted]	Yes
Dry skin 皮膚乾燥	Unknown	Yes
Inguinal hernia 鼠径ヘルニア	Unknown	No
Insomnia 不眠症	Jan 20[redacted]	Yes
Postmenopause 閉経後	19[redacted]	Yes
Varicose vein 静脈瘤	Unknown	No

叙述の要約

被験者番号[redacted]
被験者[redacted]、6[redacted]歳[redacted]は、20[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に 登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期（Phase A）に移行し、20[redacted]年 6 月 20 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 8 月 27 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けたが、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けは行われなかった。
20[redacted]年 9 月 3 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 8）、被験者に中等度のうつ病（うつ病エピソードの増大）の重篤な有害事象が発現した。20[redacted]年 5 月 30 日のスクリーニング来院時に実施した精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）に従って実施した検査では、大うつ病エピソードの再発及び当時の躁病エピソードに関する基準を満たした。事象発現時点で、経口治験薬 15 mg を服用していた。被験者から、抑うつ症状の持続及び食事摂取不能が報告された。Phase A： アリピプラゾール経口剤の単剤治療への切り替え期のベースライン来院時（20[redacted]年 6 月 20 日）及び Phase B：アリピプラゾール経口剤安定期の 8 週目／終了来院時（20[redacted]年 8 月 27 日）のモンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale : MADRS）

のスコアは、それぞれ 14 及び 12 であった。同時点でのヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale：YMRS）スコアは、それぞれ 24 及び 3 であった。20[redacted] 年 6 月 20 日の臨床全体印象度－双極性障害（Clinical Global Impressions-Bipolar Version：CGI-BP）尺度スコアは、3（躁病）、1（うつ病）、及び 3（全般）であり、20[redacted] 年 8 月 27 日の CGI-BP スコアは、2（躁病）、2（うつ病）、及び 3（全般）であった。コロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）によると、全治験期間のいずれの来院時にも、被験者から自殺念慮の報告はなかった。本事象発現により治験薬投与を中止し、治験薬最終投与は 20[redacted] 年 9 月 2 日のアリピプラゾール経口投与であった。20[redacted] 年 9 月 3 日の早期中止来院時の MADRS 及び YMRS スコアは、それぞれ 15 及び 10 であり、CGI-BP スコアは、1（躁病）、3（うつ病）、及び 4（全般）であった。ミルタザピン（20[redacted] 年 9 月 3 日から継続中)、及び炭酸リチウム（20[redacted] 年 9 月 3 日から継続中）での治療を行った。
20[redacted] 年 9 月 6 日の予定外来院で、事象は未回復と判断され、被験者は同日入院となった。入院当初、被験者は無表情であったと報告された。入院中の治療薬は、ジアゼパム、デュロキセチン塩酸塩、フルニトラゼパム、ブロマゼパム、プロメタジン塩酸塩、及びバルプロ酸ナトリウムであった。また、食欲不振及び不適切な液体摂取が報告され、B 輸液（アミノ酸、電解質、グルコース、及びチアミン塩酸塩）の注入が必要であった。20[redacted] 年 9 月 6 日から 20[redacted] 年 9 月 11 日まで、うつ病のため部屋を離れることができなかった。本事象は 20[redacted] 年 10 月 8 日に回復したが、投薬の調整のため入院を継続した。20[redacted] 年 10 月 31 日に退院となった。治験責任医師は、本うつ病と治験薬はおそらく関連すると結論づけた。治験依頼者は、本うつ病と治験薬はおそらく関連すると結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、酸化マグネシウム、白色ワセリン、ビペリデン、ブロチゾラム、レボメプロマジン、炭酸リチウム、オランザピン、及びハロペリドールであった。

(b)　二重盲検期（Phase D）IM デポ群

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation
Demographics			
Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 2[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	23 May 20[redacted]	18 Jun 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	19 Jun 20[redacted]	22 Jun 20[redacted]	20 mg, 1 excess tablet taken, noncompliance
Aripiprazole	23 Jun 20[redacted]	23 Jun 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	24 Jun 20[redacted]	30 Jun 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	01 Jul 20[redacted]	02 Jul 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	19 Jun 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	15 Jul 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	12 Aug 20[redacted]	400 mg
OPC-14597 (blinded)	11 Sep 20[redacted]	400 mg
OPC-14597 (blinded)	07 Oct 20[redacted]	400 mg
OPC-14597 (blinded)	04 Nov 20[redacted]	400 mg
OPC-14597 (blinded)	02 Dec 20[redacted]	400 mg
OPC-14597 (blinded)	31 Dec 20[redacted]	400 mg
OPC-14597 (blinded)	13 Feb 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Dry mouth 口内乾燥	N	N	23 May 20[redacted]	1	05 Jun 20[redacted]	Mild	Probable	Dose not changed	Recovered/resolved
Somnolence 傾眠	N	N	26 May 20[redacted]	4	Ongoing	Mild	Probable	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Influenza like illness インフルエンザ様疾患	N	N	21 Jun 20[redacted]	30	08 Jul 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Constipation 便秘	N	N	01 Jul 20[redacted]	40	05 Jul 20[redacted]	Mild	Not Likely	Dose not changed	Recovered/resolved
Dry mouth 口内乾燥	N	N	13 Jul 20[redacted]	52	05 Aug 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Akathisia アカシジア	N	N	13 Jul 20[redacted]	52	Ongoing	Mild	Probable	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Increased appetite 食欲亢進	N	N	14 Jul 20[redacted]	53	05 Aug 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Diarrhoea 下痢	N	N	17 Jul 20[redacted]	56	24 Jul 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved
Ovarian cyst 卵巣嚢胞	N	N	17 Aug 20[redacted]	87	05 Feb 20[redacted]	Moderate	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Abdominal pain upper 上腹部痛	N	N	17 Aug 20[redacted]	87	18 Feb 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved
Weight increased 体重増加	N	N	04 Nov 20[redacted]	166	Ongoing	Mild	Possible	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Procedural pain 処置による疼痛	N	N	05 Feb 20[redacted]	259	18 Feb 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved
Suicide attempt 自殺企図	Y	Y	28 Feb 20[redacted]	282	28 Feb 20[redacted]	Severe	Not likely	Drug withdrawn	Recovered/resolved

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Anaemia 貧血	Feb 20[redacted]	Yes
Eczema 湿疹	20[redacted]	Yes
Insomnia 不眠症	20[redacted]	Yes
Obesity 肥満	20[redacted]	Yes
Rhinitis allergic アレルギー性鼻炎	22 Feb 19[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者番号[redacted]
被験者[redacted]、2[redacted]歳の[redacted]（[redacted]）[redacted]は、20[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害

患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤安定期（Phase B）移行し、20[redacted] 年 5 月 23 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 15 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted] 年 6 月 19 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受け、20[redacted] 年 9 月 11 日、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けが行われた。

20[redacted] 年 2 月 28 日（Phase D：プラセボ対照二重盲検期の Day 171）、被験者に重度自殺企図（自殺企図）の重篤な有害事象が発現した。投薬治療は行わなかった。被験者によれば、20[redacted] 年 2 月 28 日、被験者の姉（妹）と激しい言い争いをしたことで自殺を企図し、衝動的に過量投与を意図して錠剤を服薬した［ナプロキセン、hydrocodone bitartrate/paracetamol（Norco）］。服薬後まもなくして怖くなり、救急車を呼び病院に搬送された。その他の観念や行為はなかったという。被験者によれば、入院中トラゾドンとゾルピデム酒石酸塩（Ambien）が投与されたが、毎日のレジメンは不明であるという。20[redacted] 年 2 月 13 日、治験薬の最終投与を行った。20[redacted] 年 2 月 28 日、当該事象は回復したと判断され、20[redacted] 年 3 月 3 日、被験者は退院した。被験者によれば、退院時に 3 種類の薬物が処方されたが、それが何かは分からないという。20[redacted] 年 3 月 11 日、早期中止の来院を行い、実施医療機関に対し自殺企図の事象を報告した。

20[redacted] 年 4 月 25 日のスクリーニング来院時に行った精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）によると、被験者は過去及び再発性の大うつ病エピソード、現在の低い自殺傾向、過去及び現在の躁病エピソード、過去及び現在の双極 I 型障害の基準を満たし、内科的、器質的及び薬物の原因は除外された。モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS）、コロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）、臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impressions-Bipolar Version-Severity : CGI-BP-S）尺度、及び臨床全体印象度－双極性障害－試験前からの変化（Clinical Global Impression - Bipolar Version - Change from preceding phase：CGI-BP-C）尺度の関連スコアを以下に要約する。

日付	**来院**	**MADRS（Q10/合計スコア）**	**CGI-BP-S（躁病/うつ病/全般）**	**CGI-BP-C（躁病/うつ病/全般）**	**C-SSRS（死亡願望/積極的な思考）**
20[redacted] 年 5 月 23 日	Phase B：安定期ベースライン	0/3	5/1/5	-	なし/なし
20[redacted] 年 2 月 25 日	Phase D：プラセボ対照二重盲検期 24 週目	0/0	1/1/1	3/3/3	なし/なし
20[redacted] 年 3 月 11 日	早期中止	0/6	2/3/3	4/5/5	あり/あり

治験責任医師は、本自殺企図と治験薬はおそらく関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本自殺企図と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、硫酸鉄、マルチビタミン剤、ゾルピデム酒石酸塩（Ambien）、benzatropine mesilate（Cogentin）、Vicodin（Norco 10-325）及び抗菌薬であった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 6[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	22 May 20[redacted]	13 Jul 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	14 Jul 20[redacted]	22 Jul 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	23 Jul 20[redacted]	05 Aug 20[redacted]	10 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	23 Jul 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	26 Aug 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	22 Sep 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	23 Oct 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	18 Nov 20[redacted]	400 mg
OPC-14597 (blinded)	15 Dec 20[redacted]	400 mg
OPC-14597 (blinded)	14 Jan 20[redacted]	400 mg
OPC-14597 (blinded)	12 Feb 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Hypertonic bladder 緊張性膀胱	N	N	20[redacted]	Not available	20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	N	N	09 Dec 20[redacted]	202	12 Dec 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Transient ischaemic attack 一過性脳虚血発作	Y	N	18 Jan 20[redacted]	242	21 Jan 20[redacted]	Severe	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Mania 躁病	Y	Y	24 Feb 20[redacted]	279	02 Mar 20[redacted]	Severe	Unrelated	Drug withdrawn	Recovered/resolved

Medical History		
Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Drug hypersensitivity (Cefazolin) 薬物過敏症（セファゾリン）	Unknown	Yes
Drug hypersensitivity (Penicillin) 薬物過敏症（ペニシリン）	Unknown	Yes
Postmenopause 閉経後	20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者番号[redacted]
被験者[redacted]、6[redacted]歳[redacted]は、19[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期（Phase A）に移行し、20[redacted]年 5 月 22 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 15 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 7 月 23 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受け、20[redacted]年 12 月 15 日、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けが行われた。
20[redacted]年 1 月 18 日（Phase D：プラセボ対照二重盲検期の Day 35）、被験者に重度の一過性脳虚血発作（一過性脳虚血発作）の重篤な有害事象が発現した。当該事象に対し、エナラプリルマレイン酸、アセチルサリチル酸（アスピリン）、アトルバスタチンカルシウム、クロナゼパム及び cyclobenzaprine hydrochloride を投与した。20[redacted]年 1 月 18 日、一過性脳虚血発作の事象のため被験者は入院した。20[redacted]年 1 月 21 日、当該事象は回復したと判断され、20[redacted]年 1 月 22 日、被験者は退院した。退院時の処方薬はアトルバスタチンカルシウム（リピトール）、炭酸リチウム、アセチルサリチル酸（アスピリン）、エナラプリルマレイン酸、ヘパリンナトリウム、クロナゼパム、cyclobenzaprine hydrochloride 及びオキシブチニン塩酸塩であった。治験薬に関する措置はとらなかった。治験責任医師は、本一過性脳虚血発作と治験薬は関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本一過性脳虚血発作と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬はなかった。
20[redacted]年 2 月 24 日（Phase D：プラセボ対照二重盲検期の Day 72）、被験者に重度の躁病（躁病症状の再発）の重篤な有害事象が発現し、治験中止となった。投薬治療は行わなかった。20[redacted]年 2 月 24 日、躁病の事象のため被験者は入院した。20[redacted]年 3 月 10 日、早期中止の来院を行った。20[redacted]年 3 月 2 日、当該事象は回復したと判断された。治験薬の最終投与は 20[redacted]年 2 月 12 日であった。
20[redacted]年 5 月 8 日のスクリーニング来院時に行った精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview : MINI）によると、被験者は過去及び再発性の大うつ病エピソード、過去及び現在の躁病エピソード、過去及び現在の双極 I 型障害の基準を満たし、内科的、器質的及び薬物の原因は除外された。ヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale : YMRS）、臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impressions-Bipolar Version-Severity : CGI-BP-S）尺度、及び臨床全体印象度－双極性障害－試験前からの変化（Clinical Global Impression - Bipolar Version - Change from preceding phase：CGI-BP-C）の関連スコアを下表に要約する。

日付	来院	YMRS （合計スコア）	CGI-BP-S （躁病/うつ病/全般）	CGI-BP-C （躁病/うつ病/全般）
20[redacted]年 5 月 22 日	Phase A：切替え期 ベースライン	20	4/1/4	-
20[redacted]年 12 月 30 日	Phase D：プラセボ対照二重盲検期 2 週目来院	0	1/2/2	2/4/2
20[redacted]年 3 月 10 日	Phase D：早期中止	13	4/3/4	6/5/6

治験責任医師は、本躁病と治験薬は関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本躁病と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、アセチルサリチル酸（アスピリン）、アトルバスタチンカルシウム及びエナラプリルマレイン酸であった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics			
Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 6[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	19 Mar 20[redacted]	25 Mar 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	26 Mar 20[redacted]	25 Jun 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	26 Jun 20[redacted]	01 Jul 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	02 Jul 20[redacted]	08 Jul 20[redacted]	15 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	26 Jun 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	23 Jul 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	20 Aug 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	17 Sep 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	15 Oct 20[redacted]	300 mg
OPC-14597 (blinded)	12 Nov 20[redacted]	300 mg
OPC-14597 (blinded)	10 Dec 20[redacted]	300 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Akathisia アカシジア	Y	Y	07 Jan 20[redacted]	295	21 Jan 20[redacted]	Severe	Definite	Drug withdrawn	Recovered/Resolved

Medical History

Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Myocardial infarction 心筋梗塞	20[redacted]	No
Thyroid cancer 甲状腺癌	20[redacted]	No
Thyroidectomy 甲状腺摘除	20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者番号[redacted]

被験者[redacted]、6[redacted]歳[redacted]は、20[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾ

ール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期（Phase A）に移行し、20[redacted] 年 3 月 19 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted] 年 6 月 26 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受け、20[redacted] 年 11 月 12 日、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けが行われた。
20[redacted] 年 1 月 7 日（Phase D：プラセボ対照二重盲検期の Day 57）、被験者に重度のアカシジア（急性アカシジア）の重篤な有害事象が発現した。20[redacted] 年 1 月 7 日、不安、睡眠障害、食欲減退、運動亢進の症状が認められて入院し、急性アカシジアと診断された。事象に対する治療として、プロプラノロールを 20[redacted] 年 1 月 8 日に 40 mg、20[redacted] 年 1 月 10 日に 50 mg、20[redacted] 年 1 月 11 日以降現在まで 60 mg を投与し、20[redacted] 年 1 月 7 日以降現在まで lorafen 3 mg を投与、20[redacted] 年 1 月 9 日以降現在までヒドロキシジン 50 mg を投与している。20[redacted] 年 1 月 9 日、当該事象のため被験者は治験を中止し、同日、早期中止の来院が行われた。治療後、当該事象は回復したと判断され、20[redacted] 年 1 月 21 日、被験者は退院した。治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 12 月 10 日であった。治験責任医師は、本アカシジアと治験薬は明らかに関連すると結論づけた。治験依頼者は、本アカシジアと治験薬は関連すると結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、プロプラノロール及びアセチルサリチル酸（Acard）であった。
20[redacted] 年 2 月 6 日のスクリーニング来院時に行った精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview：MINI）によると、被験者は過去及び現在の双極 I 型障害、過去及び現在の躁病エピソードの基準を満たし、内科的、器質的及び薬物の原因は除外された。Functioning Assessment Short Test（FAST）、Simpson-Angus Neurologic Rating Scale（SAS）、異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale：AIMS）、Barnes アカシジア評価尺度（Barnes Akathisia Rating Scale：BARS）及び薬原性錐体外路症状評価尺度（Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale：DIEPSS）の関連スコアを下表に要約する。

日付	来院	FAST	SAS（合計スコア）	AIMS（運動性評価）	BARS（総合評価）	DIEPSS
20[redacted] 年 3 月 19 日	Phase A：切替え期ベースライン	未入手	10	0	0	未入手
20[redacted] 年 1 月 9 日	Phase D：プラセボ対照二重盲検期 早期中止	未入手	14	3	5	未入手

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event** Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics			
Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 4[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	20 Nov 20[redacted]	26 Nov 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	27 Nov 20[redacted]	10 Dec 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	11 Dec 20[redacted]	17 Dec 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	18 Dec 20[redacted]	20 Jan 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	21 Jan 20[redacted]	03 Feb 20[redacted]	10 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	21 Jan 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	18 Feb 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	18 Mar 20[redacted]	400 mg
OPC-14597 (blinded)	16 Apr 20[redacted]	400 mg
OPC-14597 (blinded)	14 May 20[redacted]	300 mg
OPC-14597 (blinded)	11 Jun 20[redacted]	300 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Sedation 鎮静	N	N	16 Apr 20[redacted]	148	18 Apr 20[redacted]	Mild	Definite	Dose reduced	Recovered/resolved
Bipolar I disorder 双極 1 型障害	Y	Y	10 Jul 20[redacted]	233	12 Aug 20[redacted]	Severe	Unrelated	Drug withdrawn	Recovered/resolved
Oropharyngitis fungal 真菌性口腔咽頭炎	N	N	15 Jul 20[redacted]	238	Continuing	Mild	Unrelated	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Asthma 喘息	N	N	18 Jul 20[redacted]	241	Continuing	Mild	Unrelated	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Pityriasis 粃糠疹	N	N	24 Jul 20[redacted]	247	Continuing	Mild	Unrelated	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Urinary tract infection 尿路感染	N	N	31 Jul 20[redacted]	254	11 Aug 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved

Medical History		
Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Obesity 肥満	20[redacted]	Yes
Type 2 diabetes mellitus ２型糖尿病	20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者番号[redacted]

被験者[redacted]、4[redacted]歳[redacted]は、19[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期（Phase A）に移行し、20[redacted]年 11 月 20 日にアリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 1 月 21 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受け、20[redacted]年 4 月 16 日、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けが行われた。

20[redacted]年 7 月 10 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の Day 86）、被験者に重度双極 I 型障害（躁病エピソード、双極 I 型障害）の重篤な有害事象が発現した。当該事象に対し、被験者にバルプロ酸ナトリウム、ロラゼパム及びクエチアピンを投与した。20[redacted]年 7 月 7 日、被験者の夫が多幸感、落ち着きのなさ、運動亢進及び着飾り過ぎ（overdressing）を伴う気分の変化に気づいた。この変化は翌日以降増悪した。睡眠の欲求が減少し、夜間の睡眠時間は 1 時間のみであった。観念奔逸があり、発話量が増えた。20[redacted]年 7 月 10 日、誇大的気分症状のため精神病院に入院した。20[redacted]年 8 月 12 日、当該事象は回復したと判断され、被験者は指示通りの治療を続けるよう勧告を受けて同日退院した。当該事象のため被験者は治験を中止し、20[redacted]年 7 月 10 日、早期中止の来院が行われた。治験薬の最終投与は 20[redacted]年 6 月 11 日であった。

20[redacted]年 10 月 14 日のスクリーニング来院時に行った精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）によると、被験者は過去の大うつ病エピソード、過去及び現在の躁病エピソード、過去及び現在の双極 I 型障害、精神病性の気分障害の基準を満たし、内科的、器質的及び薬物の原因は除外された。ヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale：YMRS）、モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS）、臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impressions-Bipolar Version-Severity：CGI-BP-S）尺度、及び臨床全体印象度－双極性障害－試験前からの変化（Clinical Global Impression - Bipolar Version - Change from preceding phase：CGI-BP-C）尺度、双極性障害のクォリティ・オブ・ライフ（Brief QOL.BD）に関する簡易質問票の関連スコアを下表に要約する。

日付	来院	YMRS（合計スコア）	MADRS（合計スコア）	CGI-BP-S（躁病/うつ病/全般）	CGI-BP-C（躁病/うつ病/全般）	Brief QOL.BD（合計スコア）

20[redacted] 年 11 月 20 日	Phase A : 切替え期 ベースライン	20	4	3/1/3	-	30
20[redacted] 年 5 月 2 日	Phase D : プラセボ対照二重盲検期 2 週目来院	0	0	1/1/1	4/4/4	-
20[redacted] 年 7 月 10 日	Phase D 早期中止	33	0	5/1/5	7/4/7	26
治験責任医師は、本双極 I 型障害と治験薬は関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本双極 I 型障害と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、メトホルミン塩酸塩（Siofor）であった。						

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 6[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	19 Nov 20[redacted]	19 Nov 20[redacted]	10 mg, noncompliance, wrong dose
Aripiprazole	20 Nov 20[redacted]	02 Dec 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	03 Dec 20[redacted]	16 Dec 20[redacted]	25 mg
Aripiprazole	17 Dec 20[redacted]	17 Dec 20[redacted]	25 mg, noncompliance, wrong dose
Aripiprazole	18 Dec 20[redacted]	13 Jan 20[redacted]	30 mg
Aripiprazole	14 Jan 20[redacted]	14 Jan 20[redacted]	15 mg, noncompliance, wrong dose
Aripiprazole	15 Jan 20[redacted]	28 Jan 20[redacted]	15 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	14 Jan 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	14 Feb 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	13 Mar 20[redacted]	300 mg
OPC-14597 (blinded)	11 Apr 20[redacted]	300 mg
OPC-14597 (blinded)	09 May 20[redacted]	300 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Insomnia 不眠症	N	N	20 Nov 20[redacted]	2	03 Dec 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Sexual dysfunction 性機能不全	N	N	04 Mar 20[redacted]	106	06 Jun 20[redacted]	Moderate	Probable	Dose reduced	Recovered/resolved
Psychomotor hyperactivity 精神運動亢進	N	N	10 Mar 20[redacted]	112	15 Mar 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Bipolar disorder 双極性障害	Y	Y	23 May 20[redacted]	186	06 Jun 20[redacted]	Moderate	Possible	Drug withdrawn	Recovered/resolved

Medical History		
Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Gastritis 胃炎	15 Apr 19[redacted]	No
Hypertriglyceridemia 高トリグリセリド血症	20 Jul 20[redacted]	Yes
Mixed dyslipidemia 混合型脂質異常症	10 Oct 20[redacted]	Yes
Neurasthenia 神経衰弱	22 Feb 19[redacted]	No
Obesity 肥満	20 Jul 20[redacted]	Yes
Respiratory infection 呼吸器感染	15 Apr 19[redacted]	No

叙述の要約

被験者番号[redacted]
被験者[redacted]、6[redacted]歳[redacted]は、20[redacted]年2月22日に双極I型障害と診断された。本被験者は、双極I型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IMデポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤安定期（Phase B）に移行し、20[redacted]年11月19日にアリピプラゾール10 mgの経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年1月14日にアリピプラゾールIMデポ400 mg注射の初回投与を受け、20[redacted]年4月11日、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けが行われた。
20[redacted]年5月23日（Phase D：プラセボ対照二重盲検期のDay 43）、被験者に中等度双極I型障害（双極I型障害、うつ病エピソード）の重篤な有害事象が発現した。同日、被験者は治験を中止し、早期中止の来院を行った。当該事象に対し、被験者にクエチアピンを投与した。20[redacted]年10月31日のスクリーニング来院時に行った精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）によると、被験者は過去の大うつ病エピソード、過去及び現在の躁病エピソード、過去及び現在の双極I型障害の基準を満たし、内科的、器質的及び薬物の原因は除外された。ヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale：YMRS）、モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS）、臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impressions-Bipolar Version-Severity：CGI-BP-S）尺度、及び臨床全体印象度－双極性障害－試験前からの変化（Clinical Global Impression - Bipolar Version - Change from preceding phase：CGI-BP-C）尺度、双極性障害のクォリティ・オブ・ライフ（Brief QoL. BD）に関する簡易質問票の関連スコアを下表に要約する。

日付	来院	YMRS（合計スコア）	MADRS（Q10/合計）	CGI-BP-S（躁病/うつ病/全般）	CGI-BP-C（躁病/うつ病/全般）	Brief QoL. BD
20[redacted]年 10 月 31 日	スクリーニング	22	N/A	N/A	N/A	N/A
20[redacted]年 11 月 19 日	Phase B : アリピプラゾール経口剤安定期ベースライン	26	0/5	4/1/4	N/A	51
20[redacted]年 5 月 23 日	早期中止	0	0/26	1/4/4	4/6/6	32

N/A = 該当なし

20[redacted]年 6 月 6 日、当該事象は回復したと判断された。治験薬の最終投与は 20[redacted]年 5 月 9 日であった。治験責任医師は、本双極性障害と治験薬は関連があるかもしれないと結論づけた。治験依頼者は、本双極性障害と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬はなかった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250		**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation
Demographics				
Gender [redacted]	**Race** [redacted]		**Age** 2[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]
Treatment Exposure				
Oral Trial Medication	Start Date	Stop Date	Dose	
Aripiprazole	19 Dec 20[redacted]	30 Dec 20[redacted]	25 mg, noncompliance, wrong dose	
Aripiprazole	31 Dec 20[redacted]	06 Jan 20[redacted]	30 mg	
Aripiprazole	07 Jan 20[redacted]	25 Feb 20[redacted]	25 mg, noncompliance, wrong dose	
Aripiprazole	26 Feb 20[redacted]	25 Mar 20[redacted]	30 mg, noncompliance, wrong dose	
Aripiprazole	26 Mar 20[redacted]	08 Apr 20[redacted]	15 mg	
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**	
OPC-14597	25 Mar 20[redacted]		400 mg	
OPC-14597	22 Apr 20[redacted]		400 mg	
OPC-14597	22 May 20[redacted]		400 mg	
OPC-14597 (blinded)	17 Jun 20[redacted]		400 mg	
OPC-14597 (blinded)	15 Jul 20[redacted]		300 mg	
OPC-14597 (blinded)	12 Aug 20[redacted]		300 mg	
OPC-14597 (blinded)	09 Sep 20[redacted]		300 mg	
OPC-14597 (blinded)	07 Oct 20[redacted]		300 mg	
OPC-14597 (blinded)	04 Nov 20[redacted]		300 mg	
OPC-14597 (blinded)	02 Dec 20[redacted]		300 mg	
OPC-14597 (blinded)	30 Dec 20[redacted]		400 mg	

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Psychomotor hyperactivity 精神運動亢進	N	N	27 Nov 20[redacted]	-21	14 Jan 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Salivary hypersecretion 流涎過多	N	N	27 Nov 20[redacted]	-21	14 Jan 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Psychomotor hyperactivity 精神運動亢進	N	N	21 Jan 20[redacted]	33	20 Feb 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Insomnia 不眠症	N	N	22 Jan 20[redacted]	35	25 Feb 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Psychomotor hyperactivity 精神運動亢進	N	N	27 Feb 20[redacted]	70	27 Feb 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Psychomotor hyperactivity 精神運動亢進	N	N	10 Apr 20[redacted]	112	16 Apr 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Weight increased 体重増加	N	N	15 Jul 20[redacted]	208	16 Dec 20[redacted]	Moderate	Probable	Dose reduced	Recovered/resolved
Respiratory tract infection 気道感染	N	N	09 Nov 20[redacted]	325	29 Nov 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Insomnia 不眠症	N	N	29 Dec 20[redacted]	375	04 Jan 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Nausea 悪心	N	N	30 Dec 20[redacted]	376	30 Dec 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Psychomotor hyperactivity 精神運動亢進	N	N	30 Dec 20[redacted]	376	31 Dec 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Dyspepsia 消化不良	N	N	30 Dec 20[redacted]	376	04 Jan 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Laryngitis 喉頭炎	N	N	30 Dec 20[redacted]	376	04 Jan 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Psychomotor hyperactivity 精神運動亢進	N	N	04 Jan 20[redacted]	381	05 Jan 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Bipolar I disorder 双極 1 型障害	Y	Y	06 Jan 20[redacted]	384	26 Jan 20[redacted]	Moderate	Not likely	Drug withdrawn	Recovered/resolved
Nausea 悪心	N	N	11 Jan 20[redacted]	389	12 Jan 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Extrapyramidal disorder 錐体外路障害	N	N	12 Jan 20[redacted]	390	26 Jan 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Obesity 肥満	17 Sep 20[redacted]	No
Tooth abscess 歯膿瘍	06 Nov 20[redacted]	No

叙述の要約

被験者番号 [redacted]

被験者 [redacted]、2[redacted]歳[redacted]は、20[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期（Phase A）に移行し、20[redacted]年 12 月 19 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 25 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 3 月 25 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受け、20[redacted]年 6 月 17 日、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けが行われた。20[redacted]年 12 月 30 日（Phase D：プラセボ対照二重盲検期の Day 197）、被験者は来院し、若干の激越と不眠症を報告した。20[redacted]年 1 月 6 日（Phase D：二重盲検 IM デポ注射剤維持投与期の Day 204）、被験者に中等度の双極 I 型障害（躁病エピソード、双極 I 型障害）の重篤な有害事象が発現し、被験者は治験を中止した。当該事象に対し、被験者にジアゼパム、ロラゼパム、バルプロ酸ナトリウム及びオランザピンを投与した。20[redacted]年 1 月 7 日、被験者は躁病症状の増強のため受診し、激越、不眠症、運動亢進が認められ、その後入院した。被験者に以下の治療を行った。激越に対してジアゼパム 20 mg を 20[redacted]年 1 月 7 日から 12 日まで、10 mg を 20[redacted]年 1 月 13 日から 1 月 14 日まで、及び 20[redacted]年 1 月 18 日から 1 月 26 日までそれぞれ経口投与。躁病エピソードに対してオランザピン及びデパケンを種々の用量で経口投与、激越に対してロラゼパムを 20[redacted]年 1 月 7 日から 1 月 26 日まで種々の用量で経口投与。

20[redacted]年 11 月 18 日のスクリーニング来院時に行った精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview：MINI）によると、被験者は過去の大うつ病エピソード、過去及び現在の双極 I 型障害、過去及び現在の躁病エピソード、生涯及び現在の精神病性の気分障害の基準を満たし、内科的、器質的及び薬物の原因は除外された。ヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale：YMRS）、モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS）、双極性障害のクォリティ・オブ・ライフ（Brief QOL.BD）に関する簡易質問票、臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impressions-Bipolar Version-Severity：CGI-BP-S）尺度、及び臨床全体印象度－双極性障害－試験前からの変化（Clinical Global Impression - Bipolar Version - Change from preceding phase：CGI-BP-C）尺度の関連スコアを下表に要約する。

日付	来院	YMRS（合計スコア）	MADRS（Q10/合計スコア）	Brief QOL.BD（合計スコア）	CGI-BP-S（躁病/うつ病/全般）	CGI-BP-C（躁病/うつ病/全般）
20[redacted]年 12 月 18 日	Phase A：切替え期ベースライン	32	0/2	未入手	5/1/5	未入手
20[redacted]年 12 月 30 日	Phase D：プラセボ対照二重盲検期 28 週目	11	0/7	未入手	3/2/3	5/5/5
20[redacted]年 1 月 7 日	早期中止	26	11	未入手	4/3/4	6/6/6

当該事象は回復したと判断され、20[redacted]年 1 月 26 日、被験者は退院した。治験責任医師は、本双極 I 型障害と治験薬はおそらく関連しない

と結論づけた。20[redacted]年12月30日、治験薬の最終投与を行い、20[redacted]年1月7日、早期中止の来院が行われた。治験依頼者は、本双極I型障害と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前14日以内に投与された併用薬はなかった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics			
Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 2[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	11 Oct 20[redacted]	21 Oct 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	22 Oct 20[redacted]	22 Oct 20[redacted]	0 mg, Noncompliance, dose missed
Aripiprazole	23 Oct 20[redacted]	29 Oct 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	30 Oct 20[redacted]	07 Nov 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	08 Nov 20[redacted]	14 Nov 20[redacted]	25 mg
Aripiprazole	15 Nov 20[redacted]	05 Dec 20[redacted]	30 mg
Aripiprazole	06 Dec 20[redacted]	18 Dec 20[redacted]	15 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	06 Dec 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	06 Jan 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	04 Feb 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	04 Mar 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	04 Apr 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	02 May 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	30 May 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	26 Jun 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	23 Jul 20[redacted]		400 mg
OPC-14597 (blinded)	22 Aug 20[redacted]		400 mg

Adverse Event									
Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	N	N	21 Nov 20[redacted]	42	29 Nov 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Atrioventricular block first degree 第一度房室ブロック	N	N	22 Nov 20[redacted]	43	Ongoing	Mild	Possible	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved
Weight increased 体重増加	N	N	22 Nov 20[redacted]	43	Ongoing	Mild	Not likely	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved
Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	N	N	18 Dec 20[redacted]	69	26 Dec 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	N	N	03 Jan 20[redacted]	85	11 Jan 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	N	N	10 Mar 20[redacted]	151	01 Apr 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	N	N	06 Apr 20[redacted]	178	19 Apr 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Affect lability 感情不安定	Y	Y	19 Sep 20[redacted]	344	06 Oct 20[redacted]	Mild	Unrelated	Drug withdrawn	Recovered/Resolved
Hypomania 軽躁	Y	N	24 Sep 20[redacted]	349	19 Jun 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Restlessness 落ち着きのなさ	N	N	27 Sep 20[redacted]	352	Ongoing	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved

Medical History		
Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Agitation 激越	18 Sep 20[redacted]	Yes
Asthma 喘息	19[redacted]	Yes
Constipation 便秘	19[redacted]	Yes
Erythema 紅斑	03 Sep 20[redacted]	No

Condition	Onset Date	Ongoing
Insomnia 不眠症	18 Sep 20[redacted]	Yes
Seasonal allergy 季節性アレルギー	20[redacted]	Yes
Tuberculosis 結核	20[redacted]	No

叙述の要約

被験者番号[redacted]

被験者[redacted]、2[redacted]歳[redacted]は 20[redacted] 年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤の単剤治療への切替え期（Phase A）に移行し、20[redacted] 年 10 月 11 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 15 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted] 年 12 月 6 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受け、20[redacted] 年 3 月 4 日にプラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けが行われた。

20[redacted] 年 9 月 19 日（Phase D：プラセボ対照二重盲検期の Day 200）、被験者に軽度の感情不安定（情動不安定）の重篤な有害事象が発現した。同日、被験者は 28 週目来院のため当治験実施医療機関を訪れたが、バイタルサイン検査を拒否した。うつ病症状を呈しており、治験責任医師は被験者を入院させることを決めた。事象に特異的な治療薬は、炭酸リチウム、オランザピン、及びバルプロ酸ナトリウムであった。この時点で事象は持続中であった。本事象により被験者は治験を中止し、20[redacted] 年 9 月 20 日に早期中止来院が実施された。経口治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 12 月 18 日であり、IM デポ治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 8 月 22 日であった。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、センノシド A＋B（センナ）であった。

20[redacted] 年 9 月 24 日（Phase D：プラセボ対照二重盲検期の Day 205）、被験者に中等度の軽躁（軽躁エピソード）の重篤な有害事象が発現した。同日、多様愁訴、興奮、易刺激性、操作的かつ躁病状態、及び軽躁状態が特定された。本事象により入院延長となった。20[redacted] 年 9 月 27 日に興奮が認められ、20[redacted] 年 9 月 29 日に易刺激性及び叫びがみられた。以前に認められた感情不安定事象は、評価尺度検査実施後、20[redacted] 年 10 月 6 日に回復と判断された。20[redacted] 年 10 月 10 日、多弁及び気分高揚が現れた。翌日、易刺激性及び興奮を示したため、他の患者への影響を考え、隔離室に移送された。20[redacted] 年 10 月 16 日、多弁及び易刺激性、並びに誇大妄想が持続した。20[redacted] 年 10 月 25 日、自傷の危険性を示したため、拘束処置がとられた。20[redacted] 年 11 月 5 日、落ち着いたように見え、拘束は解かれた。20[redacted] 年 11 月 8 日、興奮及び自傷の危険性は後退したが、安全のため拘束は継続された。20[redacted] 年 11 月 14 日、再度拘束が解かれた。20[redacted] 年 11 月 26 日より、短時間のみ隔離室から出されるようになった。 20[redacted] 年 12 月 13 日より、他の患者との接触による刺激を低減する目的で、1 日に 1 時間隔離室を出された。20[redacted] 年 12 月 19 日、軽躁症状の悪化傾向が認められたため隔離室に留められた。20[redacted] 年 1 月 14 日より、症状は改善し始め、1 日 1 時間隔離室を出るようになり、その後 20[redacted] 年 1 月 29 日からは 1 日 4 時間に延長された。20[redacted] 年 2 月 3 日、多弁及び激越は鎮まり、20[redacted] 年 3 月 3 日に隔離は中止された。20[redacted] 年 3 月 10 日、他の患者と口論となり、20[redacted] 年 3 月 23 日に憂鬱な気分となった。20[redacted] 年 5 月

8 日、情動失禁、外泊、及びスムースな外出は認められなかった。事象に特異的な治療薬は、炭酸リチウム、アリピプラゾール、バルプロ酸ナトリウム、オランザピン、及びクエチアピンフマル酸塩であった。さらに、落ち着きのなさの併存有害事象に対する治療薬として、クロナゼパム、ロラゼパム、リスペリドン、及びゾテピンも投与された。本軽躁事象は、20[redacted] 年 6 月 19 日に回復と判断され、被験者は同日、退院となった。感情不安定事象により治験薬は以前に中止していたため、治験薬に対する措置は行わなかった。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、炭酸リチウム、オランザピン、バルプロ酸ナトリウム、センノシド A+B（センナ）であった。

20[redacted] 年 9 月 26 日のスクリーニング来院時に実施した精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）に従って実施した検査では、被験者は、大うつ病エピソードの既往歴及び再発、過去及び現在の躁病エピソード、過去及び現在の双極 I 型障害の基準を満たし、医学的、器質的な薬剤の原因は排除された。ヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale：YMRS）、モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS）、臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impressions-Bipolar Version-Severity：CGI-BP-S）尺度、及び臨床全体印象度－双極性障害－前期からの変化（CGI-BP-C）尺度の関連スコアを下表に示す。

日付	**来院**	**YMRS (合計スコア)**	**MADRS (Q10/合計スコア)**	**CGI-BP-S (躁病/うつ病/全般)**	**CGI-BP-C (躁病/うつ病/全般)**
20[redacted] 年 3 月 4 日	Phase C:アリピプラゾール IM デポ注射剤安定期の 28 週目/終了時	0	0/0	1/1/1	2/2/2
20[redacted] 年 9 月 19 日	早期中止	0	0/10	1/3/2	4/5/5
20[redacted] 年 9 月 24 日	予定外	20	N/A	N/A	N/A
20[redacted] 年 10 月 6 日	予定外	9	0/2	3/1/3	N/A
20[redacted] 年 10 月 17 日	予定外	13	0/2	3/1/3	N/A

N/A = 該当せず

治験責任医師は、本感情不安定事象及び軽躁事象と治験薬は関連しないと結論づけた。両事象は仕事上の訓練によるストレスが原因との報告がなされている。治験依頼者も、本感情不安定事象及び軽躁事象と治験薬は関連しないと結論づけた。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-250	**Category of Event** Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics			
Gender [redacted]	**Race** [redacted]	**Age** 4[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	25 Feb 20[redacted]	10 Mar 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	11 Mar 20[redacted]	24 Mar 20[redacted]	10 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	11 Mar 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	08 Apr 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	09 May 20[redacted]	400 mg
OPC-14597 (blinded)	06 Jun 20[redacted]	400 mg
OPC-14597 (blinded)	04 Jul 20[redacted]	400 mg
OPC-14597 (blinded)	01 Aug 20[redacted]	400 mg
OPC-14597 (blinded)	29 Aug 20[redacted]	400 mg
OPC-14597 (blinded)	26 Sep 20[redacted]	400 mg
OPC-14597 (blinded)	24 Oct 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Injection site pain 注射部位疼痛	N	N	11 Mar 20[redacted]	15	25 Mar 20[redacted]	Mild	Probable	Dose not changed	Recovered/resolved
Hordeolum 麦粒腫	N	N	20 May 20[redacted]	85	23 May 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Dermatitis 皮膚炎	N	N	26 Sep 20[redacted]	214	04 Oct 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Mania 躁病	Y	Y	09 Nov 20[redacted]	258	03 Jul 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Drug withdrawn	Recovered/resolved
Constipation 便秘	N	N	18 Nov 20[redacted]	267	Continuing	Mild	Unrelated	Dose not changed	Not recovered/not resolved

Medical History		
Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Insomnia 不眠症	Unknown	Yes

叙述の要約

被験者番号 [redacted]

被験者 [redacted]、4[redacted]歳の[redacted]は、20[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は、双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性、安全性及び忍容性を評価する、52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤安定期（Phase B）に移行し、20[redacted]年 2 月 25 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 15 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 3 月 11 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受け、20[redacted]年 6 月 6 日、プラセボ対照二重盲検期（Phase D）への無作為割り付けが行われた。

20[redacted]年 11 月 9 日（Phase D：プラセボ対照二重盲検期の Day 157）、被験者に中等度の躁病（躁病エピソードの再発）の重篤な有害事象が発現し、治験中止となった。高揚状態及び不眠症などの症状が認められ、これらは躁病エピソードの悪化によるものであった。20[redacted]年 11 月 14 日のヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale：YMRS）スコアは 27（躁病再発の基準に適合）で、同日治験を中止した。アリピプラゾール及びエスゾピクロン経口投与による治療を開始した。報告によれば、被験者は治験中止後も 3～4 日ごとに治験実施医療機関に通院した。20[redacted]年 11 月 18 日、軽度の便秘を訴え、酸化マグネシウム及びセンノシドにより治療された。治験中止後約 2 週間半の時点（20[redacted]年 11 月 26 日）で、被験者は電話で実施医療機関に不眠症、過剰発汗及び手足のしびれ感を訴えた。この電話は、「ろれつが回っていない」という印象であった。被験者はその後救急車を呼び、搬送先の病院で磁気共鳴画像検査が施行されたが、梗塞は認められなかった。被験者はその前日ビールを 2000 mL 飲んでいたため、医師は発話の問題をこの飲酒によるものと考えた。20[redacted]年 11 月 26 日、被験者は入院した。被験者には、他の人が自分を捕まえようとしているという被害妄想など、思考障害のパターンが認められた。20[redacted]年 12 月 1 日から 20[redacted]年 12 月 16 日、被験者は症状が改善するまで隔離病棟におかれた。しかしその後、易刺激性が生じ、他者を侮辱する発言をしたため、再び隔離病棟に収容された。20[redacted]年 12 月 1 日、アリピプラゾールを中止し、20[redacted]年 12 月 4 日、エスゾピクロンを中止した。一方、躁病に対してリスペリドン、ハロペリドール、ビペリデン塩酸塩、パルミチン酸パリペリドン、マレイン酸レボメプロマジン及びバルプロ酸ナトリウムを、不眠症に対してブロチゾラムを投与した。20[redacted]年 1 月 27 日までに躁状態は軽快に転じたが、寛解は不完全であった。被験者自身が疾患を自覚し、入院治療が必要であることを理解したため、入院形態は措置入院から任意入院に変更となった。20[redacted]年 1 月 29 日、被験者には気分高揚と他の患者への迷惑行動が認められ、再度隔離病棟に移された。20[redacted]年 2 月 5 日、隔離病棟から一般病棟に戻った。20[redacted]年 2 月 16 日、被験者は退院した。20[redacted]年 5 月 29 日、被験者は実施医療機関で外来診察を受けたが、軽躁状態であり、多弁、軽度の気分高揚、運動亢進及び体重減少（4 ヵ月間で約 20 kg）が認められた。アリピプラゾール経口剤による治療を再開した。20[redacted]年 6 月 30 日、ソーシャルワーカーに相談するために来院したが、電話の音がうるさいと怒り、途中で退室した。20[redacted]年 7 月 3 日、被験者は実施医療機関を外来受診した。軽躁状態の悪化は認められず、来院中微笑していた。20[redacted]年 7 月 3 日、当該事象は回復したと判断された。20[redacted]年 10 月 24 日、治験薬の最終投与を行い、20[redacted]年 11 月 14 日、早期中止の来院を行った。

20[redacted]年 1 月 31 日のスクリーニング来院時に行った精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）によると、被

験者は過去及び現在の躁病エピソード、過去及び現在の双極 I 型障害、精神病性の特徴をもつ生涯の気分障害の基準を満たし、内科的、器質的及び薬物の原因は除外された。ヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale：YMRS）、臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impressions-Bipolar Version-Severity：CGI-BP-S）尺度、及び臨床全体印象度－双極性障害－試験前からの変化（Clinical Global Impression - Bipolar Version - Change from preceding phase：CGI-BP-C）の関連スコアを下表に要約する。

日付	来院	YMRS （合計スコア）	CGI-BP-S （躁病/うつ病/全般）	CGI-BP-C （躁病/うつ病/全般）
20[redacted]年 2 月 25 日	Phase B：アリピプラゾール経口剤安定期ベースライン	7	2/2/2	N/A
20[redacted]年 6 月 20 日	Phase D：プラセボ対照二重盲検期	0	1/1/1	4/4/4
20[redacted]年 11 月 7 日	Phase D：プラセボ対照二重盲検期	3	1/3/3	4/5/5
20[redacted]年 11 月 14 日	早期中止	27	4/2/4	6/5/6

治験責任医師は、本躁病と治験薬は関連しないと結論づけた。治験依頼者は、本躁病と治験薬は関連しないと結論づけた。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は、エスゾピクロンであった。

2.7.6.1.2　双極 I 型障害患者を対象とした 31-08-250 試験からの継続，及び新規患者を対象とした非盲験長期投与試験（国際共同：31-08-252 試験，添付資料番号 5.3.5.2-01）【評価資料】

2.7.6.1.2.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主要目的： 双極 I 型障害患者を対象に，アリピプラゾール IM デポ注射剤を 4 週間ごとに 52 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： 双極 I 型障害患者を対象に，アリピプラゾール IM デポ注射剤を 4 週間ごとに 52 週間投与したときの有効性を，ベースラインで安定基準を満たし，最終来院時にも安定状態を維持していた被験者の割合により評価する。
試験デザイン	多施設共同，非盲検試験
対象	双極 I 型障害患者
選択基準	本治験は 31-08-250 試験からの継続例及び新規例を対象とした。 **31-08-250 試験完了後に直接参加する被験者** 1) 治験開始前に文書による同意取得が可能である被験者。IRB/IEC が要求した場合には，法的に認められた代諾者からも同意が得られる被験者 2) 同意取得時点の年齢が 18 歳以上の男性及び女性 3) 31-08-250 試験を完了し，治験終了来院日にて気分エピソード再発基準に合致しなかった被験者。31-08-250 試験が安全性以外の理由で早期打ち切りとなった場合，日本の治験実施医療機関で，IM デポ剤安定期（Phase C）又は二重盲検期（Phase D）で 1 回以上アリピプラゾール IM デポ注射剤を投与された被験者 4) 治験責任医師等の判断で，抗精神病薬による双極 I 型障害の長期治療を必要とし，持効性注射剤による治療の継続が有益であると考えられる被験者 5) 治験の本質を理解し，処方された投与量，錠剤の服用，アリピプラゾール IM デポ注射剤の注射，併用禁止薬の中断などの治験実施計画書の規定を遵守できる者，被験者の報告に基づく評価項目を完了するための文章を読んで理解できる者，評価尺度において確実に評価できる者と治験責任医師等が判断した被験者 **新規例** **スクリーニング時** 1) 治験開始前に，文書による同意取得が可能，IRB/IEC が要求した

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>場合には，法的に認められた代諾者からも同意が得られる患者
2) 同意取得時点の年齢が 18～65 歳の男性及び女性
3) DSM-IV-TR に基づき双極 I 型障害と診断され，MINI で同診断が確認された患者で，現在の躁病エピソードに加え，入院及び/又は気分安定剤・抗精神病薬の治療を必要とする重症度の躁症状を伴う躁病エピソード又は混合性エピソードの既往が 1 回以上ある。過去 1 年に 8 回以下の気分エピソードがあった急速交代型を含む。
4) 治験責任医師等の判断で，抗精神病薬による双極 I 型障害の治療を必要とし，持効性注射剤の治療が有益であると考えられる患者
5) 双極 I 型障害の治療を受けていない，又は双極 I 型障害の治療が服薬不遵守であるときに躁状態やうつ状態が再発又は気分症状が増悪したことのある患者
6) 治験の本質を理解し，処方された投与量，錠剤の服用，アリピプラゾール IM デポ注射剤の注射，併用禁止薬の中断などの治験実施計画書の規定を遵守できる者，被験者の報告に基づく評価項目を完了するための文章を読んで理解できる者，評価尺度において確実に評価できる者と治験責任医師等が判断した患者
錠剤切り替え期（Phase A）参加前の選択基準
7) 併用禁止薬/制限薬の十分なウォッシュアウトが行えた被験者
8) 外来の被験者
錠剤安定期（Phase B）参加前の選択基準
9) 併用禁止薬/制限薬の十分なウォッシュアウトが行えた被験者
10) アリピプラゾール錠剤 15～30 mg/日（日本では 12～30 mg/日）の単剤治療を受けている錠剤切り替え期（Phase A）の被験者
11) 外来の被験者
IM デポ剤維持治療期（Phase C）参加前の選択基準
12) 4 週間連続（隔週の来院連続 2 回）で安定基準を満たした被験者
【気分症状の安定基準】
<table><tr><td>1</td><td>外来患者であること</td></tr><tr><td>2</td><td>YMRS 合計スコア≤ 12</td></tr><tr><td>3</td><td>MADRS 合計スコア ≤ 12</td></tr><tr><td>4</td><td>切迫する希死念慮がない（以下のいずれの定義にも該当しない）
MADRS の項目番号 10 のスコアが 4 以上
C-SSRS の質問 4 又は 5 への答えが「はい」である</td></tr></table>13) アリピプラゾール錠剤 15～30 mg/日（日本では 12～30 mg/日）の単剤治療を受けている被験者
14) 外来の被験者</td></tr>
</table>

項目	内容
除外基準	**対象疾患** 1) 双極 I 型障害以外に I 軸診断（DSM-IV-TR に基づく）をされている患者（統合失調症，統合失調感情障害，大うつ病性障害，注意欠陥/多動障害, せん妄, 認知症, 健忘症, その他の認知障害など）。また境界型，妄想性，演技性，統合失調型，スキゾイド，又は反社会性のパーソナリティ障害を持つ患者 2) 直近 1 年間に 9 回以上の気分エピソードを発症した患者 3) 一度も入院及び/又は気分安定剤･抗精神病薬の治療を必要とする重症度の躁症状を伴う躁病エピソード又は混合性エピソードの既往がない患者 4) 現在の躁病エピソードが 2 年より長い期間継続している患者 5) DSM-IV-TR に基づき大うつ病エピソードを発症している患者 6) 既往歴から躁症状の治療に耐性/抵抗性があると思われる，双極 I 型障害の患者 7) 躁症状の治療でクロザピンに反応しない患者 8) 躁症状の治療でクロザピンにのみ反応する患者 9) 既往歴，心理状態の検査，治験責任医師等の判断，又は C-SSRS の質問 4 又は質問 5 への「はい」の回答に基づいて，非常に切迫した自殺のリスクがある患者（現在又は最近 90 日間以内） 10) 最近 1 ヵ月以内に DSM-IV-TR に基づき薬物乱用又は薬物依存の条件を満たす患者。アルコールとベンゾジアゼピンは含まれるが，カフェインやニコチンは除く。 **合併及び既往** 11) 甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，又はその他の不安定な甲状腺疾患がある患者。ただし，投薬により少なくとも 3 ヵ月間症状が安定している場合を除く。 12) 肝臓，腎臓，呼吸器，循環器，内分泌系，神経系，血液，又は免疫疾患など，治験期間中に臨床的に問題となる有害事象が発生する過度のリスクがあるか，又は安全性と有効性の評価に影響を与えるような既往歴や病状の根拠があると治験責任医師等が判断した患者 13) てんかん又はてんかん発作の既往のある患者（小児期の熱性痙攣，外傷後の痙攣発作，アルコール離脱発作などを除く）。 14) 悪性症候群又は臨床的に重要な遅発性ジスキネジアの既往があると，治験責任医師等が判断した患者 **禁止療法及び/又は禁止薬** 15) 本治験中に併用禁止療法を必要とする可能性がある患者

項目	内容
	16) 本治験中にチトクロム P450（CYP）2D6 又は CYP3A4 阻害薬，又は CYP3A4 誘導薬を必要とする可能性がある患者 **アレルギー反応及び副作用** 17) アリピプラゾール又は他のキノリノン系薬剤に対してアレルギーがある，又は不耐性又は不応性である患者 18) 抗精神病薬に対する過敏症の既往がある患者 19) 注射での薬剤投与に耐性のないと考えられる患者 **性別及び妊娠可能性** 20) 承認された 2 種類の避妊法を使用することに同意しない，又は治験期間中及び治験薬最終投与から 150 日間禁欲を守らない，性的に活動的で妊娠可能な女性 21) 承認された 2 種類の避妊法を使用することに同意しない，又は治験期間中及び治験薬最終投与から 180 日間禁欲を守らない，性的に活動的な男性（精巣摘除術を受けた生殖能力のない男性を除く） 22) 授乳中又は治験薬投与前の妊娠検査（血清）で陽性であった女性 **身体検査及び臨床検査** 23) 錠剤切り替え期（Phase A）又は錠剤安定期（Phase B）組み入れ前にコカインの薬物検査で 2 回陽性であった患者。その他の依存性薬物に 2 種類の薬物検査で陽性となった場合，治験担当者に相談しなければならない。患者が依存性の基準を満たした場合，本治験から除外される。 24) 以下の臨床検査, バイタルサイン, ECG の結果が以下の値の場合，除外する： a) 血小板 $\leq 75000/mm^3$ b) ヘモグロビン ≤ 9 g/dL c) 好中球絶対数 $\leq 1000/mm^3$ d) AST > 正常値上限の 3 倍 e) ALT > 正常値上限の 3 倍 f) クレアチニン ≥ 2 mg/dL g) 拡張期血圧 > 105 mm Hg h) 来院時に実施した ECG で 3 回中 2 回の補正 QTcB 又は補正 QTcF で QTc > 475 msec （中央測定機関の報告に基づく）。 **その他の除外基準** 25) 31-08-250 試験以外に，アリピプラゾール IM デポ注射剤の臨床試験に参加したことがある患者 26) 31-08-250 試験以外に，スクリーニング前 30 日以内に別の治験に

項目	内容
	参加して，何らかの治験薬を投与された患者 27) 精神障害又は身体的（感染症など）疾患の治療のため強制的に留置（任意でなく監禁）されている受刑者又は患者 **錠剤切り替え期（Phase A）参加前の除外基準** 28) 現在のエピソード発症中又は当該 Phase 開始前 3 ヵ月以内に電気痙攣療法（ECT）を施行された被験者 **錠剤安定期（Phase B）参加前の除外基準** 29) 当該 Phase 開始前に，気分エピソードに対して持効性抗精神病薬を投与され，その最終投与から投与間隔+14 日以上経過していない被験者。また当該 Phase 開始前 60 日以内に，アリピプラゾール以外の持効性抗精神病治験薬の投与を受けた被験者 30) 現在のエピソードの発症中又は当該 Phase 開始前 3 ヵ月以内に ECT を施行された被験者 31) アリピプラゾール錠剤 15～30 mg/日（日本では 12～30 mg/日）を投与されなかった，又は忍容性が良好でなかった錠剤切り替え期（Phase A）の被験者 **IM デポ剤維持治療期（Phase C）参加前の除外基準** 32) アリピプラゾール錠剤 15～30 mg/日（日本では 12～30 mg/日）を投与されなかった被験者 33) 4 週間連続（隔週の来院 2 回連続）で安定基準［選択基準 12）参照］を満たさなかった被験者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted] アリピプラゾール錠剤 5 mg：[redacted] アリピプラゾール錠剤 6 mg：[redacted] 及び [redacted] アリピプラゾール錠剤 10 mg：[redacted] 及び [redacted] アリピプラゾール錠剤 15 mg：[redacted] 及び [redacted]
用量及び投与方法	治験デザインの概要を図 2.7.6.1.2-1 に示した。 本治験は，スクリーニング期に続き，アリピプラゾール錠剤単剤治療への切り替え期，錠剤での安定期，IM デポ注射剤の維持治療期の 3 つの投与期から構成された。 **錠剤切り替え期（Phase A）** 週 1 回の来院を通じて，双極 I 型障害に対する他の治療法からアリピプラゾール錠剤での投与を行い，他の治療法からアリピプラゾール錠剤の単剤治療へと，4～6 週間かけて治療法を変更した。錠剤切り替え期の目的は，錠剤単剤治療の目標開始用量である，日本は 12 mg/日，日本以

項目	内容
	外は 15 mg/日に到達させることである。ただし，治験責任医師の判断及び被験者の臨床症状に応じて，より高用量での目標開始用量も認めることとした。 **錠剤安定期（Phase B）** 4～12 週間，被験者を隔週で評価，アリピプラゾール錠剤を日本は 12～30 mg/日，日本以外は 15～30 mg/日を投与した。忍容性に応じて日本は 6 mg/日，日本以外は 10 mg/日に減量可能であったが，IM デポ剤維持治療期（Phase C）に進むまでに日本は 12 mg/日，日本以外は 15 mg/日以上とすることとした。 **IM デポ剤維持治療期（Phase C）** アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg を 4 週間に 1 回臀部に筋肉内投与した。必要に応じて何度でもアリピプラゾール IM デポ注射剤の用量を 300 mg 又は 400 mg に柔軟に調整できた。 最初の 2 週間はアリピプラゾール錠剤の投与も継続した。錠剤の初期用量は，錠剤安定期（Phase B）の最終用量に基づき決定することとした［錠剤安定期（Phase B）の最終用量が日本で 12 mg/日の場合は 6 mg/日，12 mg/日超 30 mg/日以下の場合は 12 mg/日，日本以外で 15 mg/日，又は 20 mg/日の場合は 10 mg/日，20 mg/日超 30 mg/日以下の場合は 15 mg/日］。治験責任医師等の判断で最大用量を日本は 18 mg/日，日本以外は 20 mg/日，最小用量を日本は 6 mg/日，日本以外は 10 mg/日とした。補助的な経口用量に対する変更は日本では 6 mg ずつ，日本以外では 5 mg ずつ増減可能とした。 なお，31-08-250 試験からの継続例は，治験責任医師の裁量に基づき最初の 2 週間はアリピプラゾール錠剤投与を行った。
投与期間	• 錠剤切り替え期（Phase A）：4～6 週間（必要な場合に実施） • 錠剤安定期（Phase B）：4～12 週間 • IM デポ剤維持治療期（Phase C）：52 週間（13 回投与） 2015 年 2 月 4 日（日本版 : 2015 年 6 月 11 日）付の治験実施計画書改訂により，31-08-250 試験からの継続例は最短 28 週間（7 回投与）
目標被験者数	試験登録例数として 1000 例
目標被験者数の設定根拠	31-08-250 試験からの継続例及び新規例として，約 1000 例の被験者が参加可能と推測された。
主な併用薬の規定	併用薬の制限は治験の各期で異なる。錠剤安定期（Phase B），IM デポ剤維持治療期（Phase C）に，使用が禁止又は制限される薬剤を以下に記載した。 **併用禁止薬**：

項目	内容
	抗精神病薬，抗うつ剤（MAOI を含む），気分安定薬及び抗痙攣薬［錠剤安定期（Phase B）］，精神刺激薬，バレニクリン，中枢神経作用を持つ栄養補給剤及び非処方生薬製剤（セイヨウオトギリソウ，オメガ 3 脂肪酸，カヴァ抽出剤，GABA サプリメントなど），CYP3A4 又は CYP2D6 阻害薬，又は CYP3A4 誘導薬，ヒドロキシジン及びジフェンヒドラミン［短期 （14 日未満） のアレルギーに対する使用を除く］ **併用制限薬**： 気分安定薬及び抗痙攣薬［IM デポ剤維持治療期（Phase C）：リチウムとバルプロ酸のみ救済治療薬として服用可］，ベンゾジアゼピン系薬剤［ロラゼパム相当量，錠剤安定期（Phase B）：最大 4 mg/日，最大 12 mg/週，IM デポ剤維持治療期（Phase C）：最大 2 mg/日，最大 8 mg/週］，抗コリン薬（≤ 4 mg/日のベンズトロピン又は相当量），プロプラノロール（アカシジア又は振戦用，最大 60 mg/日） なお，治験期間中の併用禁止薬及び併用制限薬の詳細は表 2.7.6.1.2-28 に示した。
評価項目	**安全性** 有害事象，自殺リスク評価尺度（C-SSRS），注射部位疼痛（VAS），注射部位反応，バイタルサイン（体温，血圧，脈拍数，体重，BMI，胴囲），臨床検査（血液学的検査，生化学的検査，尿検査），12 誘導心電図，錐体外路症状［SAS（日本以外），DIEPSS（日本のみ），AIMS，BAS］ **有効性** **主要な有効性の評価項目**： IM デポ剤維持治療期（Phase C）のベースラインで安定基準を満たし，最終来院時にも安定を維持していた被験者の割合 安定とは，以下の基準のすべてに該当した場合と定義した。 • 外来患者であること • YMRS 合計スコア ≤ 12 • MADRS 合計スコア ≤ 12 • 切迫する希死念慮がない - MADRS の項目 10 のスコアが 4 以上又は C-SSRS の質問 4 又は 5 に対する回答が「はい」の場合に「切迫する希死念慮がある」と定義される **その他の評価項目**： IM デポ剤維持治療期（Phase C）での以下の項目である。 • 以下の尺度におけるベースラインから治験中止/終了時までの平均変化量

項目	内容
	- YMRS 合計スコア - MADRS 合計スコア - CGI-BP-S（総合，躁病，うつ病）スコア • CGI-BP change 平均スコア（総合，躁病，うつ病） • すべての原因による中止までの時間 • 寛解の定義に合致した被験者の割合（所定の各来院日に YMRS と MADRS の合計スコアが 12 以下の被験者は，その特定の来院について寛解とみなされる） • 回復の基準を満たす被験者の割合（8 週間連続で寛解の基準を満たし続けた被験者） • 双極性障害の生活の質簡易評価（Brief QoL.BD） • 認知機能簡易検査（FAST） • 治療薬の患者満足度に関する質問票-修正版（PSMQ-Modified）を使用して治療の忍容性を被験者が測定 **薬物動態** IM デポ剤維持治療期（Phase C）で何らかの重篤な有害事象が生じた場合には薬物動態（PK）用試料を採取した。
解析方法	**有効性** **主要評価項目**： IM デポ剤維持治療期（Phase C）のベースライン及び最終来院時で安定基準を満たしている被験者の割合を算出した。 **安全性** アリピプラゾール IM デポ注射剤投与後に発現した有害事象及び副作用の発現割合を集計した。
治験実施医療機関	日本，米国，ポーランド，マレーシア，ルーマニア，カナダ，フランス，ハンガリー，韓国，台湾，計 10 ヵ国，145 施設
治験期間	2012 年 11 月 [redacted] 日～2016 年 11 月 [redacted] 日

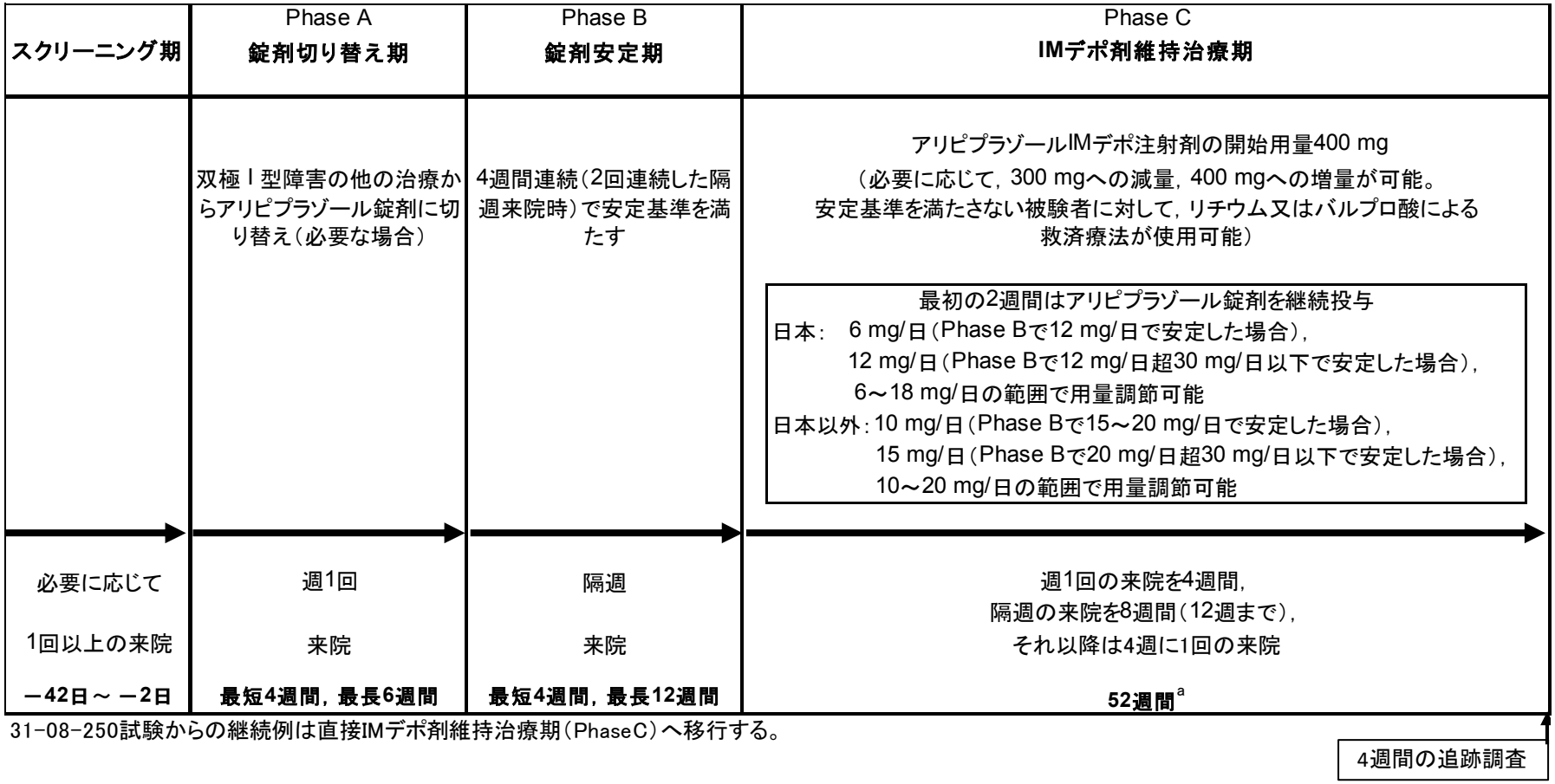


図 2.7.6.1.2-1　　治験デザインの概要

[a]：20■年■月■日改訂（日本用：20■年■月■日改訂）の治験計画書で，31-08-250 試験からの継続例は 52 週間から 28 週間に短縮された（新規例は除く）。最終投与は 24 週。24 週を超えている被験者は，治験責任医師の裁量に基づき，次回の予定来院日を最終投与にするか，又は中止時来院とした。

＜資料番号 5.3.5.2-01：Figure 9.1-1 より作成＞

2.7.6.1.2.2　治験スケジュール

IM デポ剤維持治療期（Phase C）の治験スケジュールを表 2.7.6.1.2-1 に示した。

表 2.7.6.1.2-1　　治験スケジュール［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

Phase C 治験実施週	**Ba**	**1**	**2**	**3**	**4**	**6**	**8**	**10**	**12**	**16**	**20**	**24**	**28**	**32**	**36**	**40**	**44**	**48**	**Week 52/ 中止** [b]	**治験後の経過観察** [c]
来院可能範囲		**±3 日**			**-2 日/+5 日**															**±3 日**
一般的評価																				
同意説明 [d]	X																			
選択基準/除外基準 [d]	X																			
既往歴 [d]	X																			
治験評価																				
YMRS	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
MADRS	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
CGI-BP-S	X											X							X	
CGI-BPchange[e]	X											X							X	
FAST	X																		X	
Brief QoL.BD	X																		X	
身体検査	X																		X	
バイタルサイン [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
体重	X						X			X		X		X		X		X	X	
胴囲	X																		X	
BMI[g]	X						X			X		X		X		X		X	X	
12 誘導 ECG[h]	X																		X	
臨床検査 [i]（血液学的検査、血清生化学検査、尿検査）	X																		X	
プロラクチン濃度	X																		X	
尿による妊娠検査（WOCBP）[j]	X	<-------->			X	<-->	X	<-->	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬物スクリーニング検査 [k]	X	<--------->							X	<---->		X	<---->		X	<---->		X	X	

Phase C 治験実施週	**B a**	**1**	**2**	**3**	**4**	**6**	**8**	**10**	**12**	**16**	**20**	**24**	**28**	**32**	**36**	**40**	**44**	**48**	**Week 52/ 中止 [b]**	**治験後の経過観察 [c]**
来院可能範囲		**±3 日**			**-2 日/+5 日**															**±3 日**
血中アルコール検査 [k]	X	<---------->							X	<---->		X	<---->		X	<---->		X	X	
SAS （日本以外）	X				X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
DIEPSS （日本のみ）	X				X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
AIMS	X				X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
BAS	X				X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
注射部位の痛みの VAS 評価 [l]	X				X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
治験責任医師による注射部位の評価 [l]	X				X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
PSMQ-Modified [m]									X				X			X			X	
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PK のための採血（SAE のみ） [n]	<----------																		---------->	
併用薬 [o]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験管理																				
IVRS/IWRS 被験者登録	X	X			X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
安定基準の評価 [p,r]	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
非盲検 IM デポ注射剤の投与	X				X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
補助的なアリピプラゾール経口剤の投薬 [q]	<---->																			
救済経口治療薬の投薬 [r]			<----------															---------->		
治験薬管理記録		X	X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

AIMS = 異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale）; BAS = Barnes による薬原性アカシジア評価尺度（Barnes Akathisia Rating Scale）; BMI = 肥満度指数（Body Mass Index）; Brief QoL.BD = 双極性障害の生活の質簡易評価（Brief Quality of Life Bipolar Disorder）; CGI-BP-S = 臨床全般印象-双極性障害-重症度（Clinical Global

Impression - Bipolar Disorder - Severity）; C-SSRS = コロンビア自殺重大度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale）; ECG = 心電図（Electrocardiogram）; ET = 早期終了（Early Termination）; FAST = 認知機能簡易検査（Functioning Assessment Short Form）; GU = 泌尿器（Genitourinary）; hCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン（Human Chorionic Gonadotropin）; IM = 筋肉内（Intramuscular）; IVRS = 音声自動応答システム（Interactive Voice Response System）; IWRS = ウェブ応答システム（Interactive Web Response System）; MADRS = モンゴメリー・アズバーグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale）; PK = 薬物動態（Pharmacokinetic）; SAE = 重篤な有害事象（Serious Adverse Event）; VAS = 視覚的アナログ尺度（Visual Analog Scale）; WOCBP = 妊娠可能な女性（Women of Childbearing Potential）; YMRS = ヤング躁病評価尺度（Young-Mania Rating Scale）。

[a] 250 試験に参加した被験者のベースラインは、250 試験の最後の来院日（すなわち 250 試験の Phase C の被験者の場合は Week 28/Phase C 終了/早期終了来院日、250 試験の Phase D の被験者の場合は Week 52/Phase D 終了/早期終了来院日）である。250 試験の最後の来院日に実施した評価は、ベースラインに繰り返す必要はないことに留意する。新規被験者のベースライン評価は、Phase B 終了の来院日の評価となる（ただしベースライン身体検査はスクリーニング来院のものを使う）。Phase B 終了の最後の来院日に実施した評価およびスクリーニング来院の身体検査は、ベースラインに繰り返す必要はないことに留意する。

[b] 改訂 3 [日本用] において、250 試験から継続して参加する被験者の本治験の Phase C の期間は 52 週間から 28 週間に短縮される（新規被験者では短縮されない）。250 試験から継続して参加する被験者で Week 24 来院以前の被験者は、Week 24 に最後の注射を実施する。250 試験から継続して参加する被験者で Week 24 来院を既に行った被験者は、治験担当医師の裁量により、次回の予定来院日に最後の注射を実施するか、または次回の予定来院日が中止時来院となる（注射は実施しない）。すべての被験者について、被験者の治験終了来院時に Week 52/中止の評価を実施する。

[c] 全被験者（治験を終了した被験者と中止した被験者）は、最後の来院日の 2 週間後（± 3 日）および 4 週間後（± 3 日）に安全性の経過観察を受ける。経過観察の来院時には、AE および併用薬の変更について評価する。また、治験責任医師は、被験者の本治験参加が終了したことにより、双極 I 型障害の現行の治療法に対する変更が必要かどうか、被験者の臨床的状態に基づいて評価する。これらの経過観察の来院時には、プロトコルに定義されたその他の有効性評価は予定されない。WOCBP には、全員尿による妊娠検査を実施し、陽性反応が出た場合には血清による妊娠検査で hCG の値を確認する。

[d] 250 試験から継続的に参加する被験者のみ。

[e] 新規被験者の場合、CGI-BPchange を確認する基準点は、Phase C のベースラインである（すなわち、Phase B の最終来院日）。250 試験から継続的に参加する被験者の場合、CGI-BPchange を確認する基準点は、250 試験の最終来院日となる。

[f] バイタルサインには、体温、収縮期血圧と拡張期血圧、および心拍数が含まれる。起立性血圧の測定は、まず被験者が 5 分間以上仰臥位を保ってから血圧と心拍数を測定し、次に被験者が 2 分間座った後再度血圧と心拍数を測定する。

[g] アリピプラゾール IM デポ注射剤の注射に使用する針の長さは、BMI に基づいて選択する（BMI ≤ 28 kg/m^2 の場合 22 ゲージで 1.5 インチの針、BMI >28 kg/m^2 の場合は 21 ゲージで 2 インチの針）。非盲検でアリピプラゾール IM デポ注射剤を投与する前には、スクリーニング時の身長と最近の体重から計算される BMI を、毎回必ず施設の治験薬管理者に提供しておかなければならない。治験責任医師の所見により、被験者の体重に有意な変化がある場合（すなわち、注射針サイズの変更が必要となるような変化がある場合）には、注射予定の来院日に随時体重測定と BMI 計算を実施できる。

[h] 約 5 分おきに 3 回 ECG を記録し、安全性評価には平均値を使用する。心電図は治験施設で評価して安全性をモニタリングする。安全性解析の解釈を標準化するために、全 ECG のレビューには中央 ECG 解析機関を活用する。

[i] 安全性評価の採血の前に、被験者には採血前 10 時間以上の絶食が求められる。

[j] 尿による妊娠検査は指定日において必須だが、治験中に妊娠が疑われる場合にも随時、尿による妊娠検査を実行できる。その際、尿による妊娠検査で陽性が検出された場合

には、必ず血清による検査で結果を確認しなければならない。治験の治療を開始した被験者の尿および血清による妊娠検査が陽性となった場合には、治療を中止し、本治験の参加を打ち切る必要がある。

k 指定日における尿中薬物スクリーニング検査および血中アルコール検査は必須だが、治験責任医師の判断でこの Phase 中に随時このうち一方又は両検査を実施可能である。

l 治験での来院時の最後の評価として、被験者は注射部位の痛みの VAS 評価を実施し、治験責任医師（又は有資格の担当者）は注射部位に局所的な疼痛、発赤、腫張、および硬結があるか診察して評価する。被験者は注射後 1 時間の経過観察を受け、注射部位と治験薬に対する反応が評価される。治験責任医師による注射部位の評価および被験者による痛みの VAS 評価は、注射の 1 時間後（± 15 分）に記入する。治験責任医師による注射部位の評価で、2（中等度）又は 3（重度）と評価された場合、その後の来院日で消失（スコア 0「なし」）が見られるまで、治験責任医師により継続的に評価される必要がある。

m PSMQ-Modified の目的は、IM デポ注射剤に対する満足度と、以前（すなわち、新規被験者の場合は 31-08-252 試験に参加する前、250 試験に参加した被験者の場合は 250 試験に参加する前）服用していた双極性 I 型の治療薬に対する満足度を比較することである。

n Phase C で何らかの SAE が生じた場合、その有害事象の発生からできるだけ早く、PK 解析用試料が採取される。

o 治験中に服用した全ての処方薬および非処方薬を記録する。

p 被験者が安定状態を維持していると見なされるには、次の基準を**全て**満たしていなければならない。1) 外来患者であること、2) YMRS ≤ 12、3) MADRS ≤ 12、および 4) 切迫する希死念慮がない – ここでは、MADRS の項目 10 のスコアが 4 以上、あるいは C-SSRS の質問 4 または 5 に対する回答が「はい」の場合に「切迫する希死念慮がある」と定義される。安定基準を満たさない被験者は毎週評価を受ける必要があり、経口剤による救済治療薬の投与を検討する必要がある。

q 通常朝に経口アリピプラゾールを服用している被験者は、Week 1 の来院前の朝に経口薬を服用してはならない。治験薬は、注射後の注射部位の評価を除く、全ての評価が終了した後で治験施設にて投与される。全被験者は IM デポ注射剤の注射を受けるが、それに加えて、新規被験者は Phase C の最初の 2 週間は補助的なアリピプラゾール経口剤の投与を受ける。日本以外の施設の新規被験者の場合、Phase C における補助的なアリピプラゾール経口剤の初回投与量（Phase B 終了時に処方される）は、Phase B のアリピプラゾール安定用量を元にして決定される。アリピプラゾール経口剤 10 mg/日以上 20 mg/日以下の用量で安定している被験者は用量 10 mg のアリピプラゾール経口剤を、20 mg より多く 30 mg 以下の用量で安定している被験者は用量 15 mg のアリピプラゾール経口剤を服用する。初回用量は Phase B の安定用量に基づいて決定するが、Phase C の最初の 2 週間はいつでも、必要に応じて治験責任医師が有効性を考慮して用量を最大 20 mg/日まで増やしたり、忍容性を考慮して用量を最小 10 mg/日まで減らしたりすることができる。この時期の補助的な経口用量に対する変更は、5 mg ずつ漸増又は漸減しなければならない。12 mg/日のアリピプラゾール経口剤で安定している日本の施設の新規被験者は、6 mg のアリピプラゾール経口剤を、12 mg より多く 30 mg 以下の用量で安定している被験者は、12 mg のアリピプラゾール経口剤を服用する。初回用量は Phase B の安定用量に基づいて決定することが推奨されるが、Phase C の最初の 2 週間はいつでも、必要に応じて治験責任医師が有効性を考慮して用量を最大 18 mg/日まで増やしたり、忍容性を考慮して用量を最小 6 mg/日まで減らしたりすることができる。250 試験を終了した被験者および日本の治験実施医療機関において、安全性以外の理由で 250 試験が打ち切りになったために、本治験の対象となり得る被験者の場合、補助的なアリピプラゾール経口剤の服用は、治験責任医師の裁量で決定する。全被験者に対する補助的な経口投与は、Week 2 来院時に終了する。

r 救済治療薬の投与は、安定状態にある被験者に対して開始してはならない。しかし、特定の来院日に被験者が安定基準を満たさない場合には、救済治療薬の投与を検討する必要がある。救済治療薬の投与を必要とする被験者には、リチウム又はバルプロ酸を処方できる。救済治療薬の投与を開始する前に、安定基準を評価しなければならない。安定基準を満たさない被験者および/又は救済治療薬の投与を受けている被験者は、毎週安定基準の評価を受ける。YMRS、MADRS、および C-SSRS はこれらの来院時に実施する。2 週間連続で安定基準を満たした場合、その被験者はプロトコル標準の来院予定に従って評価を受ける。治験の全来院日について、AE のモニタリングおよび併用薬変更の記録を実施する。該当国の添付文書に従って、臨床検査パラメーターと薬品の血清中濃度がモニタリングされる。

＜資料番号 5.3.5.2-01：16.1.1 Table 3.6-3 より作成＞

2.7.6.1.2.3　試験結果

本治験の治験総括報告書では，単剤切り替え期（Phase A），錠剤安定期（Phase B），IM デポ剤維持治療期（Phase C）の結果が記載されているが，本項では IM デポ剤維持治療期（Phase C）の解析結果を中心に記載する。なお，成績については IM デポ剤維持治療期（Phase C）全例（464 例）の結果を述べた。

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1.2-2 に，中止例の内訳を表 2.7.6.1.2-2 に示した。

新規例では 958 例の患者にスクリーニング検査を実施し，663 例が組み入れられた。このうち錠剤安定期（Phase B）に移行した 555 例のうち IM デポ剤維持治療期（Phase C）に移行したのは 379 例であった。31-08-250 試験から直接 IM デポ剤維持治療期（Phase C）に参加した継続例は 85 例であり，試験全体では 464 例が IM デポ剤維持治療期（Phase C）にて治験薬投与を受けた。このうち 52 週目の投与を完了した被験者は 62.7%（291/464 例）であった。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）では 37.3%（173/464 例）が治験中止となった。IM デポ剤維持治療期（Phase C）で最も多かった中止理由は，被験者の申し出（11.4%，53/464 例）であった。

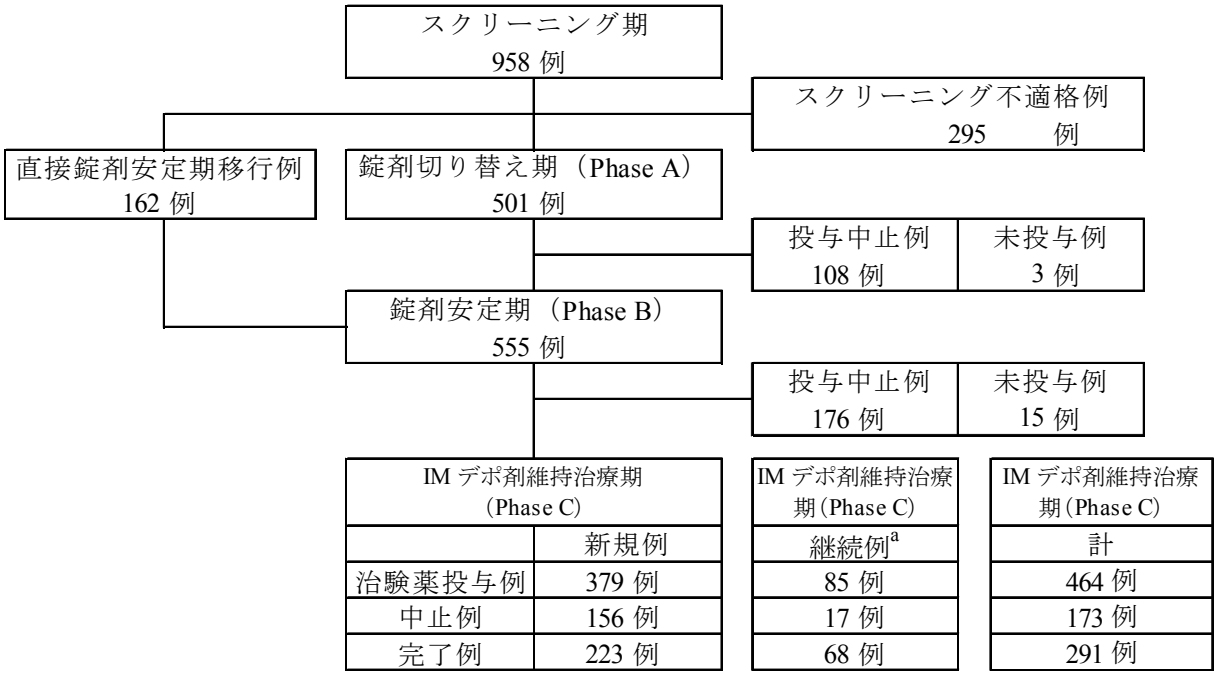


図 2.7.6.1.2-2　　被験者の内訳

a：継続例は 31-08-250 試験から直接 IM デポ剤維持治療期（Phase C）に参加した被験者

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-1.1.1 より作成＞

表 2.7.6.1.2-2　　中止例の内訳

被験者の内訳	錠剤切り替え期（Phase A）(501例) 例数 (%)[a]	錠剤安定期（Phase B）(555例) 例数 (%)[a]	IM デポ剤維持治療期（Phase C）(464例) 例数 (%)[a]	計 (748例) 例数 (%)[a]
登録例	501 (100.0)	555 (100.0)	464 (100.0)	748 (100.0)
中止例	108 (21.6)	176 (31.7)	173 (37.3)	457 (61.1)
追跡不可能	21 (4.2)	32 (5.8)	29 (6.3)	82 (11.0)
有害事象	41 (8.2)	41 (7.4)	48 (10.3)	130 (17.4)
治験依頼者による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止基準に抵触	12 (2.4)	42 (7.6)	33 (7.1)	87 (11.6)
治験責任医師等による中止	4 (0.8)	1 (0.2)	2 (0.4)	7 (0.9)
被験者による同意撤回	23 (4.6)	43 (7.7)	53 (11.4)	119 (15.9)
治験実施計画書からの逸脱	4 (0.8)	2 (0.4)	5 (1.1)	11 (1.5)
効果不十分	3 (0.6)	15 (2.7)	3 (0.6)	21 (2.8)

[a]：%は当該投与期又は投与群の対象例数に基づく

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-2.1 より作成＞

(2) 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.1.2-3 に示した。

アリピプラゾール IM デポ注射剤を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象とし，有効性評価項目を 1 回以上評価された被験者を有効性解析対象とした。安全性解析対象及び有効性解析対象はいずれも 464 例であった。

表 2.7.6.1.2-3　　解析対象集団の内訳

被験者の内訳	錠剤切り替え期（Phase A） 例数 (%)	錠剤安定期（Phase B） 例数 (%)	IM デポ剤維持治療期（Phase C） 例数 (%)	計 例数 (%)
スクリーニング例				958
スクリーニング不適格例				295
登録例	501 (100.0)	555 (100.0)	464 (100.0)	748 (100.0)
完了例[a]	N/A	N/A	291 (62.7)	291 (38.9)
中止例	108 (21.6)	176 (31.7)	173 (37.3)	457 (61.1)
次の投与期へ移行	393 (78.4)	379 (68.3)	N/A	N/A
安全性解析対象[b]	498 (99.4)	540 (97.3)	464 (100.0)	N/A
有効性解析対象[c]	N/A	531 (95.7)	464 (100.0)	N/A

%は当該投与期の対象例数に基づく，NA = 該当なし

[a]：IM デポ剤維持治療期（Phase C）52 週目来院を完了した被験者数。

[b]：当該投与期に 1 回以上治験薬を投与された被験者を対象とした。

[c]：当該投与期に 1 回以上有効性評価項目のデータが得られた被験者を対象とした。

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 10.1-1 より作成＞

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

IM デポ剤維持治療期（Phase C）の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1.2-4 に示した。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）移行例 464 例では，女性 57.8%（268 例）で，人種は白人 55.0%（255 例）であった。平均年齢は 41.1 歳（18～66 歳）で，BMI の平均値は 30.2 kg/m^2（16.9～67.4 kg/m^2）であった。地域別で日本は 16.2%（75 例），北米は 70.0%（325 例）であった。YMRS 合計スコア（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は 2.3 ± 2.9，MADRS 合計スコアは 3.2 ± 3.2，CGI-BP-S（躁病）スコアは 1.5 ± 0.8 であった。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）では，安定基準を満たさなかった場合に救済治療としてリチウム又はバルプロ酸の投与が許容されており，リチウム又はバルプロ酸による救済療法の使用割合は 13.4%（62/464 例）であった。

表 2.7.6.1.2-4　人口統計学的及び他の基準値の特性［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

	IM デポ剤維持治療期（Phase C）		
特性	新規例(379例)	継続例(85例)	計(464例)
性別［例数(%)］			
男性	159 (42.0)	37 (43.5)	196 (42.2)
女性	220 (58.0)	48 (56.5)	268 (57.8)
人種［例数(%)］			
白人	216 (57.0)	39 (45.9)	255 (55.0)
黒人/アフリカ系アメリカ人	77 (20.3)	27 (31.8)	104 (22.4)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	1 (0.3)	1 (1.2)	2 (0.4)
アジア人	78 (20.6)	16 (18.8)	94 (20.3)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
その他	5 (1.3)	2 (2.4)	7 (1.5)
民族［例数(%)］			
ヒスパニック系/ラテン系	24 (6.3)	5 (5.9)	29 (6.3)
ヒスパニック系/ラテン系以外	355 (93.7)	80 (94.1)	435 (93.8)
年齢（歳）			
例数	379	85	464
平均値 (SD)	41.0 (12.0)	41.6 (10.7)	41.1 (11.8)
中央値	41.0	42.0	41.0
最小値，最大値	18.0, 66.0	21.0, 66.0	18.0, 66.0
体重（kg）			
例数	379	85	464
平均値 (SD)	85.9 (24.7)	89.5 (25.5)	86.6 (24.8)
中央値	83.5	85.1	83.9
最小値，最大値	43.4, 187.3	46.2, 183.6	43.4, 187.3
BMI (kg/m^2)			
例数	379	85	464
平均値 (SD)	30.0 (7.7)	30.9 (8.1)	30.2 (7.7)
中央値	28.5	29.4	28.6
最小値，最大値	16.9, 62.6	19.2, 67.4	16.9, 67.4
地域［例数(%)］			
北米	265 (69.9)	60 (70.6)	325 (70.0)
ヨーロッパ	39 (10.3)	8 (9.4)	47 (10.1)
日本	65 (17.2)	10 (11.8)	75 (16.2)
その他のアジア	10 (2.6)	7 (8.2)	17 (3.7)
躁病エピソードの初回診断時の年齢			
例数	376	85	461
平均値 (SD)	24.9 (10.5)	25.3 (9.9)	25.0 (10.4)
中央値	22.5	23.0	23.0
最小値，最大値	2, 64	10, 55	2, 64
うつ病エピソードの初回診断時の年齢			
例数	355	75	430
平均値 (SD)	23.9 (10.5)	24.8 (9.9)	24.1 (10.4)
中央値	22.0	23.0	22.0
最小値，最大値	3, 60	7, 57	3, 60
混合エピソードの初回診断時の年齢			
例数	239	40	279
平均値 (SD)	27.2 (11.2)	26.6 (10.5)	27.1 (11.1)
中央値	25.0	25.0	25.0
最小値，最大値	4, 57	13, 53	4, 57

表 2.7.6.1.2-4　人口統計学的及び他の基準値の特性［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

	IM デポ剤維持治療期（Phase C）		
特性	新規例(379例)	継続例(85例)	計(464例)
過去12ヵ月での気分エピソードの数			
例数	378	85	463
平均値 (SD)	2.1 (1.8)	2.2 (1.3)	2.1 (1.7)
中央値	2.0	2.0	2.0
最小値，最大値	0, 8	1, 8	0, 8
登録前の罹病期間（年）			
例数	379	85	464
平均値 (SD)	11.5 (9.5)	13.6 (9.4)	11.9 (9.5)
中央値	9.4	11.9	10.1
最小値，最大値	0, 45	2, 40	0, 45
気分エピソードのための入院回数			
例数	375	85	460
平均値 (SD)	2.5 (3.2)	2.7 (3.1)	2.5 (3.2)
中央値	1.0	2.0	2.0
最小値，最大値	0, 23	0, 12	0, 23
YMRS合計スコア[a]			
例数	379	85	464
平均値 (SD)	2.3 (2.7)	2.4 (3.3)	2.3 (2.9)
中央値	1.0	0.0	1.0
最小値，最大値	0, 11	0, 12	0, 12
MADRS合計スコア[a]			
例数	379	85	464
平均値 (SD)	3.6 (3.2)	1.7 (2.8)	3.2 (3.2)
中央値	3.0	0.0	2.0
最小値，最大値	0, 12	0, 13	0, 13
CGI-BP-S（躁病）スコア[a]			
例数	379	85	464
平均値 (SD)	1.5 (0.8)	1.4 (0.6)	1.5 (0.8)
中央値	1.0	1.0	1.0
最小値，最大値	1, 4	1, 3	1, 4
救済療法の使用:リチウム又はバルプロ酸			
例数	379	85	464
例数(%)[b]	61 (16.1)	1 (1.2)	62 (13.4)
平均値 (SD)	133.56 (100.31)	84.00	132.76 (99.68)
中央値	117.00	84.00	115.00
最小値，最大値	1.00, 361.00	84.00, 84.00	1.00, 361.00

[a]：IM デポ剤維持治療期（Phase C）のベースライン値

[b]：IM デポ剤維持治療期（Phase C）に該当の救済療法を使用した被験者数；%の分母は IM デポ剤維持治療期（Phase C）で治験薬を投与された被験者数に基づく

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.2.2-1，Table 11.2.2-2，CT-4.5 より作成＞

(4) 有効性

(a) 主要な有効性の評価項目

IM デポ剤維持治療期（Phase C）のベースラインで安定基準を満たし，治療終了（最終来院）時にも安定を維持していた被験者の割合を表 2.7.6.1.2-5 に示した。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）のベースライン時に安定状態であり，治療終了時にも安定状態を維持していた被験者の割合は 88.9%（409/460 例）であった。

表 2.7.6.1.2-5　ベースラインで安定基準を満たし，最終来院時にも安定を維持していた被験者の割合［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

	新規例(379例)		継続例(85例)		計(464例)	
時期	対象例数	例数 (%)	対象例数	例数 (%)	対象例数	例数 (%)
ベースライン	379	379 (100.0)	84	84 (100.0)	463	463 (100.0)
12週後	331	316 (95.5)	75	75 (100.0)	406	391 (96.3)
28週後	276	259 (93.8)	70	70 (100.0)	346	329 (95.1)
40週後	238	233 (97.9)	17	17 (100.0)	255	250 (98.0)
52週後	224	214 (95.5)	13	13 (100.0)	237	227 (95.8)
最終来院時	376	327 (87.0)	84	82 (97.6)	460	409 (88.9)

対象例数 ＝ 該当時期に評価された被験者数
例数 ＝ 安定状態を維持していた被験者数
＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.4.1.1-1＞

(b) その他の評価項目

i) YMRS 合計スコアの平均変化量

YMRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.1.2-6 に示した。

IM デポ維持治療期（Phase C）のベースライン時の YMRS 合計スコア（平均値 ± 標準偏差）は 2.31 ± 2.86 であり，期間を通じてスコアは安定して推移した。52 週後（LOCF）の YMRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量（平均値 ± 標準偏差）は−0.30 ± 3.97 であり，低下傾向がみられた。

表 2.7.6.1.2-6　　YMRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量［LOCF，IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

					ベースラインからの変化量		
	時期	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD
新規例	ベースライン	379	2.28	2.75			
	2週後	358	2.22	2.88	358	-0.00	2.61
	4週後	377	2.06	2.82	377	-0.21	2.64
	8週後	377	2.32	3.17	377	0.05	3.24
	12週後	377	2.05	2.99	377	-0.23	3.10
	16週後	377	2.10	3.02	377	-0.18	3.13
	20週後	377	2.03	3.07	377	-0.24	3.36
	24週後	377	2.07	3.39	377	-0.20	3.61
	28週後	377	2.04	3.49	377	-0.23	3.83
	32週後	377	2.09	3.63	377	-0.19	3.95
	36週後	377	2.07	3.46	377	-0.21	3.83
	40週後	377	1.93	3.44	377	-0.34	3.73
	44週後	377	1.93	3.37	377	-0.34	3.75
	48週後	377	1.90	3.43	377	-0.37	3.81
	52週後	377	1.94	3.53	377	-0.33	3.87
継続例	ベースライン	85	2.45	3.34			
	2週後	79	2.77	3.10	79	0.18	1.99
	4週後	84	2.44	3.13	84	-0.02	1.96
	8週後	85	2.12	3.01	85	-0.33	2.16
	12週後	85	2.16	2.92	85	-0.28	2.41
	16週後	85	2.00	2.93	85	-0.45	2.35
	20週後	85	2.32	4.24	85	-0.13	4.40
	24週後	85	2.39	4.48	85	-0.06	4.63
	28週後	85	2.36	4.45	85	-0.08	4.49
	32週後	85	2.26	4.41	85	-0.19	4.41
	36週後	85	2.28	4.34	85	-0.16	4.47
	40週後	85	2.41	4.41	85	-0.04	4.36
	44週後	85	2.27	4.35	85	-0.18	4.50
	48週後	85	2.29	4.36	85	-0.15	4.48
	52週後	85	2.28	4.37	85	-0.16	4.42
計	ベースライン	464	2.31	2.86			
	2週後	437	2.32	2.92	437	0.03	2.51
	4週後	461	2.13	2.87	461	-0.18	2.53
	8週後	462	2.29	3.14	462	-0.02	3.07
	12週後	462	2.07	2.97	462	-0.24	2.98
	16週後	462	2.08	3.00	462	-0.23	3.01
	20週後	462	2.08	3.32	462	-0.22	3.57
	24週後	462	2.13	3.61	462	-0.18	3.81
	28週後	462	2.10	3.68	462	-0.20	3.95
	32週後	462	2.12	3.78	462	-0.19	4.03
	36週後	462	2.11	3.64	462	-0.20	3.95
	40週後	462	2.02	3.64	462	-0.29	3.85
	44週後	462	1.99	3.57	462	-0.31	3.89
	48週後	462	1.97	3.62	462	-0.33	3.94
	52週後	462	2.00	3.70	462	-0.30	3.97

ベースライン又は 1 回以上投与開始前に評価のある被験者を含む

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.2.1 より作成＞

ii)　MADRS 合計スコアの平均変化量

MADRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.1.2-7 に示した。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）のベースライン時の MADRS 合計スコア（平均値 ± 標準偏差）は 3.23 ± 3.20 であった。52 週後までの MADRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量は，0.21～1.46 の間で推移した。

表 2.7.6.1.2-7　　MADRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量［LOCF，IM
デポ剤維持治療期（Phase C）］

					ベースラインからの変化量		
	時期	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD
新規例	ベースライン	379	3.56	3.19			
	2週後	359	3.79	4.43	359	0.24	4.02
	4週後	377	3.84	4.69	377	0.26	4.22
	8週後	377	4.53	5.43	377	0.95	5.24
	12週後	377	4.36	5.28	377	0.78	5.14
	16週後	377	4.69	5.31	377	1.12	5.18
	20週後	377	4.77	5.92	377	1.19	5.83
	24週後	377	4.72	5.92	377	1.15	5.81
	28週後	377	4.93	6.26	377	1.35	6.27
	32週後	377	4.97	6.48	377	1.39	6.46
	36週後	377	5.19	6.66	377	1.62	6.58
	40週後	377	4.76	6.55	377	1.19	6.50
	44週後	377	4.91	6.58	377	1.34	6.64
	48週後	377	4.92	6.91	377	1.35	6.92
	52週後	377	4.94	7.00	377	1.36	6.93
継続例	ベースライン	85	1.74	2.79			
	2週後	79	1.99	3.26	79	0.25	2.64
	4週後	84	1.71	2.47	84	-0.05	2.08
	8週後	85	1.61	2.51	85	-0.13	2.01
	12週後	85	1.88	2.75	85	0.14	2.61
	16週後	85	2.19	3.17	85	0.45	2.99
	20週後	85	2.22	3.28	85	0.48	3.14
	24週後	85	2.49	3.72	85	0.75	3.90
	28週後	85	2.32	3.18	85	0.58	3.09
	32週後	85	2.34	3.19	85	0.60	3.27
	36週後	85	2.49	3.29	85	0.75	3.25
	40週後	85	2.32	3.13	85	0.58	3.12
	44週後	85	2.32	3.13	85	0.58	3.19
	48週後	85	2.56	3.26	85	0.82	3.16
	52週後	85	2.41	3.29	85	0.67	3.16
計	ベースライン	464	3.23	3.20			
	2週後	438	3.47	4.30	438	0.24	3.81
	4週後	461	3.45	4.45	461	0.21	3.92
	8週後	462	3.99	5.14	462	0.75	4.83
	12週後	462	3.90	5.00	462	0.66	4.78
	16週後	462	4.23	5.07	462	0.99	4.86
	20週後	462	4.30	5.61	462	1.06	5.44
	24週後	462	4.31	5.65	462	1.08	5.51
	28週後	462	4.45	5.90	462	1.21	5.82
	32週後	462	4.48	6.09	462	1.24	6.01
	36週後	462	4.69	6.26	462	1.46	6.11
	40週後	462	4.31	6.14	462	1.08	6.02
	44週後	462	4.44	6.17	462	1.20	6.16
	48週後	462	4.49	6.46	462	1.25	6.39
	52週後	462	4.47	6.55	462	1.24	6.41

ベースライン又は 1 回以上投与開始前に評価のある被験者を含む
＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.3.1 より作成＞

iii) CGI-BP-S（躁病，うつ病，総合）スコアの平均変化量

CGI-BP-S（躁病，うつ病，総合）スコアのベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.1.2-8，表 2.7.6.1.2-9，表 2.7.6.1.2-10 にそれぞれ示した。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）のベースライン時の CGI-BP-S（躁病）スコア（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は 1.49 ± 0.76 であり，52 週後（LOCF）のベースラインからの平均変化量は−0.07 ± 0.81 と若干低下がみられた。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）のベースライン時の CGI-BP-S（うつ病）スコアは 1.62 ± 0.82 であり，52 週後（LOCF）のベースラインからの平均変化量は 0.17 ± 1.05 であった。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）のベースライン時の CGI-BP-S（総合）スコアは 1.75 ± 0.82 であり，52 週後（LOCF）のベースラインからの平均変化量は 0.10 ± 1.12 であった。

表 2.7.6.1.2-8　CGI-BP-S（躁病）スコアのベースラインからの平均変化量［LOCF，IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

					ベースラインからの変化量		
	時期	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD
新規例	ベースライン	379	1.51	0.79			
	24週 後	342	1.51	0.86	342	0.01	0.80
	28週後	348	1.52	0.86	348	0.01	0.81
	52週後	353	1.44	0.81	353	-0.07	0.83
継続例	ベースライン	85	1.40	0.60			
	24週 後	84	1.35	0.69	84	-0.06	0.68
	28週後	84	1.35	0.67	84	-0.06	0.70
	52週後	84	1.32	0.66	84	-0.08	0.71
計	ベースライン	464	1.49	0.76			
	24週 後	426	1.48	0.83	426	0.00	0.78
	28週後	432	1.48	0.83	432	-0.00	0.79
	52週後	437	1.42	0.79	437	-0.07	0.81

ベースライン又は 1 回以上投与開始前に評価のある被験者を含む

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.4.2.1 より作成＞

表 2.7.6.1.2-9　CGI-BP-S（うつ病）スコアのベースラインからの平均変化量［LOCF，IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

					ベースラインからの変化量		
	時期	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD
新規例	ベースライン	379	1.69	0.85			
	24週後	342	1.86	1.02	342	0.18	0.98
	28週後	348	1.91	1.05	348	0.22	1.03
	52週後	353	1.86	1.08	353	0.18	1.14
継続例	ベースライン	85	1.32	0.56			
	24週後	84	1.43	0.65	84	0.12	0.52
	28週後	84	1.45	0.65	84	0.14	0.56
	52週後	84	1.43	0.63	84	0.12	0.52
計	ベースライン	464	1.62	0.82			
	24週後	426	1.78	0.97	426	0.17	0.91
	28週後	432	1.82	1.00	432	0.21	0.96
	52週後	437	1.78	1.02	437	0.17	1.05

ベースライン又は 1 回以上投与開始前に評価のある被験者を含む
＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.4.3.1 より作成＞

表 2.7.6.1.2-10　CGI-BP-S（総合）スコアのベースラインからの平均変化量［LOCF，IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

					ベースラインからの変化量		
	時期	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD
新規例	ベースライン	379	1.79	0.85			
	24週後	342	1.97	1.08	342	0.17	1.07
	28週後	348	2.01	1.10	348	0.21	1.11
	52週後	353	1.92	1.12	353	0.13	1.20
継続例	ベースライン	85	1.54	0.63			
	24週後	84	1.54	0.75	84	0	0.71
	28週後	84	1.57	0.75	84	0.04	0.72
	52週後	84	1.52	0.72	84	-0.01	0.69
計	ベースライン	464	1.75	0.82			
	24週後	426	1.88	1.04	426	0.14	1.01
	28週後	432	1.92	1.06	432	0.17	1.05
	52週後	437	1.85	1.07	437	0.10	1.12

ベースライン又は 1 回以上投与開始前に評価のある被験者を含む
＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.4.1.1 より作成＞

iv)　CGI-BP change の平均スコア（躁病，うつ病，総合）

IM デポ剤維持治療期（Phase C）の CGI-BP change の平均スコア（総合，躁病，うつ病）を表 2.7.6.1.2-11，表 2.7.6.1.2-12，表 2.7.6.1.2-13 にそれぞれ示した。

52 週後（LOCF）の CGI-BP change 平均スコア（平均値 ± 標準偏差）は，躁病が 3.07 ± 1.28，，うつ病が 3.27 ± 1.36，総合が 3.17 ± 1.39 であった。

表 2.7.6.1.2-11　CGI-BP change の平均スコア［LOCF，躁病，IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

	時期	例数	平均値	中央値	SD	最小値	最大値
新規例	ベースライン	377	2.78	3.00	1.16	1	5
	24週後	342	3.00	3.00	1.27	1	6
	28週後	348	3.00	3.00	1.28	1	6
	52週後	353	2.93	4.00	1.30	1	6
継続例	ベースライン	85	3.67	4.00	0.84	1	5
	24週後	84	3.51	4.00	1.15	1	7
	28週後	84	3.65	4.00	1.04	1	7
	52週後	84	3.62	4.00	1.00	1	7
計	ベースライン	462	2.95	3.00	1.16	1	5
	24週後	426	3.10	4.00	1.26	1	7
	28週後	432	3.13	4.00	1.26	1	7
	52週後	437	3.07	4.00	1.28	1	7

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.5.2.1 より作成＞

表 2.7.6.1.2-12　CGI-BP change の平均スコア［LOCF，うつ病，IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

	時期	例数	平均値	中央値	SD	最小値	最大値
新規例	ベースライン	379	2.89	3.00	1.19	1	5
	24週後	342	3.13	3.00	1.35	1	7
	28週後	348	3.19	3.50	1.38	1	7
	52週後	353	3.14	4.00	1.44	1	7
継続例	ベースライン	85	3.76	4.00	0.80	1	5
	24週後	84	3.75	4.00	0.98	1	6
	28週後	84	3.81	4.00	0.88	1	6
	52週後	84	3.77	4.00	0.78	1	5
計	ベースライン	464	3.05	3.00	1.17	1	5
	24週後	426	3.26	4.00	1.31	1	7
	28週後	432	3.31	4.00	1.32	1	7
	52週後	437	3.27	4.00	1.36	1	7

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.5.3.1 より作成＞

表 2.7.6.1.2-13　CGI-BP change の平均スコア［LOCF，総合，IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

	時期	例数	平均値	中央値	SD	最小値	最大値
新規例	ベースライン	379	2.79	3.00	1.15	1	5
	24週後	342	3.09	3.00	1.36	1	7
	28週後	348	3.13	3.00	1.39	1	7
	52週後	353	3.03	3.00	1.46	1	7
継続例	ベースライン	85	3.60	4.00	0.92	1	5
	24週後	84	3.64	4.00	1.13	1	7
	28週後	84	3.77	4.00	1.02	1	7
	52週後	84	3.76	4.00	0.87	1	7
計	ベースライン	464	2.94	3.00	1.15	1	5
	24週後	426	3.20	4.00	1.33	1	7
	28週後	432	3.26	4.00	1.35	1	7
	52週後	437	3.17	4.00	1.39	1	7

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.5.1.1 より作成＞

v)　あらゆる原因による中止までの時間

IM デポ剤維持治療期（Phase C）での中止率は 37.3%（173/464 例）であった。なお，あらゆる原因による中止までの時間（中央値）は，52 週間の何らかの気分症状の再発による中止率が 50%未満であったため，算出できなかった（表 2.7.6.1.2-2 参照）。

vi)　寛解の定義に合致した被験者の割合

規定の各来院日に YMRS 及び MADRS の合計スコアが減少した被験者を「寛解例」と定義した。寛解の定義に合致した被験者の割合を表 2.7.6.1.2-14 に示した。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）の 52 週後までの寛解例の割合は 94.6～98.1%と，IM デポ剤維持治療期（Phase C）を通して高い値で推移しており，最終来院時では 89.4%（412/464 例）であった。

表 2.7.6.1.2-14　寛解の定義に合致した被験者の割合［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

時期	新規例(379例)		継続例(85例)		計(464例)	
	対象例数	例数 (%)	対象例数	例数 (%)	対象例数	例数 (%)
ベースライン	379	379 (100.0)	85	84 (98.8)	464	463 (99.8)
2週後	353	342 (96.9)	77	76 (98.7)	430	418 (97.2)
4週後	355	343 (96.6)	78	78 (100.0)	433	421 (97.2)
8週後	338	320 (94.7)	76	76 (100.0)	414	396 (95.7)
12週後	331	316 (95.5)	76	76 (100.0)	407	392 (96.3)
16週後	324	311 (96.0)	75	74 (98.7)	399	385 (96.5)
20週後	308	290 (94.2)	74	73 (98.7)	382	363 (95.0)
24週後	290	280 (96.6)	72	71 (98.6)	362	351 (97.0)
28週後	278	259 (93.2)	71	71 (100.0)	349	330 (94.6)
32週後	260	251 (96.5)	27	27 (100.0)	287	278 (96.9)
36週後	249	238 (95.6)	24	24 (100.0)	273	262 (96.0)
40週後	238	233 (97.9)	18	18 (100.0)	256	251 (98.1)
44週後	232	226 (97.4)	18	18 (100.0)	250	244 (97.6)
48週後	229	222 (96.9)	15	15 (100.0)	244	237 (97.1)
52週後	224	214 (95.5)	14	14 (100.0)	238	228 (95.8)
最終来院時	376	328 (87.2)	85	84 (98.8)	461	412 (89.4)

対象例数 ＝ 該当時期に評価された被験者数
例数 ＝ 該当時期に寛解の定義に合致した被験者数
＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.7 より作成＞

vii)　回復の定義に合致した被験者の割合

8 週間連続で寛解の基準を満たし続けた被験者を「回復例」と定義した。回復の定義に合致した被験者の割合を表 2.7.6.1.2-15 に示した。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）での回復例の割合は 79.3%（368/464 例）であった。

表 2.7.6.1.2-15　回復の定義に合致した被験者の割合［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

		対象例数	例数 (%)
全例	全例	464	368 (79.3)
投与例	新規例	379	292 (77.0)
	継続例	85	76 (89.4)

対象例数 ＝IM デポ剤維持治療期（Phase C）に 1 回以上 YMRS 及び MADRS を評価された被験者数
例数 ＝ 最終来院日に回復の基準を満たしていた被験者数
＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.4.1.2.7-1 CT-5.8 より作成＞

viii)　FAST

IM デポ剤維持治療期（Phase C）の FAST 合計スコアのベースライン時の値（平均値 ± 標準偏差）は，13.80 ± 11.99 であった。52 週後（LOCF）の FAST 合計スコアのベースラインから

の変化量（平均値 ± 標準偏差）は，0.16 ± 12.09 であり，ベースライン時の値が維持されていた（表 2.7.6.1.2-29）。

ix) Brief QoL.BD

IM デポ剤維持治療期（Phase C）の Brief QoL. BD 合計スコアのベースライン時の値（平均値 ± 標準偏差）は，44.77 ± 8.20 であった。52 週後（LOCF）の Brief QoL. BD 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は，-0.33 ± 9.36 であり，ベースライン時の値が維持されていた（表 2.7.6.1.2-30）。

x) PSMQ-Modified

IM デポ剤維持治療期（Phase C）の最終来院時に，PSMQ-Modified のレベル（OC）は，EXTREMELY SATISFIED が 35.5%，VERY SATISFIED が 37.1%であり，全体の 7 割以上の被験者が VERY SATISFIED 以上であった（表 2.7.6.1.2-31）。

(5) 薬物動態

IM デポ剤維持治療期（Phase C）で重篤な有害事象が生じた際に PK 採血を実施した 16 例の血漿中薬物濃度（アリピプラゾール及び OPC-14857）は，これまでに実施した臨床試験で観察された血漿中薬物濃度の範囲内であった（資料番号 5.3.5.2-01：Section 14.5.1.1 参照）。

(6) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

IM デポ剤維持治療期（Phase C）のアリピプラゾール IM デポ注射剤の曝露状況を表 2.7.6.1.2-16 に示した。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）では 464 例にアリピプラゾール IM デポ注射剤が 4 週間に 1 回投与された。

開始用量が 400 mg であった被験者は 462 例，開始用量が 300 mg であった被験者は 2 例であった。開始用量が 300 mg であった被験者 2 例のうち 2 例，400 mg であった 462 例のうち 334 例の被験者が用量を変更しなかった（資料番号 5.3.5.2-01：CT-7.2.3 参照）。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）では，76.1%（353/464 例）の被験者が 7 回以上投与され，48.1%（223/464 例）の被験者が 13 回以上投与された。

また，IM デポ剤維持治療期（Phase C）では，81.7%（379/464 例）の被験者がアリピラゾール錠剤 10.7 ± 2.8 mg（1 日平均用量 ± 標準偏差）を IM デポ剤維持治療期（Phase C）開始後 2 週間同時に投与された（資料番号 5.3.5.2-01：CT-7.1）。

表 2.7.6.1.2-16　　アリピプラゾール IM デポ注射剤の曝露状況［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

	新規例 (379例)			継続例 (85例)			全体 (464例)		
	計	400 mg	300 mg	計	400 mg	300 mg	計	400 mg	300 mg
	対象例数 (%)[a]	例数 (%)[b]	例数 (%)[b]	対象例数 (%)[a]	例数 (%)[b]	例数 (%)[b]	対象例数 (%)[a]	例数 (%)[b]	例数 (%)[b]
1回目	379 (100.0)	378 (99.7)	1 (0.3)	85 (100.0)	84 (98.8)	1 (1.2)	464 (100.0)	462 (99.6)	2 (0.4)
2回目	355 (93.7)	319 (89.9)	36 (10.1)	80 (94.1)	73 (91.3)	7 (8.8)	435 (93.8)	392 (90.1)	43 (9.9)
3回目	346 (91.3)	289 (83.5)	57 (16.5)	76 (89.4)	66 (86.8)	10 (13.2)	422 (90.9)	355 (84.1)	67 (15.9)
4回目	327 (86.3)	264 (80.7)	63 (19.3)	75 (88.2)	65 (86.7)	10 (13.3)	402 (86.6)	329 (81.8)	73 (18.2)
5回目	313 (82.6)	243 (77.6)	70 (22.4)	74 (87.1)	64 (86.5)	10 (13.5)	387 (83.4)	307 (79.3)	80 (20.7)
6回目	294 (77.6)	227 (77.2)	67 (22.8)	72 (84.7)	61 (84.7)	11 (15.3)	366 (78.9)	288 (78.7)	78 (21.3)
7回目	282 (74.4)	217 (77.0)	65 (23.0)	71 (83.5)	60 (84.5)	11 (15.5)	353 (76.1)	277 (78.5)	76 (21.5)
8回目	268 (70.7)	203 (75.7)	65 (24.3)	27 (31.8)	23 (85.2)	4 (14.8)	295 (63.6)	226 (76.6)	69 (23.4)
9回目	259 (68.3)	195 (75.3)	64 (24.7)	25 (29.4)	21 (84.0)	4 (16.0)	284 (61.2)	216 (76.1)	68 (23.9)
10回目	245 (64.6)	185 (75.5)	60 (24.5)	19 (22.4)	16 (84.2)	3 (15.8)	264 (56.9)	201 (76.1)	63 (23.9)
11回目	236 (62.3)	176 (74.6)	60 (25.4)	19 (22.4)	16 (84.2)	3 (15.8)	255 (55.0)	192 (75.3)	63 (24.7)
12回目	232 (61.2)	172 (74.1)	60 (25.9)	15 (17.6)	13 (86.7)	2 (13.3)	247 (53.2)	185 (74.9)	62 (25.1)
13回目	210 (55.4)	155 (73.8)	55 (26.2)	13 (15.3)	12 (92.3)	1 (7.7)	223 (48.1)	167 (74.9)	56 (25.1)

[a]：分母は，IM デポ剤維持治療期（Phase C）に割付けされた被験者数

[b]：分母は，各投与回数の計の被験者数

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 12.1-1 より作成＞

(b) 有害事象

IM デポ剤維持治療期（Phase C）で，発現割合が 5%以上の有害事象を表 2.7.6.1.2-17 に，重症度別有害事象を表 2.7.6.1.2-32 に示した。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）の有害事象の発現割合は 80.6%（374/464 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.1 参照）。

発現割合が 5%以上の有害事象は，アカシジア 14.7%（68/464 例），体重増加 13.4%（62/464 例），鼻咽頭炎 12.1%（56/464 例），不眠症 11.0%（51/464 例），不安 9.9%（46/464 例），注射部位疼痛 7.3%（34/464 例），頭痛 6.3%（29/464 例），振戦 6.0%（28/464 例），うつ病 5.6%（26/464 例），上気道感染 5.2%（24/464 例）であった。

発現した有害事象は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度な有害事象は 8.8%（41/464 例）であり（資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.1 参照），2 例以上に発現した高度な有害事象は，体重増加 4 例，躁病 3 例，双極 1 型障害 2 例，胸痛 2 例，筋肉痛 2 例，鎮静 2 例，自殺念慮 2 例であった（資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.2.3 参照）。

表 2.7.6.1.2-17　発現割合が 5%以上の有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

器官別大分類 基本語	新規例 (379例) 例数 (%)	継続例 (85例) 例数 (%)	計 (464例) 例数 (%)
有害事象	323 (85.2)	51 (60.0)	374 (80.6)
一般・全身障害および投与部位の状態			
注射部位疼痛	34 (9.0)	0 (0.0)	34 (7.3)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	48 (12.7)	8 (9.4)	56 (12.1)
上気道感染	22 (5.8)	2 (2.4)	24 (5.2)
臨床検査			
体重増加	56 (14.8)	6 (7.1)	62 (13.4)
神経系障害			
アカシジア	60 (15.8)	8 (9.4)	68 (14.7)
頭痛	23 (6.1)	6 (7.1)	29 (6.3)
振戦	27 (7.1)	1 (1.2)	28 (6.0)
精神障害			
不安	43 (11.3)	3 (3.5)	46 (9.9)
うつ病	26 (6.9)	0 (0.0)	26 (5.6)
不眠症	49 (12.9)	2 (2.4)	51 (11.0)

MedDRA version 19.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 12.2.2.1-1 より作成＞

(c) 治験薬の関連性が否定できない有害事象（副作用）

IM デポ剤維持治療期（Phase C）で発現した発現割合が 2%以上の副作用を表 2.7.6.1.2-18 に，重症度別副作用を表 2.7.6.1.2-33 に示した。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）の副作用の発現割合は 56.7%（263/464 例）であった。

発現割合が 5%以上の副作用は，アカシジア 14.7%（68/464 例），体重増加 11.9%（55/464 例），注射部位疼痛 6.9%（32/464 例），不眠症 6.7%（31/464 例），振戦 5.4%（25/464 例），不安 5.2%（24/464 例）であった。

表 2.7.6.1.2-18　発現割合が 2%以上の副作用［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

器官別大分類 基本語	新規例 (379例) 例数 (%)	継続例 (85例) 例数 (%)	計 (464例) 例数 (%)
副作用	237 (62.5)	26 (30.6)	263 (56.7)
アカシジア	60 (15.8)	8 (9.4)	68 (14.7)
体重増加	49 (12.9)	6 (7.1)	55 (11.9)
注射部位疼痛	32 (8.4)	0 (0.0)	32 (6.9)
不眠症	29 (7.7)	2 (2.4)	31 (6.7)
振戦	24 (6.3)	1 (1.2)	25 (5.4)
不安	23 (6.1)	1 (1.2)	24 (5.2)
落ち着きのなさ	21 (5.5)	0 (0.0)	21 (4.5)
疲労	15 (4.0)	3 (3.5)	18 (3.9)
傾眠	17 (4.5)	0 (0.0)	17 (3.7)
食欲亢進	16 (4.2)	0 (0.0)	16 (3.4)
鎮静	16 (4.2)	0 (0.0)	16 (3.4)
うつ病	15 (4.0)	0 (0.0)	15 (3.2)
流涎過多	13 (3.4)	0 (0.0)	13 (2.8)
錐体外路障害	12 (3.2)	0 (0.0)	12 (2.6)
頭痛	9 (2.4)	1 (1.2)	10 (2.2)

MedDRA version 19.0
＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 12.2.2.2-1 より作成＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.1.2-19 に示した。IM デポ剤維持治療期（Phase C）では，6.5%（30/464 例）に重篤な有害事象が発現した。うち 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，双極 1 型障害 4 例（0.9%），自殺念慮 4 例（0.9%），躁病 3 例（0.6%），双極性障害 2 例（0.4%），胸痛 2 例（0.4%）であった。

表 2.7.6.1.2-19　重篤な有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

器官別大分類 基本語	新規例 (379例) 例数 (%)	継続例 (85例) 例数 (%)	計 (464例) 例数 (%)
重篤な有害事象	27 (7.1)	3 (3.5)	30 (6.5)
心臓障害			
急性心筋梗塞	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
心停止	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
心筋梗塞	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
プリンツメタル狭心症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
内分泌障害			
高プロラクチン血症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態			
胸痛	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
肝胆道系障害			
急性胆嚢炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症			
腎感染	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症			
節足動物咬傷	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
代謝および栄養障害			
糖尿病	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.2)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
肥満	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
乳癌	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経系障害			
傾眠	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
遅発性ジスキネジア	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
精神障害			
攻撃性	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
双極性障害	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
双極 1 型障害	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.9)
大うつ病	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
躁病	2 (0.5)	1 (1.2)	3 (0.6)
社会逃避行動	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
自殺念慮	3 (0.8)	1 (1.2)	4 (0.9)
自殺企図	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸困難	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)

高プロラクチン血症，コントロール不良の糖尿病は投与開始日の投与前の臨床検査の値で判断された。

MedDRA version 19.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 12.3.1.2-1 より作成＞

i)　死亡

死亡例一覧表を表 2.7.6.1.2-20 に，IM デポ剤維持治療期（Phase C）の死亡例について，叙述を 2.7.6.1.2.5(1)に示した。

本治験で死亡は 3 例であった。1 例は錠剤切り替え期（Phase A）で，1 例は錠剤安定期（Phase B）

で，1 例は IM デポ剤維持治療期（Phase C）で認められた。いずれの事象もアリピプラゾール IM デポ注射剤との関連性はなしであった。

表 2.7.6.1.2-20　死亡例一覧表

投与期	治験薬	被験者番号	年齢/性別/人種	MedDRA基本語[a]/症例報告書記載用語	器官別大分類	発現日/時刻	回復日/時刻	発現までの期間（日数）[b]	重症度	重篤度	治験薬との関連性	治験薬投与に対する処置	転帰
錠剤切り替え期（Phase A）	アリピプラゾール 錠剤5～15 mg	[redacted]	5[redacted]/[redacted]/[redacted]	死亡*/DEATH,CAUSE UNKNOWN	一般・全身障害および投与部位の状態	2[redacted] 10/13	同年* /10/13	20	高度	重篤	否定できる	該当なし	死亡
錠剤安定期（Phase B）	アリピプラゾール 錠剤15～30 mg	[redacted]	2[redacted]/[redacted]/[redacted]	各種物質毒性*/COCAINE AND FENTANYL INTOXICATION	傷害、中毒および処置合併症	2[redacted] 06/09	同年* /06/09	41	高度	重篤	否定できる	なし	死亡
IM デポ剤維持治療期（Phase C）	アリピプラゾール IMデポ注射剤 400/300 mg	[redacted]	5[redacted]/[redacted]/[redacted]	心停止*/心停止	心臓障害	2[redacted] 09/25	同年* /09/25	277	高度	重篤	ない	なし	死亡

[a]：MedDRA 基本語の後ろに記載したアスタリスクは，有害事象として集計されたことを示す。

[b]：発現までの期間(日数) = 有害事象の発現日 − 当該投与期の初回投与日 ＋1

MedDRA version 19.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-9.1 より作成＞

＊新薬承認情報提供時に置き換え

ii)　その他の重篤な有害事象

死亡以外のその他の重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.1.2-34 に，IM デポ剤維持治療期（Phase C）の死亡以外のその他の重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.1.2.5(2)示した。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）で発現した治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象は，双極 1 型障害（2 例），糖尿病，躁病，大うつ病，双極性障害，遅発性ジスキネジア，傾眠，呼吸困難，肥満（各 1 例）であった。

(e)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.1.2-21 に示した。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は，体重増加 7 例（1.5%），双極 1 型障害 4 例（0.9%），アカシジア 3 例（0.6%），うつ病 3 例（0.6%），躁病 3 例（0.6%），自殺念慮 3 例（0.6%），コントロール不良の糖尿病 2 例（0.4%），錐体外路障害 2 例（0.4%），傾眠 2 例（0.4%），遅発性ジスキネジア 2 例（0.4%），振戦 2 例（0.4%），双極性障害 2 例（0.4%），不眠症 2 例（0.4%），落ち着きのなさ 2 例（0.4%）であった。

表 2.7.6.1.2-21　投与中止に至った有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

器官別大分類 基本語	新規例 (379例) 例数 (%)	継続例 (85例) 例数 (%)	計 (464例) 例数 (%)
投与中止に至った有害事象	44 (11.6)	3 (3.5)	47 (10.1)
心臓障害			
プリンツメタル狭心症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
内分泌障害			
高プロラクチン血症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態			
無力症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
疲労	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症			
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
臨床検査			
肝機能検査値上昇	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
体重増加	7 (1.8)	0 (0.0)	7 (1.5)
代謝および栄養障害			
糖尿病	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.3)	1 (1.2)	2 (0.4)
食欲亢進	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害			
筋萎縮	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
乳癌	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経系障害			
アカシジア	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)
錐体外路障害	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
嗜眠	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
パーキンソニズム	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
鎮静	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
傾眠	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
遅発性ジスキネジア	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
振戦	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
精神障害			
不安	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
双極性障害	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
双極１型障害	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.9)
歯ぎしり	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
うつ病	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)
不眠症	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
大うつ病	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
躁病	2 (0.5)	1 (1.2)	3 (0.6)
落ち着きのなさ	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
社会逃避行動	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
自殺念慮	2 (0.5)	1 (1.2)	3 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咽頭反射亢進	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA version 19.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 12.3.1.3-1 より作成＞

(f)　錐体外路系有害事象

錐体外路系有害事象は，アカシジア症状，ジスキネジア症状，ジストニア症状，パーキンソン症状及び残遺症状でカテゴリー分類した。錐体外路系有害事象を表 2.7.6.1.2-22 に，SAS 合計スコアの平均変化量を表 2.7.6.1.2-35 に，AIMS 合計スコア（項目 1～7 の合計スコア）の平均変化量を表 2.7.6.1.2-36 に，BAS スコア（アカシジアの包括的臨床評価）の平均変化量を表 2.7.6.1.2-37 に示した。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）では 25.6%（119/464 例）に錐体外路系有害事象が発現した。発現割合が最も高かった錐体外路系有害事象カテゴリーは，アカシジア症状 14.9%（69/464 例）であった。IM デポ剤維持治療期（Phase C）では 16.4%（76/464 例）の被験者が抗コリン薬を服用していた（資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.2.5.1.2 参照）。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）を通して，SAS 合計スコア，AIMS 合計スコア（項目 1～7 の合計スコア）及び BAS スコア（アカシジアの包括的臨床評価）のベースラインからの平均変化量（LOCF）は，それぞれ小さかった。OC データセットを用いた分析でも同様の結果であった。DIEPSS のベースラインからの平均変化量（LOCF）も小さかった。OC データセットを用いた分析でも同様の結果であった（資料番号 5.3.5.2-01：CT-6.1.2.1，CT-6.1.2.2 参照）。

表 2.7.6.1.2-22　錐体外路系有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

器官別大分類 基本語	新規例 (379例) 例数 (%)	継続例 (85例) 例数 (%)	計 (464例) 例数 (%)
錐体外路系有害事象	107 (28.2)	12 (14.1)	119 (25.6)
アカシジア症状			
計	61 (16.1)	8 (9.4)	69 (14.9)
アカシジア	60 (15.8)	8 (9.4)	68 (14.7)
運動過多	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
ジスキネジア症状			
計	9 (2.4)	2 (2.4)	11 (2.4)
ジスキネジア	6 (1.6)	2 (2.4)	8 (1.7)
遅発性ジスキネジア	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)
ジストニア症状			
計	11 (2.9)	0 (0.0)	11 (2.4)
ジストニア	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.9)
筋固縮	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋痙縮	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.9)
項部硬直	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
開口障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
パーキンソン症状			
計	47 (12.4)	2 (2.4)	49 (10.6)
運動緩慢	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)
錐体外路障害	12 (3.2)	0 (0.0)	12 (2.6)
企図振戦	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
パーキンソニズム	4 (1.1)	1 (1.2)	5 (1.1)
振戦	27 (7.1)	1 (1.2)	28 (6.0)
残遺症状			
計	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
筋攣縮	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)

MedDRA version 19.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.2.5.1.1 より作成＞

(g)　自殺リスク評価尺度

IM デポ剤維持治療期（Phase C）で自殺・自殺企図関連有害事象は，2.4%（11/464 例）に発現した。発現した事象は，自殺念慮 1.9%（9/464 例），自殺企図 0.6%（3/464 例），故意の自傷行為 0.2%（1/464 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.2.5.2 参照）。自殺念慮 4 例，自殺企図を発現した 1 例は重篤な有害事象と判断され，重篤と判断された事象のうち，自殺念慮 2 例は投与中止に至った（表 2.7.6.1.2-34 参照）。その他，非重篤な自殺念慮 1 例が投与中止に至った（表 2.7.6.1.2-21 参照）。また，自殺念慮のうち 2 例，自殺企図のうち 1 例は高度，自殺念慮のうち 2 例は中等度と判定された。中等度の自殺念慮 1 例，軽度の故意の自傷行為 1 例の計 2 例以外の事象は治験薬との関連性はなしであった。発現した事象はいずれも回復した（資料番号 5.3.5.2-01：CT-9.4 参照）。

C-SSRS では，「自殺念慮の出現」が 9.1%（42/464 例）に認められ，「自殺行動の出現」が 1.7%（8/464 例）に認められた（資料番号 5.3.5.2-01：CT-6.2.1 参照）。

(h)　注射部位反応関連

注射部位反応関連有害事象を表 2.7.6.1.2-23 に示した。被験者による VAS を使った注射部位疼痛の自己評価を表 2.7.6.1.2-24 に示した。

注射部位反応関連有害事象は，IM デポ剤維持治療期（Phase C）で 9.1%（42/464 例）に発現した。発現割合が最も高かった注射部位反応関連有害事象は注射部位疼痛 7.3%（34/464 例）であった。

VAS による注射部位疼痛の程度（0 mm = no pain～100 mm = unbearably painful）は，初回投与後は 4.9 で最終投与後に 2.4 であった。

治験責任医師等による注射部位の疼痛，発赤，腫脹及び硬結について評価した。IM デポ剤維持治療期（Phase C）で初回投与後にそれぞれの項目で「なし」と判定された被験者の割合は，87.9%～99.6%であり，最終投与後では 91.6%～100%であった（資料番号 5.3.5.2-01：CT-16.1.2.1，CT-16.1.2.2，CT-16.1.2.3，CT-16.1.2.4 参照）。

表 2.7.6.1.2-23　注射部位反応関連有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

器官別大分類 基本語	新規例 (379例) 例数 (%)	継続例 (85例) 例数 (%)	計 (464例) 例数 (%)
注射部位反応関連有害事象	41 (10.8)	1 (1.2)	42 (9.1)
注射部位内出血	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
注射部位紅斑	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位硬結	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位腫瘤	1 (0.3)	1 (1.2)	2 (0.4)
注射部位疼痛	34 (9.0)	0 (0.0)	34 (7.3)
注射部位腫脹	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.9)

MedDRA Version 19.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 12.5.5.11-1 より作成＞

表 2.7.6.1.2-24　VAS による注射部位疼痛の自己評価

	新規例(379例)		継続例(85例)		計(464例)	
	例数[a]	平均値(SD)	例数[a]	平均値(SD)	例数[a]	平均値(SD)
初回投与	377	5.0 (10.4)	85	4.6 (12.0)	462	4.9 (10.7)
最終投与	378	2.4 (6.2)	85	2.7 (4.7)	463	2.4 (5.9)

[a]：1 回以上当該項目の測定結果がある被験者数

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-16.1.1 より作成＞

(i)　臨床検査

IM デポ剤維持治療期（Phase C）のベースラインから最終来院時までの各臨床検査値の平均変化量はいずれも小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01：CT-13.2.1，CT-13.2.2，CT-13.2.3 参照）。

臨床的に重要な臨床検査値の変動が認められた被験者の割合が 10%を超えた項目は，空腹時

コレステロール（15.7%，53/338 例），空腹時血糖（11.4%，39/342 例），空腹時トリグリセリド（36.7%，124/338 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01：CT-13.1.1 参照）。

ベースラインから最終来院時へのプロラクチンの平均変化量は，−0.76 ng/mL であり，臨床的に意味のある変化ではなかった（資料番号 5.3.5.2-01：CT-13.2.4.2 参照）。

本治験では Hy's law に該当する被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01：CT-9.5 参照）。

(j) バイタルサイン

IM デポ剤維持治療期（Phase C）のベースラインから最終来院時までの各バイタルサインパラメータの平均変化量はいずれも小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01：CT-14.2 参照）。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）を通して，臨床的に重要な体重増加が 20.5%（93/454 例）及び体重減少が 14.5%（66/454 例）に認められた（資料番号 5.3.5.2-01：CT-14.1 参照）。

その他，IM デポ剤維持治療期（Phase C）を通して，臨床的に重要なバイタルサインの変動が認められた被験者の割合は 3%未満であった（資料番号 5.3.5.2-01：CT-14.1 参照）。

(k) 心電図検査

心電図パラメータの最終来院時のベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.1.2-25 に，心電図の臨床的に重要な変化を表 2.7.6.1.2-26 に，QTc 間隔のカテゴリカル解析を表 2.7.6.1.2-27 に示した。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）のベースラインから最終来院時までの各心電図パラメータの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった。

臨床的に重要な心電図パラメータの変動が認められた被験者の割合はいずれの項目も 3%未満であった。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）の QTc 間隔のカテゴリカル解析の結果，QTcB が 500 msec を超えた被験者は認められなかった。QTcB の変化量が 60 msec 以上の増加であった被験者が 1 例（0.2%）に認められた。QTcF が 500 msec を超えた被験者，QTcF の変化量が 60 msec 以上の増加であった被験者は認められなかった。

表 2.7.6.1.2-25　心電図パラメータの最終来院時のベースラインからの平均変化量
［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

	新規例(379例)			継続例(85例)		
心電図パラメータ	例数[a]	ベースラインの平均値	平均変化量(SD)	例数[a]	ベースラインの平均値	平均変化量(SD)
心拍数(bpm)	330	69.5	1.1 (11.5)	79	72.1	2.0 (8.8)
PR間隔(ms)	329	164.0	0.4 (11.9)	79	164.0	-1.8 (9.7)
RR間隔(ms)	330	883.0	-9.1 (139.1)	79	861.5	-30.9 (121.4)
QRS間隔(ms)	330	93.7	-0.3 (5.4)	79	92.3	-0.8 (4.3)
QT間隔(ms)	330	388.5	-0.7 (24.8)	79	387.9	-7.2 (21.8)
QTcB間隔(ms)[b]	330	415.5	1.8 (17.6)	79	421.1	-1.0 (16.6)
QTcF間隔(ms)[b]	330	405.9	0.9 (13.8)	79	409.4	-3.1 (13.8)
QTcN間隔(ms)[b]	330	408.0	1.1 (13.9)	79	411.9	-2.7 (13.9)

[a]：ベースライン及び最終来院時の当該パラメータ測定結果のある被験者数

[b]：QTcB = Bazett の式で補正した QT 間隔，QTcF = Fridericia の式で補正した QT 間隔，QTcN = QT / (RR/1000)0.37

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-15.2 より作成＞

表 2.7.6.1.2-26　心電図の臨床的に重要な変化［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

	新規例(379例)		継続例(85例)		計(464例)	
測定項目[a]	対象例数[b]	例数(%)	対象例数[b]	例数(%)	対象例数[b]	例数(%)
速度						
頻脈	330	0 (0.0)	79	0 (0.0)	409	0 (0.0)
徐脈	330	1 (0.3)	79	0 (0.0)	409	1 (0.2)
調律						
洞性頻脈	330	0 (0.0)	79	0 (0.0)	409	0 (0.0)
洞性徐脈	330	1 (0.3)	79	0 (0.0)	409	1 (0.2)
上室性期外収縮	333	5 (1.5)	79	3 (3.8)	412	8 (1.9)
心室性期外収縮	333	3 (0.9)	79	1 (1.3)	412	4 (1.0)
上室性頻脈	333	0 (0.0)	79	0 (0.0)	412	0 (0.0)
心室性頻脈	333	0 (0.0)	79	0 (0.0)	412	0 (0.0)
心房細動	333	0 (0.0)	79	0 (0.0)	412	0 (0.0)
心房粗動	333	0 (0.0)	79	0 (0.0)	412	0 (0.0)
伝導						
第一度房室ブロック	329	0 (0.0)	79	0 (0.0)	408	0 (0.0)
第二度房室ブロック	333	0 (0.0)	79	0 (0.0)	412	0 (0.0)
第三度房室ブロック	333	0 (0.0)	79	0 (0.0)	412	0 (0.0)
左脚ブロック	333	0 (0.0)	79	0 (0.0)	412	0 (0.0)
右脚ブロック	333	1 (0.3)	79	0 (0.0)	412	1 (0.2)
早発興奮症候群	333	0 (0.0)	79	0 (0.0)	412	0 (0.0)
その他の心室内伝導ブロック	330	0 (0.0)	79	0 (0.0)	409	0 (0.0)
梗塞						
急性又は亜急性	333	0 (0.0)	79	0 (0.0)	412	0 (0.0)
陳旧性	333	0 (0.0)	79	0 (0.0)	412	0 (0.0)
ST/T形態						
心筋虚血	333	1 (0.3)	79	1 (1.3)	412	2 (0.5)
対称性T波逆転	333	8 (2.4)	79	1 (1.3)	412	9 (2.2)
QTcB間隔	330	1 (0.3)	79	0 (0.0)	409	1 (0.2)
QTcF間隔	330	0 (0.0)	79	0 (0.0)	409	0 (0.0)
QTcN間隔	330	0 (0.0)	79	0 (0.0)	409	0 (0.0)

[a]：臨床的に重要な変化の基準が設けられている項目のみ

[b]：治験薬投与開始後に 1 回以上心電図パラメータについて測定結果のある被験者数

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-15.1 より作成＞

表 2.7.6.1.2-27　QTc 間隔のカテゴリカル解析［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

	新規例(379例)		継続例(85例)		計(464例)	
	対象例数[b]	例数(%)	対象例数[b]	例数(%)	対象例数[b]	例数(%)
QTcB間隔(ms)						
新規発現[a] > 500 ms	333	0 (0.0)	79	0 (0.0)	412	0 (0.0)
新規発現[a] > 480 ms	333	1 (0.3)	79	3 (3.8)	412	4 (1.0)
新規発現[a] > 450 ms	333	23 (6.9)	79	7 (8.9)	412	30 (7.3)
変化量 ≥ 30, < 60 ms	330	13 (3.9)	79	2 (2.5)	409	15 (3.7)
変化量 ≥ 60 ms	330	1 (0.3)	79	0 (0.0)	409	1 (0.2)
QTcF間隔(ms)						
新規発現[a] > 500 ms	333	0 (0.0)	79	0 (0.0)	412	0 (0.0)
新規発現[a] > 480 ms	333	0 (0.0)	79	0 (0.0)	412	0 (0.0)
新規発現[a] > 450 ms	333	8 (2.4)	79	2 (2.5)	412	10 (2.4)
変化量 ≥ 30, < 60 ms	330	7 (2.1)	79	0 (0.0)	409	7 (1.7)
変化量 ≥ 60 ms	330	0 (0.0)	79	0 (0.0)	409	0 (0.0)
QTcN間隔(ms)						
新規発現[a] > 500 ms	333	0 (0.0)	79	0 (0.0)	412	0 (0.0)
新規発現[a] > 480 ms	333	0 (0.0)	79	1 (1.3)	412	1 (0.2)
新規発現[a] > 450 ms	333	7 (2.1)	79	3 (3.8)	412	10 (2.4)
変化量 ≥ 30, < 60 ms	330	6 (1.8)	79	0 (0.0)	409	6 (1.5)
変化量 ≥ 60 ms	330	0 (0.0)	79	0 (0.0)	409	0 (0.0)

[a]：新規発現 > 500 ms（480，450 ms）は，治験薬投与期間中に QTc 間隔 > 500 ms（480，450 ms）が認められ，ベースラインで QTc 間隔 ≤ 500 ms（480，450 ms）であった又は測定されなかった場合と定義した。

[b]：カテゴリ「新規発現」の対象例数は，治験薬投与開始後に 1 回以上心電図パラメータについて測定結果のある被験者数。カテゴリ「変化量」の対象例数は，ベースライン及び治験薬投与開始後に 1 回以上測定結果のある被験者数。

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-15.3 より作成＞

(7) 結論

- 双極 I 型障害の患者を対象にアリピプラゾール IM デポ剤 400 mg（忍容性に応じて 300 mg に調整可能）を 52 週間投与したとき，IM デポ剤維持治療期（Phase C）で有害事象は 80.6%に発現し，最も発現割合が高い有害事象はアカシジア 14.7%であった。副作用は 56.7%，重篤な有害事象は 6.5%，投与中止に至った有害事象は 10.1%に発現した。死亡例が 1 例（心停止）に認められ，治験薬との関連性は否定された。試験を通して臨床的に重要な体重増加が 20.5%に，臨床的に重要な体重減少が 14.5%の被験者で認められた。錐体外路系有害事象，注射部位反応，バイタルサイン，心電図検査，及び臨床検査の結果から，アリピプラゾール IM デポ剤の忍容性は良好であり，長期にわたって安全に使用できる薬剤であることが示された。
- 双極 I 型障害の患者を対象にアリピプラゾール IM デポ剤 400 mg（忍容性に応じて 300 mg に調整可能）を 52 週間投与したとき，ベースライン及び IM デポ剤維持治療期（Phase C）の最終来院時に気分症状の安定/維持の基準を満たしていた被験者の割合は 88.9%であり，アリピプラゾール IM デポ注射剤の投与は長期にわたり有効であることが確認された。そ

の他の評価項目の結果からも，概ね同様の有効性が示された。

2.7.6.1.2.4　付録

表 2.7.6.1.2-28　治験期間中の併用禁止薬及び併用制限薬

	スクリーニング	錠剤切り替え期（Phase A）[a]	錠剤安定期（Phases B），IMデポ剤維持治療期（Phases C）
抗精神病薬			
抗精神病薬[b]	服用可	4～6週間をかけて漸減，中止	不可
抗うつ剤（MAOIを含む）	服用可	4～6週間をかけて漸減，中止 Phase B前：≥7日間の休薬期間（フルオキセチン又はフルオキセチン/オランザピンの休薬期間は≥28日間）	不可
気分安定薬及び抗痙攣薬	服用可	4～6週間をかけて漸減，中止 Phase B前：≥3日間の休薬期間[c]。	Phase B：不可 Phase C：リチウムとバルプロ酸のみ救済治療薬として服用可
ベンゾジアゼピン[d]	服用可	最大4 mg/日のロラゼパム相当量 最大16 mg/週	Phase B: 最大4 mg/日のロラゼパム相当量，最大12 mg/週 Phase C: 最大2 mg/日のロラゼパム相当量，最大8 mg/週
非ベンゾジアゼピン系睡眠補助薬[e]	服用可	服用可	服用可
精神刺激薬	不可	不可	不可

[a]：錠剤切り替え期（Phase A）は，被験者が双極 I 型障害の治療のため，アリピプラゾール錠剤の単剤治療以外の気分安定薬，抗うつ剤，その他の抗精神病薬などの治療薬をスクリーニング時で服用している場合にのみ実施する。アリピプラゾールの後発品（該当する地域）で現在治療中の被験者も Phase A を実施する。

[b]：激越の治療に対する速効性 IM 抗精神病薬の使用は許容されない。

[c]：気分安定薬は適切な時間をかけて漸減して中止する。

[d]：表に記載されている方法であれば治験中にベンゾジアゼピンを服用してもかまわないが，本治験の全 Phase における評価尺度を実施する 8 時間前の服用は許容されない。急性の激越に対する IM ロラゼパムの使用は，治験責任医師等が必要と判断した場合に限り許容される。ロラゼパム系薬剤の等価換算の判断には次のガイドを使用すること：1 mg ロラゼパム ＝5 mg ジアゼパム ＝15 mg オキサゼパム ＝15 mg クロラゼパート。スクリーニング期からアルプラゾラム，エスタゾラム，トリアゾラムの使用は許可されない。被験者はスクリーニング以降は 1 種類を超えるベンゾジアゼピン系薬剤を服用してはならない［すなわち，漸増漸減を実施する被験者は，錠剤切り替え期（Phase A）以降，あるいは，スクリーニング後，錠剤安定期（Phase B）に直接進む被験者は錠剤安定期（Phase B 以降］。スクリーニング時に 2 種類のベンゾジアゼピン系薬剤（例，ロラゼパムとオキサゼパム）を服用中の被験者については，臨床的に正当と判断される場合は，そのうち 1 種類の中止を試みる。その場合，ベンゾジアゼピン系の第 2 選択薬は副作用が起きないように 42 日間のスクリーニング期間の間に十分時間をかけて漸減，中止し，服薬を継続しているベンゾジアゼピン系薬剤は少なくとも治験薬の初回投与前の 14 日間は服用を維持する。本治験中のベンゾジアゼピン系薬剤の服用は，激越，不安，不眠など急性の AE の治療を目的とする場合は許容される。しかし，不眠の場合には，非ベンゾジアゼピン系睡眠補助薬が推奨される。不眠の治療として，2 つの分類の薬（すなわち，ベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系睡眠補助薬）を併用することは許容されない。離脱効果を避けるため，治験責任医師等の判断に基づき，原因となった AE が収まったらできるだけ早期にベンゾジアゼピン系薬剤の使用を中止する必要がある。

[e]：不眠の治療のためにゾルピデム 5～10 mg/日，ゾルピデム徐放剤 12.5 mg.日，ザレプロン 5～10 mg/日，ゾピクロン 3.75～7.5 mg/日，又はエスゾピクロン 1～3 mg/日は服用してよいが，ベンゾジアゼピン系薬剤との併用は許容されない。

表 2.7.6.1.2-28　治験期間中の併用禁止薬及び併用制限薬（続き）

	スクリーニング	錠剤切り替え期（Phase A）[a]	錠剤安定期（Phases B），IMデポ剤維持治療期（Phases C）
その他の薬剤			
抗コリン薬[f]	≤4 mg/日のベンズトロピン又は相当量	≤4 mg/日のベンズトロピン又は相当量	≤4 mg/日のベンズトロピン又は相当量
プロプラノロール（アカシジア又は振戦用）[g]	最大60 mg/日	最大60 mg/日	最大60 mg/日
バレニクリン[h]	スクリーニング時に漸減，中止（Phase Aに進む被験者はPhase Aの前，Phase Aを受けずPhase Bに直接進む被験者はPhase Bの前）	不可	不可
中枢神経作用を持つ栄養補給剤及び非処方生薬製剤[i]（セイヨウオトギリソウ，オメガ3脂肪酸，カヴァ抽出剤，GABAサプリメントなど）	Phase Aに参加しない被験者はPhase Bの前に漸減，中止	Phase Bの前に漸減，中止	不可
CYP3A4又はCYP2D6阻害薬，又はCYP3A4誘導薬	不可	不可	不可
ヒドロキシジン及びジフェンヒドラミン（激越，不安，不眠，又はEPSの治療には許容されない）[j]	Phase Aに参加しない被験者はPhase Bの前に漸減，中止	Phase Bの前に漸減，中止	不可（短期 [14日未満] のアレルギーを除く）

[a]：Phase A は，被験者が双極 I 型障害の治療のため，アリピプラゾール錠剤の単剤治療以外の気分安定薬，抗うつ剤，その他の抗精神病薬などの治療薬をスクリーニング時で服用している場合にのみ実施する。アリピプラゾールの後発品（該当する地域）で現在治療中の被験者も Phase A を実施する。

[f]：本治験の全 Phase で，評価尺度の実施前 12 時間の抗コリン薬服用は許容されない。

[g]：本治験の全 Phase で，評価尺度の実施前 8 時間のプロプラノロール服用は許容されない。心臓疾患のためにプロプラノロールの投与を受けている被験者の場合，総投与量が 60 mg/日を超えない限り，全治験期間中に必要に応じて治験前の用量を継続して服用してもかまわない。

[h]：スクリーニング以降，バレニクリンの服用は許容されない。登録時にバレニクリンを服用している被験者については，臨床的に可能であれば，治験に参加させるため，服用を中止させる。

[h]：本治験期間中に被験者が服用する栄養補助剤又は生薬製剤の中枢神経に対する影響については，メディカルモニターに問い合わせて確認する。

[j]：アレルギーの治療に対するヒドロキシジン及びジフェンヒドラミンの服用は許容されるが，激越，不安，不眠，EPS の治療には許容されない。

＜資料番号 5.3.5.2-01：16.1.1 Table 4.1-1 より作成＞

表 2.7.6.1.2-29　FAST［LOCF，IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

											CHANGE FROM BASELINE					
	ENROLLMENT								BASELINE							
PHASE	SOURCE	TRIAL WEEK	n	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	n	MEAN	SD	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX
PHASE C	DE NOVO	BASELINE	366	14.02	11.00	12.02	0	51								
		WEEK 28	74	19.66	18.00	16.85	0	59	74	12.99	11.31	6.68	1.50	14.68	-26	48
		WEEK 52	318	13.98	10.00	13.05	0	59	315	14.03	11.87	-0.08	0.00	11.90	-37	48
	ROLLOVER	BASELINE	85	12.89	11.00	12.22	0	56								
		WEEK 28	56	12.36	8.00	12.76	0	57	56	13.21	13.91	-0.86	0.00	12.42	-34	53
		WEEK 52	81	13.95	10.00	13.46	0	57	81	12.88	12.49	1.07	0.00	12.85	-34	53
	TOTAL	BASELINE	451	13.80	11.00	12.06	0	56								
		WEEK 28	130	16.52	13.00	15.60	0	59	130	13.08	12.44	3.43	0.50	14.20	-34	53
		WEEK 52	399	13.97	10.00	13.11	0	59	396	13.80	11.99	0.16	0.00	12.09	-37	53

NOTE: SUBJECTS WITH BASELINE OR AT LEAST ONE POST-BASELINE ASSESSMENT ARE INCLUDED.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.9.1.1 より作成＞

表 2.7.6.1.2-30　Brief QoL BD［LOCF，IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

											CHANGE FROM BASELINE					
	ENROLLMENT								BASELINE							
PHASE	SOURCE	TRIAL WEEK	n	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	n	MEAN	SD	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX
PHASE C	DE NOVO	BASELINE	378	44.84	45.00	8.01	19	60								
		WEEK 28	78	39.78	40.00	12.39	12	60	77	45.13	7.36	-5.25	-3.00	10.34	-48	11
		WEEK 52	328	44.15	45.00	10.21	12	60	327	44.91	8.03	-0.73	0.00	9.79	-48	23
	ROLLOVER	BASELINE	85	43.87	45.00	8.83	15	60								
		WEEK 28	55	44.76	46.00	9.11	15	60	55	44.18	8.35	0.58	1.00	7.07	-25	23
		WEEK 52	80	45.45	46.00	9.40	15	60	80	44.16	8.90	1.29	1.00	7.19	-25	23
	TOTAL	BASELINE	463	44.66	45.00	8.17	15	60								
		WEEK 28	133	41.84	44.00	11.38	12	60	132	44.73	7.77	-2.82	-1.00	9.54	-48	23
		WEEK 52	408	44.40	45.00	10.06	12	60	407	44.77	8.20	-0.33	0.00	9.36	-48	23

NOTE: SUBJECTS WITH BASELINE OR AT LEAST ONE POST-BASELINE ASSESSMENT ARE INCLUDED.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.10.1 より作成＞

表 2.7.6.1.2-31　治療薬の患者満足度に関する質問票-修正版（PSMQ-Modified）を使用して治療の忍容性を被験者が測定［OC，IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

		ENROLLMENT SOURCE								
		DE NOVO (N=379)			ROLLOVER (N=85)			TOTAL (N=464)		
TRIAL WEEK	LEVEL	Ne[1]	n	(%)	Ne[1]	n	(%)	Ne[1]	n	(%)
WEEK 28	EXTREMELY SATISFIED	269	93	(34.6)	70	23	(32.9)	339	116	(34.2)
	VERY SATISFIED	269	117	(43.5)	70	32	(45.7)	339	149	(44.0)
	SOMEWHAT SATISFIED	269	46	(17.1)	70	12	(17.1)	339	58	(17.1)
	SOMEWHAT UNSATISFIED	269	9	(3.3)	70	2	(2.9)	339	11	(3.2)
	VERY UNSATISFIED	269	3	(1.1)	70	0	(0.0)	339	3	(0.9)
	EXTREMELY UNSATISFIED	269	1	(0.4)	70	1	(1.4)	339	2	(0.6)
WEEK 52	EXTREMELY SATISFIED	222	89	(40.1)	14	9	(64.3)	236	98	(41.5)
	VERY SATISFIED	222	90	(40.5)	14	2	(14.3)	236	92	(39.0)
	SOMEWHAT SATISFIED	222	38	(17.1)	14	3	(21.4)	236	41	(17.4)
	SOMEWHAT UNSATISFIED	222	3	(1.4)	14	0	(0.0)	236	3	(1.3)
	VERY UNSATISFIED	222	2	(0.9)	14	0	(0.0)	236	2	(0.8)
	EXTREMELY UNSATISFIED	222	0	(0.0)	14	0	(0.0)	236	0	(0.0)
LAST VISIT	EXTREMELY SATISFIED	361	126	(34.9)	84	32	(38.1)	445	158	(35.5)
	VERY SATISFIED	361	130	(36.0)	84	35	(41.7)	445	165	(37.1)
	SOMEWHAT SATISFIED	361	67	(18.6)	84	14	(16.7)	445	81	(18.2)
	SOMEWHAT UNSATISFIED	361	20	(5.5)	84	1	(1.2)	445	21	(4.7)
	VERY UNSATISFIED	361	14	(3.9)	84	0	(0.0)	445	14	(3.1)
	EXTREMELY UNSATISFIED	361	4	(1.1)	84	2	(2.4)	445	6	(1.3)

[1]Ne = NUMBER OF SUBJECTS WITH EVALUATION AT THE SPECIFIED VISIT.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.11.1 より作成＞

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
感染症および寄生虫症	気管支炎	5 (1.3)	4 (1.1)	0 (0.0)	9 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (2.4)
	蜂巣炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	膀胱炎	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳感染	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	毛包炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	せつ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	胃腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス性胃腸炎	5 (1.3)	6 (1.6)	0 (0.0)	11 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯肉炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	単純ヘルペス	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
	麦粒腫	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ	2 (0.5)	4 (1.1)	1 (0.3)	7 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
	腎感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	限局性感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下気道感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	31 (8.2)	17 (4.5)	0 (0.0)	48 (12.7)	6 (7.1)	2 (2.4)	0 (0.0)	8 (9.4)
	外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯周炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咽頭炎	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	TOTAL (N=464) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
感染症および寄生虫症	気管支炎	6 (1.3)	5 (1.1)	0 (0.0)	11 (2.4)
	蜂巣炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	膀胱炎	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
	耳感染	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)
	毛包炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	せつ	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	胃腸炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	ウイルス性胃腸炎	5 (1.1)	6 (1.3)	0 (0.0)	11 (2.4)
	歯肉炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	単純ヘルペス	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	麦粒腫	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	インフルエンザ	2 (0.4)	5 (1.1)	1 (0.2)	8 (1.7)
	腎感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	限局性感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	下気道感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	鼻咽頭炎	37 (8.0)	19 (4.1)	0 (0.0)	56 (12.1)
	外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	歯周炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	咽頭炎	6 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.3)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
感染症および寄生虫症	レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	毛巣嚢胞	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肺炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	マイコプラズマ性肺炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	3 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	5 (1.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	皮下組織膿瘍	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	上気道感染	14 (3.7)	7 (1.8)	1 (0.3)	22 (5.8)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
	尿路感染	6 (1.6)	5 (1.3)	0 (0.0)	11 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯感染	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白癬感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ダニ皮膚炎	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	外陰腟真菌感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔ヘルペス	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ノロウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	基底細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

		TOTAL (N=464)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症	レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	毛巣嚢胞	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	肺炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	マイコプラズマ性肺炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	鼻炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	副鼻腔炎	4 (0.9)	2 (0.4)	0 (0.0)	6 (1.3)
	皮下組織膿瘍	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	歯膿瘍	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.9)
	上気道感染	16 (3.4)	7 (1.5)	1 (0.2)	24 (5.2)
	尿路感染	6 (1.3)	5 (1.1)	0 (0.0)	11 (2.4)
	ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	歯感染	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.6)
	白癬感染	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	ダニ皮膚炎	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)
	外陰腟真菌感染	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	口腔ヘルペス	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	ノロウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	基底細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
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）	乳癌	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脂肪腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚の新生物	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	扁平上皮癌	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	子宮平滑筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肛門性器疣贅	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	貧血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	動物アレルギー	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食物アレルギー	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	季節性アレルギー	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
内分泌障害	高プロラクチン血症	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	甲状腺機能低下症	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	糖尿病	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)
	コントロール不良の糖尿病	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
	体液貯留	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

		TOTAL (N=464)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
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）	乳癌	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	脂肪腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	皮膚の新生物	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	扁平上皮癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	子宮平滑筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	肛門性器疣贅	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	貧血	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
免疫系障害	動物アレルギー	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	食物アレルギー	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	季節性アレルギー	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.9)
内分泌障害	高プロラクチン血症	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)
	甲状腺機能低下症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
代謝および栄養障害	糖尿病	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (1.1)
	コントロール不良の糖尿病	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)
	体液貯留	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
代謝および栄養障害	耐糖能障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	痛風	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血糖	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低カリウム血症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲亢進	11 (2.9)	4 (1.1)	1 (0.3)	16 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肥満	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲減退	5 (1.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	7 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高脂血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過小食	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	２型糖尿病	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	異常な夢	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	4 (1.1)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
	急性ストレス反応	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	攻撃性	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	激越	5 (1.3)	3 (0.8)	0 (0.0)	8 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	広場恐怖症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不安	20 (5.3)	22 (5.8)	1 (0.3)	43 (11.3)	2 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (3.5)
	無感情	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注意喚起行動	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	双極１型障害	10 (2.6)	6 (1.6)	2 (0.5)	18 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	情動鈍麻	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯ぎしり	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	TOTAL (N=464) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
代謝および栄養障害	耐糖能障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	痛風	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	高血糖	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	低カリウム血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	食欲亢進	11 (2.4)	4 (0.9)	1 (0.2)	16 (3.4)
	肥満	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)
	食欲減退	5 (1.1)	2 (0.4)	0 (0.0)	7 (1.5)
	高脂血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	過小食	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	２型糖尿病	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)
精神障害	異常な夢	4 (0.9)	2 (0.4)	0 (0.0)	6 (1.3)
	急性ストレス反応	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	攻撃性	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	激越	5 (1.1)	3 (0.6)	0 (0.0)	8 (1.7)
	広場恐怖症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	不安	22 (4.7)	23 (5.0)	1 (0.2)	46 (9.9)
	無感情	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	注意喚起行動	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	双極１型障害	10 (2.2)	6 (1.3)	2 (0.4)	18 (3.9)
	情動鈍麻	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	歯ぎしり	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
精神障害	抑うつ気分	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	うつ病	9 (2.4)	16 (4.2)	1 (0.3)	26 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不快気分	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感情の貧困	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽躁	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	衝動行為	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	初期不眠症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不眠症	30 (7.9)	18 (4.7)	1 (0.3)	49 (12.9)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
	故意の自傷行為	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	易刺激性	1 (0.3)	3 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	リビドー減退	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	躁病	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)
	気分変化	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経過敏	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪夢	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パニック発作	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	妄想症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	落ち着きのなさ	13 (3.4)	10 (2.6)	0 (0.0)	23 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	睡眠障害	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	社会逃避行動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	自殺念慮	3 (0.8)	2 (0.5)	2 (0.5)	7 (1.8)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
	自殺企図	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	TOTAL (N=464) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
精神障害	抑うつ気分	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	うつ病	9 (1.9)	16 (3.4)	1 (0.2)	26 (5.6)
	不快気分	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	感情の貧困	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	軽躁	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	衝動行為	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	初期不眠症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	不眠症	32 (6.9)	18 (3.9)	1 (0.2)	51 (11.0)
	故意の自傷行為	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	易刺激性	1 (0.2)	3 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.9)
	リビドー減退	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)
	躁病	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	4 (0.9)
	気分変化	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	神経過敏	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	悪夢	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)
	パニック発作	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	妄想症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	落ち着きのなさ	13 (2.8)	10 (2.2)	0 (0.0)	23 (5.0)
	睡眠障害	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	社会逃避行動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	自殺念慮	5 (1.1)	2 (0.4)	2 (0.4)	9 (1.9)
	自殺企図	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.6)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
精神障害	抑うつ症状	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	双極性障害	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
	大うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	異常行動	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	自傷行動	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	早朝覚醒型不眠症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	アカシジア	38 (10.0)	21 (5.5)	1 (0.3)	60 (15.8)	7 (8.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	8 (9.4)
	失語症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	自律神経失調	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	運動緩慢	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注意力障害	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮動性めまい	7 (1.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	10 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体位性めまい	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	よだれ	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	構語障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	味覚異常	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジスキネジア	4 (1.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	6 (1.6)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
	ジストニア	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	錐体外路障害	7 (1.8)	4 (1.1)	1 (0.3)	12 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭痛	13 (3.4)	10 (2.6)	0 (0.0)	23 (6.1)	4 (4.7)	2 (2.4)	0 (0.0)	6 (7.1)
	運動過多	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

		TOTAL (N=464)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害	抑うつ症状	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)
	双極性障害	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.9)
	大うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	異常行動	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	自傷行動	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.6)
	早朝覚醒型不眠症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経系障害	アカシジア	45 (9.7)	22 (4.7)	1 (0.2)	68 (14.7)
	失語症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	自律神経失調	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	運動緩慢	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)
	注意力障害	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)
	浮動性めまい	7 (1.5)	3 (0.6)	0 (0.0)	10 (2.2)
	体位性めまい	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.1)
	よだれ	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	構語障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	味覚異常	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	ジスキネジア	6 (1.3)	2 (0.4)	0 (0.0)	8 (1.7)
	ジストニア	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)
	錐体外路障害	7 (1.5)	4 (0.9)	1 (0.2)	12 (2.6)
	頭痛	17 (3.7)	12 (2.6)	0 (0.0)	29 (6.3)
	運動過多	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
神経系障害	過眠症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	企図振戦	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嗜眠	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神的機能障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	片頭痛	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯感覚	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	坐骨神経痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鎮静	4 (1.1)	11 (2.9)	2 (0.5)	17 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	13 (3.4)	6 (1.6)	1 (0.3)	20 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	失神	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	遅発性ジスキネジア	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	振戦	24 (6.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	27 (7.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	眉間反射異常	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	微細運動機能障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	眼瞼痙攣	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	糖尿病性白内障	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
神経系障害	過眠症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	企図振戦	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嗜眠	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神的機能障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	片頭痛	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯感覚	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	坐骨神経痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鎮静	4 (1.1)	11 (2.9)	2 (0.5)	17 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	13 (3.4)	6 (1.6)	1 (0.3)	20 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	失神	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	遅発性ジスキネジア	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	振戦	24 (6.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	27 (7.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	眉間反射異常	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	微細運動機能障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	眼瞼痙攣	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	糖尿病性白内障	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	TOTAL (N=464) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
神経系障害	過眠症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	感覚鈍麻	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	企図振戦	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	嗜眠	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.9)
	精神的機能障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	片頭痛	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)
	錯感覚	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	パーキンソニズム	4 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (1.1)
	坐骨神経痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	鎮静	4 (0.9)	11 (2.4)	2 (0.4)	17 (3.7)
	感覚障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	傾眠	13 (2.8)	6 (1.3)	1 (0.2)	20 (4.3)
	失神	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	遅発性ジスキネジア	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.6)
	振戦	25 (5.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	28 (6.0)
	眉間反射異常	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	下肢静止不能症候群	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)
	微細運動機能障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼障害	眼瞼痙攣	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
	糖尿病性白内障	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

		DE NOVO (N=379)				ROLLOVER (N=85)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL	MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼障害	霧視	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注視麻痺	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	瞬目過多	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	回転性めまい	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	徐脈	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	動悸	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	プリンツメタル狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻脈	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	本態性高血圧症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	潮紅	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	高血圧	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	起立性低血圧	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

		TOTAL (N=464)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼障害	霧視	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	注視麻痺	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	瞬目過多	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
耳および迷路障害	耳痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	回転性めまい	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
心臓障害	急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	徐脈	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	動悸	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	プリンツメタル狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	頻脈	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
血管障害	本態性高血圧症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	潮紅	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	血腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	高血圧	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)
	起立性低血圧	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.1)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咳嗽	4 (1.1)	3 (0.8)	0 (0.0)	7 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咽喉乾燥	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻出血	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	しゃっくり	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低酸素症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肺障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻閉	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻乾燥	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胸膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
	鼻漏	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咽喉絞扼感	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アレルギー性副鼻腔炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	上気道の炎症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔咽頭痛	4 (1.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咽頭反射亢進	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	腹部不快感	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
	腹部膨満	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	TOTAL (N=464) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	咳嗽	4 (0.9)	3 (0.6)	0 (0.0)	7 (1.5)
	咽喉乾燥	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	鼻出血	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	しゃっくり	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	低酸素症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	肺障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	鼻閉	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)
	鼻乾燥	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	胸膜炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	鼻漏	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	咽喉絞扼感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	アレルギー性副鼻腔炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	上気道の炎症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	口腔咽頭痛	4 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (1.1)
	咽頭反射亢進	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸障害	腹部不快感	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)
	腹部膨満	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
胃腸障害	腹痛	1 (0.3)	4 (1.1)	0 (0.0)	5 (1.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	上腹部痛	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	慢性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
	便秘	8 (2.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	10 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	齲歯	4 (1.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	17 (4.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	19 (5.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
	口内乾燥	7 (1.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	8 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化不良	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嚥下障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化器痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血便排泄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	痔核	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過敏性腸症候群	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	12 (3.2)	2 (0.5)	1 (0.3)	15 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯周病	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	流涎過多	12 (3.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	14 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯の知覚過敏	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌障害	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

		TOTAL (N=464)			
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
胃腸障害	腹痛	2 (0.4)	4 (0.9)	0 (0.0)	6 (1.3)
	上腹部痛	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.1)
	慢性胃炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	便秘	8 (1.7)	2 (0.4)	0 (0.0)	10 (2.2)
	齲歯	4 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (1.1)
	下痢	19 (4.1)	2 (0.4)	0 (0.0)	21 (4.5)
	口内乾燥	7 (1.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	8 (1.7)
	消化不良	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)
	嚥下障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	腸炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	胃炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	消化器痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	血便排泄	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	痔核	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	過敏性腸症候群	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	悪心	12 (2.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	15 (3.2)
	歯周病	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	流涎過多	12 (2.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	14 (3.0)
	歯の知覚過敏	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	口内炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	舌障害	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
胃腸障害	歯の脱落	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯痛	10 (2.6)	4 (1.1)	0 (0.0)	14 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
	嘔吐	11 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (2.9)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	心窩部不快感	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の錯感覚	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	急性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高ビリルビン血症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	嚢胞性ざ瘡	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	水疱	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	接触性皮膚炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚乾燥	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	斑状出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	湿疹	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	多汗症	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嵌入爪	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	TOTAL (N=464) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
胃腸障害	歯の脱落	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	歯痛	10 (2.2)	5 (1.1)	0 (0.0)	15 (3.2)
	嘔吐	12 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (2.6)
	心窩部不快感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	口の錯感覚	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝胆道系障害	胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	急性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	肝炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	高ビリルビン血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	嚢胞性ざ瘡	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	水疱	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	皮膚炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	接触性皮膚炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	皮膚乾燥	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	斑状出血	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	湿疹	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
	紅斑	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	多汗症	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
	嵌入爪	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
皮膚および皮下組織障害	寝汗	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	光線過敏性反応	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒症	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乾癬	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発疹	7 (1.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	9 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	斑状皮疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	斑状丘疹状皮疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒性皮疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脂漏性皮膚炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	蕁麻疹	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	4 (1.1)	6 (1.6)	1 (0.3)	11 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部痛	11 (2.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	12 (3.2)	3 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.5)
	外骨腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼡径部痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節硬直	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋萎縮	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋固縮	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋痙縮	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋攣縮	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格痛	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

		TOTAL (N=464)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚および皮下組織障害	寝汗	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	光線過敏性反応	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	そう痒症	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.1)
	乾癬	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	発疹	7 (1.5)	2 (0.4)	0 (0.0)	9 (1.9)
	斑状皮疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	斑状丘疹状皮疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	そう痒性皮疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	脂漏性皮膚炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	蕁麻疹	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	4 (0.9)	6 (1.3)	1 (0.2)	11 (2.4)
	背部痛	14 (3.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	15 (3.2)
	外骨腫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	胤径部痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	関節硬直	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	筋萎縮	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	筋固縮	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	筋痙縮	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.9)
	筋攣縮	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	筋骨格痛	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	頚部痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	骨端症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	骨壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢痛	9 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	滑液嚢腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顎関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	腱炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	開口障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋緊張	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	椎間板突出	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	6 (1.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	8 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	項部硬直	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	椎間板障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節過伸展	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節不安定	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	血尿	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿意切迫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腎結石症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	夜間頻尿	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

		TOTAL (N=464)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	4 (0.9)
	頚部痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	骨端症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	骨壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	四肢痛	10 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (2.2)
	滑液嚢腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	顎関節症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	腱炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	開口障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	筋緊張	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	椎間板突出	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	筋骨格硬直	6 (1.3)	2 (0.4)	0 (0.0)	8 (1.7)
	項部硬直	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	椎間板障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	関節過伸展	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	関節不安定	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎および尿路障害	血尿	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	尿意切迫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	腎結石症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
	夜間頻尿	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
腎および尿路障害	頻尿	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	蛋白尿	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿失禁	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿管結石症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
生殖系および乳房障害	無月経	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	良性前立腺肥大症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	性器発疹	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	月経障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	月経遅延	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不規則月経	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不正子宮出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	卵巣嚢胞	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	性機能不全	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	外陰腟乾燥	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	勃起不全	4 (1.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	5 (1.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	多発性脂腺嚢腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	無菌膿瘍	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

		TOTAL (N=464)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腎および尿路障害	頻尿	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	蛋白尿	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	尿失禁	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	尿管結石症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
生殖系および乳房障害	無月経	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	良性前立腺肥大症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	性器発疹	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	月経障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	月経遅延	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	不規則月経	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	不正子宮出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	卵巣嚢胞	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	性機能不全	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	外陰腟乾燥	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	勃起不全	5 (1.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (1.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	多発性脂腺嚢腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	無菌膿瘍	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胸部不快感	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胸痛	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嚢胞	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疲労	10 (2.6)	6 (1.6)	0 (0.0)	16 (4.2)	3 (3.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	4 (4.7)
	異常感	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歩行障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ様疾患	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位内出血	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位紅斑	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位硬結	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位腫瘤	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	注射部位疼痛	29 (7.7)	5 (1.3)	0 (0.0)	34 (9.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	倦怠感	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疼痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発熱	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口渇	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位腫脹	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	小結節	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	TOTAL (N=464) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)
	胸部不快感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	胸痛	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.9)
	嚢胞	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	疲労	13 (2.8)	7 (1.5)	0 (0.0)	20 (4.3)
	異常感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	歩行障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	インフルエンザ様疾患	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
	注射部位内出血	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	注射部位紅斑	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	注射部位硬結	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	注射部位腫瘤	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	注射部位疼痛	29 (6.3)	5 (1.1)	0 (0.0)	34 (7.3)
	倦怠感	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
	末梢性浮腫	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)
	疼痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	発熱	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.1)
	口渇	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	注射部位腫脹	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
	小結節	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	非心臓性胸痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中コレステロール増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (1.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖増加	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血圧低下	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血圧上昇	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中プロラクチン減少	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中プロラクチン増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中尿酸増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心雑音	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿中ブドウ糖陽性	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グリコヘモグロビン増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿中血陽性	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心拍数増加	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重減少	6 (1.6)	6 (1.6)	0 (0.0)	12 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

		TOTAL (N=464)			
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)
	血中コレステロール増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (1.1)
	血中ブドウ糖増加	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
	血圧低下	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	血圧上昇	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)
	血中プロラクチン減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	血中プロラクチン増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	血中尿酸増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	心雑音	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	尿中ブドウ糖陽性	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	グリコヘモグロビン増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	尿中血陽性	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	心拍数増加	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
	体重減少	6 (1.3)	7 (1.5)	0 (0.0)	13 (2.8)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
臨床検査	体重増加	34 (9.0)	18 (4.7)	4 (1.1)	56 (14.8)	4 (4.7)	2 (2.4)	0 (0.0)	6 (7.1)
	尿中白血球陽性	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	起立血圧上昇	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝酵素上昇	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ビタミンＤ減少	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ヘリコバクター検査陽性	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝機能検査値上昇	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	足関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	節足動物咬傷	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	凍瘡	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	転倒	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	裂傷	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	靭帯捻挫	5 (1.3)	3 (0.8)	0 (0.0)	8 (2.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	ストレス骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肉離れ	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	挫傷	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節損傷	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
	胸部損傷	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯牙破折	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

		TOTAL (N=464)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査	体重増加	38 (8.2)	20 (4.3)	4 (0.9)	62 (13.4)
	尿中白血球陽性	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	起立血圧上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	肝酵素上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	ビタミンD減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	ヘリコバクター検査陽性	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	肝機能検査値上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	足関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	節足動物咬傷	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)
	凍瘡	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	転倒	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	裂傷	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.9)
	靭帯捻挫	6 (1.3)	3 (0.6)	0 (0.0)	9 (1.9)
	ストレス骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	肉離れ	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	挫傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	関節損傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	四肢損傷	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	胸部損傷	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	歯牙破折	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
傷害、中毒および処置合併症	処置による疼痛	1 (0.3)	4 (1.1)	1 (0.3)	6 (1.6)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	皮膚擦過傷	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

表 2.7.6.1.2-32　重症度別有害事象［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	TOTAL (N=464) MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
傷害、中毒および処置合併症	処置による疼痛	2 (0.4)	4 (0.9)	1 (0.2)	7 (1.5)
	皮膚擦過傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY. SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.

MedDRA version 19.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.2.3 より作成＞

表 2.7.6.1.2-33　重症度別副作用［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

		DE NOVO (N=379)				ROLLOVER (N=85)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL	MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症	気管支炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿路感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	脂肪腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	高プロラクチン血症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)
	コントロール不良の糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
	耐糖能障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血糖	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲亢進	11 (2.9)	4 (1.1)	1 (0.3)	16 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肥満	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.2-33　重症度別副作用［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

		TOTAL (N=464)			
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
感染症および寄生虫症	気管支炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	上気道感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	尿路感染	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	脂肪腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
免疫系障害	季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
内分泌障害	高プロラクチン血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.6)
	コントロール不良の糖尿病	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	耐糖能障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	高血糖	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	食欲亢進	11 (2.4)	4 (0.9)	1 (0.2)	16 (3.4)
	肥満	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.2-33　重症度別副作用［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
代謝および栄養障害	食欲減退	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過小食	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	２型糖尿病	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	異常な夢	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	4 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	激越	3 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	6 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	広場恐怖症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不安	8 (2.1)	14 (3.7)	1 (0.3)	23 (6.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	無感情	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	双極１型障害	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯ぎしり	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ気分	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	うつ病	7 (1.8)	8 (2.1)	0 (0.0)	15 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感情の貧困	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽躁	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	衝動行為	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	初期不眠症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不眠症	15 (4.0)	14 (3.7)	0 (0.0)	29 (7.7)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
	故意の自傷行為	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	易刺激性	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	リビドー減退	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.2-33　重症度別副作用［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

		TOTAL (N=464)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
代謝および栄養障害	食欲減退	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.9)
	過小食	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	２型糖尿病	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
精神障害	異常な夢	3 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	5 (1.1)
	激越	3 (0.6)	3 (0.6)	0 (0.0)	6 (1.3)
	広場恐怖症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	不安	9 (1.9)	14 (3.0)	1 (0.2)	24 (5.2)
	無感情	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	双極１型障害	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	5 (1.1)
	歯ぎしり	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
	抑うつ気分	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	うつ病	7 (1.5)	8 (1.7)	0 (0.0)	15 (3.2)
	感情の貧困	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	軽躁	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	衝動行為	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	初期不眠症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	不眠症	17 (3.7)	14 (3.0)	0 (0.0)	31 (6.7)
	故意の自傷行為	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	易刺激性	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	リビドー減退	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.2-33　重症度別副作用［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
精神障害	躁病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経過敏	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪夢	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	妄想症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	落ち着きのなさ	11 (2.9)	10 (2.6)	0 (0.0)	21 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	睡眠障害	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	自殺念慮	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ症状	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	双極性障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	大うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	異常行動	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	アカシジア	38 (10.0)	21 (5.5)	1 (0.3)	60 (15.8)	7 (8.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	8 (9.4)
	運動緩慢	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注意力障害	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮動性めまい	5 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	6 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体位性めまい	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	よだれ	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	構語障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ジスキネジア	4 (1.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	6 (1.6)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	ジストニア	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.2-33　重症度別副作用［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

		TOTAL (N=464)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害	躁病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	神経過敏	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	悪夢	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	妄想症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	落ち着きのなさ	11 (2.4)	10 (2.2)	0 (0.0)	21 (4.5)
	睡眠障害	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	自殺念慮	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	抑うつ症状	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	双極性障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	大うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	異常行動	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経系障害	アカシジア	45 (9.7)	22 (4.7)	1 (0.2)	68 (14.7)
	運動緩慢	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)
	注意力障害	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)
	浮動性めまい	5 (1.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (1.3)
	体位性めまい	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.1)
	よだれ	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	構語障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	ジスキネジア	5 (1.1)	2 (0.4)	0 (0.0)	7 (1.5)
	ジストニア	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.2-33　重症度別副作用［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
神経系障害	錐体外路障害	7 (1.8)	4 (1.1)	1 (0.3)	12 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭痛	5 (1.3)	4 (1.1)	0 (0.0)	9 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
	運動過多	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過眠症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	企図振戦	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嗜眠	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神的機能障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	パーキンソニズム	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鎮静	3 (0.8)	11 (2.9)	2 (0.5)	16 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	傾眠	10 (2.6)	6 (1.6)	1 (0.3)	17 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	遅発性ジスキネジア	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	振戦	21 (5.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	24 (6.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	眉間反射異常	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	眼瞼痙攣	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	糖尿病性白内障	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	霧視	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.2-33　重症度別副作用［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

		TOTAL (N=464)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害	錐体外路障害	7 (1.5)	4 (0.9)	1 (0.2)	12 (2.6)
	頭痛	5 (1.1)	5 (1.1)	0 (0.0)	10 (2.2)
	運動過多	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	過眠症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	企図振戦	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	嗜眠	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.9)
	精神的機能障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	パーキンソニズム	4 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (1.1)
	坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	鎮静	3 (0.6)	11 (2.4)	2 (0.4)	16 (3.4)
	感覚障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	傾眠	10 (2.2)	6 (1.3)	1 (0.2)	17 (3.7)
	遅発性ジスキネジア	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.6)
	振戦	22 (4.7)	2 (0.4)	1 (0.2)	25 (5.4)
	眉間反射異常	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	下肢静止不能症候群	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)
眼障害	眼瞼痙攣	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
	糖尿病性白内障	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	霧視	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.2-33　重症度別副作用［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
眼障害	注視麻痺	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	瞬目過多	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	動悸	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻脈	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	高血圧	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	起立性低血圧	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉乾燥	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	しゃっくり	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻乾燥	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	腹部膨満	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹痛	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	便秘	4 (1.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.2-33　重症度別副作用［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

		TOTAL (N=464)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼障害	注視麻痺	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	瞬目過多	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
耳および迷路障害	回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
心臓障害	動悸	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	頻脈	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
血管障害	高血圧	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	起立性低血圧	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉乾燥	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	鼻出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	しゃっくり	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	鼻乾燥	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸障害	腹部膨満	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	腹痛	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)
	便秘	4 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (1.1)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.2-33　重症度別副作用［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
胃腸障害	下痢	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内乾燥	4 (1.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化不良	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嚥下障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	4 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	6 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	流涎過多	11 (2.9)	2 (0.5)	0 (0.0)	13 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯の知覚過敏	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	舌障害	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嘔吐	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口の錯感覚	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	肝炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高ビリルビン血症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	嚢胞性ざ瘡	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	多汗症	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	寝汗	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.2-33　重症度別副作用［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

		TOTAL (N=464)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害	下痢	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)
	口内乾燥	4 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (1.1)
	消化不良	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	嚥下障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	悪心	4 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.2)	6 (1.3)
	流涎過多	11 (2.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	13 (2.8)
	歯の知覚過敏	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	舌障害	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	嘔吐	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
	口の錯感覚	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝胆道系障害	肝炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	高ビリルビン血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	嚢胞性ざ瘡	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	皮膚炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	多汗症	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
	寝汗	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.2-33　重症度別副作用［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
皮膚および皮下組織障害	発疹	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節硬直	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋萎縮	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋固縮	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋痙縮	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋攣縮	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢痛	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顎関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	開口障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋緊張	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	項部硬直	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	血尿	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿失禁	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.2-33　重症度別副作用［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

		TOTAL (N=464)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚および皮下組織障害	発疹	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	関節硬直	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	筋萎縮	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	筋固縮	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	筋痙縮	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	筋攣縮	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	筋骨格痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	筋肉痛	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)
	四肢痛	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
	顎関節症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	開口障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	筋緊張	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	筋骨格硬直	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.9)
	項部硬直	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎および尿路障害	血尿	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	尿失禁	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT; OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.2-33　重症度別副作用［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
生殖系および乳房障害	無月経	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	月経障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	月経遅延	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不規則月経	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不正子宮出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	性機能不全	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	外陰腟乾燥	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	勃起不全	4 (1.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	5 (1.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	無菌膿瘍	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	無力症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疲労	9 (2.4)	6 (1.6)	0 (0.0)	15 (4.0)	2 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (3.5)
	異常感	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歩行障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位内出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位紅斑	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位硬結	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位腫瘤	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	注射部位疼痛	27 (7.1)	5 (1.3)	0 (0.0)	32 (8.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	倦怠感	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.2-33　重症度別副作用［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

		TOTAL (N=464)			
		MILD	MOD	SEV	TOTAL
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
生殖系および乳房障害	無月経	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	月経障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	月経遅延	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	不規則月経	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	不正子宮出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	性機能不全	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	外陰腟乾燥	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	勃起不全	5 (1.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	無菌膿瘍	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	無力症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
	疲労	11 (2.4)	7 (1.5)	0 (0.0)	18 (3.9)
	異常感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	歩行障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	注射部位内出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	注射部位紅斑	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	注射部位硬結	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	注射部位腫瘤	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	注射部位疼痛	27 (5.8)	5 (1.1)	0 (0.0)	32 (6.9)
	倦怠感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.2-33　重症度別副作用［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発熱	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口渇	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位腫脹	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中コレステロール増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中ブドウ糖増加	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血圧低下	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血圧上昇	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中プロラクチン減少	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.2-33　重症度別副作用［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

		TOTAL (N=464)			
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	発熱	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	口渇	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	注射部位腫脹	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
	非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	血中コレステロール増加	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	血中ブドウ糖増加	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	血圧低下	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
	血圧上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	血中プロラクチン減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.2-33　重症度別副作用［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	DE NOVO (N=379) MILD n (%)	DE NOVO (N=379) MOD n (%)	DE NOVO (N=379) SEV n (%)	DE NOVO (N=379) TOTAL n (%)	ROLLOVER (N=85) MILD n (%)	ROLLOVER (N=85) MOD n (%)	ROLLOVER (N=85) SEV n (%)	ROLLOVER (N=85) TOTAL n (%)
臨床検査	尿中血陽性	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心拍数増加	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重減少	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重増加	29 (7.7)	16 (4.2)	4 (1.1)	49 (12.9)	4 (4.7)	2 (2.4)	0 (0.0)	6 (7.1)
	起立血圧上昇	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝酵素上昇	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝機能検査値上昇	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	歯牙破折	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

表 2.7.6.1.2-33　重症度別副作用［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

		TOTAL (N=464)			
SYSTEM ORGAN CLASS	ADVERSE EVENT (MEDDRA PREFERRED TERM)	MILD n (%)	MOD n (%)	SEV n (%)	TOTAL n (%)
臨床検査	尿中血陽性	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	心拍数増加	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
	体重減少	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
	体重増加	33 (7.1)	18 (3.9)	4 (0.9)	55 (11.9)
	起立血圧上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	肝酵素上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	肝機能検査値上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	歯牙破折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT THAT STARTED AFTER START OF TRIAL DRUG TREATMENT: OR IF THE EVENT WAS CONTINUOUS FROM BASELINE AND WAS SERIOUS, TRIAL DRUG RELATED, OR RESULTED IN DEATH, DISCONTINUATION, INTERRUPTION OR REDUCTION OF TRIAL THERAPY.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA (VERSION 19.0) PREFERRED TERM.
POTENTIALLY DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS INCLUDE THOSE CLASSIFIED AS DEFINITELY, POSSIBLY OR PROBABLY RELATED.

MedDRA version 19.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.3.3 より作成＞

表 2.7.6.1.2-34　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	START DATE/TIME	END DATE/TIME	TRIAL DAY3)	SEVERITY
PHASE C	ARIP IMD 400/300MG	[redacted]	4[redacted]/M/BLACK	糖尿病*/NEW ONSET DIABETES	代謝および栄養障害	20[redacted]-09-14	**同年*-09-16**	35	SEVERE

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK AFTER THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1.2-34　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	SERIOUS CRITERIA	TRIAL DRUG CAUSALITY	ACTION TAKEN	OUTCOME
PHASE C	ARIP IMD 400/300MG	[redacted]	4[redacted]/M/BLACK	糖尿病*/NEW ONSET DIABETES	代謝および栄養障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED, MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED RESOLVED/ WITH SEQUELAE

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK AFTER THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

表 2.7.6.1.2-34　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	START DATE/TIME	END DATE/TIME	TRIAL DAY3)	SEVERITY
PHASE C	ARIP IMD 400/300MG	[redacted]	3[redacted]/M/CAUC.	自殺念慮*/PSYCHIATRIC HOSPITALIZATION DUE TO SUICIDIAL THOUGTHS	精神障害	20[redacted]-02-08	**同年*-03-18**	97	MILD
		[redacted]	4[redacted]/M/CAUC.	躁病*/MANIC EPISODE BIPOLAR I DISORDER	精神障害	20[redacted]-12-20 08:00	**翌年*-01-29** 11:07	126	SEVERE
		[redacted]	4[redacted]/M/CAUC.	社会逃避行動*/SOCIAL ISOLATION	精神障害	20[redacted]-08-07	**同年*-08-07**	245	SEVERE
		[redacted]	3[redacted]/M/CAUC.	躁病*/PSYCHOTIC MANIC EPISODE	精神障害	20[redacted]-12-02 20:00	**翌年*-03-28** 12:00	25	SEVERE
		[redacted]	3[redacted]/F/CAUC.	双極１型障害*/BIPOLAR I DISORDER.MIXED EPISODE	精神障害	20[redacted]-04-23 09:00	ONGOING	156	MODERATE
		[redacted]	4[redacted]/F/CAUC.	大うつ病*/MAJOR DEPRESSIVE EPISODE	精神障害	20[redacted]-04-04 17:00	ONGOING	131	SEVERE
		[redacted]	4[redacted]/F/ASIAN	双極性障害*/BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER	精神障害	20[redacted]-03-01 22:00	**同年*-04-01**	186	MODERATE

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK AFTER THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1.2-34　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	SERIOUS CRITERIA	TRIAL DRUG CAUSALITY	ACTION TAKEN	OUTCOME
PHASE C	ARIP IMD 400/300MG	[redacted]	3[redacted]/M/CAUC.	自殺念慮*/PSYCHIATRIC HOSPITALIZATION DUE TO SUICIDIAL THOUGTHS	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/M/CAUC.	躁病*/MANIC EPISODE BIPOLAR I DISORDER	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/M/CAUC.	社会逃避行動*/SOCIAL ISOLATION	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	3[redacted]/M/CAUC.	躁病*/PSYCHOTIC MANIC EPISODE	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	3[redacted]/F/CAUC.	双極１型障害*/BIPOLAR I DISORDER.MIXED EPISODE	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED, MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/ RESOLVING
		[redacted]	4[redacted]/F/CAUC.	大うつ病*/MAJOR DEPRESSIVE EPISODE	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED, MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION	POSSIBLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/ RESOLVING
		[redacted]	4[redacted]/F/ASIAN	双極性障害*/BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	PROBABLE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK AFTER THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

表 2.7.6.1.2-34　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	START DATE/TIME	END DATE/TIME	TRIAL DAY3)	SEVERITY
PHASE C	ARIP IMD 400/300MG	[redacted]	5[redacted]/M/ASIAN	攻撃性*/AGGRESIVE BEHAVIOUR	精神障害	20[redacted]-03-11 11:00	**同年*-03-19** 08:00	153	MODERATE
				攻撃性*/AGGRESIVE BEHAVIOR	精神障害	20[redacted]-09-04 16:00	**同年*-09-11** 09:20	330	MODERATE
		[redacted]	5[redacted]/M/ASIAN	双極１型障害*/WORSENING OF THE BIPOLAR I DISORDER	精神障害	20[redacted]-05-12	**同年*-06-12** 14:00	40	MODERATE
		[redacted]	5[redacted]/M/ASIAN	双極１型障害*/WORSENING OF BIPOLAR I DISORDER	精神障害	20[redacted]-07-15 14:00	**同年*-10-08** 14:45	80	SEVERE
		[redacted]	4[redacted]/F/CAUC.	双極性障害*/INCREASE IN DEPRESSIVE PHASE OF BIPOLAR DISORDER	精神障害	20[redacted]-10-11	**同年*-10-22**	340	SEVERE
		[redacted]	4[redacted]/F/CAUC.	躁病*/MANIC EPISODE WITH PSYCHOTIC FEATURES	精神障害	20[redacted]-11-03 15:00	**同年*-11-19** 10:00	110	SEVERE
		[redacted]	6[redacted]/M/CAUC.	胸痛*/ACUTE CHEST PAIN	一般・全身障害および投与部位の状態	20[redacted]-02-01 11:00	**同年*-02-09** 16:00	95	SEVERE
		[redacted]	3[redacted]/M/CAUC.	プリンツメタル狭心症*/PRINZMETALS ANGINA	心臓障害	20[redacted]-05-04 20:47	**同年*-05-07** 19:31	187	SEVERE

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK AFTER THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1.2-34　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	SERIOUS CRITERIA	TRIAL DRUG CAUSALITY	ACTION TAKEN	OUTCOME
PHASE C	ARIP IMD 400/300MG	[redacted]	5[redacted]/M/ASIAN	攻撃性*/AGGRESIVE BEHAVIOUR	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				攻撃性*/AGGRESIVE BEHAVIOR	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	5[redacted]/M/ASIAN	双極１型障害*/WORSENING OF THE BIPOLAR I DISORDER	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	5[redacted]/M/ASIAN	双極１型障害*/WORSENING OF BIPOLAR I DISORDER	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/F/CAUC.	双極性障害*/INCREASE IN DEPRESSIVE PHASE OF BIPOLAR DISORDER	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/F/CAUC.	躁病*/MANIC EPISODE WITH PSYCHOTIC FEATURES	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	6[redacted]/M/CAUC.	胸痛*/ACUTE CHEST PAIN	一般・全身障害および投与部位の状態	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	3[redacted]/M/CAUC.	プリンツメタル狭心症*/PRINZMETALS ANGINA	心臓障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK AFTER THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

表 2.7.6.1.2-34　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	START DATE/TIME	END DATE/TIME	TRIAL DAY3)	SEVERITY
PHASE C	ARIP IMD 400/300MG	[redacted]	3[redacted]/M/CAUC.	プリンツメタル狭心症*/PRINZMETALS ANGINA	心臓障害	20[redacted]-05-21 18:20	**同年*-05-23** 13:34	204	SEVERE
				プリンツメタル狭心症*/PRINZMETALS ANGINA	心臓障害	20[redacted]-06-18 19:28	**同年*-06-20** 17:43	232	SEVERE
				自殺念慮*/SUICIDAL IDEATION	精神障害	20[redacted]-06-23	**同年*-06-27**	237	SEVERE
		[redacted]	3[redacted]/F/CAUC.	呼吸困難*/SHORTNESS OF BREATH	呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]-10-20	ONGOING	376	SEVERE
				肥満*/MORBID OBESITY	代謝および栄養障害	20[redacted]-10-20	ONGOING	376	SEVERE
		[redacted]	4[redacted]/M/CAUC.	遅発性ジスキネジア*/TARDIVE DYSKINESIA	神経系障害	20[redacted]-05-23	ONGOING	169	SEVERE
		[redacted]	2[redacted]/F/CAUC.	腎感染*/RIGHT KIDNEY INFECTION	感染症および寄生虫症	20[redacted]-05-21 19:45	**同年*-05-25** 08:00	156	SEVERE

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK AFTER THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1.2-34　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	SERIOUS CRITERIA	TRIAL DRUG CAUSALITY	ACTION TAKEN	OUTCOME
PHASE C	ARIP IMD 400/300MG	[redacted]	3[redacted]/M/CAUC.	プリンツメタル狭心症*/PRINZMETALS ANGINA	心臓障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
				プリンツメタル狭心症*/PRINZMETALS ANGINA	心臓障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
				自殺念慮*/SUICIDAL IDEATION	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	3[redacted]/F/CAUC.	呼吸困難*/SHORTNESS OF BREATH	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION	POSSIBLE	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
				肥満*/MORBID OBESITY	代謝および栄養障害	MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION	POSSIBLE	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/M/CAUC.	遅発性ジスキネジア*/TARDIVE DYSKINESIA	神経系障害	PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY/INCAPACITY	DEFINITE	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
		[redacted]	2[redacted]/F/CAUC.	腎感染*/RIGHT KIDNEY INFECTION	感染症および寄生虫症	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK AFTER THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

表 2.7.6.1.2-34　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	START DATE/TIME	END DATE/TIME	TRIAL DAY3)	SEVERITY
PHASE C	ARIP IMD 400/300MG	[redacted]	4[redacted]/M/CAUC.	胸痛*/CHEST PAIN	一般・全身障害および投与部位の状態	20[redacted]-06-28	**同年*-07-10**	265	SEVERE
		[redacted]	5[redacted]/M/OTHER	心筋梗塞*/MYOCARDIAL INFARCTION	心臓障害	20[redacted]-11-03 12:00	ONGOING	351	SEVERE
		[redacted]	3[redacted]/F/CAUC.	乳癌*/LEFT BREAST ADENOCARCINOMA	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）	20[redacted]-04-10	**同年*-05-28**	99	MODERATE
		[redacted]	3[redacted]/F/CAUC.	自殺念慮*/SUICIDAL IDEATION	精神障害	20[redacted]-06-17 08:00	**同年*-06-23** 08:00	141	SEVERE
				自殺企図*/INTERRUPTED SUICIDE ATTEMPT	精神障害	20[redacted]-06-24 08:00	**同年*-06-24** 08:00	148	SEVERE
		[redacted]	3[redacted]/F/BLACK	急性胆嚢炎*/ACUTE CHOLECYSTITIS	肝胆道系障害	20[redacted]-09-28 18:00	**同年*-09-29**	257	SEVERE
		[redacted]	5[redacted]/M/BLACK	急性心筋梗塞*/ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION NON ST ELEVATION	心臓障害	20[redacted]-02-09	**同年*-02-11**	49	SEVERE

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK AFTER THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1.2-34　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	SERIOUS CRITERIA	TRIAL DRUG CAUSALITY	ACTION TAKEN	OUTCOME
PHASE C	ARIP IMD 400/300MG	[redacted]	4[redacted]/M/CAUC.	胸痛*/CHEST PAIN	一般・全身障害および投与部位の状態	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	5[redacted]/M/OTHER	心筋梗塞*/MYOCARDIAL INFARCTION	心臓障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	NOT LIKELY	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/ RESOLVING
		[redacted]	3[redacted]/F/CAUC.	乳癌*/LEFT BREAST ADENOCARCINOMA	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）	MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION	NOT LIKELY	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	3[redacted]/F/CAUC.	自殺念慮*/SUICIDAL IDEATION	精神障害	LIFE-THREATENING CONDITION, HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
				自殺企図*/INTERRUPTED SUICIDE ATTEMPT	精神障害	LIFE-THREATENING CONDITION, HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	3[redacted]/F/BLACK	急性胆嚢炎*/ACUTE CHOLECYSTITIS	肝胆道系障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	5[redacted]/M/BLACK	急性心筋梗塞*/ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION NON ST ELEVATION	心臓障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK AFTER THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

表 2.7.6.1.2-34　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	START DATE/TIME	END DATE/TIME	TRIAL DAY3)	SEVERITY
PHASE C	ARIP IMD 400/300MG	[redacted]	5[redacted]/M/BLACK	心停止*/CARDIAC ARREST	心臓障害	20[redacted]-09-25	**同年*-09-25**	277	SEVERE
		[redacted]	2[redacted]/M/BLACK	双極１型障害*/BIPOLAR I MIXED EPISODE WITH PSYCHOTIC FEATURES	精神障害	20[redacted]-03-31 09:00	**同年*-04-04** 13:20	244	SEVERE
		[redacted]	3[redacted]/M/CAUC.	自殺念慮*/SUICIDAL THOUGHTS WITHOUT INTENT	精神障害	20[redacted]-06-07	**同年*-06-07**	257	MODERATE
		[redacted]	4[redacted]/M/BLACK	傾眠*/DROWSINESS	神経系障害	20[redacted]-10-16 09:00	**同年*-10-20** 14:00	7	MODERATE
		[redacted]	3[redacted]/M/CAUC.	節足動物咬傷*/TICK BITE	傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]-05-17	**同年*-05-20**	153	SEVERE

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK AFTER THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1.2-34　その他の重篤な有害事象一覧表［IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

PHASE	TREATMENT	SUBJECT ID1)	AGE/SEX/RACE	AE(MedDRA PT2) / VERBATIM TERM)	SYSTEM ORGAN CLASS	SERIOUS CRITERIA	TRIAL DRUG CAUSALITY	ACTION TAKEN	OUTCOME
PHASE C	ARIP IMD 400/300MG	[redacted]	5[redacted]/M/BLACK	心停止*/CARDIAC ARREST	心臓障害	DEATH	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	FATAL
		[redacted]	2[redacted]/M/BLACK	双極１型障害*/BIPOLAR I MIXED EPISODE WITH PSYCHOTIC FEATURES	精神障害	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	3[redacted]/M/CAUC.	自殺念慮*/SUICIDAL THOUGHTS WITHOUT INTENT	精神障害	MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	4[redacted]/M/BLACK	傾眠*/DROWSINESS	神経系障害	MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION	POSSIBLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
		[redacted]	3[redacted]/M/CAUC.	節足動物咬傷*/TICK BITE	傷害、中毒および処置合併症	HOSPITALIZATION - INITIAL OR PROLONGED, MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION	UNRELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

1)SUBJECT ID = CENTER NUMBER + SUBJECT SCREENING NUMBER.
2)ADVERSE EVENTS CODED IN MEDDRA (VERSION 19.0).
ASTERISK AFTER THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
3)TRIAL DAY = AE ONSET DATE - DATE OF FIRST DOSE IN THE CORRESPONDING PHASE + 1.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-9.2 より作成＞

表 2.7.6.1.2-35　SAS 合計スコアの平均変化量［LOCF，IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

									CHANGE FROM BASELINE							
	ENROLLMENT								BASELINE							
PHASE	SOURCE	TRIAL WEEK	n	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	n	MEAN	SD	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX
PHASE C	DE NOVO	BASELINE	314	10.30	10.00	0.99	10	20								
		WEEK 4	303	10.30	10.00	0.95	10	19	303	10.30	0.99	0.00	0.00	0.63	-4	3
		WEEK 8	308	10.35	10.00	0.99	10	17	308	10.30	0.98	0.05	0.00	0.74	-4	5
		WEEK 12	308	10.42	10.00	1.24	10	20	308	10.30	0.98	0.12	0.00	0.89	-3	6
		WEEK 16	308	10.43	10.00	1.22	10	19	308	10.30	0.98	0.13	0.00	0.99	-3	6
		WEEK 20	308	10.46	10.00	1.31	10	21	308	10.30	0.98	0.16	0.00	1.16	-4	7
		WEEK 24	308	10.54	10.00	1.69	10	29	308	10.30	0.98	0.24	0.00	1.47	-3	19
		WEEK 28	308	10.53	10.00	1.77	10	29	308	10.30	0.98	0.23	0.00	1.68	-5	19
		WEEK 32	308	10.57	10.00	1.86	10	29	308	10.30	0.98	0.27	0.00	1.71	-4	19
		WEEK 36	308	10.58	10.00	1.96	10	29	308	10.30	0.98	0.29	0.00	1.75	-4	19
		WEEK 40	308	10.59	10.00	1.93	10	29	308	10.30	0.98	0.30	0.00	1.75	-4	19
		WEEK 44	308	10.56	10.00	1.96	10	29	308	10.30	0.98	0.26	0.00	1.76	-4	19
		WEEK 48	308	10.53	10.00	1.82	10	29	308	10.30	0.98	0.23	0.00	1.62	-4	19
		WEEK 52	308	10.51	10.00	1.81	10	29	308	10.30	0.98	0.21	0.00	1.65	-4	19
	ROLLOVER	BASELINE	70	10.20	10.00	0.71	10	15								
		WEEK 4	71	10.27	10.00	0.79	10	14	66	10.21	0.73	0.03	0.00	0.88	-4	4
		WEEK 8	74	10.19	10.00	0.66	10	14	69	10.20	0.72	-0.04	0.00	0.44	-2	2
		WEEK 12	74	10.23	10.00	0.75	10	14	69	10.20	0.72	-0.01	0.00	0.53	-2	2
		WEEK 16	74	10.24	10.00	0.72	10	14	69	10.20	0.72	0.03	0.00	0.92	-5	3
		WEEK 20	74	10.35	10.00	1.13	10	16	69	10.20	0.72	0.14	0.00	0.99	-2	6
		WEEK 24	74	10.32	10.00	1.21	10	18	69	10.20	0.72	0.12	0.00	1.28	-3	8

NOTE: SUBJECTS WITH BASELINE OR AT LEAST ONE POST-BASELINE ASSESSMENT ARE INCLUDED.

表 2.7.6.1.2-35　SAS 合計スコアの平均変化量［LOCF，IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

PHASE	ENROLLMENT SOURCE	TRIAL WEEK	n	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	CHANGE FROM BASELINE: BASELINE n	BASELINE MEAN	BASELINE SD	CHANGE FROM BASELINE: MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX
PHASE C	ROLLOVER	WEEK 28	74	10.34	10.00	1.13	10	18	69	10.20	0.72	0.13	0.00	1.14	-3	8
		WEEK 32	74	10.36	10.00	1.14	10	18	69	10.20	0.72	0.16	0.00	1.20	-3	8
		WEEK 36	74	10.43	10.00	1.22	10	18	69	10.20	0.72	0.22	0.00	1.27	-3	8
		WEEK 40	74	10.36	10.00	1.14	10	18	69	10.20	0.72	0.14	0.00	1.18	-3	8
		WEEK 44	74	10.41	10.00	1.19	10	18	69	10.20	0.72	0.19	0.00	1.25	-3	8
		WEEK 48	74	10.39	10.00	1.19	10	18	69	10.20	0.72	0.17	0.00	1.25	-3	8
		WEEK 52	74	10.36	10.00	1.19	10	18	69	10.20	0.72	0.17	0.00	1.25	-3	8
	TOTAL	BASELINE	384	10.28	10.00	0.94	10	20								
		WEEK 4	374	10.30	10.00	0.92	10	19	369	10.29	0.95	0.01	0.00	0.68	-4	4
		WEEK 8	382	10.32	10.00	0.94	10	17	377	10.28	0.94	0.03	0.00	0.70	-4	5
		WEEK 12	382	10.38	10.00	1.16	10	20	377	10.28	0.94	0.09	0.00	0.84	-3	6
		WEEK 16	382	10.40	10.00	1.14	10	19	377	10.28	0.94	0.11	0.00	0.98	-5	6
		WEEK 20	382	10.44	10.00	1.27	10	21	377	10.28	0.94	0.16	0.00	1.13	-4	7
		WEEK 24	382	10.49	10.00	1.61	10	29	377	10.28	0.94	0.21	0.00	1.44	-3	19
		WEEK 28	382	10.49	10.00	1.67	10	29	377	10.28	0.94	0.21	0.00	1.59	-5	19
		WEEK 32	382	10.53	10.00	1.74	10	29	377	10.28	0.94	0.25	0.00	1.63	-4	19
		WEEK 36	382	10.55	10.00	1.84	10	29	377	10.28	0.94	0.27	0.00	1.67	-4	19
		WEEK 40	382	10.55	10.00	1.81	10	29	377	10.28	0.94	0.27	0.00	1.66	-4	19
		WEEK 44	382	10.53	10.00	1.84	10	29	377	10.28	0.94	0.25	0.00	1.68	-4	19
		WEEK 48	382	10.50	10.00	1.72	10	29	377	10.28	0.94	0.22	0.00	1.56	-4	19
		WEEK 52	382	10.48	10.00	1.71	10	29	377	10.28	0.94	0.20	0.00	1.58	-4	19

NOTE: SUBJECTS WITH BASELINE OR AT LEAST ONE POST-BASELINE ASSESSMENT ARE INCLUDED.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-6.1.1.1 より作成＞

表 2.7.6.1.2-36　AIMS 合計スコアの平均変化量［LOCF，IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

											CHANGE FROM BASELINE				
	ENROLLMENT								BASELINE						
PHASE	SOURCE	TRIAL WEEK	n	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	n	MEAN	SD	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX
PHASE C	DE NOVO	BASELINE	379	0.09	0.00	0.49	0	5								
		WEEK 4	367	0.08	0.00	0.50	0	7	367	0.09	0.48	-0.01	0.00	0.52	-3	7
		WEEK 8	373	0.10	0.00	0.70	0	11	373	0.09	0.48	0.01	0.00	0.73	-4	11
		WEEK 12	373	0.09	0.00	0.54	0	7	373	0.09	0.48	0.00	0.00	0.58	-4	7
		WEEK 16	373	0.12	0.00	0.68	0	7	373	0.09	0.48	0.03	0.00	0.73	-4	7
		WEEK 20	373	0.13	0.00	0.66	0	7	373	0.09	0.48	0.03	0.00	0.72	-4	7
		WEEK 24	373	0.19	0.00	1.11	0	17	373	0.09	0.48	0.10	0.00	1.14	-4	17
		WEEK 28	373	0.17	0.00	1.06	0	17	373	0.09	0.48	0.08	0.00	1.10	-4	17
		WEEK 32	373	0.20	0.00	1.10	0	17	373	0.09	0.48	0.11	0.00	1.11	-4	17
		WEEK 36	373	0.21	0.00	1.28	0	17	373	0.09	0.48	0.12	0.00	1.31	-4	17
		WEEK 40	373	0.15	0.00	1.03	0	17	373	0.09	0.48	0.06	0.00	1.07	-4	17
		WEEK 44	373	0.14	0.00	1.02	0	17	373	0.09	0.48	0.05	0.00	1.07	-4	17
		WEEK 48	373	0.16	0.00	1.04	0	17	373	0.09	0.48	0.07	0.00	1.06	-4	17
		WEEK 52	373	0.16	0.00	1.04	0	17	373	0.09	0.48	0.06	0.00	1.07	-4	17
	ROLLOVER	BASELINE	85	0.01	0.00	0.11	0	1								
		WEEK 4	81	0.00	0.00	0.00	0	0	81	0.01	0.11	-0.01	0.00	0.11	-1	0
		WEEK 8	84	0.00	0.00	0.00	0	0	84	0.01	0.11	-0.01	0.00	0.11	-1	0
		WEEK 12	84	0.07	0.00	0.40	0	3	84	0.01	0.11	0.06	0.00	0.42	-1	3
		WEEK 16	84	0.04	0.00	0.24	0	2	84	0.01	0.11	0.02	0.00	0.27	-1	2
		WEEK 20	84	0.01	0.00	0.11	0	1	84	0.01	0.11	0.00	0.00	0.16	-1	1
		WEEK 24	84	0.02	0.00	0.15	0	1	84	0.01	0.11	0.01	0.00	0.19	-1	1

NOTE: SUBJECTS WITH BASELINE OR AT LEAST ONE POST-BASELINE ASSESSMENT ARE INCLUDED.

表 2.7.6.1.2-36　AIMS 合計スコアの平均変化量［LOCF，IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

												CHANGE FROM BASELINE				
	ENROLLMENT								BASELINE							
PHASE	SOURCE	TRIAL	WEEK	n	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	n	MEAN	SD	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX
PHASE C	ROLLOVER		WEEK 28	84	0.02	0.00	0.15	0	1	84	0.01	0.11	0.01	0.00	0.19	-1	1
			WEEK 32	84	0.02	0.00	0.15	0	1	84	0.01	0.11	0.01	0.00	0.19	-1	1
			WEEK 36	84	0.02	0.00	0.15	0	1	84	0.01	0.11	0.01	0.00	0.19	-1	1
			WEEK 40	84	0.01	0.00	0.11	0	1	84	0.01	0.11	0.00	0.00	0.16	-1	1
			WEEK 44	84	0.01	0.00	0.11	0	1	84	0.01	0.11	0.00	0.00	0.16	-1	1
			WEEK 48	84	0.01	0.00	0.11	0	1	84	0.01	0.11	0.00	0.00	0.16	-1	1
			WEEK 52	84	0.02	0.00	0.15	0	1	84	0.01	0.11	0.01	0.00	0.19	-1	1
	TOTAL		BASELINE	464	0.08	0.00	0.45	0	5								
			WEEK 4	448	0.07	0.00	0.45	0	7	448	0.08	0.44	-0.01	0.00	0.48	-3	7
			WEEK 8	457	0.08	0.00	0.64	0	11	457	0.08	0.44	0.01	0.00	0.66	-4	11
			WEEK 12	457	0.09	0.00	0.52	0	7	457	0.08	0.44	0.01	0.00	0.55	-4	7
			WEEK 16	457	0.11	0.00	0.62	0	7	457	0.08	0.44	0.03	0.00	0.67	-4	7
			WEEK 20	457	0.11	0.00	0.60	0	7	457	0.08	0.44	0.03	0.00	0.65	-4	7
			WEEK 24	457	0.16	0.00	1.01	0	17	457	0.08	0.44	0.08	0.00	1.04	-4	17
			WEEK 28	457	0.14	0.00	0.96	0	17	457	0.08	0.44	0.07	0.00	1.00	-4	17
			WEEK 32	457	0.17	0.00	1.00	0	17	457	0.08	0.44	0.09	0.00	1.00	-4	17
			WEEK 36	457	0.18	0.00	1.16	0	17	457	0.08	0.44	0.10	0.00	1.19	-4	17
			WEEK 40	457	0.12	0.00	0.93	0	17	457	0.08	0.44	0.05	0.00	0.97	-4	17
			WEEK 44	457	0.12	0.00	0.93	0	17	457	0.08	0.44	0.04	0.00	0.97	-4	17
			WEEK 48	457	0.14	0.00	0.94	0	17	457	0.08	0.44	0.06	0.00	0.96	-4	17
			WEEK 52	457	0.13	0.00	0.95	0	17	457	0.08	0.44	0.05	0.00	0.97	-4	17

NOTE: SUBJECTS WITH BASELINE OR AT LEAST ONE POST-BASELINE ASSESSMENT ARE INCLUDED.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-6.1.4.1 より作成＞

表 2.7.6.1.2-37　BAS スコアの平均変化量［LOCF，IM デポ剤維持治療期（Phase C）］

									CHANGE FROM BASELINE							
	ENROLLMENT								BASELINE							
PHASE	SOURCE	TRIAL WEEK	n	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	n	MEAN	SD	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX
PHASE C	DE NOVO	BASELINE	379	0.14	0.00	0.45	0	3								
		WEEK 4	367	0.14	0.00	0.45	0	2	367	0.14	0.46	0.00	0.00	0.46	-2	2
		WEEK 8	373	0.18	0.00	0.54	0	3	373	0.14	0.46	0.03	0.00	0.55	-2	3
		WEEK 12	373	0.18	0.00	0.56	0	3	373	0.14	0.46	0.04	0.00	0.58	-2	3
		WEEK 16	373	0.19	0.00	0.57	0	3	373	0.14	0.46	0.05	0.00	0.57	-2	3
		WEEK 20	373	0.18	0.00	0.59	0	3	373	0.14	0.46	0.04	0.00	0.60	-2	3
		WEEK 24	373	0.23	0.00	0.63	0	3	373	0.14	0.46	0.08	0.00	0.64	-2	3
		WEEK 28	373	0.21	0.00	0.62	0	3	373	0.14	0.46	0.06	0.00	0.64	-2	3
		WEEK 32	373	0.23	0.00	0.66	0	3	373	0.14	0.46	0.09	0.00	0.67	-2	3
		WEEK 36	373	0.24	0.00	0.69	0	4	373	0.14	0.46	0.10	0.00	0.69	-2	4
		WEEK 40	373	0.22	0.00	0.63	0	3	373	0.14	0.46	0.08	0.00	0.66	-2	3
		WEEK 44	373	0.21	0.00	0.64	0	4	373	0.14	0.46	0.07	0.00	0.65	-2	3
		WEEK 48	373	0.20	0.00	0.62	0	4	373	0.14	0.46	0.06	0.00	0.65	-2	3
		WEEK 52	373	0.18	0.00	0.59	0	3	373	0.14	0.46	0.04	0.00	0.62	-2	3
	ROLLOVER	BASELINE	85	0.14	0.00	0.52	0	3								
		WEEK 4	81	0.20	0.00	0.58	0	2	81	0.15	0.53	0.05	0.00	0.38	-1	2
		WEEK 8	84	0.13	0.00	0.53	0	3	84	0.14	0.52	-0.01	0.00	0.36	-2	2
		WEEK 12	84	0.17	0.00	0.58	0	3	84	0.14	0.52	0.02	0.00	0.35	-1	2
		WEEK 16	84	0.17	0.00	0.53	0	2	84	0.14	0.52	0.02	0.00	0.41	-2	2
		WEEK 20	84	0.15	0.00	0.55	0	3	84	0.14	0.52	0.01	0.00	0.48	-2	3
		WEEK 24	84	0.17	0.00	0.58	0	3	84	0.14	0.52	0.02	0.00	0.54	-2	3

NOTE: SUBJECTS WITH BASELINE OR AT LEAST ONE POST-BASELINE ASSESSMENT ARE INCLUDED.

表 2.7.6.1.2-37　BAS スコアの平均変化量［LOCF，IM デポ剤維持治療期（Phase C）］（続き）

									CHANGE FROM BASELINE							
	ENROLLMENT								BASELINE							
PHASE	SOURCE	TRIAL WEEK	n	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	n	MEAN	SD	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX
PHASE C	ROLLOVER	WEEK 28	84	0.14	0.00	0.54	0	3	84	0.14	0.52	0.00	0.00	0.41	-1	3
		WEEK 32	84	0.18	0.00	0.58	0	3	84	0.14	0.52	0.04	0.00	0.45	-1	3
		WEEK 36	84	0.23	0.00	0.65	0	3	84	0.14	0.52	0.08	0.00	0.52	-1	3
		WEEK 40	84	0.17	0.00	0.56	0	3	84	0.14	0.52	0.02	0.00	0.44	-1	3
		WEEK 44	84	0.18	0.00	0.58	0	3	84	0.14	0.52	0.04	0.00	0.50	-2	3
		WEEK 48	84	0.17	0.00	0.58	0	3	84	0.14	0.52	0.02	0.00	0.51	-2	3
		WEEK 52	84	0.17	0.00	0.58	0	3	84	0.14	0.52	0.02	0.00	0.51	-2	3
	TOTAL	BASELINE	464	0.14	0.00	0.46	0	3								
		WEEK 4	448	0.15	0.00	0.48	0	2	448	0.14	0.47	0.01	0.00	0.45	-2	2
		WEEK 8	457	0.17	0.00	0.54	0	3	457	0.14	0.47	0.03	0.00	0.52	-2	3
		WEEK 12	457	0.18	0.00	0.57	0	3	457	0.14	0.47	0.04	0.00	0.54	-2	3
		WEEK 16	457	0.18	0.00	0.57	0	3	457	0.14	0.47	0.04	0.00	0.55	-2	3
		WEEK 20	457	0.18	0.00	0.59	0	3	457	0.14	0.47	0.04	0.00	0.58	-2	3
		WEEK 24	457	0.21	0.00	0.62	0	3	457	0.14	0.47	0.07	0.00	0.62	-2	3
		WEEK 28	457	0.19	0.00	0.60	0	3	457	0.14	0.47	0.05	0.00	0.61	-2	3
		WEEK 32	457	0.22	0.00	0.65	0	3	457	0.14	0.47	0.08	0.00	0.63	-2	3
		WEEK 36	457	0.24	0.00	0.68	0	4	457	0.14	0.47	0.10	0.00	0.67	-2	4
		WEEK 40	457	0.21	0.00	0.61	0	3	457	0.14	0.47	0.07	0.00	0.62	-2	3
		WEEK 44	457	0.20	0.00	0.63	0	4	457	0.14	0.47	0.06	0.00	0.62	-2	3
		WEEK 48	457	0.20	0.00	0.61	0	4	457	0.14	0.47	0.05	0.00	0.63	-2	3
		WEEK 52	457	0.18	0.00	0.59	0	3	457	0.14	0.47	0.04	0.00	0.60	-2	3

NOTE: SUBJECTS WITH BASELINE OR AT LEAST ONE POST-BASELINE ASSESSMENT ARE INCLUDED.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-6.1.3.1 より作成＞

2.7.6.1.2.5　死亡，その他の重篤な有害事象の叙述

(1)　死亡

(a)　IM デポ剤維持治療期（Phase C）

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event** Death, Serious Adverse Event	
Demographics			
Gender Male	**Race** Black or African American	**Age** 5[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]
Treatment Exposure			

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	21 Oct 20[redacted]	25 Oct 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	26 Oct 20[redacted]	27 Oct 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	28 Oct 20[redacted]	03 Nov 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	04 Nov 20[redacted]	05 Dec 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	06 Dec 20[redacted]	06 Dec 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	07 Dec 20[redacted]	22 Dec 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	23 Dec 20[redacted]	31 Dec 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	01 Jan 20[redacted]	01 Jan 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	02 Jan 20[redacted]	05 Jan 20[redacted]	10 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	23 Dec 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	21 Jan 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	17 Feb 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	20 Mar 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	15 Apr 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	16 May 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	11 Jun 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	07 Jul 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	04 Aug 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	02 Sep 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Abdominal discomfort 腹部不快感	N	N	02 Jan 20[redacted]	74	04 Jan 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Chest pain 胸痛	N	N	10 Jan 20[redacted]	82	10 Jan 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Chest discomfort 胸部不快感	N	N	02 Feb 20[redacted]	105	02 Feb 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Acute myocardial infarction 急性心筋梗塞	Y	N	09 Feb 20[redacted]	112	11 Feb 20[redacted]	Severe	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Dermatitis contact 接触性皮膚炎	N	N	04 May 20[redacted]	196	24 May 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Diabetes mellitus 糖尿病	N	N	04 Jun 20[redacted]	227	25 Sep 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Cardiac arrest 心停止	Y	N	25 Sep 20[redacted]	340	25 Sep 20[redacted]	Severe	Unrelated	Dose not changed	Fatal

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Akathisia アカシジア	20[redacted]	Yes
Allergic sinusitis アレルギー性副鼻腔炎	19[redacted]	Yes
Angina pectoris 狭心症	20[redacted]	No
Back pain 背部痛	19[redacted]	Yes
Hypertension 高血圧	20[redacted]	Yes
Insomnia 不眠症	19[redacted]	Yes
Lipids increased 脂質増加	20[redacted]	Yes
Myopia 近視	20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者 [redacted]
被験者 [redacted]，5[redacted] 歳黒人（アフリカ系アメリカ人）男性は，19[redacted] 年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験の錠剤切り替え期（Phase A）に移行し，20[redacted] 年 10 月 21 日にアリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted] 年 12 月 23 日に，アリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 2 月 9 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 49），被験者に重度の急性心筋梗塞（急性心筋梗塞，非 ST 上昇型）の重篤な有害事象が発現した。20[redacted] 年 2 月 9 日，胸骨下胸痛を訴えて救急治療室を受診した。トロポニン濃度が上昇しており，直ちに心カテーテル検査が実施された。下壁運動消失を伴う左下行枝の閉塞（90%を超える閉塞）が認められ，ステントを留置した。事象に対する治療として，アセチルサリチル酸（アスピリン）及びクロピドグレルを投与した。その後，薬物の予防投与により，症状は安定し，苦痛，胸痛，障害は認められなかった。本事象は 20[redacted] 年 2 月 11 日に消失したと考えられ，退院した。治験責任医師は，急性心筋梗塞は治験薬と関連しないと結論した。治験依頼者も，急性心筋梗塞は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与した併用薬は，サルブタモール（Albuterol），Dyazide（Maxzide），リシノプリル二水和物（Prinivil），イブプロフェン，アトルバスタチンカルシウム（リピトール）であった。
20[redacted] 年 9 月 25 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 277），被験者に重度の心停止（心停止）の重篤な有害事象が発現し，死亡した。本事象に対する治療は行わなかった。20[redacted] 年 9 月 25 日に被験者は喫煙後に胸痛及び息切れを発症し，救急治療室に搬送された。その時点でのバイタルサインは，血圧 168/90 mmHg，脈拍 100 拍/分，パルスオキシメーターによる室内気での酸素飽和度 73%であった。グラスゴー昏睡尺度のスコアは 9，すなわち，開眼は自発的（4），言語反応は混乱（4），運動反応なし（1）であった。検査により，低酸素，頻呼吸，空気の動きのない重度の呼吸困難が認められた。バッグバルブマスクで換気を行い，アトロピン及びエピネフリンを投与した。無脈性電気活動が認められ，心肺蘇生法（CPR）及び挿管は成功せず，心静止に陥った。CPR は中止し，20[redacted] 年 9 月 25 日に死亡が宣告された。経口治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 1 月 5 日に行われ，IM デポ注射剤の最終投与は 20[redacted] 年 9 月 2 日に行われた。治験責任医師は，心停止は治験薬と関連しないと結論した。治験依頼者も，心停止は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与した併用薬はサルブタモール（Albuterol），Dyazide（Maxzide），リシノプリル二水和物（Prinivil），アセチルサリチル酸（アスプリン），カルベジロール，クロピドグレル，シンバスタチン，メトホルミン，アトルバスタチンカルシウム（リピトール）であった。

(2)　その他の重篤な有害事象

(a)　IM デポ剤維持治療期（Phase C）

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender Male	**Race** Black or African American	**Age** 3[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** Not available

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
N/A	N/A	N/A	N/A

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	11 Aug 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	09 Sep 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Weight decreased 体重減少	N	N	09 Sep 20[redacted]	30	Continuing	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Diabetes mellitus 糖尿病	Y	N	14 Sep 20[redacted]	35	16 Sep 20[redacted]	Severe	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
Diabetes mellitus 糖尿病	N	Y	17 Sep 20[redacted]	38	Continuing	Moderate	Possible	Drug withdrawn	Not recovered/not resolved

Medical History No medical history was reported

N/A = not applicable.

叙述の要約

被験者[redacted]
被験者[redacted]，3[redacted]歳黒人（アフリカ系アメリカ人）男性は，双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験のアリピプラゾール IM デポ注射剤維持期（Phase C）に移行し，20[redacted]年 8 月 11 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射を開始した。病歴の報告はなかった。

20[redacted]年 9 月 14 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 35），被験者に重度の糖尿病（新規発症の糖尿病）の重篤な有害事象が発現した。本被験者は 911 に電話して霧視及び嘔吐を訴え，同日入院し，糖尿病と診断された。事象に対する治療として，インスリン，グリピジド 5 mg（食前），メトホルミン 500 mg（1 日 2 回）を投与した。20[redacted]年 9 月 16 日，インスリンを中止し，糖尿病の重度で重篤な事象は後遺症を伴って消失したことが報告され，被験者は退院した。当該事象に対して治験薬に関する措置はとらなかった。治験責任医師は，糖尿病は治験薬と関連あるかもしれないと結論した。治験依頼者は，糖尿病は治験薬に関連があるかもしれないと結論した。事象発現日以前 14 日以内の併用薬の投与はなかった。

20[redacted]年 9 月 17 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 38），被験者に新たに中等度の糖尿病（糖尿病）が発現した。日付は報告されていないが，8 週目来院が行われた。治験薬投与中の経過は良好であった。治験責任医師は本被験者と話し合った後，新たに発現し

た糖尿病の管理に集中するために治験参加の中止を決定した。本被験者はフォローアップの継続に同意した。20[redacted] 年 8 月 11 日の血糖値は 124 mg/dL（正常範囲：70～100 mg/dL）であり，20[redacted] 年 9 月 23 日に 349 mg/dL に上昇し，20[redacted] 年 10 月 6 日には 382 mg/dL に上昇した。当該事象に対する治療として，グリピジド及びメトホルミンの投与を継続した。本事象は消失も回復もしなかった。IM デポ注射剤の最終投与は 20[redacted] 年 9 月 9 日であり，早期中止来院は 20[redacted] 年 10 月 6 日に実施された。治験責任医師は，糖尿病は治験薬と関連があるかもしれないと結論した。治験依頼者は，糖尿病は治験薬と関連があるかもしれないと結論した。本事象発現日前 14 日以内に投与した併用薬は，インスリン，グリピジド，メトホルミンであった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender Male	**Race** White	**Age** 3[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** Not available

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
N/A	N/A	N/A	N/A

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	04 Nov 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	02 Dec 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	30 Dec 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	27 Jan 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Suicidal ideation 自殺念慮	Y	Y	08 Feb 20[redacted]	97	Continuing	Mild	Not likely	Drug withdrawn	Not recovered/not resolved

Medical History No medical history was reported

N/A = not applicable.

叙述の要約

被験者
被験者 [redacted], 3[redacted] 歳白人男性は, 双極 I 型障害と診断された。本被験者は, 双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験のアリピプラゾール IM デポ注射剤維持期（Phase C）に移行し，20[redacted] 年 11 月 4 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射を開始した。病歴の報告はなかった。20[redacted] 年 2 月 8 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 97），被験者に軽度の自殺念慮の重篤な有害事象が発現した（自殺念慮による精神科病棟への入院）。20[redacted] 年 2 月 8 日，自殺念慮など精神状態が悪化したため入院した。自殺念慮には実行意図の考えが含まれ，水中へ飛び込みたいと考えていた。治験責任医師は，当該事象は被験者の前妻に関する問題が原因であると報告した。事象に対する治療として，アリピプラゾール（エビリファイ），塩酸クロルプロチキセン，ラモトリギンを投与した。事象は消失も回復もしなかった。被験者は本事象のために治験参加を中止し，20[redacted] 年 2 月 18 日に早期中止来院が完了した。IM デポ注射剤の最終投与は 20[redacted] 年 1 月 27 日に行われた。
スクリーニング時に実施した精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview：MINI）の情報は得られていない。モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS），コロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia-Suicide Severity Rating Scale：CSSR-S），臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impression-Bipolar Version-Severity：CGI-BP-S）尺度，臨床全体印象度－双極性障害－前期からの変化（Clinical Global Impression-Bipolar Version-Change from Preceding Phase：CGI-BP-C）尺度の関連スコアを下表に要約する。

日付	来院	MADRS（Q10／合計スコア）	CSSR-S（希死願望／自殺念慮）	CGI-BP-S（躁病／うつ病／全般）	CGI-BP-C（躁病／うつ病／全般）
20[redacted]年11月12日	Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の 1 週目	0/5*	なし／なし	N/A	N/A
20[redacted]年 2 月 18 日	早期中止	2/10	あり／あり	1/3/2	4/5/5

N/A = データなし

* 20[redacted]年 11 月 18 日 Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期（2 週目）

治験責任医師は，自殺念慮は治験薬とおそらく関連しないと結論した。治験依頼者は，自殺念慮は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与した併用薬は報告されていない。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event** Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender Male	**Race** White	**Age** 4[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
N/A	N/A	N/A	N/A

IM Depot Trial Medication	Injection Date	Dose
OPC-14597	17 Aug 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	14 Sep 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	12 Oct 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	11 Nov 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	09 Dec 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Mania 躁病	Y	Y	20 Dec 20[redacted]	126	29 Jan 20[redacted]	Severe	Unrelated	Drug withdrawn	Recovered/resolved

Medical History No medical history was reported

N/A = not applicable.

叙述の要約

被験者 [redacted]
被験者 [redacted]，4[redacted] 歳白人男性は，20[redacted] 年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験のアリピプラゾール IM デポ注射剤維持期（Phase C）に移行し，20[redacted] 年 8 月 17 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射を開始した。病歴の報告はなかった。

20[redacted] 年 12 月 20 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 126）に，被験者に重度の躁病（躁病エピソード 双極 I 型障害）の重篤な有害事象が発現した。誕生日に，アルコールを大量に摂取し，言葉もれとなり脱抑制型性行動，観念奔逸，睡眠必要性の欠落を伴った。躁症状は徐々に重度となった。被験者の妻が被験者を説得して，精神鑑定と治療のために病院に連れてきた。事象に対する治療として，カルバマゼピン，ジアゼパム，レボメプロマジン，リスペリドンを投与した。被験者は 20[redacted] 年 12 月 28 日に入院した。治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 12 月 9 日に行われた。被験者は当該事象のために治験参加を中止し，20[redacted] 年 12 月 28 日に早期中止来院が行われた。20[redacted] 年 1 月 29 日に退院した。スクリーニング来院時に実施した精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview：MINI）の情報は得られていない。ヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale：YMRS），モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS），臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impression-Bipolar Version-Severity：CGI-BP-S）尺度，臨床全体印象度－双極性障害－前期からの変化（Clinical Global Impression-Bipolar Disorder-Change from Preceding Phase：CGI-BP-C）尺度，双極性障害のクォリティ・オ

ブ・ライフ（Brief QoL.BD）に関する簡易質問票の関連スコアを下表に示す。

日付	来院	YMRS（合計スコア）	MADRS（合計スコア）	CGI-BP-S（躁病／うつ病／全般）	CGI-BP-C（躁病／うつ病／全般）	Brief QoL.BD（合計スコア）
20[redacted]年 8 月 31 日	Phase C : アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の 2 週目	0	0	N/A	N/A	N/A
20[redacted]年 12 月 9 日	Phase C : アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の 16 週目	0	0	N/A	N/A	N/A
20[redacted]年 12 月 28 日	早期中止	32	0	5/1/5	7/4/7	27

N/A = 該当なし

治験責任医師は，躁病は治験薬と関連しないと結論した。治験依頼者も，躁病は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与した併用薬はなかった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event** Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics			
Gender Male	**Race** White	**Age** 4[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	11 Oct 20[redacted]	13 Oct 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	14 Oct 20[redacted]	14 Oct 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	15 Oct 20[redacted]	17 Oct 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	18 Oct 20[redacted]	22 Oct 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	23 Oct 20[redacted]	23 Oct 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	24 Oct 20[redacted]	29 Oct 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	30 Oct 20[redacted]	30 Oct 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	31 Oct 20[redacted]	31 Oct 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	01 Nov 20[redacted]	01 Nov 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	02 Nov 20[redacted]	05 Dec 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	06 Dec 20[redacted]	11 Dec 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	12 Dec 20[redacted]	12 Dec 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	13 Dec 20[redacted]	19 Dec 20[redacted]	10 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	06 Dec 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	02 Jan 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	28 Jan 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	27 Feb 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	31 Mar 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	28 Apr 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	27 May 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	27 Jun 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	28 Jul 20[redacted]	300 mg

Adverse Events

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Akathisia アカシジア	N	N	12 Oct 20[redacted]	2	02 Nov 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Psychomotor hyperactivity 精神運動亢進	N	N	12 Oct 20[redacted]	2	02 Nov 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Insomnia 不眠症	N	N	22 Oct 20[redacted]	12	01 Nov 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Asthenia 無力症	N	N	28 Jan 20[redacted]	110	12 Feb 20[redacted]	Moderate	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Social avoidant behaviour 社会逃避行動	N	N	06 Aug 20[redacted]	300	06 Aug 20[redacted]	Severe	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Social avoidant behaviour 社会逃避行動	Y	Y	07 Aug 20[redacted]	301	07 Aug 20[redacted]	Severe	Not likely	Drug withdrawn	Recovered/resolved

Medical History No medical history was reported

叙述の要約

被験者 [redacted]
被験者 [redacted]，4[redacted] 歳白人男性は，20[redacted] 年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験の錠剤切り替え期（Phase A）に移行し，20[redacted] 年 10 月 11 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 5 mg の投与を開始した。病歴の報告はなかった。20[redacted] 年 12 月 6 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 8 月 7 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 245），被験者に重度の社会逃避行動（社会的孤立）の重篤な有害事象が発現した。事象に対する治療は行われなかった。20[redacted] 年 8 月 6 日に社会逃避行動の重度の非重篤事象が発現し，翌日に重篤となった。治験責任医師の報告によれば，抑うつ症状及び自殺念慮が発現したため，20[redacted] 年 8 月 7 日に入院した。治験責任医師が 20[redacted] 年 8 月 8 日に本被験者を診察した際，休日に退屈していたために入院したと本被験者は説明した。実は，本被験者は抑うつや自殺の気分にもまして孤独を強く感じていたのであった。治療を継続するために 20[redacted] 年 8 月 9 日に治験実施医療機関に転院し，20[redacted] 年 9 月 5 日に退院した。退院時の主な診断は双極性感情障害であり，精神病症状のない現在の重度のうつ病エピソードであった。同時に不安性人格（回避）も認められた。社会逃避行動の事象は，20[redacted] 年 8 月 7 日に消失したと考えられた。IM デポ注射剤（治験薬）の最終投与は 20[redacted] 年 6 月 28 日に行われた。被験者は社会逃避行動の事象のために治験参加を中止し，20[redacted] 年 9 月 10 日に早期中止来院を完了した。治験責任医師は，社会逃避行動は治験薬と関連しないと結論した。治験依頼者も，社会逃避行動は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与した併用薬はなかった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender Male	**Race** White	**Age** 3[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	21 Aug 20[redacted]	27 Aug 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	28 Aug 20[redacted]	09 Sep 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	10 Sep 20[redacted]	17 Sep 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	18 Sep 20[redacted]	07 Nov 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	08 Nov 20[redacted]	21 Nov 20[redacted]	10 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	08 Nov 20[redacted]		400 mg

Adverse Event

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Mania 躁病	Y	Y	02 Dec 20[redacted]	104	28 Mar 20[redacted]	Severe	Possible	Drug withdrawn	Recovered/Resolved

Medical History

Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
No medical history was reported	N/A	N/A

叙述の要約

被験者 [redacted]
被験者 [redacted]，3[redacted] 歳白人男性は，20[redacted] 年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験の錠剤切り替え期（Phase A）に移行し，20[redacted] 年 8 月 21 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。病歴の報告はなかった。20[redacted] 年 11 月 8 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 12 月 2 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 25），重度の躁病（精神病性躁病エピソード）の重篤な有害事象が発現した。本被験者の 20[redacted] 年 8 月 20 日（Phase A ベースライン），20[redacted] 年 11 月 8 日（Phase B の 12 週目／Phase B 終了時），及び 20[redacted] 年 11 月 22 日（Phase C の 2 週目）のヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale）の合計スコアは，それぞれ 3，2，及び 8 であった。本被験者は 20[redacted] 年 11 月 29 日以来不眠症を訴えており，1 晩の睡眠時間が 1～2 時間に減少していた。また精神運動性激越，易刺激性，誇大妄想も認められた。20[redacted] 年 8 月 12 日のスクリーニング来院時に実施した精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）では，本被験者は現在の躁病エピソードの基準を満たした。20[redacted] 年 12 月 2 日，救急治療室に来院し，精神病理学的症状（主に精神運動性の落ち着きのなさ）のために入院した。精神運動性激越，健忘障害，近接障害，偏執性妄想（追跡，迫害），疑い深さ，幻聴と幻視，高揚状態，易刺激性，短気，衝動性，解体した行動，睡眠必要性減少のエピソードが認められた。心理検査から，高揚感及び興奮，妄想性衒奇症，誇大妄想を伴う躁病感情

障害を特徴とする被験者の精神状態が示された。また解離性（本題から逸れていく）思考が認められた。本被験者は，クエチアピン（セロクエル）200 mg，クロナゼパム（リボトリール）0.5 mg，バルプロ酸（デパケン）500 mg，ゾルピデム 10 mg，及び silymarin の使用を継続するよう勧められた。20[redacted] 年 1 月 20 日に退院した。当該事象のため治験薬投与は中止した。IM デポ注射剤の最終投与は 20[redacted] 年 11 月 8 日に，経口剤の最終投与は 20[redacted] 年 11 月 21 日に行った。事象は 20[redacted] 年 3 月 28 日に消失した。20[redacted] 年 12 月 3 日に治験参加を中止したが，早期中止来院は完了できなかった。治験責任医師は，躁病は治験薬と関連があるかもしれないと結論した。治験依頼者は，躁病は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与した併用薬はなかった。
20[redacted] 年 1 月 28 日に本被験者は（別の躁病エピソードのため）病院に搬送され再入院し，治療を受けた。20[redacted] 年 2 月 17 日に本被験者は投薬を継続しながら退院した。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender Female	**Race** White	**Age** 3[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	27 Aug 20[redacted]	18 Nov 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	19 Nov 20[redacted]	02 Dec 20[redacted]	10 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	19 Nov 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	16 Dec 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	13 Jan 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	10 Feb 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	10 Mar 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	07 Apr 20[redacted]	300 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Bipolar I disorder 双極 1 型障害	Y	Y	23 Apr 20[redacted]	240	Ongoing	Moderate	Possibly Related	Drug withdrawn	Recovering/resolving

Medical History No medical history was reported

叙述の要約

被験者 [redacted]

被験者 [redacted]，3[redacted] 歳白人女性は，20[redacted] 年 7 月 17 日に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験の錠剤安定期（Phase B）に移行し，20[redacted] 年 8 月 27 日にアリピプラゾール 20 mg 経口投与を開始した。病歴の報告はなかった。20[redacted] 年 11 月 19 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 4 月 23 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 156），被験者に中等度の双極 1 型障害（双極 I 型障害，混合性エピソード）の重篤な有害事象が発現したため，投与を中止した。事象に対する治療として，バルプロ酸，アリピプラゾール，ブロマゼパム，クロナゼパム，ジアゼパム，ハロペリドールを投与した。本被験者は精神運動性激越，易刺激性，攻撃的行動，不快気分のために，父親と警察により病院の救急治療室に連れて来られ，即時入院した。事象はまだ消失していない。治験薬（300 mg）の最終投与は，20[redacted] 年 4 月 7 日に行われ，早期中止来院が 20[redacted] 年 4 月 29 日に実施された。20[redacted] 年 7 月 30 日のスクリーニング来院時に実施した精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）によると，過去及び現在の躁病エピソード，過去の軽躁病エピソード，過去及び現在の双極 I 型障害の基準を満たし，内科的，器質的及び薬物の原因は除外された。ヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale：YMRS），モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS），臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impression-Bipolar

Version-Severity : CGI-BP-S）尺度，臨床全体印象度－双極性障害－前期からの変化（Clinical Global Impression-Bipolar Version-Change from Preceding Phase：CGI-BP-C）尺度，及び双極性障害のクォリティ・オブ・ライフ（Brief QOL.BD）に関する簡易質問票の関連スコアを下表に要約する。

日付	来院	YMRS（合計スコア）	MADRS（合計スコア）	CGI-BP-S（躁病／うつ病／全般）	CGI-BP-C（躁病／うつ病／全般）	Brief QOL.BD（合計スコア）
20[redacted]年 8 月 26 日	Phase B：錠剤安定期ベースライン	15	7	3/1/3	-	42
20[redacted]年 4 月 07 日	Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の 20 週目	3	2	-	-	-
20[redacted]年 4 月 29 日	早期中止	34	2	5/1/5	6/4/6	37

治験責任医師は，双極 I 型障害は治験薬投与に関連があるかもしれないと結論した。治験依頼者は，双極 I 型障害は治験薬投与と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬はなかった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender Female	**Race** White	**Age** 4[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	31 Aug 20[redacted]	25 Nov 20[redacted]	30 mg
Aripiprazole	26 Nov 20[redacted]	09 Dec 20[redacted]	15 mg

IM Depot Trial Medication	Injection Date	Dose
OPC-14597	25 Nov 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	23 Dec 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	20 Jan 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	18 Feb 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	18 Mar 20[redacted]	300 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Major depression 大うつ病	Y	Y	04 Apr 20[redacted]	217	Continuing	Severe	Possible	Drug withdrawn	Recovering/resolving

Medical History No medical history was reported

叙述の要約

被験者 [redacted]
被験者 [redacted]，4[redacted] 歳白人女性は，20[redacted] 年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験の錠剤切り替え期（Phase A）に移行し，20[redacted] 年 8 月 31 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 30 mg の経口投与を開始した。病歴の報告はなかった。20[redacted] 年 11 月 25 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 4 月 4 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 131）に，被験者に重度の大うつ病（大うつ病エピソード）の重篤な有害事象が発現したため，投与を中止した。大うつ病エピソードを発現した後に来院し，その後大うつ病エピソードの診断を受けて精神科急性期病棟に入院した。事象に対する治療として，バルプロ酸，クロナゼパム，デュロキセチンを投与した。事象はまだ消失していない。経口治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 12 月 9 日に行われ，IM デポ注射剤の最終投与は 20[redacted] 年 3 月 18 日に行われ，早期中止来院は 20[redacted] 年 4 月 10 日に完了した。
20[redacted] 年 8 月 8 日のスクリーニング来院時に実施した精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）によると，被験者は現在の大うつ病エピソード，過去及び現在の躁病エピソード，過去及び現在の双極 I 型障害の基準を満たし，内科的，器質的及び薬物の原因は除外された。モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS），臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impression-Bipolar Version-Severity：CGI-BP-S）尺度，臨床全体印象度－双極性障害－試験前からの変化（Clinical Global

Impression-Bipolar Version-Change from Preceding Phase：CGI-BP-C）尺度，及びコロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）の関連スコアを下表に要約する。

日付	来院	MADRS（Q10/合計）	CGI-BP-S（躁病／うつ病／全般）	CGI-BP-C（躁病／うつ病／全般）	C-SSRS（希死願望／積極的自殺念慮）
20[redacted]年 8 月 30 日	Phase A：錠剤切り替え期ベースライン	0/5	3/1/3	N/A	なし/なし
20[redacted]年 4 月 10 日	早期中止	2/28	1/5/5	3/6/6	なし/なし

N/A：該当せず

治験責任医師は，大うつ病は治験薬投与と関連があるかもしれないと結論した。試験依頼者は，大うつ病は治験薬投与と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬はなかった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics			
Gender Female	**Race** Asian	**Age** 4[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	18 Jun 20[redacted]	01 Jul 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	02 Jul 20[redacted]	08 Jul 20[redacted]	20 mg, 1 excess tablet taken, noncompliance
Aripiprazole	09 Jul 20[redacted]	29 Jul 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	30 Jul 20[redacted]	27 Aug 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	28 Aug 20[redacted]	10 Sep 20[redacted]	10 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	28 Aug 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	27 Sep 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	25 Oct 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	20 Nov 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	18 Dec 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	15 Jan 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	12 Feb 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Tremor 振戦	N	N	22 Jun 20[redacted]	5	13 Aug 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Insomnia 不眠症	N	N	29 Jun 20[redacted]	12	03 Jul 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Dizziness 浮動性めまい	N	N	02 Jul 20[redacted]	15	13 Jul 20[redacted]	Mild	Probable	Dose not changed	Recovered/resolved
Rash pruritic そう痒性皮疹	N	N	01 Sep 20[redacted]	76	15 Sep 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Insomnia 不眠症	N	N	11 Sep 20[redacted]	86	20 Oct 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Bipolar disorder 双極性障害	Y	Y	01 Mar 20[redacted]	257	01 Apr 20[redacted]	Moderate	Probable	Drug withdrawn	Recovered/resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Epigastric discomfort 心窩部不快感	N	N	06 Mar 20[redacted]	262	07 Mar 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Rash pruritic そう痒性皮疹	N	N	18 Mar 20[redacted]	274	25 Mar 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Diarrhoea 下痢	N	N	23 Mar 20[redacted]	279	25 Mar 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved

Medical History No medical history was reported

叙述の要約

被験者[redacted]
被験者[redacted]，4[redacted]歳アジア人女性は，19[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験の錠剤切り替え期（Phase A）に移行し，20[redacted]年 6 月 18 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。病歴の報告はなかった。20[redacted]年 8 月 28 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた。

20[redacted]年 3 月 1 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 186）に，被験者に中等度の双極性障害（双極性感情障害）の重篤な有害事象が発現したため，投与を中止した。不眠症，落ち着きのなさ，悲哀感，無力感，罪悪感，幻聴のために入院した。入院期間中，落ち着きのなさ，解体した行動，うつ病の徴候が認められ，非協力的であった。事象に対する治療として，クロナゼパム，ロラゼパム，オランザピンを投与した。20[redacted]年 3 月 7 日，電撃療法による治療も 6 回行った。事象は 20[redacted]年 4 月 1 日に消失したと判断され，被験者は退院した。退院時，被験者の気分は寛解を示し，精神病の症状及び睡眠困難は認められず，病識は良好であると記録された。経口治験薬の最終投与は 20[redacted]年 9 月 10 日に行われ，IM デポ注射剤の最終投与は 20[redacted]年 2 月 12 日に行われた。早期中止来院は，20[redacted]年 3 月 7 日に完了した。

20[redacted]年 6 月 6 日のスクリーニング来院時に実施した精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）によると，被験者は過去の躁病エピソード，過去及び現在の双極 I 型障害の基準を満たし，内科的，器質的及び薬物の原因は除外された。ヤング躁病評価尺度（Young-Mania Rating Scale：YMRS），モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS），臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impression-Bipolar Version-Severity（CGI-BP-S）尺度，臨床全体印象度－双極性障害－前期からの変化（Clinical Global Impression-Bipolar Version-Change from Preceding Phase：CGI-BP-C）尺度，及び双極性障害のクォリティ・オブ・ライフ（Brief QOL.BD）に関する簡易質問票の関連スコアを下表に要約する。

日付	来院	YMRS（合計スコア）	MADRS (Q10/ 合計スコア)	CGI-BP-S （躁病／うつ病／全般）	CGI-BP-C （躁病／うつ病／全般）	Brief QOL.BD （合計スコア）
20[redacted]年 6 月 18 日	Phase A：錠剤切り替え期 ベースライン	3	0/4	2/1/2	N/A	48

20[redacted]年3月7日	早期中止	11	1/30	2/4/4	5/6/6	入手不可

N/A: 該当せず
治験責任医師は，双極性障害は治験薬とおそらく関連すると結論した。治験依頼者は，双極性障害は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬はなかった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252		**Category of Event** Serious Adverse Event	
Demographics				
Gender Male	**Race** Asian		**Age** 5[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]
Treatment Exposure				
Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**	
Aripiprazole	01 Aug 20[redacted]	06 Aug 20[redacted]	5 mg	
Aripiprazole	07 Aug 20[redacted]	21 Aug 20[redacted]	10 mg	
Aripiprazole	22 Aug 20[redacted]	28 Aug 20[redacted]	15 mg	
Aripiprazole	29 Aug 20[redacted]	11 Sep 20[redacted]	20 mg	
Aripiprazole	12 Sep 20[redacted]	09 Oct 20[redacted]	25 mg	
Aripiprazole	10 Oct 20[redacted]	16 Oct 20[redacted]	15 mg	
Aripiprazole	17 Oct 20[redacted]	22 Oct 20[redacted]	10 mg	
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**	
OPC-14597	10 Oct 20[redacted]		400 mg	
OPC-14597	07 Nov 20[redacted]		400 mg	
OPC-14597	05 Dec 20[redacted]		400 mg	
OPC-14597	02 Jan 20[redacted]		400 mg	
OPC-14597	29 Jan 20[redacted]		400 mg	
OPC-14597	27 Feb 20[redacted]		400 mg	
OPC-14597	27 Mar 20[redacted]		400 mg	
OPC-14597	25 Apr 20[redacted]		400 mg	
OPC-14597	21 May 20[redacted]		400 mg	
OPC-14597	19 Jun 20[redacted]		400 mg	
OPC-14597	17 Jul 20[redacted]		400 mg	
OPC-14597	14 Aug 20[redacted]		400 mg	
OPC-14597	11 Sep 20[redacted]		400 mg	

Adverse Events

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Acarodermatitis ダニ皮膚炎	N	N	18 Oct 20[redacted]	79	07 Nov 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Anxiety 不安	N	N	29 Oct 20[redacted]	90	07 Nov 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Irritability 易刺激性	N	N	01 Dec 20[redacted]	123	03 Dec 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Acarodermatitis ダニ皮膚炎	N	N	03 Dec 20[redacted]	125	19 Dec 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Agitation 激越	N	N	20 Dec 20[redacted]	142	20 Dec 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Anxiety 不安	N	N	02 Mar 20[redacted]	214	06 Mar 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Aggression 攻撃性	Y	N	11 Mar 20[redacted]	223	19 Mar 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Acarodermatitis ダニ皮膚炎	N	N	21 Mar 20[redacted]	233	28 Mar 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Insomnia 不眠症	N	N	25 Apr 20[redacted]	268	23 May 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Mood altered 気分変化	N	N	06 May 20[redacted]	279	23 May 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Aggression 攻撃性	Y	N	04 Sep 20[redacted]	400	11 Sep 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved
Irritability 易刺激性	N	N	06 Oct 20[redacted]	432	08 Oct 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Extrapyramidal disorder 錐体外路障害	20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者[redacted]
被験者[redacted]，5[redacted]歳アジア人男性は，19[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験

の切り替え期（Phase A）に移行し，20[redacted]年 8 月 1 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 10 月 10 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた。
20[redacted]年 3 月 11 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 153），被験者に中等度の攻撃性（攻撃的行動）の重篤な有害事象が発現した。20[redacted]年 3 月 11 日，被験者は養護施設で他の患者に苛立ちを覚えた。被験者によれば，その患者は長年にわたって被験者を困らせてきたが，被験者は耐えていたという。しかし，事象発現日，その患者が他の入所者数名とともに本被験者を殴ろうとしたため，彼らに暴行を加えたと本被験者は主張した。治験責任医師は，本被験者に易刺激性発症の既往はないことを確認した。この事象の発生を考慮し，攻撃性管理のため被験者は入院した。治験責任医師は，被験者は入院以来問題なく過ごしており，穏やかで，易刺激性はなく，さらなる攻撃性の徴候は認められなかったと述べた。投薬治療は行わなかった。20[redacted]年 3 月 19 日，攻撃性の事象は消失したと考えられたが，被験者は社会的理由のために入院を継続した。20[redacted]年 3 月 27 日（24 週目），被験者は協力的であり，しっかりとアイコンタクトがとれ，話す内容は正確で適切と思われた。気分は寛解を示しており自殺を指向していなかったため，同日退院した。治験薬に関する措置はとらなかった。治験責任医師は，攻撃性は治験薬と関連しないと結論した。治験依頼者も攻撃性は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬はロラゼパムであった。
20[redacted]年 9 月 4 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 330），被験者に中等度の攻撃性（攻撃的行動）の重篤な有害事象が再び発現した。20[redacted]年 9 月 3 日，被験者は養護施設で攻撃的な様子が認められ，2 名の患者に暴行を加えた。被験者はその前にこの 2 名に挑発されたと訴えた。外来患者として管理することができず，安定させるために 20[redacted]年 9 月 4 日に入院した。入院後，症状は改善した。睡眠は良好であり，迷惑行動は認められなかった。事象に対する治療として，ロラゼパム及びバルプロ酸ナトリウムを投与した。攻撃性の事象は 20[redacted]年 9 月 11 日に消失したと考えられ，20[redacted]年 9 月 18 日に退院した（介護者が不在だったため）。治験薬に関する措置はとらなかった。治験責任医師は，攻撃性は治験薬とおそらく関連しないと結論した。治験依頼者は，攻撃性は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬はなかった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender Male	**Race** Asian	**Age** 5[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	06 Mar 20[redacted]	02 Apr 20[redacted]	12 mg
Aripiprazole	03 Apr 20[redacted]	16 Apr 20[redacted]	6 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	03 Apr 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	01 May 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Eczema 湿疹	N	N	03 Apr 20[redacted]	29	29 May 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Gingivitis 歯肉炎	N	N	08 Apr 20[redacted]	34	03 May 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Bipolar I disorder 双極 1 型障害	Y	Y	12 May 20[redacted]	68	12 Jun 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Drug withdrawn	Recovered/resolved
Constipation 便秘	N	N	18 May 20[redacted]	74	Continuing	Mild	Unrelated	Not applicable	Not recovered/not resolved
Pruritus そう痒症	N	N	28 May 20[redacted]	84	10 Jun 20[redacted]	Mild	Unrelated	Not applicable	Recovered/resolved

Medical History

Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Asthma 喘息	19[redacted]	Yes
Back pain 背部痛	20[redacted]	Yes
Insomnia 不眠症	19[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者 [redacted]
被験者 [redacted]，5[redacted] 歳アジア人男性は，19[redacted] 年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験の錠剤安定期（Phase B）に移行し，20[redacted] 年 3 月 6 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 12 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted] 年 4 月 3 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 5 月 12 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 40），被験者に中等度の双極 I 型障害（双極 I 型障害の悪化）の重篤な有害事象が発現した。20[redacted] 年 5 月 12 日，被験者は大騒ぎをしたため一時的に警察保護下に置かれた。20[redacted] 年 5 月 13 日に地元の病院で診察を受け，入院した。事象に対する治療として，オランザピン，バルプロ酸ナトリウム，マレイン酸レボメプロマジン，ニトラゼパムを投与した。被験者は本事象のために治験参加を中止した。治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 5 月 1 日に行われ，早期中止来院は 20[redacted] 年 5 月 15 日に実施された。事象は 20[redacted] 年 6 月 12 日に消失したと考えられた。しかし，社会的理由のため入院を継続し，20[redacted] 年 10 月 31 日に退院した。

20[redacted] 年 1 月 23 日のスクリーニング来院時に実施した精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview：MINI）によると，過去の躁病エピソード，現在の双極 I 型障害，精神病の特徴をもつ生涯の気分障害の基準を満たし，内科的，器質的及び薬物の原因は除外された。ヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale：YMRS），モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS），臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impression-Bipolar Version-Severity：CGI-BP-S）尺度，臨床全体印象度－双極性障害－試験前からの変化（Clinical Global Impression-Bipolar Version-Change from Preceding Phase：CGI-BP-C）尺度，及び双極性障害のクォリティ・オブ・ライフ（Brief QOL.BD）に関する簡易質問票の関連スコアを下表に要約する。

日付	来院	YMRS（合計スコア）	MADRS（Q10／合計スコア）	CGI-BP-S（躁病／うつ病／全般）	CGI-BP-C（躁病／うつ病／全般）	Brief QOL.BD（合計スコア）
20[redacted] 年 3 月 6 日	Phase B：錠剤安定期ベースライン	2	0/3	1/1/1	N/A	40
20[redacted] 年 5 月 15 日	早期中止	21	0/9	6/1/6	6/4/6	37

N/A = 該当せず。

治験責任医師は，双極 I 型障害は治験薬と関連しないと結論した。治験依頼者も，双極 I 型障害は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は，Seretide（Advair Diskus，60 吸入），Valisone-G（リンデロン-VG），ニトラゼパム，セフカペンピボキシルであった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender Male	**Race** Asian	**Age** 5[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	30 Mar 20[redacted]	08 Apr 20[redacted]	12 mg
Aripiprazole	09 Apr 20[redacted]	09 Apr 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	10 Apr 20[redacted]	26 Apr 20[redacted]	12 mg
Aripiprazole	27 Apr 20[redacted]	10 May 20[redacted]	6 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	27 Apr 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	26 May 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	23 Jun 20[redacted]	300 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Cataract diabetic 糖尿病性白内障	N	N	24 Feb 20[redacted]	-34	04 Aug 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Bradykinesia 運動緩慢	N	N	05 Mar 20[redacted]	-25	Ongoing	Mild	Probable	Dose reduced	Recovering/resolving
Insomnia 不眠症	N	N	20 May 20[redacted]	52	04 Aug 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved
Sedation 鎮静	N	N	02 Jul 20[redacted]	95	07 Jul 20[redacted]	Moderate	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Incontinence 失禁	N	N	02 Jul 20[redacted]	95	03 Sep 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Bipolar I disorder 双極 1 型障害	Y	Y	15 Jul 20[redacted]	108	08 Oct 20[redacted]	Severe	Possible	Drug withdrawn	Recovered/resolved
Constipation 便秘	N	N	16 Jul 20[redacted]	109	16 Jul 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved

Medical History		
Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Diabetes mellitus 糖尿病	29 Aug 20[redacted]	Yes
Hyperlipidaemia 高脂血症	29 Aug 20[redacted]	Yes
Hypertension 高血圧	29 Aug 20[redacted]	Yes
Insomnia 不眠症	28 Aug 20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者 [redacted]

被験者 [redacted]，5[redacted] 歳アジア人男性は，20[redacted] 年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験の錠剤安定期（Phase B）に移行し，20[redacted] 年 3 月 30 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 12 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted] 年 4 月 27 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 7 月 15 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 80），被験者に重度の双極 I 型障害（双極 I 型障害の悪化）の重篤な有害事象が発現し，同日入院した。治験責任医師は，本被験者にモチベーションの低下，並びに関心の喪失傾向及び抑制を認めたが，自殺念慮は認められなかった。治験実施計画書規定の中止基準を満たしたため 20[redacted] 年 7 月 21 日に治験参加を中止し，早期中止来院は同日完了した。事象に対する治療としてラモトリギンを投与した。事象は消失したと考えられ，被験者は 20[redacted] 年 10 月 8 日に退院した。経口治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 5 月 10 日に行われ，IM デポ注射剤の最終投与は 20[redacted] 年 6 月 23 日に行われた。治験責任医師は，双極 I 型障害は治験薬と関連があるかもしれないと結論した。治験依頼者は，双極 I 型障害は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は，アムロジピンベシル酸塩，アンジオテンシン II 拮抗薬，アテノロール，ランソプラゾール，塩酸メトホルミン，プラバスタチンナトリウム，リン酸シタグリプチン，マレイン酸エナラプリル，ブロチゾラム，フルマゼニル，乳酸リンゲル液，エスゾピクロンであった。

20[redacted] 年 3 月 17 日のスクリーニング来院時に実施した精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview：MINI）によると，被験者は過去の大うつ病エピソード，過去の躁病エピソード，現在の双極 I 型障害の基準を満たした，内科的，器質的及び薬物の原因は除外された。ヤング躁病評価尺度（Young-Mania Rating Scale：YMRS），モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS），臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impression-Bipolar Version-Severity：CGI-BP-S）尺度，臨床全体印象度－双極性障害－前期からの変化（Clinical Global Impression-Bipolar Version-Change from Preceding Phase：CGI-BP-C）尺度，及び双極性障害のクォリティ・オブ・ライフ（Brief QoL.BD）に関する簡易質問票の関連スコアを下表に要約する。

日付	来院	YMRS（合計スコア）	MADRS（Q10／合計スコア）	CGI-BP-S（躁病／うつ病／全般）	CGI-BP-C（躁病／うつ病／全般）	Brief QoL.BD（合計スコア）

20[redacted] 年 3 月 30 日	Phase B : 錠剤安定期ベースライン	0	0/1	1/1/1	N/A	41
20[redacted] 年 7 月 21 日	早期中止	1	2/26	1/5/5	4/6/6	16
N/A = 該当せず。						

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation
Demographics			
Gender Female	**Race** White	**Age** 4[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	26 Aug 20[redacted]	11 Sep 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	12 Sep 20[redacted]	06 Oct 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	07 Oct 20[redacted]	08 Oct 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	09 Oct 20[redacted]	05 Nov 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	06 Nov 20[redacted]	21 Nov 20[redacted]	10 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	06 Nov 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	09 Dec 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	09 Jan 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	11 Feb 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	17 Mar 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	24 Apr 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	26 May 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	23 Jun 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	31 Jul 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	26 Aug 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Rash papular 丘疹性皮疹	N	N	30 Aug 20[redacted]	5	06 Sep 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Headache 頭痛	N	N	11 Sep 20[redacted]	17	11 Sep 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Upper respiratory tract infection 上気道感染	N	N	29 Sep 20[redacted]	35	09 Oct 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Urinary tract infection 尿路感染	N	N	15 Oct 20[redacted]	51	24 Oct 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Cystitis 膀胱炎	N	N	08 Apr 20[redacted]	226	16 Apr 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	N	N	21 May 20[redacted]	269	23 Jun 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Tremor 振戦	N	N	01 Aug 20[redacted]	341	Ongoing	Mild	Probable	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Suicidal ideation 自殺念慮	N	Y	01 Sep 20[redacted]	372	22 Oct 20[redacted]	Moderate	Possible	Drug withdrawn	Recovered/resolved
Weight decreased 体重減少	N	N	29 Sep 20[redacted]	400	Ongoing	Mild	Unrelated	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Bipolar disorder 双極性障害	Y	N	11 Oct 20[redacted]	412	22 Oct 20[redacted]	Severe	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Rash macular 斑状皮疹	N	N	24 Oct 20[redacted]	425	Ongoing	Mild	Unrelated	Not applicable	Not recovered/not resolved

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Cholecystectomy 胆嚢切除	Dec 20[redacted]	No
Cholelithiasis 胆石症	Dec 20[redacted]	No
Dyspepsia 消化不良	20[redacted]	Yes
Female sterilisation 女性不妊手術	20[redacted]	No
Hypertension 高血圧	20[redacted]	Yes
Keratomileusis 角膜切削形成術	20[redacted]	No
Migraine 片頭痛	19[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者 [redacted]
被験者 [redacted]，4[redacted]歳白人女性は，20[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験の錠剤切り替え期（Phase A）に移行し，20[redacted]年 8 月 26 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 10 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 11 月 6 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた。

20[redacted]年 9 月 1 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 300），被験者に中等度の自殺念慮（積極的自殺念慮）の有害事象が発現した。本事象のために 20[redacted]年 9 月 29 日に治験参加を中止し，20[redacted]年 11 月 7 日に早期中止来院が完了した。事象に対する治療として，エスシタロプラムシュウ酸塩（Cipralex）を投与した。事象は 20[redacted]年 10 月 22 日に消失したと考えられた。経口治験薬の最終投与は 20[redacted]年 11 月 21 日に行われ，IM デポ剤治験薬の最終投与は 20[redacted]年 8 月 26 日に行われた。治験責任医師は，自殺念慮は治験薬と関連があるかもしれないと結論した。治験依頼者は，自殺念慮は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は，エソメプラゾールマグネシウム（ネキシウム）及び塩酸ペチジン（Demerol）であった。

20[redacted]年 10 月 11 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 340）に，被験者に重度の双極性障害（双極性障害の抑うつ相の遷延）の重篤な有害事象が発現した。双極性疾患の抑うつ期が遷延し自殺念慮が持続したため，同日入院した。事象に対する治療は行われなかった。20[redacted]年 10 月 22 日，事象は消失したと考えられ被験者は退院した。当該事象に対して治験薬に関する措置はとらなかった。治験責任医師は，双極性障害は治験薬と関連しないと結論した。治験依頼者も，双極性障害は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は，エソメプラゾールマグネシウム（ネキシウム），塩酸ペチジン（Demerol），エスシタロプラムシュウ酸塩（Cipralex），アリピプラゾール（エビリファイ）であった。

20[redacted]年 7 月 15 日のスクリーニング来院時に実施した精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview：MINI）によると，被験者は過去及び現在の大うつ病エピソード，過去の躁病エピソード，過去及び現在の双極 I 型障害の基準を満たし，内科的，器質的及び薬物の原因は除外された。ヤング躁病評価尺度（Young-Mania Rating Scale：YMRS），モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS），臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impression-Bipolar Version-Severity：CGI-BP-S）尺度，臨床全体印象度－双極性障害－前期からの変化（Clinical Global Impression-Bipolar Version-Change from Preceding Phase：CGI-BP-C）尺度，コロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia-Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS），及び双極性障害のクォリティ・オブ・ライフ（Brief QoL.BD）に関する簡易質問票の関連スコアを下表に要約する。

日付	**来院**	**YMRS（合計スコア）**	**MADRS（Q10／合計スコア）**	**CGI-BP-S（躁病／うつ病／全般）**	**CGI-BP-C（躁病／うつ病／全般）**	**C-SSRS（希死願望／積極的自殺念慮）**	**Brief QoL.BD（合計スコア）**
20[redacted]年 7 月 15 日	スクリーニング 生涯 過去 90 日	3	N/A	N/A	N/A	 あり／あり なし／なし	N/A
20[redacted]年 8 月 26 日	Phase A：錠剤切り替え期ベースライン	6	0/9	2/2/2	N/A	なし／なし	48

20[redacted] 年 9 月 29 日	早期中止	1	5/35	1/6/6	4/7/6	あり／あり	49

N/A = 該当せず。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender	Female	**Race**	White	**Age**	4[redacted]	**Year of 1st Diagnosis**	20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	16 May 20[redacted]	21 May 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	22 May 20[redacted]	27 May 20[redacted]	25 mg
Aripiprazole	28 May 20[redacted]	01 Jul 20[redacted]	30 mg
Aripiprazole	02 Jul 20[redacted]	02 Jul 20[redacted]	0 mg, Noncompliance, dose missed
Aripiprazole	03 Jul 20[redacted]	16 Jul 20[redacted]	30 mg
Aripiprazole	17 Jul 20[redacted]	30 Jul 20[redacted]	15 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	17 Jul 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	14 Aug 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	12 Sep 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	10 Oct 20[redacted]		400 mg

Adverse Event

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Elevated mood 高揚状態	N	N	23 May 20[redacted]	8	23 May 20[redacted]	Moderate	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved
Tachyphrenia 精神活動過多	N	N	23 May 20[redacted]	8	23 May 20[redacted]	Moderate	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved
Increased appetite 食欲亢進	N	N	24 May 20[redacted]	9	29 May 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved
Anxiety 不安	N	N	14 Jun 20[redacted]	30	04 Jun 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Anxiety 不安	N	N	18 Jun 20[redacted]	34	18 Jun 20[redacted]	Moderate	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved
Cellulitis 蜂巣炎	N	N	20 Jun 20[redacted]	36	29 Jun 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Anxiety 不安	N	N	26 Jun 20[redacted]	42	09 Sep 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Trismus 開口障害	N	N	30 Jun 20[redacted]	46	21 Aug 20[redacted]	Moderate	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Gastrooesophageal reflux disease 胃食道逆流性疾患	N	N	14 Jul 20[redacted]	60	Continuing	Moderate	Possible	Dose not changed	Not Recovered/Not Resolved
Injection site pain 注射部位疼痛	N	N	17 Jul 20[redacted]	63	19 Jul 20[redacted]	Moderate	Definite	Dose not changed	Recovered/Resolved
Weight decreased 体重減少	N	N	14 Aug 20[redacted]	91	20 Nov 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Dyskinesia ジスキネジア	N	N	25 Aug 20[redacted]	102	25 Aug 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved
Intervertebral disc protrusion 椎間板突出	N	N	16 Sep 20[redacted]	124	Continuing	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Not recovered/Not resolved
Anxiety 不安	N	N	06 Oct 20[redacted]	144	08 Oct 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Bipolar I disorder 双極 1 型障害	N	N	24 Oct 20[redacted]	162	03 Nov 20[redacted]	Moderate	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Rash 発疹	N	N	02 Nov 20[redacted]	171	07 Nov 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/Resolved
Mania 躁病	Y	Y	03 Nov 20[redacted]	172	19 Nov 20[redacted]	Severe	Not likely	Drug withdrawn	Recovered/Resolved

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Asthma 喘息	19[redacted]	Yes
Dyskinesia ジスキネジア	Jul 20[redacted]	Yes
Extrapyramidal disorder 錐体外路障害	Nov 20[redacted]	Yes
Gastrooesophageal reflux disease 胃食道逆流性疾患	Aug 20[redacted]	Yes
Hypersensitivity 過敏症	19[redacted]	Yes
Hypothyroidism 甲状腺機能低下症	20[redacted]	Yes

Condition	Onset Date	Ongoing
Neck pain 頚部痛	20[redacted]	Yes
Ovarian cyst 卵巣嚢胞	20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者 [redacted]
被験者 [redacted]，4[redacted] 歳白人女性は，20[redacted] 年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験の錠剤切り替え期（Phase A）に移行し，20[redacted] 年 5 月 16 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 20 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted] 年 7 月 17 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 11 月 3 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 110），被験者に重度の躁病（精神病的特徴を伴う躁病エピソード）の重篤な有害事象が発現した。20[redacted] 年 5 月 7 日（スクリーニング来院），20[redacted] 年 10 月 10 日（Phase C の 12 週目来院），20[redacted] 年 10 月 28 日（予定外来院）時点のヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale：YMRS）の合計スコアは，それぞれ 1，3，16 であった。本被験者は代償不全が 1～2 週間持続し，知覚障害及び気分障害を伴ったため，20[redacted] 年 11 月 3 日に男性の友人によって救急治療室に連れて来られ，自発的に精神病棟に入院した。入院時，衣類や工芸品を投げ捨てるよう告げる幻聴により生じる抑うつ気分が 2 週間続いていると訴えるとともに，外にいるときに伸びたり縮んだりする「感じ」がすると訴えた。また，不眠症，出費の増加，活力亢進／多動，観念の競合，不安，集中力低下，挫折感，動揺，妄想性思考も訴えた。本被験者は治験薬のアリピプラゾールを服用していると報告し，20[redacted] 年 10 月 28 日にはレスキュー療法としてバルプロ酸セミナトリウム（Depakote）の使用を開始したが，症状は悪化した。入院時の血液毒性試験は陰性であり，バルプロ酸値は 78 であった（単位及び基準範囲は示されていない）。入院当初，幻聴と幻視の発現が持続した。リスパダール 1 mg の 1 日 2 回投与による治療を開始し，就寝時の経口バルプロ酸セミナトリウム（Depakote）の用量を 500 mg に減量した。リスパダールを朝は 2 mg まで，就寝時は 3 mg まで漸増するとともに，就寝時のバルプロ酸セミナトリウム（Depakote）は 750 mg まで増量した。被験者の気分及び情緒は徐々に改善し，知覚障害は認められず，思考過程は直線的であった。睡眠パターン及び活力レベルは正常となり，被験者は自殺念慮，幻聴，及び幻視はないと話した。攻撃的行為も自傷行為も認められなかった。グループ活動に参加して適切な交流ができた。事象は 20[redacted] 年 11 月 19 日に消失し，その時点で退院した。治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 10 月 10 日に行われ，早期中止来院は 20[redacted] 年 11 月 20 日に完了した。早期中止来院時の YMRS 合計スコアは 6 であった。治験責任医師は，躁病は治験薬とおそらく関連しないと結論した。治験依頼者は，躁病は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は，レボチロキシンナトリウム（Synthroid），エチニルエストラジオール／フマル酸第一鉄／ノルエチステロン酢酸エステル（Junel FE），総合ビタミン剤，硫酸サルブタモール，ランソプラゾール，ラニチジン，バルプロ酸セミナトリウム（Depakote）であった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event** Serious Adverse Event	
Demographics			
Gender Male	**Race** White	**Age** 6[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	04 Sep 20[redacted]	11 Sep 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	12 Sep 20[redacted]	18 Sep 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	19 Sep 20[redacted]	29 Oct 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	30 Oct 20[redacted]	12 Nov 20[redacted]	10 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	30 Oct 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	02 Dec 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	30 Dec 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	28 Jan 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	26 Feb 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	25 Mar 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	22 Apr 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	20 May 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	17 Jun 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	15 Jul 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	12 Aug 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	09 Sep 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	07 Oct 20[redacted]	300 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Sedation 鎮静	N	N	26 Sep 20[redacted]	23	21 Oct 20[redacted]	Mild	Probable	Dose not changed	Recovered/resolved
Akathisia アカシジア	N	N	28 Nov 20[redacted]	86	04 Dec 20[redacted]	Mild	Probable	Dose reduced	Recovered/resolved
Hyperlipidaemia 高脂血症	N	N	17 Jan 20[redacted]	136	Ongoing	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Chest pain 胸痛	Y	N	01 Feb 20[redacted]	151	09 Feb 20[redacted]	Severe	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Akathisia アカシジア	N	N	18 Mar 20[redacted]	196	29 Sep 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Weight decreased 体重減少	N	N	17 Jun 20[redacted]	287	Ongoing	Moderate	Not likely	Dose not changed	Not recovered/not resolved

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Alcoholism アルコール症	20[redacted]	No
Arthritis 関節炎	20[redacted]	Yes
Capillary fragility 毛細血管脆弱	20[redacted]	Yes
Coronary artery disease 冠動脈疾患	20[redacted]	Yes
Hepatitis B B 型肝炎	19[redacted]	Yes
Hepatitis C C 型肝炎	19[redacted]	Yes
Hypertension 高血圧	20[redacted]	Yes
Hypothyroidism 甲状腺機能低下症	20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者 [redacted]

被験者 [redacted]，6[redacted] 歳白人男性は，19[redacted] 年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験の切り替え期（Phase A）に移行し，20[redacted] 年 9 月 4 日に験実施計画書に従ってアリピプラゾール 10 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted] 年 10 月 30 日に IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 2 月 1 日（Phase C : アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 95），被験者に重度の胸痛（急性胸痛）の重篤な有害事象が発現した。20[redacted] 年 2 月 1 日，胸痛が発現したため被験者はかかりつけ心臓医を受診した。20[redacted] 年 2 月 7 日，心臓カテーテル検査を受け，右冠動脈に閉塞が発見された。ステントが留置され，術後観察のため一晩入院した。冠動脈疾患に対する薬物治療が 20[redacted] 年 2 月 7 日に開始され，硝酸イソソルビド及びチカグレロル（ブリリンタ）が投与された。事象に対する治療として，フェンタニル，ヘパリン，ニトログリセリン，ミダゾラム塩酸塩（Versed），アデノシン（Adenocard）を投与した。20[redacted] 年 2 月 8 日に退院した。20[redacted] 年 2 月 9 日に再び胸痛を発症したが，ニトログリセリン舌

下錠が奏効し，それ以来胸痛はなくなった。治験薬に関する措置はとらなかった。事象は 20[redacted] 年 2 月 9 日に消失したと考えられた。治験責任医師は，胸痛は治験薬と関連しないと結論した。治験依頼者も胸痛は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は，ヒドロクロロチアジド，レボチロキシンナトリウム（Synthroid），アテノロール，メロキシカム，リシノプリル，アセチルサリチル酸（アスピリン），ロスバスタチンカルシウム（クレストール）であった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation
Demographics			
Gender Male	**Race** White	**Age** 3[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	21 Aug 20[redacted]	27 Aug 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	28 Aug 20[redacted]	03 Sep 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	04 Sep 20[redacted]	29 Oct 20[redacted]	30 mg
Aripiprazole	30 Oct 20[redacted]	12 Nov 20[redacted]	15 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	30 Oct 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	02 Dec 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	30 Dec 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	29 Jan 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	25 Feb 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	25 Mar 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	21 Apr 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	21 May 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Back pain 背部痛	N	N	13 Sep 20[redacted]	24	23 Sep 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Sinusitis 副鼻腔炎	N	N	23 Sep 20[redacted]	34	09 Oct 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Arthralgia 関節痛	N	N	25 Feb 20[redacted]	189	02 Mar 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Prinzmetal angina プリンツメタル狭心症	Y	N	04 May 20[redacted]	257	07 May 20[redacted]	Severe	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved
Prinzmetal angina プリンツメタル狭心症	Y	Y	21 May 20[redacted]	274	23 May 20[redacted]	Severe	Unrelated	Drug withdrawn	Recovered/resolved
Dysphagia 嚥下障害	N	N	18 Jun 20[redacted]	302	20 Jun 20[redacted]	Mild	Unrelated	Not applicable	Recovered/resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Prinzmetal angina プリンツメタル狭心症	Y	N	18 Jun 20[redacted]	302	20 Jun 20[redacted]	Severe	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Suicidal ideation 自殺念慮	Y	N	23 Jun 20[redacted]	307	27 Jun 20[redacted]	Severe	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Pain in extremity 四肢痛	N	N	05 Jul 20[redacted]	319	Continuing	Mild	Unrelated	Not applicable	Recovering/resolving

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Anxiety 不安	Nov 20[redacted]	Yes
Asthma 喘息	Unknown	Yes
Hypertension 高血圧	May 20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者[redacted]
被験者[redacted]，3[redacted]歳白人男性は，19[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験の切り替え期（Phase A）に移行し，20[redacted]年 8 月 21 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 10 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 10 月 30 日，アリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた。
20[redacted]年 5 月 4 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 187），被験者に重度のプリンツメタル狭心症（プリンツメタル狭心症）の重篤な有害事象が発現した。20[redacted]年 5 月 4 日，重症度 10 段階中 10 の胸骨下胸痛が数時間持続したため救急治療室（ER）を受診した。本事象は被験者が座ってテレビを観ているときに突然発現した。診察時の血圧は 166/104 mmHg であった。観察のために入院し，負荷検査で不合格となったため，もう一晩観察を継続した。胸痛は ER で鎮痛剤投与を受けるまで持続した。被験者の報告によれば，胸痛は背部まで拡散して息切れを伴い，深呼吸をするとわずかに悪化した。被験者は浮動性めまい，動悸，喘鳴，咳嗽，発熱，インフルエンザ様症状，下肢の疼痛や腫脹は否定し，胸痛の既往歴も否定した。入院時のバイタルサインは，血圧 141/88 mmHg，脈拍 82 拍/分（bpm），体温 97.7°F，呼吸数 18，酸素飽和度 95%であった。胸部 X 線写真には胸水も気胸も認められなかった。心縦隔陰影は拡大していなかった。血清トロポニンは陰性であり，心電図（ECG）は ST 変化を示さなかった。尿毒性スクリーニングは陰性であった。運動負荷エコー検査を実施したが，被験者は目標心拍数に達することができなかったため結果が得られなかった。20[redacted]年 5 月 5 日，Lexiscan を補助剤として心筋血流スキャンを実施したところ，心尖部及び前壁に可逆性及び不可逆性の混合性虚血性変化が示された。被験者はコレステロール高値，糖尿病，心疾患の強い家族歴（最も顕著なものは被験者の父親の冠動脈疾患及び 40 歳のときのバイパス手術）といった複数の危険因子を有している。さらに，20[redacted]年 5 月 7 日に心臓カテーテル検査を実施したところ，顕著な冠動脈疾患は示されず，部分的異常は認められたが左室収縮機能は正常であり，推定駆出率は 60%～70%であり，左前下行枝灌流域に局所壁運動異常（最も可能性の高い原因は，限局性非虚血性の心筋症でなく冠攣縮）が認められた。事象に対する治療とし

て，リシノプリル，アセチルサリチル酸（低用量アスピリン），コハク酸メトプロロール，アムロジピンベシル酸塩，アトルバスタチンを投与した。被験者は 20[redacted] 年 5 月 7 日に退院した。事象は 20[redacted] 年 5 月 7 日に消失したと考えられた。治験薬に関する措置はとらなかった。治験責任医師は，プリンツメタル狭心症は治験薬と関連しないと結論した。治験依頼者も，プリンツメタル狭心症は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬はシンバスタチン及びクロナゼパムであった。

20[redacted] 年 5 月 21 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 204），被験者に重度のプリンツメタル狭心症（プリンツメタル型狭心症）の重篤な有害事象が発現したため，投与を中止した。同日，息切れ及び悪心（嘔吐はなし）を伴う重症度 10 段階中 10 の胸痛が突然発現し，被験者は ER を受診した。バイタルサインは，血圧 129/69 mmHg，脈拍 60 bpm，呼吸数 16，体温 98°F，酸素飽和度 100%であった。心電図検査を実施したところ，心拍数 80 bpm で正常な洞調律であり，ST の上昇又は下降は伴わなかった。胸部 X 線撮影を行ったところ，気胸，胸水，限局性の固質化は示されなかった。明白な肺水腫は認められなかった。経口アセチルサリチル酸（アスピリン），オンダンセトロン（ゾフラン），ニトログリセリン舌下錠を投与した。胸痛は鎮静し，疼痛は 10 段階中 1 と評価された。この直前，5 月初旬の入院時に胸痛の精密検査を実施しており，結果は陰性であったが，胸痛の原因は冠動脈の血管痙攣であることが示唆されていた。投与薬をメトプロロール及びリシノプリルから塩酸ジルチアゼム（ジルチアゼム XR）に変更した。入院期間中，病状は安定しており，20[redacted] 年 5 月 23 日に退院した。退院時の診断は，プリンツメタル型狭心症又は非虚血性（おそらく薬物誘発性）心筋症であった。被験者は本治験参加を中止し，20[redacted] 年 5 月 21 日に治験薬の最終投与が行われた。事象は 20[redacted] 年 5 月 23 日に消失したと考えられた。治験責任医師は，プリンツメタル狭心症は治験薬と関連しないと結論した。治験依頼者もプリンツメタル狭心症は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は，リシノプリル，コハク酸メトプロロール，アセチルサリチル酸，アトルバスタチン，クロナゼパムであった。

20[redacted] 年 6 月 18 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 232），被験者に重度のプリンツメタル狭心症（プリンツメタル型狭心症）の重篤な有害事象が発現した。20[redacted] 年 6 月 18 日に胸痛で ER を受診し，心拍数が 30 bpm であることを報告した。被験者はそのまま入院した。ジルチアゼムは中止し，アムロジピンベシル酸塩投与を開始した。バイタルサインは，血圧 125/70 mmHg，脈拍 50 bpm，体温 96.2°F，呼吸数 16，末梢毛細血管での酸素飽和度 97%であった。急性冠動脈症候群は除外された。胸痛は非定型胸痛又は消化器（GI）痛でなく，不安から派生したものとみなされ，心臓性胸痛の可能性は低いと考えられた。20[redacted] 年 5 月の負荷検査及びカテーテル検査では冠動脈の血管痙攣と診断されていた。20[redacted] 年 6 月 19 日に負荷検査を再度実施したところ心尖部の運動低下が示されたが，4 週間前に実施した試験の結果と基本的に変化はなかった。胸部 X 線の PA 像及び側面像では，肺の短期的変化は認められなかった。臨床検査値異常は，アニオンギャップ 4 mmol/L（基準範囲 10～20 mmol/L），総蛋白 5.3 g/dL（基準範囲 6.4～8.3 g/dL），ブドウ糖 210 mg/dL（基準範囲 70～99 mg/dL），ナトリウム 146 mmol/dL（基準範囲 135～145 mmol/dL），クロール 110 mmol/L（基準範囲 98～109 mmol/L）であった。消化器専門医の診察により，疼痛は胸骨中央部，鋭痛，非放散型，重症度 10 段階中 8，間欠性，各回約 30 分間持続，身体活動に関連せず，摂食で誘発されず，食物の吐き戻しの報告はなく，食欲の変化はなく，胸やけ，胃食道逆流性疾患，アルカリ剤/腐食剤の摂取の既往もないことが判明した。20[redacted] 年 6 月 20 日，食道胃十二指腸内視鏡検査を実施したところ，食道は正常であるが胃に小結節があることが判明した。病状が安定したため，20[redacted] 年 6 月 20 日に退院した。治療のための薬剤投与は行わなかった。事象は 20[redacted] 年 6 月 20 日に消失したと考えられた。治験責任医師は，プリンツメタル狭心症は治験薬と関連しないと結論した。治験依頼者もプリンツメタル狭心症は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は，アセチルサリチル酸，アトルバスタチン，塩酸ジルチアゼム（ジルチアゼム XR），クロナゼパムであった。

20[redacted] 年 6 月 23 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期 Day 237），被験者に重度の自殺念慮（自殺念慮）の重篤な有害事象が発現した。20[redacted] 年 6 月 23 日，被験者は早期中止来院のため来院し，自殺念慮があることを報告した。ER での診察を促され，入院した。被験者によれば，入院の約 1 週間前から気がふさぎ始め，うつ症状の特徴としては，活力の低下，睡眠時間の増加（一晩に 10 時間），集中力の低下，及び

快感消失があるという。これらの感覚は，過去にうつ病エピソードが始まった際のものと類似していた。被験者は，入院の 2 日前から積極的な自殺念慮を持つまでにうつ病が悪化しており，手首を切るため実際にナイフを手首に当てたと語った。被験者は 19 歳から双極性障害を有しており，過去に，落ち着きのなさ，観念の競合，多弁，激越，精神病的症状（幻聴など）を特徴とする複数の躁病エピソードを有していた。直近の発症は 2 年半前であり，最も重度の躁病エピソードは 5 年前であった。被験者は，自分は通常躁状態とうつ状態のいずれかになるのであって，これらが混在することはないと語った。最も重度のうつ病エピソードはリチウムを過量服用した 1 年半前に生じ，これが前回の入院につながった。入院までの 1 年半という期間は，精神病院に入院せずに生活した最長の期間であったが，被験者はこの成功の要因はエビリファイであり，この薬を規則正しく服用したことだったと語った。最後の入院中，電撃療法を 8 回受けた。過去の注意すべき自殺企図は，睡眠薬と抗生物質の過量投与及び首吊りの未遂などであった。身体的診察では，抑うつ気分，単調でゆっくりした話し方，手掌おとがい反射，感情の平坦化が認められた。入院日の臨床検査値は正常であった。被験者は，安全並びに自殺念慮及び抑うつ気分の安定化のために入院することを受け入れた。治療計画には，アリピプラゾール 30 mg 就寝前投与の再開，症状の安定及び安全に関するモニタリングの継続，現在の予防措置の継続，病院内の活動や集団療法への積極的な参加の奨励，及び緊急時に又は必要に応じてアムロジピン及びアトルバスタチンを投与することが含まれていた。事象は 20[redacted] 年 6 月 27 日に消失したと考えられ，同日退院した。

20[redacted] 年 7 月 30 日のスクリーニング来院時に行った精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）によると，被験者は大うつ病性障害の再発，現在の低自殺傾向，過去の躁病エピソード，過去及び現在の双極 I 型障害の基準を満たし，内科的，器質的及び薬物の原因は除外された。モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS），臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impression-Bipolar Version-Severity : CGI-BP-S）尺度，及びコロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia-Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）の関連スコアを以下に要約する。

日付	**来院**	**MADRS（Q10/合計スコア）**	**CGI-BP-S（躁病/うつ病/全般）**	**C-SSRS（希死願望/積極的自殺念慮）**
20[redacted] 年 8 月 21 日	Phase A：切り替え期ベースライン	0/14	4/4/4	なし/なし
20[redacted] 年 6 月 16 日	早期中止	0/2	−	なし/なし
20[redacted] 年 6 月 23 日	予定外来院	0/5	−	なし/なし

治験責任医師は，自殺念慮は治験薬と関連しないと結論した。治験依頼者も自殺念慮は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は，アセチルサリチル酸，アトルバスタチン，塩酸ジルチアゼム（ジルチアゼム XR），アムロジピンベシル酸塩，クロナゼパムであった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event** Serious Adverse Event	
Demographics			
Gender Female	**Race** White	**Age** 3[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	13 Sep 20[redacted]	01 Oct 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	02 Oct 20[redacted]	02 Oct 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	03 Oct 20[redacted]	03 Oct 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	04 Oct 20[redacted]	04 Oct 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	05 Oct 20[redacted]	09 Oct 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	10 Oct 20[redacted]	24 Oct 20[redacted]	10 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	10 Oct 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	08 Nov 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	06 Dec 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	03 Jan 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	31 Jan 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	28 Feb 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	28 Mar 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	24 Apr 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	22 May 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	20 Jun 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	18 Jul 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	15 Aug 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	12 Sep 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Upper respiratory tract infection 上気道感染	N	N	22 Sep 20[redacted]	10	07 Oct 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Exostosis 外骨腫	N	N	12 Dec 20[redacted]	91	30 Mar 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Weight increased 体重増加	N	N	28 Mar 20[redacted]	197	Continuing	Mild	Possible	Dose not changed	Recovering/resolving
Ligament sprain 靭帯捻挫	N	N	05 Jul 20[redacted]	296	Continuing	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovering/resolving
Depression うつ病	N	N	04 Sep 20[redacted]	357	05 Nov 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Dyspnoea 呼吸困難	Y	N	20 Oct 20[redacted]	403	Continuing	Severe	Possible	Not applicable	Not recovered/not resolved
Hypoxia 低酸素症	N	N	20 Oct 20[redacted]	403	Continuing	Moderate	Unrelated	Not applicable	Recovering/resolving
Obesity 肥満	Y	N	20 Oct 20[redacted]	403	Continuing	Severe	Possible	Not applicable	Not recovered/not resolved
Migraine 片頭痛	N	N	23 Oct 20[redacted]	406	Continuing	Moderate	Unrelated	Not applicable	Recovering/resolving

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Arthralgia 関節痛	20[redacted]	No
Arthralgia 関節痛	19[redacted]	No
Cholecystectomy 胆嚢切除	19[redacted]	No
Cholecystitis 胆嚢炎	19[redacted]	No
Cholecystitis infective 感染性胆嚢炎	19[redacted]	No
Deep vein thrombosis 深部静脈血栓症	20[redacted]	No
Drug hypersensitivity 薬物過敏症	20[redacted]	Yes
Female sterilisation 女性不妊手術	Apr 20[redacted]	No

Condition	Onset Date	Ongoing
Joint injury 関節損傷	20[redacted]	Yes
Knee operation 膝手術	20[redacted]	No
Knee operation 膝手術	19[redacted]	No
Migraine 片頭痛	20[redacted]	Yes
Myalgia 筋肉痛	20[redacted]	Yes
Restless legs syndrome 下肢静止不能症候群	20[redacted]	Yes
Tobacco user タバコ使用者	19[redacted]	No
Weight increased 体重増加	20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者[redacted]
被験者[redacted]，3[redacted]歳白人女性は，1995 年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤安定期（Phase B）に移行し，20[redacted]年 9 月 13 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 20 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 10 月 10 日に，アリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた。

20[redacted]年 10 月 20 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 376），被験者に重度の呼吸困難（息切れ）及び重度の肥満（病的肥満）の重篤な有害事象が発現した。被験者は 20[redacted]年 10 月 10 日に本治験を完了していた。20[redacted]年 10 月 21 日，被験者は 6 ヵ月間で息切れが顕著に強くなったと訴え，呼吸器専門病院を訪れた。被験者によれば 20[redacted]年 4 月に禁煙して以来，体重が 30 ポンド増加したという。また，20[redacted]年 9 月 22 日に上気道感染（URI）を発症し，回復していなかった。サルブタモール（Ventolin）及びプロピオン酸フルチカゾン（Flovent）で URI を治療してきたが，いずれも症状を完全に緩和することはできなかった。多少の咳嗽が認められたが，喀血も胸痛も認められなかった。器官ごとの精査では，疲労，6 ヵ月間での 30 ポンドの体重増加，浮腫，気分動揺，いびきが陽性であった。バイタルサインは，体重 149.1 kg（Phase B ベースライン時 129.4 kg），身長 64 インチ，ボディ・マス・インデックス（BMI）56.64 kg/m^2，座位血圧 116/64 mmHg，脈拍 94 拍/分，呼吸数 20 回/分，体温 98.4°F，室内気での安静時パルスオキシメトリー値 91%，室内気での歩行時パルスオキシメトリー値 84%であった。酸素補給は行っていなかった。腹部が肥大しており，わずかな浮腫が認められた。胸部 X 線撮影及び肺機能検査は正常であった。診断は，息切れ，低酸素血症，病的肥満であった。事象に対する治療として，ラベプラゾールナトリウムを投与し，酸素補給を行い，プロピオン酸フルチカゾンを中止した。

20[redacted] 年 10 月 24 日，被験者はフォローアップのために来院した。病的肥満が継続しているため，息切れ及び低酸素血症が認められた。リチウム投与で体重が増加し続けたため，治験責任医師はリチウムからトピラマートへの移行を開始した。
20[redacted] 年 11 月 5 日，被験者はフォローアップのために再来院した。その時点でトピラマートを服用しており，気分は安定し，片頭痛が緩和し，食欲が抑制され，体重が減少していた。被験者は，体重が 15～20 ポンド減少したのではないかと話した。息切れは持続しているため酸素補給が必要であった。被験者は，プライマリケア医によるフォローアップを予定していた。
20[redacted] 年 11 月 20 日（最終連絡時），依然過体重であり，息切れが継続しており，酸素補給を受けていた。
呼吸困難及び肥満の事象は消失も回復もしなかった。被験者は 20[redacted] 年 10 月 10 日に本治験を完了したため，治験薬に関する措置はとらなかった。治験責任医師は，呼吸困難及び肥満はいずれも治験薬と関連があるかもしれないと結論した。治験依頼者も，呼吸困難及び肥満はいずれも治験薬と関連があるかもしれないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬はリチウム及び硫酸サルブタモールであった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation
Demographics			
Gender Male	**Race** White	**Age** 4[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	27 Sep 20[redacted]	03 Oct 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	04 Oct 20[redacted]	10 Oct 20[redacted]	20 mg, 1 excess tablet taken, noncompliance
Aripiprazole	11 Oct 20[redacted]	05 Dec 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	06 Dec 20[redacted]	20 Dec 20[redacted]	10 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	06 Dec 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	03 Jan 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	31 Jan 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	28 Feb 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	28 Mar 20[redacted]	300 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Abnormal dreams 異常な夢	N	N	30 Sep 20[redacted]	4	24 May 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Insomnia 不眠症	N	N	20 Oct 20[redacted]	24	27 Nov 20[redacted]	Moderate	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Blood pressure orthostatic increased 起立血圧上昇	N	N	25 Oct 20[redacted]	29	Continuing	Mild	Possible	Dose not changed	Recovering/resolving
Nausea 悪心	N	N	06 Dec 20[redacted]	71	09 Dec 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Tachycardia 頻脈	N	N	03 Jan 20[redacted]	99	Continuing	Mild	Possible	Dose not changed	Recovering/resolving
Upper respiratory tract infection 上気道感染	N	N	29 Jan 20[redacted]	125	07 Feb 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Tremor 振戦	N	N	18 Feb 20[redacted]	145	28 Feb 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Depression うつ病	N	N	22 Feb 20[redacted]	149	28 Feb 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Akathisia アカシジア	N	N	25 Mar 20[redacted]	180	Continuing	Mild	Possible	Dose reduced	Recovering/resolving
Tremor 振戦	N	N	25 Mar 20[redacted]	180	Continuing	Mild	Possible	Dose reduced	Recovering/resolving
Vision blurred 霧視	N	N	23 May 20[redacted]	239	22 Jun 20[redacted]	Mild	Unrelated	N/A	Recovered/resolved
Extrapyramidal disorder 錐体外路障害	N	N	23 May 20[redacted]	239	Continuing	Severe	Possible	N/A	Recovering/resolving
Tardive dyskinesia 遅発性ジスキネジア	Y	Y	23 May 20[redacted]	239	Continuing	Severe	Definite	Drug withdrawn	Not recovered/not resolved
Dizziness 浮動性めまい	N	N	08 Jun 20[redacted]	255	22 Jun 20[redacted]	Mild	Unrelated	N/A	Recovered/resolved

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Congenital inguinal hernia 先天性鼠径ヘルニア	01 Jan 19[redacted]	No
Headache 頭痛	20[redacted]	Yes
Inguinal hernia repair 鼠径部ヘルニア修復	31 Jul 20[redacted]	No
Insomnia 不眠症	19[redacted]	Yes
Myalgia 筋肉痛	20[redacted]	Yes
Vasectomy 精管切除	20[redacted]	No

叙述の要約

被験者 [redacted]
被験者 [redacted]，4[redacted] 歳白人男性は，19[redacted] 年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験の錠剤切り替え期（Phase A）に移行し，20[redacted] 年 9 月 27 日に治験実施計画書に従って，アリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。被験者の病

歴は上記のとおりである。20[redacted]年12月6日にアリピプラゾールIMデポ400 mg注射の初回投与を受けた。
20[redacted]年5月23日（Phase C：アリピプラゾールIMデポ注射剤維持期のDay 169）に，被験者に重度の遅発性ジスキネジア（遅発性ジスキネジア）の重篤な有害事象が発現した。また20[redacted]年3月25日からアカシジア及び振戦の有害事象が発現していたため，20[redacted]年3月28日に治験薬の用量を300 mgに減量して管理した。振戦，錐体外路症候群（EPS），アカシジアに対してロラゼパム（Ativan）を併用した。被験者は予定来院時に来院せずフォローアップ不能となっていたが，早期中止来院のために20[redacted]年5月23日に来院した。検査を行ったところ，遅発性ジスキネジアを強く示唆する症状が認められた。口周囲の収縮及び随時の舌突出が認められ，顎の左右移動を止めることができなかった。また上下肢に顕著な振戦が認められ，異常不随意運動評価尺度で評価を行ったところ，アカシジアを伴う症候性の顕著な不随意運動が認められた。また，指には丸薬丸め様運動が独立して認められた。問題の評価では，第1軸：治験薬のIM投与後に不快症状及び高揚症状が増大する双極性障害1型，第2軸：保留，第3軸：医師による神経学的検査に基づき遅発性ジスキネジア像が示唆される不随意の異常運動，振戦及びアカシジアの悪化，第4軸：最近の母親の死亡による心理社会的ストレス要因の増大，第5軸：不随意の異常運動の症状が重度であったため機能の全体的評定（GAF）は60，という結果が得られた。遅発性ジスキネジア事象に対する治療は行われなかったが，EPSを治療するためにメシル酸ベンツトロピン（Cogentin）及びクロナゼパムを投与した。
20[redacted]年9月20日のスクリーニング来院時に実施した精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview：MINI）によると，被験者は，過去及び現在の大うつ病エピソード及び大うつ病エピソードの再発，現在の低自殺傾向，過去及び現在の躁病エピソード，過去及び現在の双極I型障害の基準を満たし，内科的，器質的及び薬物の原因は除外された。Functioning Assessment Short Test（FAST），Simpson-Angus Rating Scale（SAS），異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale：AIMS），及びBarnesアカシジア評価尺度（Barnes Akathisia Rating Scale：BARS）の関連スコアを下表に要約する。

日付	来院	FAST（合計スコア）	SAS（合計スコア）	AIMS（運動評価スコア）	BARS（総合評価）
20[redacted]年9月27日	Phase A：錠剤切り替え期ベースライン	56	10	0	0
20[redacted]年12月6日	Phase B：錠剤安定期の12週目来院	20	10	0	0
20[redacted]年3月28日	Phase C：アリピプラゾールIMデポ注射剤維持期の16週目来院	−	15	0	2
20[redacted]年5月23日	早期中止	20	29	17	3

20[redacted]年7月25日，本被験者のフォローアップ来院を実施した。不随意の異常運動症候群を標的とする薬物療法について，ある程度の改善が認められた。しかし，クロナゼパムの服用がやや困難となり，反跳症状が少し認められた。フォローアップ来院時に，クロナゼパムの服用を再開したが，不随意の異常運動は悪化した。運動評価尺度は顕著に悪化した。最初クロナゼパムが奏効したため，クロナゼパムをさらに漸増した。メシル酸ベンツトロピンはやや奏効した。エビリファイの試験結果を元にリチウムの投与を開始したが，奏効せずむしろ振戦が悪化した。20[redacted]年10月30日に実施した造影磁気共鳴画像法（MRI）で，中枢病変は除外された。20[redacted]年12月19日の別のフォローアップ来院では，施行中の

薬物療法により症状はかなり安定していた。振戦及び遅発性ジスキネジアの症状はある程度持続していた。一時的に自殺念慮が生じることがあったが，被験者は自殺実行の意図を否定した。リチウムを漸増し，用量は治療用量に達した。線条体ドパミントランスポーター検査（I-123-DaTscan）の所見では，結果は正常範囲内であり，パーキンソン病及びシナプス前パーキンソン症候群は確認できなかった。単一光子放射型コンピュータ断層撮影法（SPECT）-CT による線条体ドパミントランスポーター検査の結果から，右尾状核及び被殻内の放射性トレーサー取り込みが非対称的に少し減少しているが，心理的誤差の範囲内である可能性が高いことが明らかになった。CT の偶発的所見から，正中線偏位がないことが判明した。脳室及び脳溝の大きさは正常であり，灰白質／白質分化も正常であった。日付は不明であるが，治験責任医師は，本被験者は地域精神保健センターの精神医学チームで管理されているため，これ以上本被験者のフォローアップは行わないことを報告している。
事象は，本報告書作成時には消失も回復もしていなかった。経口治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 12 月 20 日に行われ，IM デポ注射の最終投与は 20[redacted] 年 3 月 28 日に行われた。治験責任医師は，遅発性ジスキネジアは治験薬と明らかに関連があると結論した。治験依頼者は，遅発性ジスキネジアは治験薬と関連があると結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は，パラセタモール，Dozol（アセトアミノフェン PM 50/25），及びロラゼパムであった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event** Serious Adverse Event	
Demographics			
Gender Female	**Race** White	**Age** 2[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]
Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	10 Oct 20[redacted]	18 Oct 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	19 Oct 20[redacted]	22 Oct 20[redacted]	0 mg, adverse events
Aripiprazole	23 Oct 20[redacted]	23 Oct 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	24 Oct 20[redacted]	24 Oct 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	25 Oct 20[redacted]	25 Oct 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	26 Oct 20[redacted]	26 Oct 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	27 Oct 20[redacted]	27 Oct 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	28 Oct 20[redacted]	28 Oct 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	29 Oct 20[redacted]	29 Oct 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	30 Oct 20[redacted]	30 Oct 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	31 Oct 20[redacted]	20 Nov 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	21 Nov 20[redacted]	22 Nov 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	23 Nov 20[redacted]	23 Nov 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	24 Nov 20[redacted]	25 Nov 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	26 Nov 20[redacted]	26 Nov 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	27 Nov 20[redacted]	28 Nov 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	29 Nov 20[redacted]	29 Nov 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	30 Nov 20[redacted]	02 Dec 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	03 Dec 20[redacted]	03 Dec 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	04 Dec 20[redacted]	16 Dec 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	17 Dec 20[redacted]	18 Dec 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	19 Dec 20[redacted]	07 Jan 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed

IM Depot Trial Medication	Injection Date	Dose
OPC-14597	17 Dec 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	14 Jan 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	13 Feb 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	13 Mar 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	17 Apr 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	14 May 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	11 Jun 20[redacted]	300 mg

Adverse Events

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Disturbance in attention 注意力障害	N	N	12 Oct 20[redacted]	3	17 Oct 20[redacted]	Moderate	Probable	Drug interrupted	Recovered/resolved
Dissociation 解離	N	N	12 Oct 20[redacted]	3	19 Oct 20[redacted]	Moderate	Probable	Dose reduced	Recovered/resolved
Insomnia 不眠症	N	N	12 Oct 20[redacted]	3	Continuing	Mild	Probable	Dose reduced	Ongoing
Restlessness 落ち着きのなさ	N	N	12 Oct 20[redacted]	3	Continuing	Moderate	Probable	Dose reduced	Ongoing
Disturbance in attention 注意力障害	N	N	18 Oct 20[redacted]	9	23 Oct 20[redacted]	Severe	Probable	Drug interrupted	Recovered/resolved
Disturbance in attention 注意力障害	N	N	24 Oct 20[redacted]	15	04 Jun 20[redacted]	Moderate	Probable	Dose not changed	Recovered/resolved
Feeling abnormal 異常感	N	N	28 Oct 20[redacted]	19	07 Nov 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Restlessness 落ち着きのなさ	N	N	24 Nov 20[redacted]	46	14 Dec 20[redacted]	Mild	Probable	Dose not changed	Recovered/resolved
Feeling abnormal 異常感	N	N	24 Nov 20[redacted]	46	07 Jan 20[redacted]	Mild	Probable	Dose not changed	Recovered/resolved
Fatigue 疲労	N	N	17 Dec 20[redacted]	69	20 Dec 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Urinary tract infection 尿路感染	N	N	06 Apr 20[redacted]	179	15 Apr 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Kidney infection 腎感染	Y	N	21 May 20[redacted]	224	25 May 20[redacted]	Severe	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Kidney infection 腎感染	N	N	21 May 20[redacted]	224	25 May 20[redacted]	Severe	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved
Nephrolithiasis 腎結石症	N	N	21 May 20[redacted]	224	Continuing	Severe	Not likely	Dose not changed	Recovering/resolving

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Bunion operation バニオン手術	Nov 20[redacted]	No
Bunion operation バニオン手術	Dec 20[redacted]	No
Nephrolithiasis 腎結石症	20[redacted]	Yes
Osteomyelitis drainage 骨髄炎ドレナージ	Jun 20[redacted]	No
Rubber sensitivity ゴム過敏症	20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者
被験者[redacted]，2[redacted]歳白人女性は，20[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験のアリピプラゾール経口剤安定期（Phase B）に移行し，20[redacted]年 10 月 10 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 15 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 12 月 17 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた。

20[redacted]年 5 月 21 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 156），被験者に重度の腎感染（右腎感染）の重篤な有害事象が発現した。本事象に対する治療として，シプロフロキサシン及びドクサートナトリウムを投与した。20[redacted]年 5 月 21 日，膀胱鏡検査を行ってステントを留置し，入院した。入院時のバイタルサインは，心拍数が 99 拍/分，体重が 47.1 kg であった。ステント留置後，広域抗生物質を投与した。入院中，間欠熱が発現し，血液及び尿の培養では大腸菌が検出された。24 時間以上発熱がない状態が続いたため，経口抗生剤に変更した。残りの入院期間中，状態は良好であった。経口鎮痛薬による疼痛管理は良好であったため，すべての経静脈輸液を中止した。事象は 20[redacted]年 5 月 25 日に消失したと考えられ，同日退院した。退院時，バイタルサインは脈拍 63（単位は示されていない），血圧 91/60 mmHg，体温 36.5°C で，いずれも正常範囲内であり，安定していた。治験薬に関する措置はとらなかった。治験責任医師は，腎感染は治験薬とおそらく関連しないと結論した。治験依頼者は，腎感染は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は，その他の栄養剤であった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event** Serious Adverse Event	
Demographics			
Gender Male	**Race** White	**Age** 4[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	Start Date	Stop Date	Dose
Aripiprazole	25 Jul 20[redacted]	01 Aug 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	02 Aug 20[redacted]	07 Aug 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	08 Aug 20[redacted]	08 Aug 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	09 Aug 20[redacted]	14 Aug 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	15 Aug 20[redacted]	28 Aug 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	29 Aug 20[redacted]	06 Oct 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	07 Oct 20[redacted]	20 Oct 20[redacted]	10 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	07 Oct 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	06 Nov 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	04 Dec 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	02 Jan 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	30 Jan 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	27 Feb 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	09 Apr 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	09 May 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	13 Jun 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	11 Jul 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	07 Aug 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	05 Sep 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Laceration 裂傷	N	N	05 Aug 20[redacted]	12	15 Aug 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Akathisia アカシジア	N	N	07 Aug 20[redacted]	14	22 Oct 20[redacted]	Moderate	Probable	Dose reduced	Recovered/resolved
Dystonia ジストニア	N	N	08 Aug 20[redacted]	15	28 Aug 20[redacted]	Moderate	Probable	Dose reduced	Recovered/resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Weight increased 体重増加	N	N	14 Oct 20[redacted]	82	Continuing	Moderate	Possible	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Micturition urgency 尿意切迫	N	N	30 Oct 20[redacted]	98	15 Nov 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved
Akathisia アカシジア	N	N	04 Jan 20[redacted]	164	Continuing	Mild	Probable	Dose reduced	Not recovered/not resolved
Dystonia ジストニア	N	N	04 Jan 20[redacted]	164	Continuing	Mild	Probable	Dose reduced	Not recovered/not resolved
Agitation 激越	N	N	31 Jan 20[redacted]	191	Continuing	Moderate	Probable	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Insomnia 不眠症	N	N	31 Jan 20[redacted]	191	Continuing	Moderate	Probable	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Dry mouth 口内乾燥	N	N	01 Apr 20[redacted]	251	15 May 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Chest pain 胸痛	Y	N	28 Jun 20[redacted]	339	10 Jul 20[redacted]	Severe	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved
Hyperlipidaemia 高脂血症	N	N	08 Jul 20[redacted]	349	04 Oct 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Attention deficit/hyperactivity disorder 注意欠陥多動性障害	19[redacted]	Yes
Carpal tunnel syndrome 手根管症候群	Jan 20[redacted]	Yes
Coronary arterial stent insertion 冠動脈ステント挿入	20[redacted]	No
Coronary artery disease 冠動脈疾患	20[redacted]	Yes
Coronary artery stent removal 冠動脈ステント除去	20[redacted]	No
Hyperlipidaemia 高脂血症	20[redacted]	No

Condition	Onset Date	Ongoing
Hypertension 高血圧	20[redacted]	Yes
Myocardial infarction 心筋梗塞	20[redacted]	No

叙述の要約

被験者 [redacted]
被験者 [redacted]，4[redacted] 歳白人男性は，19[redacted] 年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験の切り替え期（Phase A）に移行し，20[redacted] 年 7 月 25 日にアリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted] 年 10 月 7 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 6 月 28 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 265），被験者に重度の胸痛（胸痛）の重篤な有害事象が発現した。事象に対する治療として，アセチルサリチル酸，マイオビュー，ニトログリセリン，オンダンセトロン，pantoprazole，塩化ナトリウム，リドカイン，塩酸ジフェンヒドラミン，硫酸マグネシウム，モルヒネを投与した。20[redacted] 年 7 月 1 日，急性胸痛が散発的に発現した。20[redacted] 年 7 月 7 日，救急治療室を受診し，そのまま入院した。同日，胸部 X 線写真では胸部疾患及び急性過程の徴候は認められず，核医学的多段階運動耐性ストレス試験の結果は陰性で，機能的能力は優れていることが明らかになった。心エコー検査を実施したが，通常の検査でもカラードプラー法でも，弁の顕著な病変は認められなかった。左房の外観は正常であり（内径測定値 3.6 cm），僧帽弁の外観も正常であった。左室は少し肥大しており，拡張期の内径測定値は 5.6 cm であった。左室壁厚は正常上限（測定値 1.1 cm）であった。全体的に収縮性は保たれ，左室駆出分画率は推定 55%であり，三尖弁の外観は正常であった。右心の大きさは正常上限であり，心嚢液貯留は認められなかった。臨床検査値は，トロポニン I < 0.04 ng/mL（基準範囲 0.00～0.50 ng/mL）及びクレアチンキナーゼ値 104 U/L，111 U/L，108 U/L（基準範囲 39～308 U/L）であった。

20[redacted] 年 7 月 8 日，総コレステロールは 184 mg/dL（基準範囲 0～200 mg/dL），トリグリセリドは 261 mg/dL（基準範囲 0～160 mg/dL），高比重リポ蛋白 20 mg/dL（基準範囲 40～69 mg/dL），低比重リポ蛋白は 112 mg/dL（基準範囲 0～100 mg/dL）であった。マイオビューストレス試験では，gated SPECT により駆出率が 50%であることが判明した。全体的に収縮性は保たれ，壁厚は正常であった。一過性虚血性心拡大は認められなかった。運動時画像から，前壁から心尖に及ぶ区域でカウントの中程度の低下が明らかとなった。この中程度のサイズの欠損は，複数の画像で認められた。遅延相の複数の画像で顕著な再分布が認められた。これらの所見は虚血性病因と一致していた。運動時画像では下壁にも中程度のサイズの欠損が認められた。この欠損は上記欠損とは接続していないため，この所見は独立した領域の虚血を示している可能性が高いと思われた。遅延相の画像では上記欠損と同様に顕著な再分布が認められた。安静時画像及び運動時画像で，その他の異常な輝度低下領域は認められなかった。

20[redacted] 年 7 月 9 日，左心カテーテル検査，選択的冠動脈造影，意識下鎮静法，透視検査，左室造影を行ったところ，軽度の冠動脈疾患，軽度の不整脈が認められたが，収縮機能は正常であった

事象は 20[redacted] 年 7 月 10 日に消失したと考えられ，被験者は退院した。治験薬に関する措置はとらなかった。治験責任医師は，胸痛は治験薬とおそらく関連しないと結論した。治験依頼者は，胸痛は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は，クロナゼパム，リチウム，カルベジロール（Coreg）であった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event** Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender Female	**Race** White	**Age** 3[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	Start Date	Stop Date	Dose
Aripiprazole	13 Aug 20[redacted]	19 Aug 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	20 Aug 20[redacted]	27 Aug 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	28 Aug 20[redacted]	02 Sep 20[redacted]	25 mg
Aripiprazole	03 Sep 20[redacted]	07 Nov 20[redacted]	30 mg
Aripiprazole	08 Nov 20[redacted]	19 Nov 20[redacted]	15 mg

IM Depot Trial Medication	Injection Date	Dose
OPC-14597	08 Nov 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Diabetes mellitus inadequate control コントロール不良の糖尿病	Y	Y	08 Nov 20[redacted]	88	05 Dec 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Drug withdrawn	Recovered/resolved

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Cerebrovascular accident 脳血管発作	Aug 20[redacted]	No
Depression うつ病	19[redacted]	Yes
Diabetic neuropathy 糖尿病性ニューロパチー	20[redacted]	Yes
Hyperlipidaemia 高脂血症	20[redacted]	Yes
Insomnia 不眠症	19[redacted]	Yes
Thrombectomy 血栓除去	Jul 20[redacted]	No
Type 1 diabetes mellitus １型糖尿病	Jun 19[redacted]	Yes

叙述の要約
被験者 [redacted] 被験者 [redacted]，3[redacted]歳白人女性は，19[redacted] 年 2 月に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験の錠剤切り替え期（Phase A）に移行し，20[redacted] 年 8 月 13 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 15 mg の投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted] 年 11 月 8 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた。 20[redacted] 年 11 月 8 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 1），被験者に中等度のコントロール不良の糖尿病（高血糖でコントロール不良の糖尿病）の重篤な有害事象が発現したため，治験を中止した。20[redacted] 年 11 月 8 日の血糖値は 308 mg/dL（正常範囲：70～100 mg/dL），グリコヘモグロビンは 11.2%（正常範囲：< 6.5%），インスリンは 6.64 µIU/mL（正常範囲：1.90～23.00 µIU/mL）であった。20[redacted] 年 11 月 14 日の血糖値は 308 mg/dL, 20[redacted] 年 11 月 15 日の血糖値は 441 mg/dL, グリコヘモグロビンは 11.0%であった。20[redacted] 年 11 月 18 日の血糖値は 205 mg/dL, グリコヘモグロビンは 11.0%及び 11.3%で，インスリンは 5.11 µIU/mL であった。当該事象に対する治療として，インスリン（Humulin）とインスリングラルギン（Lantus）を投与した。経口治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 11 月 19 日に行われ，IM デポ注射剤の最終投与（初回投与のみ）は 20[redacted] 年 11 月 8 日に行われた。早期中止来院は 20[redacted] 年 11 月 19 日に完了し，当該事象は 20[redacted] 年 12 月 5 日に消失した。治験責任医師は，コントロール不良の糖尿病は治験薬と関連しないと結論した。治験依頼者もコントロール不良の糖尿病は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は，インスリン（Humulin），インスリングラルギン（Lantus），シンバスタチン，アリピプラゾール（エビリファイ），ミルタザピン及びガバペンチンであった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event** Serious Adverse Event	
Demographics			
Gender Male	**Race** Other	**Age** 5[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	27 Aug 20[redacted]	04 Sep 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	05 Sep 20[redacted]	09 Sep 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	10 Sep 20[redacted]	18 Sep 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	19 Sep 20[redacted]	06 Oct 20[redacted]	25 mg
Aripiprazole	07 Oct 20[redacted]	25 Nov 20[redacted]	30 mg, 1 excess tablet taken, noncompliance
Aripiprazole	26 Nov 20[redacted]	02 Dec 20[redacted]	15 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	18 Nov 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	19 Dec 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	14 Jan 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	10 Feb 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	10 Mar 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	08 Apr 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	06 May 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	03 Jun 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	01 Jul 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	29 Jul 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	26 Aug 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	23 Sep 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	21 Oct 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Haematoma 血腫	N	N	01 Sep 20[redacted]	6	08 Sep 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved
Tremor 振戦	N	N	13 Sep 20[redacted]	18	Continuing	Mild	Unrelated	Dose increased	Recovering/resolving
Dry mouth 口内乾燥	N	N	20 Sep 20[redacted]	25	22 Sep 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Diarrhoea 下痢	N	N	01 Oct 20[redacted]	36	08 Oct 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Migraine 片頭痛	N	N	26 Oct 20[redacted]	61	14 Nov 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Rash 発疹	N	N	22 Jan 20[redacted]	149	02 Aug 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved
Benign prostatic hyperplasia 良性前立腺肥大	N	N	22 Apr 20[redacted]	239	Continuing	Mild	Unrelated	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Hypoaesthesia 感覚鈍麻	N	N	10 Jun 20[redacted]	288	Continuing	Mild	Unrelated	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Dyspepsia 消化不良	N	N	08 Sep 20[redacted]	378	20 Sep 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Upper respiratory tract infection 上気道感染	N	N	07 Oct 20[redacted]	407	28 Oct 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Myocardial infarction 心筋梗塞	Y	N	03 Nov 20[redacted]	434	Continuing	Severe	Not likely	Dose not changed	Recovering/resolving
Hypokalaemia 低カリウム血症	N	N	04 Nov 20[redacted]	435	Continuing	Mild	Unrelated	Not applicable	Recovering/resolving
Hypothyroidism 甲状腺機能低下症	N	N	04 Nov 20[redacted]	435	Continuing	Mild	Unrelated	Not applicable	Not recovered/not resolved
Type 2 diabetes mellitus 2 型糖尿病	N	N	04 Nov 20[redacted]	435	Continuing	Mild	Unrelated	Not applicable	Not recovered/not resolved

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Alcohol abuse アルコール乱用	20[redacted]	No
Anxiety 不安	19[redacted]	Yes
Back pain 背部痛	20[redacted]	Yes

Condition	Onset Date	Ongoing
Denture wearer 義歯使用者	19[redacted]	Yes
Eye prosthesis user 義眼使用者	19[redacted]	Yes
Glaucoma 緑内障	20[redacted]	Yes
Headache 頭痛	19[redacted]	Yes
Insomnia 不眠症	19[redacted]	Yes
Osteoarthritis 変形性関節症	19[redacted]	Yes
Osteoarthritis 変形性関節症	19[redacted]	Yes
Osteoarthritis 変形性関節症	19[redacted]	Yes
Psychogenic seizure 心因性発作	20[redacted]	No
Tobacco user タバコ使用者	10 Aug 19[redacted]	Yes
Tremor 振戦	19[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者 [redacted]
被験者 [redacted]，5[redacted] 歳白人/アジア人男性は，19[redacted] 年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験の切り替え期（Phase A）に移行し，20[redacted] 年 8 月 27 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted] 年 11 月 18 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 11 月 3 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 351），被験者に重度の心筋梗塞（心筋梗塞）の重篤な有害事象が発現した。事象に対する治療として，プレドニゾン，アジスロマイシン，フロセミドを投与した。治験責任医師は，20[redacted] 年 11 月 19 日に被験者から心筋梗塞を発症したとのボイスメールメッセージを受け取ったという。20[redacted] 年 11 月 3 日に重度の浮腫が発現したため，被験者は救急医療施設に行き，直ちに病院に搬送され，治療を受け，4 日後の 20[redacted] 年 11 月 6 日に退院した。被験者は 20[redacted] 年 11 月 20 日に呼吸器専門医を受診する予定であった。20[redacted] 年 11 月 25 日に行った心電図検査の結果は正常であった。被験者は心臓病専門医によるフォローアップを計画した。治験完

了時，事象はまだ消失していなかった。治験薬に関する措置はとらなかった。治験責任医師は，心筋梗塞は治験薬とおそらく関連しないと結論した。治験依頼者は，心筋梗塞は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は，イブプロフェン，temazepam，タムスロシンであった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation
Demographics			
Gender Female	**Race** White	**Age** 3[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	31 Oct 20[redacted]	06 Nov 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	07 Nov 20[redacted]	13 Nov 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	14 Nov 20[redacted]	31 Dec 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	01 Jan 20[redacted]	01 Jan 20[redacted]	0 mg, noncompliance, dose missed
Aripiprazole	02 Jan 20[redacted]	14 Jan 20[redacted]	10 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	02 Jan 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	29 Jan 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	26 Feb 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	26 Mar 20[redacted]	300 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Amenorrhoea 無月経	N	N	20 Oct 20[redacted]	-11	09 Dec 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Hiccups しゃっくり	N	N	01 Nov 20[redacted]	2	05 Nov 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved
Akathisia アカシジア	N	N	04 Dec 20[redacted]	35	Continuing	Mild	Possible	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Salivary hypersecretion 流涎過多	N	N	02 Jan 20[redacted]	64	26 Feb 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Suicidal ideation 自殺念慮	N	N	06 Jan 20[redacted]	68	16 Jan 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved
Musculoskeletal stiffness 筋骨格硬直	N	N	13 Jan 20[redacted]	75	10 Feb 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved
Musculoskeletal stiffness 筋骨格硬直	N	N	29 Jan 20[redacted]	91	10 Feb 20[redacted]	Mild	Not likely	Dose not changed	Recovered/resolved
Dry mouth 口内乾燥	N	N	26 Feb 20[redacted]	119	Continuing	Mild	Possible	Dose not changed	Not recovered/not resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Breast cancer 乳癌	Y	Y	10 Apr 20[redacted]	162	28 May 20[redacted]	Moderate	Not likely	Drug withdrawn	Recovered/resolved

Medical History		
Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Acne ざ瘡	19[redacted]	Yes
Anxiety 不安	19[redacted]	Yes
Back pain 背部痛	20[redacted]	Yes
Caesarean section 帝王切開	Jan 20[redacted]	No
Caesarean section 帝王切開	20 Apr 20[redacted]	No
Constipation 便秘	19[redacted]	Yes
Dyspepsia 消化不良	20[redacted]	Yes
Female sterilisation 女性不妊手術	20 Apr 20[redacted]	No
Headache 頭痛	Apr 20[redacted]	Yes
Herpes virus infection ヘルペスウイルス感染	20[redacted]	Yes
Insomnia 不眠症	20[redacted]	Yes
Nausea 悪心	20[redacted]	Yes
Seasonal allergy 季節性アレルギー	20[redacted]	Yes
Visual acuity reduced 視力低下	20[redacted]	Yes

叙述の要約
被験者 [redacted] 被験者 [redacted]，3[redacted] 歳白人女性は，19[redacted] 年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験の錠剤切り替え期（Phase A）に移行し，20[redacted] 年 10 月 31 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted] 年 1 月 2 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた。 20[redacted] 年 4 月 10 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 99）に，中等度の乳癌（左乳腺癌）の重篤な有害事象が発現したため，本治験参加を中止した。事象に対する治療として，シクロベンザプリン塩酸塩（Flexeril）及びアセトアミノフェン／ヒドロコドン（Norco）を投与した。20[redacted] 年 4 月 4 日に，定期的な乳房撮影で腫瘤が発見された。20[redacted] 年 4 月 10 日に両側生検を実施したところ，20[redacted] 年 4 月 15 日に左乳房の浸潤癌が確認された。20[redacted] 年 4 月 16 日に被験者は治療計画に関して外科医と相談し，両乳房切除を行った後化学療法を行うことを決定した。20[redacted] 年 4 月 23 日に早期中止来院が完了した。20[redacted] 年 5 月 7 日に 2 週目のフォローアップ来院が行われ，翌日に手術を行う予定であることが報告された。20[redacted] 年 5 月 21 日に 4 週目のフォローアップ来院が行われ，両乳房切除術は成功し，リンパ節には癌の徴候が認められないことが報告された。最終病理診断の結果は以下のとおりであった。腫瘍#1（大病変：外側上部）組織学的悪性度：Nottingham 組織学的スコア 8/9。腺（腺房）／管分化：スコア 3。核多形性：スコア 3。分裂割合：グレード 3。浸潤部分の大きさ：1.8 × 1.3 × 1.1 cm。腫瘍#2（小病変：外側上部）組織学的悪性度：Nottingham 組織学的スコア 9/9。腺（腺房）／管分化：スコア 3。核多形性：スコア 3。分裂割合：スコア 3。全体的グレード：グレード 3。浸潤部分の大きさ：1.5 × 1.3 × 1.1 cm。事象は 20[redacted] 年 5 月 28 日に消失したと考えられた。経口治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 1 月 14 日に行われ，IM デポ注射剤の最終投与は 20[redacted] 年 3 月 26 日に行われた。治験責任医師は，乳癌は治験薬とおそらく関連しないと結論した。治験依頼者は，乳癌は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は，リスペリドン，ロラゼパム（Ativan），及びメシル酸ベンツトロピン（Cogentin）であった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event**	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation
Demographics			
Gender Female	**Race** White	**Age** 3[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	02 Dec 20[redacted]	09 Dec 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	10 Dec 20[redacted]	22 Dec 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	23 Dec 20[redacted]	28 Dec 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	29 Dec 20[redacted]	29 Dec 20[redacted]	0 mg, adverse events
Aripiprazole	30 Dec 20[redacted]	27 Jan 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	28 Jan 20[redacted]	10 Feb 20[redacted]	10 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	28 Jan 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	24 Feb 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	24 Mar 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	22 Apr 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	19 May 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	17 Jun 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Flatulence 鼓腸	N	N	06 Dec 20[redacted]	5	13 Dec 20[redacted]	Moderate	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Akathisia アカシジア	N	N	24 Dec 20[redacted]	23	18 Feb 20[redacted]	Moderate	Definite	Drug interrupted	Recovered/resolved
Insomnia 不眠症	N	N	08 Apr 20[redacted]	128	Continuing	Moderate	Not likely	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Ear infection 耳感染	N	N	12 May 20[redacted]	162	Continuing	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Not recovered/not resolved
Suicidal ideation 自殺念慮	Y	Y	17 Jun 20[redacted]	198	23 Jun 20[redacted]	Severe	Unrelated	Drug withdrawn	Recovered/resolved
Suicide attempt 自殺企図	Y	N	24 Jun 20[redacted]	205	24 Jun 20[redacted]	Severe	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved

Medical History		
Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Arthralgia 関節痛	19[redacted]	Yes
Asthma 喘息	19[redacted]	No
Cervical dysplasia 子宮頚部上皮異形成	20[redacted]	Yes
Dysmenorrhoea 月経困難症	19[redacted]	Yes
Endometrial ablation 子宮内膜アブレーション	Apr 20[redacted]	No
Fatigue 疲労	19[redacted]	Yes
Haemorrhoids 痔核	20[redacted]	Yes
Headache 頭痛	19[redacted]	Yes
Macular degeneration 黄斑変性	01 Jan 20[redacted]	Yes
Obesity 肥満	20[redacted]	Yes
Oedema peripheral 末梢性浮腫	20[redacted]	Yes
Ovarian cyst 卵巣嚢胞	Jan 20[redacted]	No
Pain in extremity 四肢痛	19[redacted]	Yes
Papilloma viral infection 乳頭腫ウイルス感染	20[redacted]	Yes
Uterine haemorrhage 子宮出血	Jan 20[redacted]	No
叙述の要約		
被験者[redacted] 被験者[redacted]，3[redacted]歳白人女性は，19[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール		

（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験の錠剤切り替え期（Phase A）に移行し，20[redacted] 年 12 月 2 日，治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted] 年 1 月 28 日，アリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 6 月 17 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 141）に，重度の自殺念慮（自殺念慮）の重篤な有害事象が発現したため，本治験参加を中止した。被験者は 20[redacted] 年 6 月 17 日に救急治療室（ER）に現れ，突然自殺したくなり薬剤を過量服用する予定であると話したという。精神医学的既往歴として 3 回の自殺企図があり，20[redacted] 年 5 月には精神科施設に入院している。本被験者は幻聴，殺人念慮，その他の病訴は否定した。自宅でのストレス要因の増大はなかったが，子供が 3 人いるため常にストレスを感じていたと述べた。検査を行ったところ，感情の平板化が認められたが，被験者は協力的であった。薬物スクリーニングの臨床検査値は陰性，鎮痛剤及びアルコール値は正常，妊娠検査は陰性であった。20[redacted] 年 6 月 18 日に自発的に入院した。入院時には自殺の意思は消失していた。入院中，詳細不明の薬物療法で症状は安定していた。事象は，20[redacted] 年 6 月 23 日に消失したと考えられ，その日に退院した。症状は改善したと報告され，予後は良好であると考えられた。被験者は，通院治療の継続，服薬遵守の継続，薬物及びアルコール不摂取の継続を指導された。退院時の投薬内容は，アリピプラゾール（エビリファイ）及び lurasidone（Latuda）であった。経口治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 2 月 10 日に行われ，IM デポ注射剤の最終投与は 20[redacted] 年 6 月 17 日に行われた。治験責任医師は，自殺念慮は治験薬と関連しないと結論した。治験依頼者も，自殺念慮は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は，イブプロフェン，ベバシズマブ，酒石酸ゾルピデム（Ambien），アモキシシリン／クラブラン酸（Amox Clav）であった。
翌日の 20[redacted] 年 6 月 24 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 148），被験者に重度の自殺企図（自殺企図の中断）の重篤な有害事象が発現したため，再入院した。バルプロ酸セミナトリウム（Depakote）を過量服用しようとしたため，被験者の夫が被験者を ER に連れてきて，「妻はとにかく死にたがっています」と述べた。被験者は，打ちのめされ，希望が持てず，子どもたちの面倒を見ることも家庭を管理することもできないと述べた。さらに，屋根から飛び降りる計画を持っていると述べ，次のように付け加えた。「今回は私が悪いのではありません。私は薬を飲んでいます。だからとても困っているのです。私の病気は悪くなっています。」また，今再び自殺念慮を抱き，錠剤数錠をあやうく飲んでしまうところだったのだから，前回の入院では退院が早すぎたと思うと述べた。被験者は強い不安を感じており，再入院したいと望んでいた。その様子は哀れでまた芝居じみており，その日は薬剤を何も服用していないと述べた。既往歴には医学的介入を必要とする Depakote の過量投与が含まれていた。初回バイタルサイン測定値は，血圧 139/76 mmHg，心拍数 106，呼吸数 18，体温 98.6（単位及び基準値は示されず），及びパルスオキシメトリー値 99%であった。被験者は前回入院の病院に転院となったが，体調は安定しており，バイタルサイン測定値は血圧 127/76，心拍数 79，呼吸数 19，体温 97.7（単位及び基準値は示されず），及びパルスオキシメトリー値 99%であった。入院時の診断は，自殺念慮及びうつ病であった。自殺企図は 20[redacted] 年 6 月 24 日に消失したと考えられた。詳細不明の薬物投与により症状が安定し，20[redacted] 年 6 月 27 日に退院した。退院時の診断は，第 1 軸：双極性障害抑うつタイプ＋境界性パーソナリティ障害，第 2 軸：保留，第 3 軸：なし，第 4 軸：心理社会的ストレス要因：中等度，第 5 軸：退院時の全般的機能評価：50 であった。事象に対する治療は明記されていない。本事象以前に自殺念慮が発現した際に治験参加を中止したため，治験薬に関する措置はとらなかった。早期中止来院は 20[redacted] 年 6 月 30 日に完了した。治験責任医師は，自殺企図は治験薬と関連しないと結論した。治験依頼者も，自殺企図は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は，イブプロフェン，ベバシズマブ，酒石酸ゾルピデム，アモキシシリン／クラブラン酸，lurasidone であった。
20[redacted] 年 11 月 4 日のスクリーニング来院時に実施した精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）によると，被験者は過去の大うつ病エピソード，大うつ病エピソードの再発，現在の自殺傾向（低い），過去及び現在の躁病エピソード，過去及び現在の双極 I 型障害の基準を満たし，内科的，器質的及び薬物の原因は除外された。モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression

Rating Scale：MADRS），コロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia-Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS），臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impression-Bipolar Version-Severity：CGI-BP-S）尺度，臨床全体印象度－双極性障害－前期からの変化（Clinical Global Impression-Bipolar Version-Change from Preceding Phase：CGI-BP-C）尺度の関連スコアを下表に要約する。

日付	来院	**MADRS（Q10／合計スコア）**	**C-SSRS（希死願望／非特異的積極的自殺念慮）**	**CGI-BP-S（躁病／うつ病／全般）**	**CGI-BP-C（躁病／うつ病／全般）**
20[redacted]年12月2日	Phase A：錠剤切り替え期ベースライン	1/12	なし／なし	1/2/2	N/A
20[redacted]年6月17日	Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期 20 週目	1/12	あり／なし	N/A	N/A
20[redacted]年6月30日	早期中止	5/35	あり／あり	1/5/5	1/6/6
N/A = 該当せず					

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event** Serious Adverse Event	
Demographics			
Gender Female	**Race** Black or African American	**Age** 3[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	08 Oct 20[redacted]	14 Oct 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	15 Oct 20[redacted]	20 Oct 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	21 Oct 20[redacted]	27 Oct 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	28 Oct 20[redacted]	14 Jan 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	15 Jan 20[redacted]	19 Jan 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	20 Jan 20[redacted]	20 Jan 20[redacted]	20 mg, 1 excess tablet taken, noncompliance
Aripiprazole	21 Jan 20[redacted]	27 Jan 20[redacted]	10 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	15 Jan 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	10 Feb 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	10 Mar 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	07 Apr 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	05 May 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	06 Jun 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	07 Jul 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	06 Aug 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	08 Sep 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	07 Oct 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	08 Nov 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	10 Dec 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Insomnia 不眠症	N	N	02 Feb 20[redacted]	118	02 Feb 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Upper respiratory tract infection 上気道感染	N	N	05 Sep 20[redacted]	333	07 Sep 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Weight decreased 体重減少	N	N	08 Sep 20[redacted]	336	07 Oct 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Cholecystitis acute 急性胆嚢炎	Y	N	28 Sep 20[redacted]	356	29 Sep 20[redacted]	Severe	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Crying 泣き	06 Jan 20[redacted]	Yes
Hypertension 高血圧	20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者[redacted]
被験者[redacted]，3[redacted]歳黒人（アフリカ系アメリカ人）女性は，19[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験の切り替え期（Phase A）に移行し，20[redacted]年 10 月 8 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 1 月 15 日，アリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた。
20[redacted]年 9 月 28 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 257），被験者に重度の急性胆嚢炎（急性胆嚢炎）の重篤な有害事象が発現した。事象に対する治療として，ドクサートナトリウム（Colace），ヒドロモルホン塩酸塩（Dilaudid），アセトアミノフェン/ヒドロコドン（Norco），パラセタモール（タイレノール）を投与した。被験者は，20[redacted]年 9 月 28 日に急性腹痛を発症して救急治療室を受診したという。胆石嵌頓と診断され，緊急に腹腔鏡下胆嚢摘出術が実施された。20[redacted]年 9 月 29 日に事象は消失したと考えられ，20[redacted]年 9 月 30 日に退院した。治験薬に関する措置はとらなかった。治験責任医師は，急性胆嚢炎は治験薬と関連しないと結論した。治験依頼者も急性胆嚢炎は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬はなかった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event** Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender Female	**Race** Black or African American	**Age** 4[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	05 Sep 20[redacted]	09 Sep 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	10 Sep 20[redacted]	25 Sep 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	26 Sep 20[redacted]	23 Oct 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	24 Oct 20[redacted]	21 Nov 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	22 Nov 20[redacted]	04 Dec 20[redacted]	10 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	22 Nov 20[redacted]		400 mg

Adverse Event

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Headache 頭痛	N	N	09 Sep 20[redacted]	-5	09 Sep 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Dry mouth 口内乾燥	N	N	26 Oct 20[redacted]	52	27 Nov 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Hyperprolactinaemia 高プロラクチン血症	Y	Y	22 Nov 20[redacted]	79	19 Dec 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Drug withdrawn	Recovered/Resolved

Medical History

Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
Asthma 喘息	19[redacted]	Yes
Diabetes mellitus 糖尿病	20[redacted]	Yes
Drug hypersensitivity 薬物過敏症	19[redacted]	Yes
Hypertension 高血圧	20[redacted]	Yes
Hysterectomy 子宮摘出	20[redacted]	No

Condition	Onset Date	Ongoing
Insomnia 不眠症	20[redacted]	Yes
Internal fixation of fracture 骨折内固定	May 20[redacted]	Yes
Neuropathy peripheral 末梢性ニューロパチー	20[redacted]	Yes
Seasonal allergy 季節性アレルギー	19[redacted]	Yes
Sinusitis 副鼻腔炎	19[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者 [redacted]
被験者 [redacted]，4[redacted] 歳黒人（アフリカ系アメリカ人）女性は，20[redacted] 年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験の錠剤切り替え期（Phase A）に移行し，20[redacted] 年 9 月 5 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 5 mg の投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted] 年 11 月 22 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた（初回投与にて終了）。20[redacted] 年 11 月 22 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 1），被験者に中等度の高プロラクチン血症の重篤な有害事象が発現したため，治験を中止した。20[redacted] 年から 20[redacted] 年 9 月 19 日まで不眠症のためにリスペリドン（リスパダール）を服用しており，20[redacted] 年 11 月 20 日にリスパダールの服用を再開した。治験責任医師は，リスパダールを中止するか，又は治験を中止するよう強く勧めた。リスパダールの最後の投与は 20[redacted] 年 11 月 22 日であった。同日（20[redacted] 年 11 月 22 日），被験者のプロラクチン値は 39.17 ng/mL（正常範囲：2.74～26.72 ng/mL；ベースラインのプロラクチン値はなかった）であった。また，同日（20[redacted] 年 11 月 22 日），アリピプラゾールの錠剤投与量を 20 mg から 10 mg に減量し，アリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた（初回投与にて終了）。高プロラクチン血症のため治験を中止し，20[redacted] 年 12 月 4 日に経口治験薬の最終投与を行った。20[redacted] 年 12 月 13 日，プロラクチン値は 81.21 ng/mL であった。20[redacted] 年 12 月 19 日，早期中止来院をし，臨床検査でプロラクチン値は 12.32 ng/mL に回復した。高プロラクチン血症は，同日（20[redacted] 年 12 月 19 日）に回復したと判断された。治験責任医師は，高プロラクチン血症は治験薬と関連しないと結論した。治験依頼者も高プロラクチン血症は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は，リスペリドン（リスパダール），サルブタモール（Albuterol），リシノプリル，ヒトミックスタード（Novolin），塩酸セチリジンであった。

Subject [redacted]	Protocol Number 31-08-252	Category of Event	Serious Adverse Event, Adverse Event Leading to Discontinuation

Demographics

Gender Male	**Race** Black or African American	**Age** 2[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	09 Apr 20[redacted]	15 Apr 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	16 Apr 20[redacted]	24 Apr 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	25 Apr 20[redacted]	29 Apr 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	30 Apr 20[redacted]	30 Apr 20[redacted]	0 mg, Noncompliance, dose missed
Aripiprazole	01 May 20[redacted]	02 Jul 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	03 Jul 20[redacted]	29 Jul 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	30 Jul 20[redacted]	30 Jul 20[redacted]	0 mg, Noncompliance, dose missed
Aripiprazole	31 Jul 20[redacted]	15 Aug 20[redacted]	10 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	31 Jul 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	27 Aug 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	25 Sep 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	24 Oct 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	19 Nov 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	17 Dec 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	20 Jan 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	17 Feb 20[redacted]		400 mg
OPC-14597	18 Mar 20[redacted]		400 mg

Adverse Event

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Anxiety 不安	N	N	25 May 20[redacted]	47	17 Aug 20[redacted]	Moderate	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved
Increased appetite 食欲亢進	N	N	20 Jun 20[redacted]	73	10 Aug 20[redacted]	Moderate	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved
Decreased appetite 食欲減退	N	N	11 Aug 20[redacted]	125	29 Aug 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Decreased appetite 食欲減退	N	N	27 Sep 20[redacted]	172	Continuing	Mild	Unrelated	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Migraine 片頭痛	N	N	19 Oct 20[redacted]	194	20 Oct 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Migraine 片頭痛	N	N	23 Oct 20[redacted]	198	23 Oct 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved
Depression うつ病	N	Y	21 Mar 20[redacted]	347	04 Apr 20[redacted]	Severe	Unrelated	Drug withdrawn	Recovered/Resolved
Insomnia 不眠症	N	Y	21 Mar 20[redacted]	347	04 Apr 20[redacted]	Severe	Unrelated	Drug withdrawn	Recovered/Resolved
Bipolar I disorder 双極 1 型障害	Y	N	31 Mar 20[redacted]	357	04 Apr 20[redacted]	Severe	Unrelated	Dose not changed	Recovered/Resolved

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Dizziness 浮動性めまい	Dec 20[redacted]	Yes
Inguinal hernia 鼠径ヘルニア	19[redacted]	No
Inguinal hernia repair 鼠径部ヘルニア修復	19[redacted]	No
Vitamin D deficiency ビタミン D 欠乏	20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者 [redacted]
被験者 [redacted]，2[redacted] 歳黒人（アフリカ系アメリカ人）男性は，20[redacted] 年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験の錠剤切り替え期（Phase A）に移行し，20[redacted] 年 4 月 9 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted] 年 7 月 31 日にアリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた。

20[redacted] 年 3 月 21 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 234）に，被験者に重度のうつ病（うつ病の悪化）及び重度の不眠症（不眠症）の有害事象が発現した。日付は不明であるが，電話で抑うつ症状と不眠症が強くなっていると訴え，来院した。母親によれば，被験者の経過は過去に精神病になったときと同じだという。また，（別の州にある）自分の家に連れ帰り治療を受けさせるつもりだとも述べた。事象に対する治療は行われなかった。経口治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 8 月 15 日に行われ，IM デポ注射剤の最終投与は 20[redacted] 年 3 月 18 日に行われた。早期中止来院は 20[redacted] 年 3 月 28 日に完了した。その時実施された尿中薬物スクリーニングでは，テトラヒドロカナビノール（THC）及びコカインについて陽性であった。

20[redacted] 年 3 月 31 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 244 及び治験薬最終投与の 13 日後）に，重度の双極 I 型障害（精神病の特徴を有する双極 I 型混合性エピソード）の重篤な有害事象が発現したため，入院した。入院時，躁病的行動，不眠症，幻聴，過食と絶食

の繰り返し，及び THC 問題が認められた。自殺するよう告げる声が聞こえたが，そのような声と現実を区別することができた。本被験者は精神病治療のために過去に 3 回入院していた。被験者は，危機的状況になるのを防ぐ治療をして欲しいと言った。事象に対する治療として，塩酸トラゾドン（トラゾドン），ラモトリギン（ラミクタール），ヒドロキシジンパモ酸塩（Vistaril），ミルタザピン（レメロン）を投与した。被験者はうつ病及び不眠症の事象ためにすでに治験薬を中止していたため，治験薬に関する措置はとらなかった。

20[redacted] 年 4 月 3 日のスクリーニング来院時に実施した精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）によると，被験者は，過去の大うつ病エピソード，大うつ病エピソードの再発，過去の躁病エピソード，現在の自殺傾向（前月）の基準を満たした。ヤング躁病評価尺度（Young Mania Rating Scale : YMRS），モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale : MADRS），臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impressions-Bipolar Version-Severity : CGI-BP-S）尺度，双極性障害のクォリティ・オブ・ライフ（Brief QoL.BD）に関する簡易質問票，コロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia-Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）の関連スコアを下表に要約する。

日付	来院	YMRS（合計スコア）	MADRS (Q10/全般)	CGI-BP-S（躁病/うつ病/全般）	Brief QoL.BD（合計スコア）	C-SSRS（希死願望/積極的自殺念慮）
20[redacted] 年 4 月 9 日	Phase A : 錠剤切り替え期ベースライン	8	0/13	2/1/2	33	なし/なし
20[redacted] 年 3 月 18 日	Phase C : アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期 32 週目	0	0/1	示されず	示されず	なし/なし
20[redacted] 年 3 月 28 日	早期中止	9	1/28	4/4/4	26	なし/なし

3 件の事象すべてが 20[redacted] 年 4 月 4 日に消失したと考えられ，被験者は同日退院した。退院時の診断は，双極 I 型障害（精神病的特徴を有しており重度の直近の混合性エピソード）であった。退院時の機能の全体的評定（GAF）スコアは 40 であった。

治験責任医師は，うつ病，不眠症，双極 I 型障害は治験薬と関連しないと結論した。治験依頼者も，うつ病，不眠症，双極 I 型障害は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は，ビタミン D，鉄剤，フマル酸クエチアピン（セロクエル）であった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event** Serious Adverse Event	
Demographics			
Gender Male	**Race** White	**Age** 3[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 20[redacted]

Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	02 Jul 20[redacted]	02 Jul 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	03 Jul 20[redacted]	23 Sep 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	24 Sep 20[redacted]	07 Oct 20[redacted]	10 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	24 Sep 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	22 Oct 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	19 Nov 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	17 Dec 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	14 Jan 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	11 Feb 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	11 Mar 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	08 Apr 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	06 May 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	04 Jun 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	01 Jul 20[redacted]	400 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Headache 頭痛	N	N	24 Jul 20[redacted]	23	28 Jul 20[redacted]	Moderate	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Headache 頭痛	N	N	04 Aug 20[redacted]	34	04 Aug 20[redacted]	Moderate	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Irritability 易刺激性	N	N	12 Oct 20[redacted]	103	16 Dec 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Influenza インフルエンザ	N	N	29 Oct 20[redacted]	120	31 Oct 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Nocturia 夜間頻尿	N	N	30 Oct 20[redacted]	121	Ongoing	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovering/resolving

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Depression うつ病	N	N	03 Nov 20[redacted]	125	26 Nov 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Agitation 激越	N	N	11 Dec 20[redacted]	163	Ongoing	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovering/resolving
Toothache 歯痛	N	N	13 Dec 20[redacted]	165	15 Dec 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Influenza インフルエンザ	N	N	21 Dec 20[redacted]	173	25 Dec 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Cough 咳嗽	N	N	23 Dec 20[redacted]	175	02 Jan 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Back pain 背部痛	N	N	02 Jan 20[redacted]	185	03 Mar 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Influenza インフルエンザ	N	N	20 Feb 20[redacted]	234	23 Feb 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Pyrexia 発熱	N	N	20 Feb 20[redacted]	234	23 Feb 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Cyst 嚢胞	N	N	21 Mar 20[redacted]	263	31 Mar 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Vomiting 嘔吐	N	N	02 Jun 20[redacted]	336	03 Jun 20[redacted]	Mild	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Self injurious behaviour 自傷行動	N	N	05 Jun 20[redacted]	339	05 Jun 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Suicidal ideation 自殺念慮	Y	N	07 Jun 20[redacted]	341	07 Jun 20[redacted]	Moderate	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Anxiety 不安	20[redacted]	Yes
Gastrooesophageal reflux disease 胃食道逆流性疾患	02 Aug 20[redacted]	Yes
Hypothyroidism 甲状腺機能低下症	10 Oct 20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者 [redacted]
被験者 [redacted]，3[redacted]歳白人男性は，20[redacted]年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験の切り替え期（Phase A）に移行し，20[redacted]年 7 月 2 日にアリピプラゾール 10 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted]年 9 月 24 日，アリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた。

20[redacted]年 6 月 7 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 257），被験者に中等度の自殺念慮（実行意思のない自殺思考）の重篤な有害事象が発現した。投薬治療は行わなかった。20[redacted]年 6 月 5 日，自傷行為を見せたが，自殺念慮は否定した。20[redacted]年 6 月 7 日，実行意思のない自殺思考を訴えて救急治療室を受診した。自らを叩き続けており，落ち込んでいると述べたが，主な原因は結婚が近づいていることとカナダへの引っ越しであると考えていた。入院はせず，レスキュー薬［バルプロ酸セミナトリウム（Depakote）］を投与された。治験を継続し，治験薬に関する措置はとらなかった。本事象は 20[redacted]年 6 月 7 日に消失したと考えられた。

20[redacted]年 6 月 4 日のスクリーニング来院時に行った精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）によると，被験者は過去の大うつ病エピソード，過去の躁病エピソード，過去及び現在の双極 I 型障害の基準を満たし，内科的，器質的及び薬物の原因は除外された。モンゴメリーアスベルグうつ病評価尺度（Montgomery Asberg Depression Rating Scale：MADRS），臨床全体印象度－双極性障害－重症度（Clinical Global Impression-Bipolar Version-Severity：CGI-BP-S）尺度，臨床全体印象度－双極性障害－前期からの変化（Global Impression-Bipolar Version Change from Preceding Phase：CGI-BP-C）尺度，コロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）の関連スコアを下表に要約する。

日付	来院	MADRS（Q10/合計スコア）	CGI-BP-S（躁病/うつ病/全般）	CGI-BP-C（躁病/うつ病/全般）	C-SSRS（希死願望/積極的自殺念慮）
20[redacted]年 6 月 9 日	予定外	1/29	N/A	N/A	あり/なし
20[redacted]年 6 月 17 日	予定外	0/12	N/A	N/A	なし/なし
20[redacted]年 7 月 1 日	Phase C：アリピプラゾール IM デポ剤維持期の 40 週目	0/8	N/A	N/A	N/A
20[redacted]年 7 月 7 日	早期中止	0/2	3/4/3	2/3/3	なし/なし

N/A = 該当せず

治験責任医師は，自殺念慮は治験薬と関連しないと結論した。治験依頼者も自殺念慮は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は，オメプラゾール，バルプロ酸セミナトリウム（Depakote），レボチロキシンであった。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event** Serious Adverse Event

Demographics

Gender Male	**Race** Black or African American	**Age** 4[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure

Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	13 Aug 20[redacted]	20 Aug 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	21 Aug 20[redacted]	05 Sep 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	06 Sep 20[redacted]	10 Sep 20[redacted]	10 mg, Noncompliance, wrong dose
Aripiprazole	11 Sep 20[redacted]	09 Oct 20[redacted]	20 mg
Aripiprazole	10 Oct 20[redacted]	21 Oct 20[redacted]	10 mg
IM Depot Trial Medication	**Injection Date**		**Dose**
OPC-14597	10 Oct 20[redacted]		400 mg

Adverse Event

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Insomnia 不眠症	N	N	16 Aug 20[redacted]	4	Continuing	Mild	Possible	Dose increased	Recovering/Resolving
Akathisia アカシジア	N	N	21 Aug 20[redacted]	9	Continuing	Mild	Possible	Dose increased	Recovering/Resolving
Somnolence 傾眠	Y	N	16 Oct 20[redacted]	65	20 Oct 20[redacted]	Moderate	Possible	Dose not changed	Recovered/Resolved

Medical History

Condition	**Onset Date**	**Ongoing**
N/A	N/A	N/A

叙述の要約

被験者 [redacted]
被験者 [redacted]，4[redacted] 歳黒人（アフリカ系アメリカ人）男性は，19[redacted] 年に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験の切り替え期（Phase A）に移行し，20[redacted] 年 8 月 13 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 10 mg の経口投与を開始した。一般病歴の報告はなかった。20[redacted] 年 10 月 10 日，アリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた（初回投与にて終了）。20[redacted] 年 10 月 16 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 7），被験者に中等度の傾眠（傾眠状態）の重篤な有害事象が発現した。被験者の報告によれば，治験薬を服用した翌朝眠くなるという。安全性をモニタリングするために入院した。被験者は不眠症のために必要に応じて酒石酸ゾルピデム（Ambien）も服用していた。傾眠事象は 20[redacted] 年 10 月 20 日に消失した。退院時の詳細は示されていない。当該事象に対して治験薬に関する措置はとらなかった。治験責任医師は，傾眠は治験薬に関連があるかもしれないと結論した。治験依頼者も，傾眠は治験薬に関連があるかもしれないと結論した。ゾルピデムの他に，プロプラノロールも事象発現日以前 14 日以内に投与されていた。

Subject [redacted]	**Protocol Number** 31-08-252	**Category of Event** Serious Adverse Event	
Demographics			
Gender Male	**Race** White	**Age** 3[redacted]	**Year of 1st Diagnosis** 19[redacted]

Treatment Exposure			
Oral Trial Medication	**Start Date**	**Stop Date**	**Dose**
Aripiprazole	23 Sep 20[redacted]	29 Sep 20[redacted]	5 mg
Aripiprazole	30 Sep 20[redacted]	06 Oct 20[redacted]	10 mg
Aripiprazole	07 Oct 20[redacted]	15 Dec 20[redacted]	15 mg
Aripiprazole	16 Dec 20[redacted]	29 Dec 20[redacted]	10 mg

IM Depot Trial Medication	**Injection Date**	**Dose**
OPC-14597	16 Dec 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	13 Jan 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	10 Feb 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	10 Mar 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	07 Apr 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	05 May 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	02 Jun 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	30 Jun 20[redacted]	400 mg
OPC-14597	28 Jul 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	25 Aug 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	22 Sep 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	20 Oct 20[redacted]	300 mg
OPC-14597	17 Nov 20[redacted]	300 mg

Adverse Events

Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn**	**Start Date**	**Day of AE**	**Stop Date**	**Severity**	**Relationship**	**Action to Drug**	**Outcome**
Yawning あくび	N	N	09 Oct 20[redacted]	17	18 Oct 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved
Resting tremor 安静時振戦	N	N	18 Oct 20[redacted]	26	01 Nov 20[redacted]	Mild	Definite	Dose not changed	Recovered/resolved
Arthropod bite 節足動物咬傷	Y	N	17 May 20[redacted]	237	20 May 20[redacted]	Severe	Unrelated	Dose not changed	Recovered/resolved
Akathisia アカシジア	N	N	14 Jul 20[redacted]	295	01 Aug 20[redacted]	Mild	Definite	Dose reduced	Recovered/resolved

Preferred Term	SAE	Withdrawn	Start Date	Day of AE	Stop Date	Severity	Relationship	Action to Drug	Outcome
Erectile dysfunction 勃起不全	N	N	01 Aug 20[redacted]	313	01 Sep 20[redacted]	Mild	Possible	Dose not changed	Recovered/resolved

Medical History

Condition	Onset Date	Ongoing
Arthralgia 関節痛	20[redacted]	Yes
Blood cholesterol increased 血中コレステロール増加	20[redacted]	Yes
Gastrooesophageal reflux disease 胃食道逆流性疾患	Jan 20[redacted]	Yes
Hypertension 高血圧	20[redacted]	Yes
Obesity 肥満	20[redacted]	Yes

叙述の要約

被験者 [redacted]
被験者 [redacted]，3[redacted] 歳白人男性は，19[redacted] 年 12 月に双極 I 型障害と診断された。本被験者は，双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）IM デポ注射剤の維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，非盲検試験に登録された。本治験の切り替え期（Phase A）に移行し，20[redacted] 年 9 月 23 日に治験実施計画書に従ってアリピプラゾール 5 mg の経口投与を開始した。被験者の病歴は上記のとおりである。20[redacted] 年 12 月 16 日，アリピプラゾール IM デポ 400 mg 注射の初回投与を受けた。
20[redacted] 年 5 月 17 日（Phase C：アリピプラゾール IM デポ注射剤維持期の Day 153），被験者に重度の節足動物咬傷（ダニ咬傷）の重篤な有害事象が発現した。被験者は同日入院した。事象に対する治療として，シプロフロキサシン（シプロ）及びドキシサイクリンを投与した。被験者は 20[redacted] 年 5 月 18 日に退院した。事象は 20[redacted] 年 5 月 20 日に消失したと考えられた。治験薬に関する措置はとらなかった。治験責任医師は，節足動物咬傷は治験薬と関連しないと結論した。治験依頼者も節足動物咬傷は治験薬と関連しないと結論した。事象発現日以前 14 日以内に投与された併用薬は，ヒドロクロロチアジド，ロサルタン，シンバスタチン（Zocor），オメプラゾールであった。