表 2.7.4.5-10　悪性症候群関連有害事象の発現割合（ロナセン経口剤の初回申請資料）

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)
振戦	88 (30.9)	36 (24.8)	77 (20.2)
流涎過多	56 (19.6)	26 (17.9)	37 (9.7)
構音障害	38 (13.3)	13 (9.0)	37 (9.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	33 (11.6)	16 (11.0)	40 (10.5)
ジストニー	18 (6.3)	4 (2.8)	17 (4.5)
発熱	13 (4.6)	16 (11.0)	46 (12.0)
白血球数増加	11 (3.9)	9 (6.2)	16 (4.2)
頻脈	9 (3.2)	4 (2.8)	31 (8.1)
嚥下障害	6 (2.1)	4 (2.8)	2 (0.5)
筋痛	5 (1.8)	2 (1.4)	6 (1.6)
動悸	2 (0.7)	2 (1.4)	2 (0.5)
多汗症	2 (0.7)	1 (0.7)	4 (1.0)
尿閉	0	1 (0.7)	4 (1.0)
横紋筋融解	0	1 (0.7)	0

MedDRA/J ver.7.0、N = Safety Population

LNS：ロナセン錠、RIS：リスペリドン

第 3 相試験：LNS は AD5423-301-5 試験及び AD5423-308-17 試験の LNS 投与被験者、RIS は AD5423-308-17 試験の RIS 投与被験者

長期投与試験：AD5423-302-8 試験及び AD5423-302-12 試験

表 2.7.4.5-11　錐体外路症状関連有害事象の発現割合（ロナセン経口剤の初回申請資料）

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)
振戦	88 (30.9)	36 (24.8)	77 (20.2)
運動緩慢	86 (30.2)	56 (38.6)	54 (14.1)
アカシジア	80 (28.1)	25 (17.2)	81 (21.2)
流涎過多	56 (19.6)	26 (17.9)	37 (9.7)
歩行異常	51 (17.9)	22 (15.2)	30 (7.9)
筋骨格硬直	50 (17.5)	20 (13.8)	28 (7.3)
構音障害	38 (13.3)	13 (9.0)	37 (9.7)
運動低下	34 (11.9)	20 (13.8)	19 (5.0)
ジスキネジー	24 (8.4)	5 (3.4)	27 (7.1)
ジストニー	18 (6.3)	4 (2.8)	17 (4.5)
歩行困難	12 (4.2)	17 (11.7)	1 (0.3)
パーキンソン歩行	4 (1.4)	1 (0.7)	0
運動過多	2 (0.7)	0	1 (0.3)
眼球回転運動	1 (0.4)	1 (0.7)	0
精神運動亢進	1 (0.4)	0	1 (0.3)
下肢静止不能症候群	0	0	1 (0.3)
姿勢異常	0	1 (0.7)	0

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)
構語障害	0	1 (0.7)	0
筋攣縮	0	0	3 (0.8)
筋痙攣	0	1 (0.7)	0

MedDRA/J ver.7.0、N = Safety Population

LNS：ロナセン錠、RIS：リスペリドン

第 3 相試験：LNS は AD5423-301-5 試験及び AD5423-308-17 試験の LNS 投与被験者、RIS は AD5423-308-17 試験の RIS 投与被験者

長期投与試験：AD5423-302-8 試験及び AD5423-302-12 試験

表 2.7.4.5-12　消化器系有害事象の発現割合（ロナセン経口剤の初回申請資料）

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)
流涎過多	56 (19.6)	26 (17.9)	37 (9.7)
便秘	36 (12.6)	21 (14.5)	86 (22.5)
悪心	30 (10.5)	16 (11.0)	69 (18.1)
嘔吐	24 (8.4)	9 (6.2)	37 (9.7)
下痢	17 (6.0)	13 (9.0)	74 (19.4)
歯痛	7 (2.5)	2 (1.4)	23 (6.0)
嚥下障害	6 (2.1)	4 (2.8)	2 (0.5)
胃不快感	6 (2.1)	4 (2.8)	21 (5.5)
腹痛	5 (1.8)	3 (2.1)	14 (3.7)
上腹部痛	4 (1.4)	1 (0.7)	18 (4.7)
胃炎	2 (0.7)	1 (0.7)	5 (1.3)
腹部膨満	2 (0.7)	1 (0.7)	5 (1.3)
便失禁	1 (0.4)	0	0
口内炎	1 (0.4)	2 (1.4)	6 (1.6)
口唇のひび割れ	1 (0.4)	0	0
口唇炎	1 (0.4)	0	5 (1.3)
歯肉出血	1 (0.4)	0	0
消化性潰瘍	1 (0.4)	0	0
痔出血	1 (0.4)	0	1 (0.3)
びらん性胃炎	0	0	1 (0.3)
下腹部痛	0	0	1 (0.3)
口唇乾燥	0	0	1 (0.3)
口唇出血	0	0	1 (0.3)
口腔内不快感	0	0	1 (0.3)
吐血	0	0	1 (0.3)
排便回数増加	0	0	1 (0.3)
排便障害	0	0	3 (0.8)
消化不良	0	0	5 (1.3)
消化管運動障害	0	1 (0.7)	0

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)
痔核	0	2 (1.4)	8 (2.1)
直腸脱	0	0	2 (0.5)
結腸ポリープ	0	1 (0.7)	1 (0.3)
肛門不快感	0	0	1 (0.3)
肛門出血	0	0	1 (0.3)
肛門周囲そう痒症	0	0	1 (0.3)
肛門周囲炎	0	0	1 (0.3)
肛門周囲痛	0	1 (0.7)	1 (0.3)
腹部不快感	0	0	6 (1.6)
舌根沈下	0	0	1 (0.3)
舌障害	0	1 (0.7)	0
萎縮性胃炎	0	0	1 (0.3)
裂肛	0	1 (0.7)	0
軟便	0	1 (0.7)	1 (0.3)
鼓腸	0	0	1 (0.3)
齲歯	0	0	5 (1.3)

MedDRA/J ver.7.0、N = Safety Population

LNS：ロナセン錠、RIS：リスペリドン

第 3 相試験：LNS は AD5423-301-5 試験及び AD5423-308-17 試験の LNS 投与被験者、RIS は AD5423-308-17 試験の RIS 投与被験者

長期投与試験：AD5423-302-8 試験及び AD5423-302-12 試験

表 2.7.4.5-13　低ナトリウム血症及び抗利尿ホルモン不適合分泌症候群関連有害事象の発現割合（ロナセン経口剤の初回申請資料）

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)
血中ナトリウム減少	3 (1.1)	0	2 (0.5)
低ナトリウム血症	0	0	1 (0.3)

MedDRA/J ver.7.0、N = Safety Population

LNS：ロナセン錠、RIS：リスペリドン

第 3 相試験：LNS は AD5423-301-5 試験及び AD5423-308-17 試験の LNS 投与被験者、RIS は AD5423-308-17 試験の RIS 投与被験者

長期投与試験：AD5423-302-8 試験及び AD5423-302-12 試験

表 2.7.4.5-14　血液障害関連有害事象の発現割合（ロナセン経口剤の初回申請資料）

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)
白血球数増加	11 (3.9)	9 (6.2)	16 (4.2)
好中球百分率増加	7 (2.5)	4 (2.8)	7 (1.8)
リンパ球百分率減少	5 (1.8)	5 (3.4)	6 (1.6)
ヘマトクリット増加	2 (0.7)	0	0

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)
ヘマトクリット減少	2 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.5)
ヘモグロビン減少	2 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.5)
好酸球百分率減少	2 (0.7)	0	1 (0.3)
赤血球数増加	2 (0.7)	0	0
赤血球数減少	2 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.8)
ヘモグロビン増加	1 (0.4)	0	0
リンパ球形態異常	1 (0.4)	1 (0.7)	2 (0.5)
リンパ球百分率増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
単球数減少	1 (0.4)	0	1 (0.3)
好中球百分率減少	1 (0.4)	0	1 (0.3)
好酸球百分率増加	1 (0.4)	1 (0.7)	2 (0.5)
杆状核好中球百分率増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
白血球数減少	1 (0.4)	0	6 (1.6)
血小板数増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)
血小板数減少	1 (0.4)	0	3 (0.8)
リンパ節症	0	0	1 (0.3)
単球数増加	0	0	2 (0.5)
好中球中毒性顆粒存在	0	0	1 (0.3)
後骨髄球百分率増加	0	0	1 (0.3)
正色素性正球性貧血	0	1 (0.7)	0
貧血	0	0	2 (0.5)
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (0.3)

MedDRA/J ver.7.0、N = Safety Population

LNS：ロナセン錠、RIS：リスペリドン

第 3 相試験：LNS は AD5423-301-5 試験及び AD5423-308-17 試験の LNS 投与被験者、RIS は AD5423-308-17 試験の RIS 投与被験者

長期投与試験：AD5423-302-8 試験及び AD5423-302-12 試験

表 2.7.4.5-15　肝機能障害関連有害事象の発現割合（ロナセン経口剤の初回申請資料）

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	14 (4.9)	12 (8.3)	31 (8.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (3.9)	9 (6.2)	20 (5.2)
血中ビリルビン増加	5 (1.8)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.1)	6 (4.1)	23 (6.0)
尿中ウロビリン陽性	2 (0.7)	0	0
肝機能異常	1 (0.4)	1 (0.7)	1 (0.3)
肝障害	0	2 (1.4)	0
脂肪肝	0	1 (0.7)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	7 (1.8)

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)

MedDRA/J ver.7.0、N = Safety Population

LNS：ロナセン錠、RIS：リスペリドン

第 3 相試験：LNS は AD5423-301-5 試験及び AD5423-308-17 試験の LNS 投与被験者、RIS は AD5423-308-17 試験の RIS 投与被験者

長期投与試験：AD5423-302-8 試験及び AD5423-302-12 試験

表 2.7.4.5-16　耐糖能異常関連有害事象の発現割合（ロナセン経口剤の初回申請資料）

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)
口渇	40 (14.0)	16 (11.0)	65 (17.0)
体重減少	23 (8.1)	8 (5.5)	17 (4.5)
血中トリグリセリド増加	15 (5.3)	4 (2.8)	40 (10.5)
血中コレステロール増加	9 (3.2)	2 (1.4)	6 (1.6)
体重増加	4 (1.4)	7 (4.8)	28 (7.3)
尿中ブドウ糖陽性	4 (1.4)	0	10 (2.6)
食欲亢進	4 (1.4)	10 (6.9)	25 (6.5)
多飲症	3 (1.1)	0	2 (0.5)
意識レベルの低下	3 (1.1)	0	0
脱水	3 (1.1)	1 (0.7)	0
血中ブドウ糖増加	3 (1.1)	2 (1.4)	1 (0.3)
脂質増加	2 (0.7)	3 (2.1)	4 (1.0)
血中インスリン減少	1 (0.4)	0	0
飢餓	1 (0.4)	0	0
グリコヘモグロビン増加	0	1 (0.7)	0
昏睡	0	0	1 (0.3)
過食	0	0	1 (0.3)
高コレステロール血症	0	0	1 (0.3)
高トリグリセリド血症	0	0	1 (0.3)

MedDRA/J ver.7.0、N = Safety Population

LNS：ロナセン錠、RIS：リスペリドン

第 3 相試験：LNS は AD5423-301-5 試験及び AD5423-308-17 試験の LNS 投与被験者、RIS は AD5423-308-17 試験の RIS 投与被験者

長期投与試験：AD5423-302-8 試験及び AD5423-302-12 試験

表 2.7.4.5-17　自殺関連有害事象の発現割合（ロナセン経口剤の初回申請資料）

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)
企図的過量投与	1 (0.4)	0	0
自殺企図	1 (0.4)	0	0
自殺念慮	0	0	2 (0.5)
自殺既遂	0	1 (0.7)	1 (0.3)

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)

MedDRA/J ver.7.0、N = Safety Population

LNS：ロナセン錠、RIS：リスペリドン

第 3 相試験：LNS は AD5423-301-5 試験及び AD5423-308-17 試験の LNS 投与被験者、RIS は AD5423-308-17 試験の RIS 投与被験者

長期投与試験：AD5423-302-8 試験及び AD5423-302-12 試験

表 2.7.4.5-18　QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連有害事象の発現割合（ロナセン経口剤の初回申請資料）

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)
心電図ＱＴ補正間隔延長	2 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.3)
心電図ＱＴ延長	1 (0.4)	1 (0.7)	0
痙攣	1 (0.4)	0	1 (0.3)

MedDRA/J ver.7.0、N = Safety Population

LNS：ロナセン錠、RIS：リスペリドン

第 3 相試験：LNS は AD5423-301-5 試験及び AD5423-308-17 試験の LNS 投与被験者、RIS は AD5423-308-17 試験の RIS 投与被験者

長期投与試験：AD5423-302-8 試験及び AD5423-302-12 試験

表 2.7.4.5-19　SOC 別中枢神経系有害事象の発現割合（ロナセン経口剤の初回申請資料）

SOC	LNS（第 3 相試験）N = 285				RIS（第 3 相試験）N = 145				LNS（長期投与試験）N = 382			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
神経系障害	198	69.5	178	62.5	104	71.7	93	64.1	259	67.8	172	45.0
精神障害	173	60.7	112	39.3	71	49.0	52	35.9	218	57.1	100	26.2

LNS：ロナセン錠、RIS：リスペリドン

表 2.7.4.5-20　中枢神経系有害事象の発現割合（ロナセン経口剤の初回申請資料）

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)
不眠症	119 (41.8)	52 (35.9)	149 (39.0)
振戦	88 (30.9)	36 (24.8)	77 (20.2)
運動緩慢	86 (30.2)	56 (38.6)	54 (14.1)
アカシジア	80 (28.1)	25 (17.2)	81 (21.2)
不安	65 (22.8)	18 (12.4)	102 (26.7)
易刺激性	57 (20.0)	11 (7.6)	104 (27.2)
傾眠	52 (18.2)	29 (20.0)	101 (26.4)
易興奮性	44 (15.4)	7 (4.8)	65 (17.0)
頭痛	39 (13.7)	21 (14.5)	88 (23.0)

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)
構音障害	38 (13.3)	13 (9.0)	37 (9.7)
運動低下	34 (11.9)	20 (13.8)	19 (5.0)
浮動性めまい	30 (10.5)	16 (11.0)	61 (16.0)
うつ病	26 (9.1)	13 (9.0)	49 (12.8)
ジスキネジー	24 (8.4)	5 (3.4)	27 (7.1)
ジストニー	18 (6.3)	4 (2.8)	17 (4.5)
体位性めまい	17 (6.0)	9 (6.2)	30 (7.9)
鎮静	14 (4.9)	5 (3.4)	26 (6.8)
頭部不快感	14 (4.9)	2 (1.4)	36 (9.4)
妄想	5 (1.8)	3 (2.1)	8 (2.1)
幻聴	5 (1.8)	5 (3.4)	4 (1.0)
言葉もれ	5 (1.8)	0	1 (0.3)
パーキンソン歩行	4 (1.4)	1 (0.7)	0
意識レベルの低下	3 (1.1)	0	0
睡眠障害	3 (1.1)	0	0
会話障害	2 (0.7)	1 (0.7)	0
幻覚	2 (0.7)	1 (0.7)	8 (2.1)
感覚減退	2 (0.7)	2 (1.4)	6 (1.6)
異常行動	2 (0.7)	0	1 (0.3)
緊張	2 (0.7)	0	0
脱抑制	2 (0.7)	0	1 (0.3)
躁病	2 (0.7)	1 (0.7)	0
運動過多	2 (0.7)	0	1 (0.3)
中期不眠症	1 (0.4)	0	0
多幸気分	1 (0.4)	1 (0.7)	0
尺骨神経麻痺	1 (0.4)	0	0
徘徊癖	1 (0.4)	0	0
思考途絶	1 (0.4)	0	0
悪夢	1 (0.4)	0	0
情動障害	1 (0.4)	0	1 (0.3)
拒絶症	1 (0.4)	0	0
攻撃性	1 (0.4)	0	0
早朝覚醒	1 (0.4)	0	1 (0.3)
痙攣	1 (0.4)	0	1 (0.3)
神経過敏	1 (0.4)	0	0
精神運動亢進	1 (0.4)	0	1 (0.3)
罪責感	1 (0.4)	0	0
自慰過剰	1 (0.4)	0	0
自殺企図	1 (0.4)	0	0
被害妄想	1 (0.4)	1 (0.7)	4 (1.0)
軽躁	1 (0.4)	0	0
連合弛緩	1 (0.4)	0	0

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)
リビドー減退	0	1 (0.7)	0
下肢静止不能症候群	0	0	1 (0.3)
不快気分	0	0	3 (0.8)
不相応な情動	0	0	1 (0.3)
初期不眠症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
強迫性障害	0	0	1 (0.3)
心気症	0	1 (0.7)	2 (0.5)
思考異常	0	1 (0.7)	0
昏睡	0	0	1 (0.3)
昏迷	0	0	1 (0.3)
構語障害	0	1 (0.7)	0
気力低下	0	0	1 (0.3)
消極的思考	0	0	1 (0.3)
無感情	0	0	1 (0.3)
片頭痛	0	0	1 (0.3)
独語	0	1 (0.7)	1 (0.3)
睡眠時遊行症	0	0	1 (0.3)
神経痛	0	0	2 (0.5)
自殺念慮	0	0	2 (0.5)
自殺既遂	0	1 (0.7)	1 (0.3)
解離性障害	0	1 (0.7)	0
譫妄	0	1 (0.7)	0
転換性障害	0	0	1 (0.3)
遺尿	0	0	1 (0.3)
頚肩腕症候群	0	1 (0.7)	0

MedDRA/J ver.7.0、N = Safety Population
LNS：ロナセン錠、RIS：リスペリドン
第 3 相試験：LNS は AD5423-301-5 試験及び AD5423-308-17 試験の LNS 投与被験者、RIS は AD5423-308-17 試験の RIS 投与被験者
長期投与試験：AD5423-302-8 試験及び AD5423-302-12 試験

表 2.7.4.5-21　鎮静関連有害事象の発現割合（ロナセン経口剤の初回申請資料）

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)
傾眠	52 (18.2)	29 (20.0)	101 (26.4)
倦怠感	51 (17.9)	34 (23.4)	81 (21.2)
鎮静	14 (4.9)	5 (3.4)	26 (6.8)
意識レベルの低下	3 (1.1)	0	0
昏睡	0	0	1 (0.3)
昏迷	0	0	1 (0.3)

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)

MedDRA/J ver.7.0、N = Safety Population

LNS：ロナセン錠、RIS：リスペリドン

第 3 相試験：LNS は AD5423-301-5 試験及び AD5423-308-17 試験の LNS 投与被験者、RIS は AD5423-308-17 試験の RIS 投与被験者

長期投与試験：AD5423-302-8 試験及び AD5423-302-12 試験

表 2.7.4.5-22　転倒・外傷関連有害事象の発現割合（ロナセン経口剤の初回申請資料）

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)
挫傷	9 (3.2)	6 (4.1)	20 (5.2)
擦過傷	8 (2.8)	7 (4.8)	15 (3.9)
皮膚裂傷	3 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.5)
低体温	1 (0.4)	0	0
四肢損傷	1 (0.4)	0	2 (0.5)
損傷	1 (0.4)	0	2 (0.5)
熱傷	1 (0.4)	1 (0.7)	2 (0.5)
爪裂離	1 (0.4)	0	1 (0.3)
異物誤嚥	1 (0.4)	0	0
耳擦過傷	1 (0.4)	0	0
軟骨損傷	1 (0.4)	0	0
転倒	1 (0.4)	0	0
顔面骨骨折	1 (0.4)	0	0
外傷性頭蓋内出血	0	0	1 (0.3)
歯牙損傷	0	0	1 (0.3)
皮膚損傷	0	1 (0.7)	0
脳挫傷	0	0	1 (0.3)
裂傷	0	0	6 (1.6)
関節捻挫	0	1 (0.7)	4 (1.0)
骨折	0	0	3 (0.8)

MedDRA/J ver.7.0、N = Safety Population

LNS：ロナセン錠、RIS：リスペリドン

第 3 相試験：LNS は AD5423-301-5 試験及び AD5423-308-17 試験の LNS 投与被験者、RIS は AD5423-308-17 試験の RIS 投与被験者

長期投与試験：AD5423-302-8 試験及び AD5423-302-12 試験

表 2.7.4.5-23　敵意・攻撃性関連有害事象の発現割合（ロナセン経口剤の初回申請資料）

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)
易刺激性	57 (20.0)	11 (7.6)	104 (27.2)
易興奮性	44 (15.4)	7 (4.8)	65 (17.0)
皮膚裂傷	3 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.5)

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)
異常行動	2 (0.7)	0	1 (0.3)
脱抑制	2 (0.7)	0	1 (0.3)
躁病	2 (0.7)	1 (0.7)	0
損傷	1 (0.4)	0	2 (0.5)
攻撃性	1 (0.4)	0	0
精神運動亢進	1 (0.4)	0	1 (0.3)
軽躁	1 (0.4)	0	0
裂傷	0	0	6 (1.6)

MedDRA/J ver.7.0、N = Safety Population

LNS：ロナセン錠、RIS：リスペリドン

第 3 相試験:LNS は AD5423-301-5 試験及び AD5423-308-17 試験の LNS 投与被験者、RIS は AD5423-308-17 試験の RIS 投与被験者

長期投与試験：AD5423-302-8 試験及び AD5423-302-12 試験

表 2.7.4.5-24　心血管系有害事象の発現割合（ロナセン経口剤の初回申請資料）

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)
頻脈	9 (3.2)	4 (2.8)	31 (8.1)
血圧上昇	8 (2.8)	3 (2.1)	17 (4.5)
血圧低下	8 (2.8)	4 (2.8)	20 (5.2)
心室性期外収縮	5 (1.8)	1 (0.7)	4 (1.0)
心電図Ｔ波振幅減少	4 (1.4)	3 (2.1)	0
徐脈	3 (1.1)	1 (0.7)	14 (3.7)
心電図Ｔ波逆転	3 (1.1)	0	0
起立血圧上昇	3 (1.1)	1 (0.7)	4 (1.0)
上室性期外収縮	2 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.3)
動悸	2 (0.7)	2 (1.4)	2 (0.5)
心拍数増加	2 (0.7)	0	1 (0.3)
心電図異常	2 (0.7)	0	5 (1.3)
心電図ＱＴ補正間隔延長	2 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.3)
心電図ＱＴ延長	1 (0.4)	1 (0.7)	0
起立性低血圧	1 (0.4)	7 (4.8)	15 (3.9)
起立血圧低下	1 (0.4)	2 (1.4)	10 (2.6)
不整脈	0	1 (0.7)	2 (0.5)
低血圧	0	0	1 (0.3)
心拍数減少	0	0	2 (0.5)
心電図ＱＲＳ延長	0	0	1 (0.3)
心電図ＳＴ部分下降	0	1 (0.7)	0
最低血圧上昇	0	0	1 (0.3)
最高血圧上昇	0	0	1 (0.3)
最高血圧低下	0	0	1 (0.3)
期外収縮	0	0	1 (0.3)
洞性徐脈	0	1 (0.7)	0
洞性頻脈	0	1 (0.7)	1 (0.3)
潮紅	0	0	3 (0.8)
第一度房室ブロック	0	0	1 (0.3)
脚ブロック	0	0	1 (0.3)
蒼白	0	1 (0.7)	0

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)
高血圧	0	0	1 (0.3)

MedDRA/J ver.7.0、N = Safety Population
LNS：ロナセン錠、RIS：リスペリドン
第 3 相試験：LNS は AD5423-301-5 試験及び AD5423-308-17 試験の LNS 投与被験者、RIS は AD5423-308-17 試験の RIS 投与被験者
長期投与試験：AD5423-302-8 試験及び AD5423-302-12 試験

表 2.7.4.5-25　プロラクチン増加関連有害事象の発現割合（ロナセン経口剤の初回申請資料）

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)
血中プロラクチン増加	82 (28.8)	114 (78.6)	109 (28.5)
月経障害	8 (2.8)	2 (1.4)	12 (3.1)
乳汁漏出症	3 (1.1)	2 (1.4)	2 (0.5)
高プロラクチン血症	2 (0.7)	8 (5.5)	7 (1.8)
リビドー減退	0	1 (0.7)	0
不正子宮出血	0	1 (0.7)	1 (0.3)
乳房腫脹	0	1 (0.7)	0
勃起不全	0	0	1 (0.3)
女性化乳房	0	0	1 (0.3)
射精障害	0	1 (0.7)	2 (0.5)

MedDRA/J ver.7.0、N = Safety Population
LNS：ロナセン錠、RIS：リスペリドン
第 3 相試験：LNS は AD5423-301-5 試験及び AD5423-308-17 試験の LNS 投与被験者、RIS は AD5423-308-17 試験の RIS 投与被験者
長期投与試験：AD5423-302-8 試験及び AD5423-302-12 試験

表 2.7.4.5-26　体重増加関連有害事象の発現割合（ロナセン経口剤の初回申請資料）

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)
体重増加	4 (1.4)	7 (4.8)	28 (7.3)
食欲亢進	4 (1.4)	10 (6.9)	25 (6.5)
飢餓	1 (0.4)	0	0
過食	0	0	1 (0.3)

MedDRA/J ver.7.0、N = Safety Population
LNS：ロナセン錠、RIS：リスペリドン
第 3 相試験：LNS は AD5423-301-5 試験及び AD5423-308-17 試験の LNS 投与被験者、RIS は AD5423-308-17 試験の RIS 投与被験者
長期投与試験：AD5423-302-8 試験及び AD5423-302-12 試験

表 2.7.4.5-27　体重減少関連有害事象の発現割合（ロナセン経口剤の初回申請資料）

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)
食欲不振	48 (16.8)	23 (15.9)	60 (15.7)
体重減少	23 (8.1)	8 (5.5)	17 (4.5)
食欲減退	2 (0.7)	0	2 (0.5)
拒食	1 (0.4)	2 (1.4)	0

MedDRA/J ver.7.0、N = Safety Population

LNS：ロナセン錠、RIS：リスペリドン

第 3 相試験：LNS は AD5423-301-5 試験及び AD5423-308-17 試験の LNS 投与被験者、RIS は AD5423-308-17 試験の RIS 投与被験者

長期投与試験：AD5423-302-8 試験及び AD5423-302-12 試験

表 2.7.4.5-28　脂質代謝異常関連有害事象の発現割合（ロナセン経口剤の初回申請資料）

Preferred Term	LNS（第 3 相試験） N = 285 n (%)	RIS（第 3 相試験） N = 145 n (%)	LNS（長期投与試験） N = 382 n (%)
血中トリグリセリド増加	15 (5.3)	4 (2.8)	40 (10.5)
血中コレステロール増加	9 (3.2)	2 (1.4)	6 (1.6)
脂質増加	2 (0.7)	3 (2.1)	4 (1.0)
高コレステロール血症	0	0	1 (0.3)
高トリグリセリド血症	0	0	1 (0.3)

MedDRA/J ver.7.0、N = Safety Population

LNS：ロナセン錠、RIS：リスペリドン

第 3 相試験：LNS は AD5423-301-5 試験及び AD5423-308-17 試験の LNS 投与被験者、RIS は AD5423-308-17 試験の RIS 投与被験者

長期投与試験：AD5423-302-8 試験及び AD5423-302-12 試験

2.7.4.5.2　外因性要因

(1)　検証試験

抗精神病薬の前治療の有無別有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.5-29 に示す。抗精神病薬の前治療の有無で、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、錐体外路症状関連有害事象、発育障害関連有害事象及びそれらの副作用の発現状況に、特に大きな違いがある部分集団はみられなかった。

プロラクチン増加関連有害事象は、抗精神病薬の前治療ありの集団ではプラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）でそれぞれ 6.9%（2/29 名）、13.3%（4/30 名）及び 20.0%（7/35 名）に発現し、抗精神病薬の前治療なしの集団ではそれぞれ 0%（0/18 名）、19.0%（4/21 名）及び 55.6%（10/18 名）に発現した。抗精神病薬の前治療の有無にかかわらず有害事象の発現割合はプラセボ群と比べて 8 mg/日群及び 16 mg/日群で高い傾向がみられ、8 mg/日群及び 16 mg/日群のいずれの群でも抗精神病薬の前治療なしの集団の方が抗精神病薬の前治療ありの集団より発現割合が高かった。

表 2.7.4.5-29　抗精神病薬の前治療の有無別有害事象及び副作用の発現状況（検証試験、治療期）

Safety Analysis Set

Prior antipsychotics used, N = 94

	PLCB N = 29			8 MG N = 30			16 MG N = 35			Active N = 65		
	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e
Subject with any AE	24	(82.8%)	74	24	(80.0%)	98	31	(88.6%)	141	55	(84.6%)	239
Death	0			0			0			0		
Leading to discontinuation	3	(10.3%)	4	1	(3.3%)	1	3	(8.6%)	4	4	(6.2%)	5
Serious	1	(3.4%)	1	1	(3.3%)	1	0			1	(1.5%)	1
Extrapyramidal syndrome	1	(3.4%)	1	8	(26.7%)	15	15	(42.9%)	30	23	(35.4%)	45
Prolactin related AE	2	(6.9%)	2	4	(13.3%)	8	7	(20.0%)	10	11	(16.9%)	18
Failure to thrive	1	(3.4%)	1	2	(6.7%)	3	0			2	(3.1%)	3
Subject with AE related to study drug	9	(31.0%)	24	15	(50.0%)	48	23	(65.7%)	66	38	(58.5%)	114
Death	0			0			0			0		
Leading to discontinuation	3	(10.3%)	4	1	(3.3%)	1	2	(5.7%)	3	3	(4.6%)	4
Serious	1	(3.4%)	1	1	(3.3%)	1	0			1	(1.5%)	1
Extrapyramidal syndrome	1	(3.4%)	1	8	(26.7%)	15	14	(40.0%)	29	22	(33.8%)	44
Prolactin related AE	2	(6.9%)	2	4	(13.3%)	8	7	(20.0%)	10	11	(16.9%)	18
Failure to thrive	1	(3.4%)	1	2	(6.7%)	3	0			2	(3.1%)	3

Prior antipsychotics not used, N = 57

	PLCB N = 18			8 MG N = 21			16 MG N = 18			Active N = 39		
	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e
Subject with any AE	8	(44.4%)	17	17	(81.0%)	63	18	(100.0%)	73	35	(89.7%)	136
Death	0			0			0			0		

Prior antipsychotics not used, N = 57

	PLCB N = 18			8 MG N = 21			16 MG N = 18			Active N = 39		
	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e
Leading to discontinuation	0			4	(19.0%)	4	3	(16.7%)	4	7	(17.9%)	8
Serious	0			0			0			0		
Extrapyramidal syndrome	1	(5.6%)	2	5	(23.8%)	10	12	(66.7%)	32	17	(43.6%)	42
Prolactin related AE	0			4	(19.0%)	7	10	(55.6%)	15	14	(35.9%)	22
Failure to thrive	0			0			0			0		
Subject with AE related to study drug	3	(16.7%)	4	13	(61.9%)	36	17	(94.4%)	62	30	(76.9%)	98
Death	0			0			0			0		
Leading to discontinuation	0			3	(14.3%)	3	3	(16.7%)	4	6	(15.4%)	7
Serious	0			0			0			0		
Extrapyramidal syndrome	1	(5.6%)	2	5	(23.8%)	10	12	(66.7%)	32	17	(43.6%)	42
Prolactin related AE	0			4	(19.0%)	7	10	(55.6%)	15	14	(35.9%)	22
Failure to thrive	0			0			0			0		

- Abbreviations: AE, adverse event.
- Adverse events in treatment phase are defined as adverse events with a start date on or after the date of first dose through 1 day before the start date of transition phase or the end date of follow-up phase for the subjects who didn't start transition phase.
- Adverse events related to study drug are defined as adverse events reported as 'definite', 'probable', 'possible', 'unassessable' or with a missing drug-event relationship.
- N is the number of subjects in the safety population. n and % are respectively the number and proportion of subjects experiencing the event. e is the number of events.
- Subjects experiencing multiple adverse events are counted only once in each category.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg; Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg.

(2) **長期試験**

抗精神病薬の前治療の有無別有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.5-30 に示す。Overall の有害事象は、抗精神病薬の前治療ありの集団では 89.7%（61/68 名）、抗精神病薬の前治療なしの集団では 92.1%（35/38 名）に発現した。抗精神病薬の前治療の有無で有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、錐体外路症状関連有害事象、プロラクチン増加関連有害事象、発育障害関連有害事象及びそれらの副作用の発現状況に、特に大きな違いがある部分集団はみられなかった。

表 2.7.4.5-30　抗精神病薬の前治療の有無別有害事象及び副作用の発現状況（長期試験）

Safety Analysis Set
Prior antipsychotics used

	DB-PLCB N = 22			DB-8MG N = 24			DB-16MG N = 22			DB-Active N = 46			Overall N = 68		
	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e
Subject with any AE	20	(90.9%)	216	23	(95.8%)	169	18	(81.8%)	188	41	(89.1%)	357	61	(89.7%)	573
Death	0			0			2	(9.1%)	2	2	(4.3%)	2	2	(2.9%)	2
Leading to discontinuation	2	(9.1%)	2	2	(8.3%)	3	2	(9.1%)	2	4	(8.7%)	5	6	(8.8%)	7
Serious	4	(18.2%)	5	4	(16.7%)	4	3	(13.6%)	3	7	(15.2%)	7	11	(16.2%)	12
Extrapyramidal syndrome	11	(50.0%)	24	10	(41.7%)	15	7	(31.8%)	10	17	(37.0%)	25	28	(41.2%)	49
Prolactin related AE	6	(27.3%)	6	8	(33.3%)	8	4	(18.2%)	5	12	(26.1%)	13	18	(26.5%)	19
Failure to thrive	2	(9.1%)	2	3	(12.5%)	3	2	(9.1%)	2	5	(10.9%)	5	7	(10.3%)	7
Subject with AE related to study drug	14	(63.6%)	50	16	(66.7%)	36	12	(54.5%)	26	28	(60.9%)	62	42	(61.8%)	112
Death	0			0			0			0			0		
Leading to discontinuation	0			1	(4.2%)	1	0			1	(2.2%)	1	1	(1.5%)	1
Serious	0			1	(4.2%)	1	0			1	(2.2%)	1	1	(1.5%)	1
Extrapyramidal syndrome	11	(50.0%)	24	10	(41.7%)	15	5	(22.7%)	7	15	(32.6%)	22	26	(38.2%)	46
Prolactin related AE	6	(27.3%)	6	8	(33.3%)	8	4	(18.2%)	5	12	(26.1%)	13	18	(26.5%)	19
Failure to thrive	2	(9.1%)	2	1	(4.2%)	1	2	(9.1%)	2	3	(6.5%)	3	5	(7.4%)	5

Prior antipsychotics not used

	DB-PLCB N = 14			DB-8MG N = 13			DB-16MG N = 11			DB-Active N = 24			Overall N = 38		
	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e
Subject with any AE	13	(92.9%)	98	11	(84.6%)	65	11	(100.0%)	39	22	(91.7%)	104	35	(92.1%)	202
Death	0			0			0			0			0		
Leading to discontinuation	2	(14.3%)	2	1	(7.7%)	1	0			1	(4.2%)	1	3	(7.9%)	3
Serious	4	(28.6%)	4	1	(7.7%)	1	1	(9.1%)	1	2	(8.3%)	2	6	(15.8%)	6
Extrapyramidal syndrome	6	(42.9%)	10	3	(23.1%)	9	4	(36.4%)	6	7	(29.2%)	15	13	(34.2%)	25
Prolactin related AE	3	(21.4%)	3	2	(15.4%)	2	1	(9.1%)	1	3	(12.5%)	3	6	(15.8%)	6
Failure to thrive	2	(14.3%)	3	4	(30.8%)	4	2	(18.2%)	2	6	(25.0%)	6	8	(21.1%)	9
Subject with AE related to study drug	10	(71.4%)	30	9	(69.2%)	29	8	(72.7%)	19	17	(70.8%)	48	27	(71.1%)	78
Death	0			0			0			0			0		
Leading to discontinuation	0			1	(7.7%)	1	0			1	(4.2%)	1	1	(2.6%)	1
Serious	0			0			0			0			0		
Extrapyramidal syndrome	6	(42.9%)	10	3	(23.1%)	9	4	(36.4%)	6	7	(29.2%)	15	13	(34.2%)	25
Prolactin related AE	2	(14.3%)	2	2	(15.4%)	2	1	(9.1%)	1	3	(12.5%)	3	5	(13.2%)	5
Failure to thrive	0			3	(23.1%)	3	2	(18.2%)	2	5	(20.8%)	5	5	(13.2%)	5

- Abbreviations: AE, adverse event.
- Adverse events related to study drug are defined as adverse events reported as 'Definite', 'Probable', 'Possible', 'Unassessable' or with a missing drug-event relationship.
- N is the number of subjects in the safety population. n and % are respectively the number and proportion of subjects experiencing the event. e is the number of events.
- Subjects experiencing multiple adverse events are counted only once in each category.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本申請にあたり、薬物相互作用試験は実施しなかった。CYP3A4 を強く阻害する薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあることから、ロナセン経口剤の添付文書では CYP3A4 を強く阻害する薬剤は併用禁忌となっており、CYP3A4 を阻害しロナセン経口剤の経口クリアランスを減少する可能性があるいくつかの薬剤及び食品は併用注意となっている。これより、臨床試験では CYP3A4 阻害作用を有する薬剤及び食品を併用禁止薬として設定した（2.7.3.1.3 項参照）。検証試験では CYP3A4 阻害作用を有する薬剤及び食品を併用した被験者はいなかった。長期試験では CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を 4 名が、食品を 1 名が併用し、当該被験者でそれらの併用期間に薬物相互作用によると考えられる有害事象の報告はなかった。

アドレナリンとの併用により、アドレナリンの作用を逆転させ重篤な血圧降下を起こすことがあることから、ロナセン経口剤の添付文書ではアドレナリンはアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除き併用禁忌となっている。これより、臨床試験ではアドレナリンを併用禁止薬として設定した（2.7.3.1.3 項参照）。検証試験ではアドレナリンを併用した被験者はおらず、長期試験では 2 名が併用した。当該被験者でアドレナリン併用期間に薬物相互作用によると考えられる有害事象の報告はなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

臨床試験では妊婦、妊娠している可能性のある患者、適切な避妊手段を講じず本人又は女性パートナーが妊娠する可能性のある患者、及び授乳中の患者を除外した。検証試験の治験期間中に妊娠した被験者はいなかった。長期試験の治験期間中に 1 名の被験者が妊娠した。Day 327 に妊娠（妊娠第 20 週）が判明し、投与を中止した。Day 359（治験終了 10 日後）に切迫早産（重篤）が発現して入院し、母子ともに問題はなく出血は 1 日だけであり Day 364 に退院した（2.7.6 項付録参照）。切迫早産と治験薬との因果関係は不明である。

小児を対象とした臨床試験では、妊娠・授乳時に対するロナセン経口剤の安全性に関する新たな情報は得られなかった。ロナセン経口剤の市販後データについては 2.7.4.6 項に示す。

2.7.4.5.5 過量投与

検証試験で治験薬の過量投与はなかった。長期試験では衝動行為（重篤）を発現した被験者が治験薬を 1 日に 112 mg 服薬したが、同時期に報告された他の有害事象は発熱のみで、過量投与によると考えられる有害事象の報告はなかった。また、非重篤な有害事象として過量投与（ロラゼパム）が 1 名で報告された。

2.7.4.5.6 薬物乱用

これまでにロナセン経口剤で、薬物依存性を評価した臨床試験は実施していない。また、小児を対象とした検証試験及び長期試験で薬物依存性を示唆する有害事象は発現しなかっ

た。成人を対象とした臨床試験及び市販後でも、薬物依存性を示唆する有害事象は発現していない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

これまでにロナセン経口剤で、離脱症状及び反跳現象を評価した臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ブロナンセリンは中枢神経抑制作用を有する。注目すべき有害事象として、中枢神経系、鎮静関連、転倒・外傷関連、敵意・攻撃性関連の有害事象を 2.7.4.2.1.5.11～2.7.4.2.1.5.14 項で評価した。

2.7.4.6　市販後データ

本邦で「ロナセン錠 2 mg/錠 4 mg/散 2%」は、成人の統合失調症を効能・効果として、2008 年 1 月に製造販売承認を取得し、2008 年 4 月に販売を開始した。2009 年 12 月には「ロナセン錠 8 mg」の製造販売承認を取得し、2010 年 4 月に販売を開始した。市販後データ収集期間の販売名及び承認内容（効能・効果、用法・用量）を表 2.7.4.6-1 に示す。

表 2.7.4.6-1　販売名及び承認内容（効能・効果、用法・用量）

販売名	ロナセン錠 2 mg、ロナセン錠 4 mg、ロナセン散 2%、ロナセン錠 8 mg
効能・効果	統合失調症
用法・用量	通常、成人にはブロナンセリンとして 1 回 4 mg、1 日 2 回食後経口投与より開始し、徐々に増量する。維持量として 1 日 8～16 mg を 2 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 24 mg を超えないこと。

2.7.4.6.1　再審査申請資料

添付資料番号 5.3.6.01

ロナセン経口剤の再審査期間は 2008 年 1 月 25 日から 2018 年 1 月 24 日の 10 年間（ロナセン錠 8mg については 2009 年 12 月 2 日～2018 年 1 月 24 日）であり、2018 年 4 月 20 日に再審査申請を行った。再審査期間中の国内の総推定患者数は 100.6 万人であった。製造販売後調査等、副作用・感染症報告、研究報告等を評価した。

(1)　製造販売後調査等

概略

承認審査の過程で機構から求められた使用成績調査、使用成績調査の 1 年の追跡調査、及び糖尿病合併例に対する特定使用成績調査を実施した。その他、初発例に対する特定使用成績調査、急性増悪期患者に対する特定使用成績調査、製造販売後臨床試験 2 試験

［AD-5423 製造販売後臨床試験－被験者の要請による長期投与試験の継続、ロナセン®（ブロナンセリン）の統合失調症患者を対象とした PET によるドパミン D_2 受容体占有率の検討］を実施した。各調査等の概要を表 2.7.4.6-2 に示す。

表 2.7.4.6-2　製造販売後調査等の概要

	収集症例数	調査方法等の概要
使用成績調査	3,182 例	製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性の検討を目的に、血糖、HbA1c、インスリン、尿糖、体重、心電図、錐体外路系症状、プロラクチンに及ぼす影響を重点調査事項として、中央登録方式による調査を実施した。標準観察期間は投与開始から 12 週間で、調査予定症例数は 3,000 例であった。 登録症例数は 362 施設において 3,229 例であり、356 施設において 3,182 例の調査票を収集し、データを固定した。安全性、有効性に関し、特に問題となる知見は得られなかった。
使用成績調査（追跡）	1,329 例（追跡 891 例）	使用成績調査で投与開始された症例を対象に追跡調査を実施し、長期使用時の安全性及び有効性を検討した。収集目標症例数は 1 年投与症例を 500 例とした。 追跡調査対象症例数は 224 施設において 1,357 例であり、1,329 例の使用成績調査票と 891 例の追跡調査票を収集し、データを固定した。安全性、有効性において特に問題となる知見は得られなかった。
特定使用成績調査 糖尿病合併例に対する調査	244 例	製造販売後の使用実態下で、糖尿病合併統合失調症患者の安全性及び有効性を検討するために、中央登録方式による調査を実施した。標準観察期間は投与開始から 1 年間で、調査予定症例数は 200 例であった。 登録症例数は 62 施設において 250 例であり、58 施設において 244 例の調査票を収集し、データを固定した。安全性、有効性において特に問題となる知見は得られなかった。
特定使用成績調査 初発例に対する調査	172 例	初発統合失調症患者の安全性及び有効性を検討するために、中央登録方式による調査を実施した。標準観察期間は投与開始から 12 週間で、調査予定症例数は 140 例であった。 登録症例数は 47 施設において 173 例であり、46 施設において 172 例の調査票を収集し、データを固定した。安全性、有効性において特に問題となる知見は得られなかった。
特定使用成績調査 急性増悪期患者に対する調査	1,174 例	製造販売後の使用実態下で、初発を除く急性増悪期統合失調症患者を対象に、ロナセン経口剤の投与状況、安全性及び有効性を検討するために、中央登録方式による調査を実施した。標準観察期間は投与開始から 12 週間で、調査予定症例数は 1,000 例であった。 登録症例数は 196 施設において 1,174 例であり、1,174 例の調査票を収集し、データを固定した。安全性、有効性において特に問題となる知見は得られなかった。
製造販売後臨床試験 被験者の要請による長期投与試験の継続	9 例	「AD-5423 第三相試験―被験者の要請による長期投与試験の継続―」を、ロナセン経口剤（AD-5423）の製造販売承認取得後、上記標題に読み替えて継続実施し、ロナセン経口剤の市販品が当該医療機関で使用可能となったのち、全被験者での試験薬の投与終了及び最終評価及び検査を実施して本試験を終了することとした。 製造販売承認取得後、製造販売後臨床試験に移行した症例は 1 施設 9 例である。全例市販品に切り替わった後、全例の症例データを固定した。 安全性、有効性において特に問題となる知見は得られなかった。

	収集症例数	調査方法等の概要
ロナセン®（ブロナンセリン）の統合失調症患者を対象としたPETによるドパミン D_2 受容体占有率の検討	15例	統合失調症患者にロナセン®（ブロナンセリン）8、16及び24 mg/日を2週間以上投与した時の側頭皮質、線条体及び下垂体ドパミン D_2 受容体占有率をPETにより検討することを目的に、非盲験、無対照の試験デザインで実施した。登録症例数は1施設において15例であり、全例の症例データを固定した。 臨床用量範囲は薬力学的に妥当と考えられ、安全性では特に問題となる知見は得られなかった。

これらの調査及び製造販売後臨床試験で安全性・有効性に関し、特に対応が必要と考えられる事項はなかった。

小児への投与経験

各調査等に登録された12～18歳の小児患者例数を表 2.7.4.6-3 に示す。

表 2.7.4.6-3　製造販売後調査等での小児患者例数

年齢	12歳未満	12歳	13歳	14歳	15歳	16歳	17歳	18歳	12～18歳
使用成績調査 （追跡調査）	0 (0)	3 (2)	3 (1)	5 (4)	5 (4)	16 (7)	24 (8)	27 (8)	83 (34)
急性増悪期患者の特定使用成績調査	0	0	0	0	0	2	1	3	6
糖尿病合併例の特定使用成績調査	0	0	0	0	0	0	0	0	0
初発例の特定使用成績調査	0	0	0	0	4	9	4	5	22
合計	0	3	3	5	9	27	29	35	111

年齢による副作用の発現割合への影響

各調査等で、安全性に影響を及ぼす背景因子を検討した。年齢の影響について、10歳から10歳ごとの年齢区分で副作用の発現状況を比較した。

使用成績調査では、副作用発現症例率は23.32%であり、発現率の高い主な副作用はアカシジア、高プロラクチン血症、錐体外路障害、傾眠、不眠症等であった。年齢が低い群ほど副作用の発現割合が高い傾向がみられた（5.3.6.01 添付資料表(1)-1-5）。年齢が低い群では、発症回数の［初発］群が大半を占め、一般的に初発エピソード患者は、抗精神病薬の影響を受けやすく敏感に反応し、錐体外路系症状が出現しやすいといわれている[文献2)]ことから、年齢が低い群で発現症例率が高くなったと考えた。

特定使用成績調査（糖尿病合併例）では、年齢が高い群ほど副作用の発現割合が高い傾向がみられた（5.3.6.01　添付資料表(2)-1-8）。

使用成績調査（追跡調査）、特定使用成績調査（初発例）及び特定使用成績調査（急性増悪期）では、年齢による影響はみられなかった（5.3.6.01　添付資料表(1)-2-7、(2)-2-7、表

(2)-3-25)。

(2) 重篤な副作用

再審査期間中に、医薬品副作用・感染症症例報告書を提出した重篤な副作用は501例(669件)であった。自発報告症例は420例、使用成績調査症例は52例、特定使用成績調査症例は29例で、製造販売後臨床試験症例はなかった。

重篤な副作用のうち、再審査申請時に「使用上の注意」から予測できる副作用（既知・重篤な副作用）は432例（562件)、「使用上の注意」から予測できない副作用（未知・重篤な副作用）は93例（107件）であった。重篤な副作用の主な器官別大分類は、神経系障害249件、精神障害59件、筋骨格系および結合組織障害45件、胃腸障害44件であった（MedDRA/J ver.20.1)。副作用の主な種類は、悪性症候群112件、横紋筋融解症34件、遅発性ジスキネジア20件であった（MedDRA/J ver.20.1)。重篤な副作用の種類及び発生傾向から、再審査申請資料作成時点で新たな対応をとる必要はないと考えた。

再審査期間中に安全性に関する措置として外国の措置調査報告書を9件入手し、添付文書に以下の対応を行った。

- 静脈血栓塞栓症のリスク：「重要な基本的注意」「重大な副作用」に追記した。
- 認知症患者の死亡率上昇のリスク：「その他の注意」に追記した。
- 妊娠後期の抗精神病薬服用による新生児での離脱症候群及び錐体外路症状発現のリスク：「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」に追記した。

再審査期間中に、安全性に関する研究報告調査報告書39件を入手した。主な報告は、抗精神病薬の使用と死亡リスク、血栓症リスク、骨折リスクとの関連を示す研究であったが、薬剤の使用理由、原疾患の重症度の情報など考慮すべき交絡因子が十分取り除かれているとは言えず、抗精神病薬によるこれらのリスクを明確にしたものはなかった。また、本剤はいずれの研究対象にも含まれなかった。使用上の注意の記載変更に関する内容については外国措置報告への対応として実施済みであり、現時点で追加の対応をとる必要はないと考えた。

重篤な副作用のうち12～18歳での報告を2.7.4.7項付録に示す。

(3) 妊娠及び授乳時の安全性に関する情報

使用成績調査の安全性評価対象症例3,130例のうち、妊産婦への投与情報5名が含まれていた。妊娠ありの患者の副作用発現症例率は40%(2/5名)であり、妊娠なしの女性[25.34%（441/1,740例)]と比較して差はみられなかった。妊娠ありの患者5名のうち3名は正常新生児を出産し、中絶が1名、流産が1名であった。中絶、流産とロナセン経口剤との関連はなかった。

また、再審査期間中、副作用・感染症自発報告から妊産婦投与情報を135例入手した。そのうち、13例については出産予定時期前であったためその時点では追跡調査を行わず、施設不明の9例を除く113例の追跡調査を行った。113例のうち、8例は追跡情報収集の協

力を医師より得られず、7 例は患者の転院、主治医の異動などにより追跡調査時点で患者の特定ができなかった。98 例に対する追跡調査の結果、81 例は正常新生児で、5 例は新生児に心室中隔欠損症 2 例、合指症、先天性血管腫、多呼吸、低体重、新生児黄疸各 1 例が発現した。1 例の心室中隔欠損症、多呼吸、低体重、新生児黄疸ではロナセン経口剤との因果関係は否定された。4 例が人工妊娠中絶し、8 例が流産した。そのうち流産の 1 例はロナセン経口剤との関連が否定できないとされ、1 例は情報が得られず本剤との因果関係は不明で、その他は中絶 4 例、流産 6 例とロナセン経口剤との因果関係はなかった。

(4) 過量投与、依存性、反跳現象、乱用に関する情報

ロナセン経口剤の製造販売後臨床試験で企図的過量投与の 1 名が薬物中毒により死亡し、治験薬との因果関係は否定されなかった。

2.7.4.6.2 PSUR

添付資料番号 5.3.6.02

再審査期間以降の 2018 年 1 月 25 日～2019 年 1 月 24 日の報告期間にブロナンセリンを投与された推定患者数は、日本、韓国及び中国で約 196,000 名であった。副作用は 1164 例で 1490 件が報告され、そのうち重篤な副作用は 66 件［未知重篤 15 件（うち死亡 4 件）、既知重篤 51 件（うち死亡 2 件）］、非重篤な副作用は未知が 63 件、既知が 1361 件であった。これらの報告で、特に安全性上の対応が必要と考えられる事項はなかった。また、重篤な副作用のうち、年齢が 12～18 歳の小児での報告は 3 件（2 例）あり、1 例は悪性症候群、1 例は食欲減退及び体重減少を発現した。

報告期間に妊娠中のブロナンセリン投与が 27 例報告された。このうち 23 例は追跡調査が完了し、残りの 4 例は報告期間後の出産予定時期に追跡情報の収集を行う予定とされた。調査が完了した 23 例のうち 13 例は中絶及び流産はなく正常出産であった。1 例で新生児薬物離脱症候群がみられたが、ブロナンセリンとの因果関係は確認できなかった。他の 9 例は調査の協力が得られなかった。3 例の授乳婦でブロナンセリン投与が報告された。

報告期間に過量投与が 3 例報告され、1 例で副作用として便秘、体重増加及び味覚異常が報告され、2 例では副作用は報告されなかった。依存性、反跳現象及び乱用に関する情報はなかった。

報告期間のデータに再審査期間中のデータとの大きな違いは見られなかった。

参考文献

1) Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2003;60(1):82-91. 【5.4.60】
2) 藤井康男 編：こころの臨床，19（増刊）：152-154，2000 【5.4.61】

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 投与期間（検証試験）

Safety Analysis Set

	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 53	Active N = 104	Overall N = 151
Exposure in Treatment Phase (days)					
n	47	51	53	104	151
>= 7	46 (97.9%)	50 (98.0%)	50 (94.3%)	100 (96.2%)	146 (96.7%)
>= 14	46 (97.9%)	46 (90.2%)	48 (90.6%)	94 (90.4%)	140 (92.7%)
>= 21	43 (91.5%)	43 (84.3%)	43 (81.1%)	86 (82.7%)	129 (85.4%)
>= 28	42 (89.4%)	39 (76.5%)	39 (73.6%)	78 (75.0%)	120 (79.5%)
>= 35	40 (85.1%)	39 (76.5%)	38 (71.7%)	77 (74.0%)	117 (77.5%)
>= 42	28 (59.6%)	32 (62.7%)	28 (52.8%)	60 (57.7%)	88 (58.3%)
Exposure in Treatment Phase (days)					
n	47	51	53	104	151
Mean (SD)	38.4 (8.64)	35.6 (11.82)	34.4 (12.45)	35.0 (12.10)	36.1 (11.22)
Median	42.0	42.0	42.0	42.0	42.0
Min, Max	6, 43	3, 43	1, 43	1, 43	1, 43
Exposure in Transition Phase (days)					
n	36	37	33	70	106
>= 7	35 (97.2%)	36 (97.3%)	33 (100.0%)	69 (98.6%)	104 (98.1%)
Exposure in Transition Phase (days)					
n	36	37	33	70	106
Mean (SD)	11.8 (3.15)	11.0 (2.75)	11.2 (2.96)	11.1 (2.84)	11.3 (2.95)
Median	13.0	11.0	11.0	11.0	11.5
Min, Max	5, 15	6, 15	7, 15	6, 15	5, 15

- Duration of exposure in treatment phase is calculated as last dose date of treatment phase - first dose date of treatment phase + 1.
- Duration of exposure in transition phase is calculated as last dose date of transition phase - first dose date of transition phase + 1.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg; Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

表 2.7.4.7-2　被験者ごとの死亡に至った有害事象の一覧（長期試験）

Treatment Group at Confirmatory Study	Subject Identifier	Age/ Sex	Duration of Exposure (days)	Preferred Term/ Lowest Level Term for the Adverse Event	Treatment at AE Onset (mg/day)	Onset Day of Adverse Event/ End Day of Adverse Event	Duration of Adverse Event (days)	Outcome of Adverse Event	Severity/ Intensity	Action Taken with Study Treatment	Causality	Serious Event	Reason for Serious Event
DB-16MG	1[redacted]16	1[redacted]	145	自殺既遂 Completed suicide/ Completed suicide	16	145/145	1	FATAL	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	Yes	Results in Death
DB-16MG	1[redacted]01	1[redacted]	108	自殺既遂 Completed suicide/ Completed suicide	.	114/114	1	FATAL	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	Yes	Results in Death

- Abbreviations: Sex: M = Male; F = Female.
- Duration of Exposure (days): (End Date of Treatment of Extension Study) - (Start Date of Treatment of Extension Study) + 1.
- Onset Day of Adverse Event: (Onset Date of Adverse Event) - (Start Date of Treatment of Extension Study) + 1*.
- End Day of Adverse Event: (End Date of Adverse Event) - (Start Date of Treatment of Extension Study) + 1*.
- *: If date of evaluation is earlier than first date of administration of extension study, do not plus 1.
- Duration of Adverse Event (days): (End Date of Adverse Event) - (Onset Date of Adverse Event) + 1.
- MedDRA Version 21.1.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg.

表 2.7.4.7-3　被験者ごとの重篤な有害事象の一覧（検証試験、治療期）

Treat-ment Group	Subject Identif-ier	Age/ Sex	Last Day of Administra-tion Study Drug in Treatment Phase	Last Day of Administra-tion Study Drug in Transition Phase	Preferred Term/ Lowest Level Term for the Adverse Event	Onset Day of Adverse Event / End Day of Adverse Event	Onset Phase/ Outcome Phase	Duration of Adverse Event (days)	Outcome of Adverse Event	Severity/ Intensity	Action Taken with Study Treatment	Causality	Serio-us Event	Reason for Serious Event
PLCB	1[redacted]01	1[redacted]	14	.	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	13/14	Treatment / Treatment	2	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	PROBABLE	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
8MG	1[redacted]05	1[redacted]	11	.	過換気 Hyperventilation / Hyperventilation	2/4	Treatment / Treatment	3	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	POSSIBLE	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization

- Abbreviations: Sex: M = Male; F = Female.
- Last Day of Administration Study Drug in Treatment Phase: (Last Date of Administration Study Drug in Treatment Phase) - (Start Date of Treatment in Treatment Phase) + 1.
- Last Day of Administration Study Drug in Transition Phase: (Last Date of Administration Study Drug in Transition Phase) - (Start Date of Treatment in Transition Phase) + 1.
- Onset Day of Adverse Event: (Onset Date of Adverse Event) - (Start Date of Treatment) + 1*.
- End Day of Adverse Event: (End Date of Adverse Event) - (Start Date of Treatment) + 1*.
- *: If date of evaluation is earlier than first date of administration, do not plus 1.
- Duration of Adverse Event (days): (End Date of Adverse Event) - (Onset Date of Adverse Event) +1.
- MedDRA Version 21.1.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8MG = DSP-5423 8 mg; 16MG = DSP-5423 16 mg.

表 2.7.4.7-4　被験者ごとの重篤な有害事象の一覧（長期試験）

Treatment Group at Confirmatory Study	Subject Identifier	Age/ Sex	Duration of Exposure (days)	Preferred Term/ Lowest Level Term for the Adverse Event	Treatment at AE Onset (mg/day)	Onset Day of Adverse Event/ End Day of Adverse Event	Duration of Adverse Event (days)	Outcome of Adverse Event	Severity/ Intensity	Action Taken with Study Treatment	Causality	Serious Event	Reason for Serious Event
DB-PLCB	1[redacted]08	1[redacted]	365	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	16	99/127	29	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-PLCB	1[redacted]12	1[redacted]	372	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	14	120/176	57	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-PLCB	1[redacted]14	1[redacted]	365	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	12	148/197	50	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-PLCB	1[redacted]13	1[redacted]	366	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	8	31/83	53	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE INCREASED	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
				統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	8	172/277	106	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-PLCB	1[redacted]04	1[redacted]	22	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	8	19/24	6	RECOVERED/ RESOLVED	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization

Treatment Group at Confirmatory Study	Subject Identifier	Age/ Sex	Duration of Exposure (days)	Preferred Term/ Lowest Level Term for the Adverse Event	Treatment at AE Onset (mg/day)	Onset Day of Adverse Event/ End Day of Adverse Event	Duration of Adverse Event (days)	Outcome of Adverse Event	Severity/ Intensity	Action Taken with Study Treatment	Causality	Serious Event	Reason for Serious Event
DB-PLCB	1[redacted]09	1[redacted]	69	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	12	67/97	31	RECOVERING /RESOLVING	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-PLCB	1[redacted]01	1[redacted]	189	各種物質毒性 Toxicity to various agents/ Poisoning by other and unspecified drugs and medicaments	6	189/190	2	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-PLCB	1[redacted]01	1[redacted]	165	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	12	121/179	59	RECOVERING /RESOLVING	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-8MG	1[redacted]19	1[redacted]	372	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	12	283/358	76	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-8MG	1[redacted]01	1[redacted]	366	自殺念慮 Suicidal ideation/ Suicidal ideation	12	212/239	28	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE INCREASED	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-8MG	1[redacted]05	1[redacted]	263	衝動行為 Impulsive behaviour/ Impulsive behaviour	20	254/281	28	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization

Treatment Group at Confirmatory Study	Subject Identifier	Age/ Sex	Duration of Exposure (days)	Preferred Term/ Lowest Level Term for the Adverse Event	Treatment at AE Onset (mg/day)	Onset Day of Adverse Event/ End Day of Adverse Event	Duration of Adverse Event (days)	Outcome of Adverse Event	Severity/ Intensity	Action Taken with Study Treatment	Causality	Serious Event	Reason for Serious Event
DB-8MG	1[redacted]01	1[redacted]	62	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	8	62/68	7	RECOVERED/ RESOLVED	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	POSSIBLE	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-8MG	1[redacted]02	1[redacted]	116	自殺企図 Suicide attempt/ Suicide attempt	.	117/147	31	RECOVERED/ RESOLVED	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-16MG	1[redacted]16	1[redacted]	145	自殺既遂 Completed suicide/ Completed suicide	16	145/145	1	FATAL	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	Yes	Results in Death
DB-16MG	1[redacted]03	1[redacted]	327	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	6	207/235	29	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-16MG	1[redacted]04	1[redacted]	308	レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal/ Pharyngitis streptococcal	0	57/60	4	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-16MG	1[redacted]01	1[redacted]	108	自殺既遂 Completed suicide/ Completed suicide	.	114/114	1	FATAL	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	Yes	Results in Death

Treatment Group at Confirmatory Study	Subject Identifier	Age/ Sex	Duration of Exposure (days)	Preferred Term/ Lowest Level Term for the Adverse Event	Treatment at AE Onset (mg/day)	Onset Day of Adverse Event/ End Day of Adverse Event	Duration of Adverse Event (days)	Outcome of Adverse Event	Severity/ Intensity	Action Taken with Study Treatment	Causality	Serious Event	Reason for Serious Event

- Abbreviations: Sex: M = Male; F = Female.
- Duration of Exposure (days): (End Date of Treatment of Extension Study) - (Start Date of Treatment of Extension Study) + 1.
- Onset Day of Adverse Event: (Onset Date of Adverse Event) - (Start Date of Treatment of Extension Study) + 1*.
- End Day of Adverse Event: (End Date of Adverse Event) - (Start Date of Treatment of Extension Study) + 1*.
- *: If date of evaluation is earlier than first date of administration of extension study, do not plus 1.
- Duration of Adverse Event (days): (End Date of Adverse Event) - (Onset Date of Adverse Event) + 1.
- MedDRA Version 21.1.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg.

表 2.7.4.7-5　被験者ごとの投与中止に至った有害事象の一覧（検証試験、治療期）

Treatment Group	Subject Identifier	Age/ Sex	Last Day of Administration Study Drug in Treatment Phase	Last Day of Administration Study Drug in Transition Phase	Preferred Term/ Lowest Level Term for the Adverse Event	Onset Day of Adverse Event / End Day of Adverse Event	Onset Phase/ Outcome Phase	Duration of Adverse Event (days)	Outcome of Adverse Event	Severity/ Intensity	Action Taken with Study Treatment	Causality	Serious Event	Reason for Serious Event
PLCB	[redacted]02	[redacted]	28	.	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	21/39	Treatment / .	19	RECOVERED/RESOLVED	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	POSSIBLE	No	.
PLCB	[redacted]02	[redacted]	31	.	悪心 Nausea/ Queasy	30/38	Treatment / .	9	RECOVERED/RESOLVED	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	DEFINITE	No	.
					頭痛 Headache/ Headache	30/38	Treatment / .	9	RECOVERED/RESOLVED	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	DEFINITE	No	.
PLCB	[redacted]01	[redacted]	14	.	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	13/14	Treatment / Treatment	2	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	PROBABLE	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
8MG	[redacted]01	[redacted]	21	.	肝機能異常 Hepatic function abnormal/ Hepatic function disorder	14/59	Treatment / .	46	RECOVERED/RESOLVED	MILD	DRUG WITHDRAWN	DEFINITE	No	.

Treatment Group	Subject Identifier	Age/ Sex	Last Day of Administration Study Drug in Treatment Phase	Last Day of Administration Study Drug in Transition Phase	Preferred Term/ Lowest Level Term for the Adverse Event	Onset Day of Adverse Event / End Day of Adverse Event	Onset Phase/ Outcome Phase	Duration of Adverse Event (days)	Outcome of Adverse Event	Severity/ Intensity	Action Taken with Study Treatment	Causality	Serious Event	Reason for Serious Event
8MG	[redacted]	[redacted]	18	.	胃腸炎 Gastroenteritis/ Gastroenteritis	18/30	Treatment / .	13	RECOVERED/RESOLVED	MILD	DRUG WITHDRAWN	PROBABLE	No	.
8MG	[redacted]	[redacted]	26	.	傾眠 Somnolence/ Sleepiness	15/27	Treatment / .	13	RECOVERED/RESOLVED	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	POSSIBLE	No	.
8MG	[redacted]	[redacted]	15	.	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	14/41	Treatment / .	28	RECOVERED/RESOLVED	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	No	.
8MG	[redacted]	[redacted]	11	.	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	7/11	Treatment / Treatment	5	RECOVERED/RESOLVED	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	POSSIBLE	No	.
16MG	[redacted]	[redacted]	20	.	悪心 Nausea/ Nausea	19/21	Treatment / .	3	RECOVERED/RESOLVED	MILD	DRUG WITHDRAWN	PROBABLE	No	.
					嘔吐 Vomiting/ Vomiting	19/19	Treatment / Treatment	1	RECOVERED/RESOLVED	MILD	DRUG WITHDRAWN	PROBABLE	No	.
16MG	[redacted]	[redacted]	17	.	傾眠 Somnolence/ Sleepiness	1/36	Treatment / .	36	RECOVERED/RESOLVED	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	DEFINITE	No	.

Treatment Group	Subject Identifier	Age/ Sex	Last Day of Administration Study Drug in Treatment Phase	Last Day of Administration Study Drug in Transition Phase	Preferred Term/ Lowest Level Term for the Adverse Event	Onset Day of Adverse Event / End Day of Adverse Event	Onset Phase/ Outcome Phase	Duration of Adverse Event (days)	Outcome of Adverse Event	Severity/ Intensity	Action Taken with Study Treatment	Causality	Serious Event	Reason for Serious Event
16MG	1[redacted]03	1[redacted]	31	.	傾眠 Somnolence/ Sleepiness	9/39	Treatment / .	31	RECOVERED/RESOLVED	MILD	DRUG WITHDRAWN	PROBABLE	No	.
16MG	1[redacted]04	1[redacted]	20	.	倦怠感 Malaise/ Malaise	1/21	Treatment / .	21	RECOVERED/RESOLVED	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	POSSIBLE	No	.
16MG	1[redacted]08	1[redacted]	14	.	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	14/28	Treatment / .	15	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	No	.
16MG	1[redacted]02	1[redacted]	17	.	アカシジア Akathisia/ Akathisia	15/21	Treatment / .	7	RECOVERED/RESOLVED	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	DEFINITE	No	.
					血中プロラクチン増加 Blood prolactin increased/ Prolactin high	15/21	Treatment / .	7	RECOVERED/RESOLVED	MILD	DRUG WITHDRAWN	PROBABLE	No	.

Treatment Group	Subject Identifier	Age/ Sex	Last Day of Administration Study Drug in Treatment Phase	Last Day of Administration Study Drug in Transition Phase	Preferred Term/ Lowest Level Term for the Adverse Event	Onset Day of Adverse Event / End Day of Adverse Event	Onset Phase/ Outcome Phase	Duration of Adverse Event (days)	Outcome of Adverse Event	Severity/ Intensity	Action Taken with Study Treatment	Causality	Serious Event	Reason for Serious Event

- Abbreviations: Sex: M = Male; F = Female.
- Last Day of Administration Study Drug in Treatment Phase: (Last Date of Administration Study Drug in Treatment Phase) - (Start Date of Treatment in Treatment Phase) + 1.
- Last Day of Administration Study Drug in Transition Phase: (Last Date of Administration Study Drug in Transition Phase) - (Start Date of Treatment in Transition Phase) + 1.
- Onset Day of Adverse Event: (Onset Date of Adverse Event) - (Start Date of Treatment) + 1*.
- End Day of Adverse Event: (End Date of Adverse Event) - (Start Date of Treatment) + 1*.
- *: If date of evaluation is earlier than first date of administration, do not plus 1.
- Duration of Adverse Event (days): (End Date of Adverse Event) - (Onset Date of Adverse Event) +1.
- MedDRA Version 21.1.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8MG = DSP-5423 8 mg; 16MG = DSP-5423 16 mg.

表 2.7.4.7-6　被験者ごとの投与中止に至った有害事象の一覧（長期試験）

Treatment Group at Confirmatory Study	Subject Identifier	Age/ Sex	Duration of Exposure (days)	Preferred Term/ Lowest Level Term for the Adverse Event	Treatment at AE Onset (mg/day)	Onset Day of Adverse Event/ End Day of Adverse Event	Duration of Adverse Event (days)	Outcome of Adverse Event	Severity/ Intensity	Action Taken with Study Treatment	Causality	Serious Event	Reason for Serious Event
DB-PLCB	1[redacted]04	1[redacted]	22	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	8	19/24	6	RECOVERED/ RESOLVED	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-PLCB	1[redacted]09	1[redacted]	69	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	12	67/97	31	RECOVERING /RESOLVING	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-PLCB	1[redacted]01	1[redacted]	189	各種物質毒性 Toxicity to various agents/ Poisoning by other and unspecified drugs and medicaments	6	189/190	2	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-PLCB	1[redacted]01	1[redacted]	165	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	12	121/179	59	RECOVERING /RESOLVING	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-8MG	1[redacted]01	1[redacted]	204	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	12	204/217	14	RECOVERING /RESOLVING	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	UNASSESSABLE	No	
DB-8MG	1[redacted]01	1[redacted]	62	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	8	62/68	7	RECOVERED/ RESOLVED	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	POSSIBLE	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization

Treatment Group at Confirmatory Study	Subject Identifier	Age/ Sex	Duration of Exposure (days)	Preferred Term/ Lowest Level Term for the Adverse Event	Treatment at AE Onset (mg/day)	Onset Day of Adverse Event/ End Day of Adverse Event	Duration of Adverse Event (days)	Outcome of Adverse Event	Severity/ Intensity	Action Taken with Study Treatment	Causality	Serious Event	Reason for Serious Event
DB-8MG	1[redacted]02	1[redacted]	116	自殺企図 Suicide attempt/ Suicide attempt	.	117/147	31	RECOVERED/ RESOLVED	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
				攻撃性 Aggression/ Violent behaviour	.	117/121	5	RECOVERED/ RESOLVED	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	No	
DB-16MG	1[redacted]16	1[redacted]	145	自殺既遂 Completed suicide/ Completed suicide	16	145/145	1	FATAL	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	Yes	Results in Death
DB-16MG	1[redacted]01	1[redacted]	108	自殺既遂 Completed suicide/ Completed suicide	.	114/114	1	FATAL	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	Yes	Results in Death

- Abbreviations: Sex: M = Male; F = Female.
- Duration of Exposure (days): (End Date of Treatment of Extension Study) - (Start Date of Treatment of Extension Study) + 1.
- Onset Day of Adverse Event: (Onset Date of Adverse Event) - (Start Date of Treatment of Extension Study) + 1*.
- End Day of Adverse Event: (End Date of Adverse Event) - (Start Date of Treatment of Extension Study) + 1*.
- *: If date of evaluation is earlier than first date of administration of extension study, do not plus 1.
- Duration of Adverse Event (days): (End Date of Adverse Event) - (Onset Date of Adverse Event) + 1.
- MedDRA Version 21.1.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg.

表 2.7.4.7-7　被験者ごとの減量に至った有害事象の一覧（長期試験）

Treatment Group at Confirmatory Study	Subject Identifier	Age/ Sex	Duration of Exposure (days)	Preferred Term/ Lowest Level Term for the Adverse Event	Treatment at AE Onset (mg/day)	Onset Day of Adverse Event/ End Day of Adverse Event	Duration of Adverse Event (days)	Outcome of Adverse Event	Severity/ Intensity	Action Taken with Study Treatment	Causality	Serious Event	Reason for Serious Event
DB-PLCB	1[redacted]28	1[redacted]	374	振戦 Tremor/ Tremor	16	145/395	251	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	MILD	DOSE REDUCED	PROBABLE	No	
DB-PLCB	1[redacted]08	1[redacted]	365	傾眠 Somnolence/ Sleepiness	8	82/141	60	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE REDUCED	PROBABLE	No	
DB-PLCB	1[redacted]13	1[redacted]	366	眼球回転発作 Oculogyric crisis/ Oculogyration	16	35/391	357	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE REDUCED	PROBABLE	No	
DB-PLCB	1[redacted]01	1[redacted]	117	霧視 Vision blurred/ Vision blurred	24	17/108	92	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE REDUCED	POSSIBLE	No	
DB-PLCB	1[redacted]01	1[redacted]	247	傾眠 Somnolence/ Sleepiness	4	170/269	100	RECOVERING /RESOLVING	MILD	DOSE REDUCED	PROBABLE	No	
DB-PLCB	1[redacted]04	1[redacted]	245	浮動性めまい Dizziness/ Giddiness	4	13/20	8	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE REDUCED	POSSIBLE	No	
DB-PLCB	1[redacted]02	1[redacted]	364	振戦 Tremor/ Tremor finger	4	2/22	21	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE REDUCED	DEFINITE	No	
				倦怠感 Malaise/ Malaise	6	32/40	9	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE REDUCED	PROBABLE	No	

Treatment Group at Confirmatory Study	Subject Identifier	Age/ Sex	Duration of Exposure (days)	Preferred Term/ Lowest Level Term for the Adverse Event	Treatment at AE Onset (mg/day)	Onset Day of Adverse Event/ End Day of Adverse Event	Duration of Adverse Event (days)	Outcome of Adverse Event	Severity/ Intensity	Action Taken with Study Treatment	Causality	Serious Event	Reason for Serious Event
				抑うつ気分 Depressed mood/ Depressed mood	6	32/40	9	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE REDUCED	PROBABLE	No	
				食欲減退 Decreased appetite/ Inappetence	6	32/40	9	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE REDUCED	PROBABLE	No	
DB-PLCB	1[redacted]01	1[redacted]	365	倦怠感 Malaise/ Malaise	12	31/379	349	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE REDUCED	PROBABLE	No	
				ジストニア Dystonia/ Dystonia	8	141/162	22	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE REDUCED	PROBABLE	No	
DB-PLCB	1[redacted]09	1[redacted]	296	傾眠 Somnolence/ Sleepiness	8	3/9	7	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE REDUCED	DEFINITE	No	
DB-PLCB	1[redacted]01	1[redacted]	365	倦怠感 Malaise/ Malaise	8	15/31	17	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE REDUCED	PROBABLE	No	
DB-PLCB	1[redacted]01	1[redacted]	189	運動緩慢 Bradykinesia/ Bradykinesia	6	100/130	31	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE REDUCED	POSSIBLE	No	
				振戦 Tremor/ Tremor	8	172/190	19	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE REDUCED	PROBABLE	No	
DB-PLCB	1[redacted]01	1[redacted]	366	傾眠 Somnolence/ Sleepiness	6	142/380	239	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE REDUCED	POSSIBLE	No	

Treatment Group at Confirmatory Study	Subject Identifier	Age/ Sex	Duration of Exposure (days)	Preferred Term/ Lowest Level Term for the Adverse Event	Treatment at AE Onset (mg/day)	Onset Day of Adverse Event/ End Day of Adverse Event	Duration of Adverse Event (days)	Outcome of Adverse Event	Severity/ Intensity	Action Taken with Study Treatment	Causality	Serious Event	Reason for Serious Event
DB-8MG	1 19	1 /	372	ジストニア Dystonia/ Dystonia	8	141/400	260	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	MILD	DOSE REDUCED	PROBABLE	No	
				ジスキネジア Dyskinesia/ Dyskinesia	12	334/400	67	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	MILD	DOSE REDUCED	PROBABLE	No	
DB-8MG	1 03	1 /	364	アカシジア Akathisia/ Akathisia	12	175/364	190	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE REDUCED	PROBABLE	No	
DB-8MG	1 12	1 /	250	傾眠 Somnolence/ Sleepiness	12	85/266	182	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE REDUCED	PROBABLE	No	
				異常感 Feeling abnormal/ Floating feeling	12	85/251	167	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE REDUCED	PROBABLE	No	
DB-8MG	1 01	1 /	198	振戦 Tremor/ Tremor	20	97/199	103	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE REDUCED	PROBABLE	No	
				ジスキネジア Dyskinesia/ Oral dyskinesia	16	118/199	82	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE REDUCED	PROBABLE	No	
DB-8MG	1 01	1 /	366	悪心 Nausea/ Queasy	12	184/380	197	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	MILD	DOSE REDUCED	NOT RELATED	No	

Treatment Group at Confirmatory Study	Subject Identifier	Age/ Sex	Duration of Exposure (days)	Preferred Term/ Lowest Level Term for the Adverse Event	Treatment at AE Onset (mg/day)	Onset Day of Adverse Event/ End Day of Adverse Event	Duration of Adverse Event (days)	Outcome of Adverse Event	Severity/ Intensity	Action Taken with Study Treatment	Causality	Serious Event	Reason for Serious Event
DB-8MG	1[redacted]06	1[redacted]	370	傾眠 Somnolence/ Sleepiness	10	211/310	100	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE REDUCED	POSSIBLE	No	
DB-8MG	1[redacted]01	1[redacted]	238	アカシジア Akathisia/ Akathisia	4	7/239	233	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	MODERATE	DOSE REDUCED	POSSIBLE	No	
DB-16MG	1[redacted]05	1[redacted]	364	振戦 Tremor/ Tremor	24	195/309	115	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE REDUCED	PROBABLE	No	
DB-16MG	1[redacted]03	1[redacted]	327	アカシジア Akathisia/ Akathisia aggravated	6	74/245	172	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE REDUCED	POSSIBLE	No	
DB-16MG	1[redacted]06	1[redacted]	163	悪心 Nausea/ Feeling queasy	4	./141	67	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE REDUCED	POSSIBLE	No	
DB-16MG	1[redacted]01	1[redacted]	364	傾眠 Somnolence/ Sleepiness	6	17/379	363	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE REDUCED	DEFINITE	No	
DB-16MG	1[redacted]01	1[redacted]	108	ジストニア Dystonia/ Dystonia	8	82/89	8	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE REDUCED	DEFINITE	No	

- Abbreviations: Sex: M = Male; F = Female.
- Duration of Exposure (days): (End Date of Treatment of Extension Study) - (Start Date of Treatment of Extension Study) + 1.
- Onset Day of Adverse Event: (Onset Date of Adverse Event) - (Start Date of Treatment of Extension Study) + 1*.
- End Day of Adverse Event: (End Date of Adverse Event) - (Start Date of Treatment of Extension Study) + 1*.
- *: If date of evaluation is earlier than first date of administration of extension study, do not plus 1.
- Duration of Adverse Event (days): (End Date of Adverse Event) - (Onset Date of Adverse Event) + 1.
- MedDRA Version 21.1.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg.

表 2.7.4.7-8　被験者ごとの増量に至った有害事象の一覧（長期試験）

Treatment Group at Confirmatory Study	Subject Identifier	Age/ Sex	Duration of Exposure (days)	Preferred Term/ Lowest Level Term for the Adverse Event	Treatment at AE Onset (mg/day)	Onset Day of Adverse Event/ End Day of Adverse Event	Duration of Adverse Event (days)	Outcome of Adverse Event	Severity/ Intensity	Action Taken with Study Treatment	Causality	Serious Event	Reason for Serious Event
DB-PLCB	1[redacted]13	1[redacted]	366	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	8	31/83	53	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE INCREASED	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-8MG	1[redacted]21	1[redacted]	367	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	8	136/199	64	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE INCREASED	NOT RELATED	No	
DB-8MG	1[redacted]01	1[redacted]	366	自殺念慮 Suicidal ideation/ Suicidal ideation	12	212/239	28	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE INCREASED	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-8MG	1[redacted]01	1[redacted]	204	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	6	22/29	8	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE INCREASED	DEFINITE	No	
DB-8MG	1[redacted]06	1[redacted]	370	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	8	340/371	32	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	SEVERE	DOSE INCREASED	NOT RELATED	No	
DB-16MG	1[redacted]15	1[redacted]	365	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	12	151/365	215	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE INCREASED	NOT RELATED	No	

Treatment Group at Confirmatory Study	Subject Identifier	Age/ Sex	Duration of Exposure (days)	Preferred Term/ Lowest Level Term for the Adverse Event	Treatment at AE Onset (mg/day)	Onset Day of Adverse Event/ End Day of Adverse Event	Duration of Adverse Event (days)	Outcome of Adverse Event	Severity/ Intensity	Action Taken with Study Treatment	Causality	Serious Event	Reason for Serious Event
DB-16MG	1[redacted]16	1[redacted]	145	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	8	87/145	59	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	MILD	DOSE INCREASED	NOT RELATED	No	
DB-16MG	1[redacted]28	1[redacted]	55	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	12	13/83	71	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE INCREASED	NOT RELATED	No	
DB-16MG	1[redacted]08	1[redacted]	141	故意の自傷行為 Intentional self-injury/ Self injurious behaviour	4	9/143	135	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE INCREASED	PROBABLE	No	
				過量投与 Overdose/ Overdose	4	9/30	22	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE INCREASED	PROBABLE	No	
				統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	8	83/170	88	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE INCREASED	POSSIBLE	No	
DB-16MG	1[redacted]02	1[redacted]	364	統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	8	58/162	105	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE INCREASED	POSSIBLE	No	
				統合失調症 Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	12	287/378	92	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE INCREASED	NOT RELATED	No	

Treatment Group at Confirmatory Study	Subject Identifier	Age/ Sex	Duration of Exposure (days)	Preferred Term/ Lowest Level Term for the Adverse Event	Treatment at AE Onset (mg/day)	Onset Day of Adverse Event/ End Day of Adverse Event	Duration of Adverse Event (days)	Outcome of Adverse Event	Severity/ Intensity	Action Taken with Study Treatment	Causality	Serious Event	Reason for Serious Event

- Abbreviations: Sex: M = Male; F = Female.
- Duration of Exposure (days): (End Date of Treatment of Extension Study) - (Start Date of Treatment of Extension Study) + 1.
- Onset Day of Adverse Event: (Onset Date of Adverse Event) - (Start Date of Treatment of Extension Study) + 1*.
- End Day of Adverse Event: (End Date of Adverse Event) - (Start Date of Treatment of Extension Study) + 1*.
- *: If date of evaluation is earlier than first date of administration of extension study, do not plus 1.
- Duration of Adverse Event (days): (End Date of Adverse Event) - (Onset Date of Adverse Event) + 1.
- MedDRA Version 21.1.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg.

表 2.7.4.7-9　小児（12～18 歳）での重篤な副作用

（再審査期間 2008 年 1 月 25 日～2018 年 1 月 24 日）

番号	副作用・感染症の種類			性別	年齢	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
	器官別大分類	*	基本語又は下層語					
52	代謝および栄養障害		高インスリン血症	[redacted]性	1[redacted]歳	[3]	副作用	使用成績
95	神経系障害		アカシジア	[redacted]性	1[redacted]歳	[1]	副作用	自発報告
131	神経系障害		ジストニア	[redacted]性	1[redacted]歳	[1]	副作用	自発報告
133	神経系障害		ジストニア	[redacted]性	1[redacted]歳	[1]	副作用	自発報告
144	神経系障害		ジストニア	[redacted]性	1[redacted]歳	[3]	副作用	自発報告
150	神経系障害		錐体外路障害	[redacted]性	1[redacted]歳	[1]	副作用	自発報告
317	心臓障害		徐脈	[redacted]性	1[redacted]歳	[1]	副作用	自発報告
150	生殖系および乳房障害		不規則月経	[redacted]性	1[redacted]歳	[2]	副作用	自発報告
480	臨床検査		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	[redacted]性	1[redacted]歳	[1]	副作用	自発報告

MedDRA/J (Ver.20.1) により器官別大分類は SOC で、基本語又は下層語は PT で記載した。
*: 「使用上の注意」から予測できない副作用･感染症
収集期間 2008/01/25～2018/01/24
転帰: [1] 回復、[2] 軽快、[3] 未回復、 [4] 回復したが後遺症あり、[5] 死亡、 [6] 不明、[7] 未記載

5.3.6.01　再審査申請資料　添付資料　別紙様式 5 より抜粋

ロナセン錠 2 mg、同錠 4 mg、同錠 8 mg、同散 2 %
製造販売承認事項一部変更承認申請
（小児用法・用量追加）
CTD 第 2 部

2.7　臨床概要
2.7.5　参考文献

大日本住友製薬株式会社

参考文献

【2.7.3 で使用した参考文献】

1) 厚生労働省. 平成 20 年（2008）患者調査の概況. 2009. 【5.4.30】
2) Perkins DO, Stroup TS, Lieberman JA. Psychotic disorders measures. In: Handbook of Psychiatric Measures. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2000. P. 485-513. 【5.4.53】
3) Lindenmayer JP, Bernstein-Hyman R, Grochowski S. A new five factor model of schizophrenia. Psychiatr Q. 1994;65(4):299-322. 【5.4.54】
4) Andreasen NC, Carpenter WT Jr., Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: Proposed criteria and rationale for consensus. Am J Psychiatry. 2005;162(3):441-9. 【5.4.55】
5) Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, et al. Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors. Am J Psychiatry. 2017;174(10):927-42. 【5.4.34】
6) Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised, 1976. U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health. Rockville, Md; 1976. P. 218-22. 【5.4.56】
7) Hedeker D, Gibbons RD. Application of Random-Effects Pattern-Mixture Models for Missing Data in Longitudinal Studies. Psychological Methods. 1997;2(1):64-78. 【5.4.57】
8) Ratitch B, O'Kelly M. Implementation of Pattern-Mixture Models Using Standard SAS/STAT Procedures. PharmaSUG2011: Proceedings of PharmaSUG 2011 Conference; 2011 May 8-11, Nashville, Tennessee; 2011. Paper SP04. 【5.4.58】
9) Kennedy E, Kumar A, Datta SS. Antipsychotic medication for childhood-onset schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(3):CD004027. 【5.4.59】

【2.7.4 で使用した参考文献】

1) Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2003;60(1):82-91. 【5.4.60】
2) 藤井康男 編：こころの臨床，19（増刊）：152-154，2000 【5.4.61】

ロナセン錠 2mg、同錠 4mg、同錠 8mg、同散 2%
製造販売承認事項一部変更承認申請
（小児用法・用量追加）
CTD 第 2 部

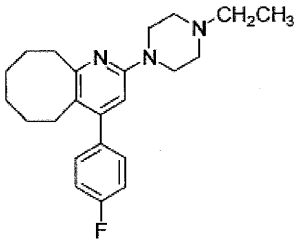
2.7　臨床概要
2.7.6　個々の試験のまとめ

大日本住友製薬株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ
2.7.6.1 検証試験（D4907001）.....6
2.7.6.2 長期試験（D4907002）.....33

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替え等
ブロナンセリン	一般名： ブロナンセリン 化学名： 2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[*b*]pyridine 化学式（分子量）： $C_{23}H_{30}FN_3$（367.50） 構造式： 
ロナセン経口剤	ブロナンセリンを含有する経口剤：ロナセン®錠 2mg、ロナセン®錠 4mg、ロナセン®錠 8mg、ロナセン®散 2%
DSP-5423	臨床試験での治験成分記号 販売名：ロナセン®錠

【一般的略号】

略号	省略しない表記（日本語名）
AE	Adverse Event
ALT	Alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
BMI	Body Mass Index（体格指数）
CGI-I	Clinical Global Impressions scale-Global Improvement
CGI-S	Clinical Global Impressions scale-Severity of Illness
CGI-SS	Clinical Global Impression of Suicide Severity
CI	Confidential Interval（信頼区間）
CK（CPK）	Creatine phosphokinase（クレアチンホスホキナーゼ）
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, 4th edition, Text Revision（精神疾患の診断と統計マニュアル第 4 版テキスト改訂版）
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
HBV	Hepatitis B virus（B 型肝炎ウイルス）
HCV	Hepatitis C virus（C 型肝炎ウイルス）
HIV	Human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス）
LDH	Lactate dehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS mean	Least square mean（最小二乗平均）
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities（ICH 国際医薬用語集）
M.I.N.I.KID	MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW for Children and Adolescents（精神疾患簡易構造化面接法）
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale（陽性陰性症状評価尺度）
PPS	Per Protocol Set（治験実施計画書に適合した解析対象集団）
QTc	QT interval corrected for heart rate（補正 QT 間隔）
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula（Bazett 補正法による補正 QT 間隔）
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula（Fridericia 補正法による補正 QT 間隔）
SD	Standard Deviation（標準偏差）

【臨床試験一覧表】

試験番号 試験略称 （資料番号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	被験者数	試験の進行 状況、報告 書の種類	資料 区分
D4907001 検証試験 （5.3.5.1.01）	小児の統合失調症患者を対象とし、DSP-5423 8 又は16 mg/日を6週間投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討する。	多施設共同 プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較	小児の統合失調症患者	治療期：6週間 移行期：最長2週間 1日2回食後経口投与 ＜8 mg/日群＞ 投与開始から7日間：4 mg/日 8日目以降：8 mg/日 移行期：8 mg/日 ＜16 mg/日群＞ 投与開始から7日間：4 mg/日 8日目から7日間：8 mg/日 15日目以降：16 mg/日 移行期：16 mg/日 ＜プラセボ群＞ プラセボ	FAS 8 mg/日群：51名 16 mg/日群：52名 プラセボ群：47名 PPS 8 mg/日群：41名 16 mg/日群：41名 プラセボ群：43名 安全性解析対象集団 8 mg/日群：51名 16 mg/日群：53名 プラセボ群：47名 薬物動態解析対象集団 8 mg/日群：48名 16 mg/日群：53名 プラセボ群：0名	完了、 完全な報告書	評価
D4907002 長期試験 （5.3.5.2.01）	検証試験を完了した小児の統合失調症患者を対象とし、DSP-5423 4～24 mg/日を 52週間投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討する。	多施設共同 無対照 非盲検 漸増漸減	小児の統合失調症患者	52週間 1日2回食後経口投与 4～24 mg/日で適宜増減 初回投与量：4 mg/日 1回の増減量：4 mg以下 1回投与量：12 mg以下 増減量後最低1週間は用量を変更しない	安全性解析対象集団 106名 薬物動態解析対象集団 103名	完了、 完全な報告書	評価

2.7.6.1　検証試験（D4907001）

評価資料 5.3.5.1.01

治験の標題

DSP-5423 の小児統合失調症患者を対象とした検証的試験

実施医療機関

本治験は日本の 73 医療機関で実施した。

開発のフェーズ

第 3 相

目的

主要目的

小児の統合失調症患者を対象とし、DSP-5423 8 又は 16 mg/日を 6 週間投与したときの有効性について、プラセボに対する優越性を検証する。主要評価項目は治療期 6 週時の Positive and Negative Syndrome Scale（PANSS）合計スコア変化量とする。

副次的目的

1) DSP-5423 8 又は 16 mg/日を 6 週間投与したときの有効性を、PANSS サブスケール別合計スコア変化量、PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量、PANSS 症状別スコア変化量、PANSS 合計スコアの寛解率、Clinical Global Impressions scale-Severity of Illness（CGI-S）スコア変化量、Clinical Global Impressions scale-Global Improvement（CGI-I）の改善率、中止までの日数を評価することによりプラセボと比較する。
2) DSP-5423 8 又は 16 mg/日を 6 週間投与したときの安全性を検討する。
3) DSP-5423 8 又は 16 mg/日を 6 週間投与したときの DSP-5423 の薬物動態を検討する。

治験方法

本治験は治療期（6 週間）及び移行期（最長 2 週間）又は事後観察期（1～2 週間）から構成され、多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較で実施した。治療期終了後、「DSP-5423 の小児統合失調症患者を対象とした長期投与試験（D4907002、長期試験）」へ移行する場合は移行期に、長期試験へ移行しない場合は事後観察期に移った。

1) 治療期

被験者を 3 群にランダム化し、プラセボ、DSP-5423 8 mg/日、DSP-5423 16 mg/日のいずれかを 1 日 2 回盲検下で 6 週間投与した。DSP-5423 8 mg/日群（8 mg/日群）及び DSP- 5423 16 mg/日群（16 mg/日群）は DSP-5423 4 mg/日から投与を開始し、1 週間後に DSP-5423 8 mg/日に増量した。16 mg/日群は更に 1 週間後に DSP-5423 16 mg/日に増量した。

2) 移行期

治療期終了後、長期試験へ移行を希望した被験者は治療期終了時までのデータを固定するまでの間、最長 2 週間の移行期に移った。移行期には、治療期に割り当てられた治験薬と同じ用量（プラセボ群はプラセボ、8 mg/日群は 1 日 8 mg、16 mg/日群は 1 日 16 mg）を盲検下で投与した。

3) 事後観察期

治療期終了後、長期試験へ移行を希望しなかった被験者は 1～2 週間の事後観察期に移った。

被験者数

目標被験者数

ランダム化された被験者として 150 名（8 mg/日群、16 mg/日群及びプラセボ群各 50 名）

被験者の内訳

160 名から同意を取得し 151 名がランダム化され、プラセボ群、8 mg/日群、16 mg/日群にそれぞれ 47 名、51 名、53 名が割り当てられた。治験薬の投与を開始したのはプラセボ群、8 mg/日群、16 mg/日群の順（以下同順）に 47 名、51 名、53 名、治療期を完了したのは 40 名、39 名、38 名であった。完了した被験者のうち、長期試験に移行するための移行期を開始したのは 36 名、37 名、33 名、長期試験に移行しなかったのは 4 名、2 名、5 名であった。治療期に中止したのは 7 名（14.9%）、12 名（23.5%）、15 名（28.3%）であった。

最大の解析対象集団（FAS）は 47 名、51 名、52 名、治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）は 43 名、41 名、41 名、薬物動態解析対象集団は 0 名、48 名、53 名、安全性解析対象集団は 47 名、51 名、53 名であった。

対象疾患

12 歳以上 18 歳以下の統合失調症

選択基準

下記のすべての基準を満たす患者とした。

1) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision（DSM-IV-TR）の診断基準に基づき統合失調症と診断された患者。なお、MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW for Children and Adolescents（M.I.N.I.KID）を補助的に使用する。
2) スクリーニング時及び治療期開始前の PANSS 合計スコアが 60～120 で、CGI-S 評価が 3（Mildly）以上の患者
3) 同意取得（本人及び代諾者）時の本人の年齢が 12 歳以上 18 歳以下の患者
4) 治験の目的、予測される薬効・薬理作用及び危険性などについて、患者及び代諾者が

十分に説明をうけ、理解が得られ、患者の治験参加について本人及び代諾者から自由意思による同意を文書で得られた患者（本人からはアセント文書にて同意を取得した）。

除外基準

下記のいずれかに該当する場合、本治験から除外した。

1) ロナセン®錠の禁忌に該当する患者
   - 昏睡状態の患者
   - バルビツール酸誘導体などの中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者
   - アドレナリン、アゾール系抗真菌剤、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害剤を投与中の患者
   - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2) 悪性症候群、遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、横紋筋融解症、無顆粒球症、肺塞栓症、深部静脈血栓症の合併又は既往歴がある患者
3) パーキンソン病の患者
4) 強い自殺念慮を有する患者、自殺手段としての自傷行為、自殺企図の既往のある患者
5) 糖尿病の患者
6) 脱水・栄養不良状態などを伴う身体的疲弊のある患者
7) 水中毒の合併又は既往歴がある患者
8) 重篤な心血管系疾患、肝疾患、腎疾患、脳器質性疾患、血液疾患、内分泌疾患、痙攣性疾患などの合併症を有する患者、あるいは、これらの既往があり治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者
9) 薬物乱用又は薬物依存歴、アルコール乱用又はアルコール依存歴のある患者
10) クロザピンの服用歴がある患者、又は、スクリーニング時の前 1 年（365 日）以内に 2 種類以上の抗精神病薬を十分量服用しても精神症状が改善しなかったと治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者
11) スクリーニング時の前 3 ヵ月（90 日）以内に抗精神病薬のデポ剤（持続性製剤）の投与を受けた患者
12) スクリーニング時の前 6 ヵ月（180 日）以内に電気痙攣療法を受けた患者
13) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、適切な避妊手段を講じず妊娠する可能性のある患者又は授乳中の患者
14) 薬剤アレルギーの既往又は合併のある患者（薬剤が原因のアナフィラキシー、発疹及び蕁麻疹などのアレルギー反応の既往がある患者）
15) 悪性腫瘍の既往歴又は合併症がある患者
16) HIV に感染している患者、肝炎ウイルス（HCV 及び HBV）に感染し発症している患者
17) 同意取得前 3 ヵ月（90 日）以内に他の治験薬の投与を受けていた患者、同意取得前

までに他の治験が終了していない患者

18) ブロナンセリンの投与を受けたことのある患者

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

被験薬及び対照薬

治験薬名	含量及び剤形
DSP-5423 錠 2 mg	1 錠中にブロナンセリン 2 mg を含有する白色の素錠
DSP-5423 錠 4 mg	1 錠中にブロナンセリン 4 mg を含有する白色の割線入り素錠
DSP-5423 錠 2 mg プラセボ	ブロナンセリンを含有せず、DSP-5423 錠 2 mg と外観上識別不能な白色の素錠
DSP-5423 錠 4 mg プラセボ	ブロナンセリンを含有せず、DSP-5423 錠 4 mg と外観上識別不能な白色の割線入り素錠

投与量及び投与方法

DSP-5423 8 mg/日、DSP-5423 16 mg/日又はプラセボのいずれかを 1 日 2 回 6 週間（長期試験に移行する被験者は最長 8 週間）、朝・夕食後に経口投与した。

1) 治療期

8 mg/日群に割り当てられた被験者には、Day 1～7 は DSP-5423 4 mg/日、Day 8 以降は DSP-5423 8 mg/日を投与した。16 mg/日群に割り当てられた被験者には、Day 1～7 は DSP-5423 4 mg/日、Day 8～14 は DSP-5423 8 mg/日、Day 15 以降は DSP-5423 16 mg/日を投与した。

2) 移行期

治療期終了後、長期試験への移行を希望する被験者は最長 2 週間の移行期に移った。治療期に割り当てられた治験薬と同じ用量（プラセボ群はプラセボ、8 mg/日群は 1 日 8 mg、16 mg/日群は 1 日 16 mg）を投与した。

投与期間

治療期：6 週間、移行期：最長 2 週間

評価項目

有効性

主要評価項目

治療期 6 週時の PANSS 合計スコア変化量

副次的評価項目

1) 最終評価時及び各評価時期の PANSS サブスケール別合計スコア変化量

2) 最終評価時及び各評価時期の PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量
3) 最終評価時及び各評価時期の PANSS 症状別スコア変化量
4) 最終評価時及び各評価時期の PANSS スコアの寛解率［PANSS サブスケールの妄想（P1）、概念の統合障害（P2）、幻覚による行動（P3）、情動の平板化（N1）、受動性/意欲低下による社会的引きこもり（N4）、会話の自発性と流暢さの欠如（N6）、衒奇症と不自然な姿勢（G5）、不自然な思考内容（G9）の各項目のスコアがすべて 3 以下になった被験者の割合］
5) 各評価時期の PANSS 合計スコア変化量
6) 最終評価時及び各評価時期の CGI-S スコア変化量
7) 最終評価時及び各評価時期の CGI-I の改善率［CGI-I が 1（Very much improved）又は 2（Much improved）になった被験者の割合］
8) 治験薬投与開始日から治療期の最終服薬日までの日数
9) 最終評価時及び各評価時期の PANSS responder（PANSS 合計スコアがベースラインから 20、30、40 及び 50%以上改善した被験者）の割合

薬物動態

血漿中 DSP-5423 濃度

安全性

1) 有害事象及び副作用の発現割合
2) 錐体外路系有害事象の発現割合
3) 最終評価時及び各評価時期の Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale（DIEPSS）合計スコア（概括重症度を除く）変化量
4) 最終評価時及び各評価時期の DIEPSS 症状別スコア変化量
5) 最終評価時及び各評価時期の抗パーキンソン薬の併用割合
6) 最終評価時及び各評価時期の Clinical Global Impression of Suicide Severity（CGI-SS）スコア変化量と悪化率［CGI-SS の最新の改善状態が 6（Much worse）又は 7（Very much worse）になった被験者の割合］
7) 最終検査時及び各検査時期の臨床検査値、バイタルサイン及び体重の変化量
8) 最終検査時及び各検査時期の心電図所見及び心電図パラメータ変化量

統計解析手法

解析対象集団

有効性の主要な解析対象集団は「最大の解析対象集団」とした。有効性の主要な解析は、「治験実施計画書に適合した解析対象集団」についても実施した。

1) 最大の解析対象集団（FAS）

ランダム化された被験者のうち、以下のすべてを満たす被験者の集団。

a) 治験薬を 1 回以上投与された被験者
b) 選択基準 1）を満たす被験者
c) ベースライン及び投与開始後に測定された少なくとも 1 つの評価可能な PANSS 合計スコアを有する被験者

2) 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）
FAS のうち、以下のすべてを満たす被験者の集団。
a) 選択基準に合致する被験者
b) 除外基準に抵触しない被験者
c) 治験薬の服薬率が 50%以上の被験者
d) その他有効性の評価に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書の規定に違反していない被験者

3) 安全性解析対象集団
ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者の集団。

4) 薬物動態解析対象集団
ランダム化され、DSP-5423 を 1 回以上投与された被験者のうち、解析可能な測定値が 1 時点以上得られた被験者の集団。

有効性

主要評価項目

主要な解析

8 mg/日群及び 16 mg/日群のプラセボ群に対する優越性を検証した。

FAS を対象に、結果変数を主要評価項目、固定効果を投与群、評価時期（治療期 1、2、4 及び 6 週時）、PANSS 合計スコアのベースライン値、及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とする mixed model for repeated measures（MMRM）による解析を実施した。被験者内の相関には Unstructured 共分散行列を用い、自由度は Kenward-Rogers の近似により算出した。このモデルの反復計算が収束しない場合、共変量の固定効果の標準偏差の推定にサンドウィッチ分散を用い、共分散行列として、heterogeneous Toeplitz、heterogeneous first-order autoregressive、Toeplitz を順に用い、最初に収束したモデルを採用した。治療期 6 週時の各 DSP-5423 群とプラセボ群の比較での検定の多重性は以下に示す閉検定手順を用いて調整した。

プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群の治療期 6 週時の母平均をそれぞれ μ_P、μ_8、μ_{16} とし、以下の帰無仮説を定義した。

- $H_{\{P, 8, 16\}}$：$\mu_P = \mu_8 = \mu_{16}$、$H_{\{P, 8\}}$：$\mu_P = \mu_8$、$H_{\{P, 16\}}$：$\mu_P = \mu_{16}$

主要な解析での帰無仮説の閉じたファミリーを F= $\{H_{\{P, 8, 16\}}$、$H_{\{P, 8\}}$、$H_{\{P, 16\}}\}$ とした。閉検定手順を用い、以下に示すステップでファミリーF に含まれる各帰無仮説を検定していった。ステップ 1 で有意差が認められた場合は、ステップ 2 に進み、8 mg/日群及び 16 mg/日群のプラセボ群に対する優越性を検定することとした。ステップ 1 で有意差が認められな

かった場合、ステップ 2 に進まずに主要な解析は終了し、8 mg/日群及び 16 mg 群のプラセボ群に対する優越性を検証できなかったと判断することとした。ただし、その場合もステップ 2 の比較結果を参考として出力することとした。

- ステップ 1：$H_{\{P, 8, 16\}}$：$\mu_P = \mu_8 = \mu_{16}$ に対応する検定。
  対比係数［プラセボ群、8 mg/日群、16 mg/日群］＝［−2、1、1］を用い、H_0：$\mu_P = (\mu_8 + \mu_{16})/2$、$H_1$：$\mu_P \neq (\mu_8 + \mu_{16})/2$ を、両側 5%で検定した。
- ステップ 2：ステップ 1 で有意差が認められた場合のみ、A、B を同時に実行した。
  A：H_0：$\mu_P = \mu_8$、H_1：$\mu_P \neq \mu_8$ を両側 5%で検定した。
  B：H_0：$\mu_P = \mu_{16}$、H_1：$\mu_P \neq \mu_{16}$ を両側 5%で検定した。

感度分析として、以下の解析を実施し、MMRM の結果の安定性を検討した。感度分析の詳細は統計解析計画書に規定した。MMRM での解析は欠測メカニズムに Missing At Random を仮定していたことから、欠測メカニズムに Missing Not At Random を仮定した解析を実施した。

1. Random Effects Pattern Mixture Model
2. Pattern Mixture Model with Placebo-based Multiple Imputation

副次的な解析

FAS を対象に、共分散分析により主要評価項目を解析した。共分散分析のモデルは、治療期 6 週時（LOCF）の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を結果変数、投与群を固定効果、PANSS 合計スコアのベースライン値を共変量とし、比較ごとに、群間差の最小二乗平均値とその 95%信頼区間を算出した。

結果

有効性

8 mg/日群及び 16 mg/日群のプラセボ群に対する検定の多重性は、ステップ 1、ステップ 2 の順に検定を実施する閉検定手順を用いて調整した。ステップ 1 で 8 mg/日群及び 16 mg/日群を併合した実薬群のプラセボ群に対する有意差が認められたため（p=0.032）、ステップ 2 に進み 8 mg/日群及び 16 mg/日群のプラセボ群に対する優越性をそれぞれ両側 5%の有意水準で検定した。6 週時の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差［LS Mean (95% CI)］は、16 mg/日群では−9.9（−17.61、−2.25）で、16 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証された（p=0.012、MMRM）。8 mg/日群では−4.7（−12.49、3.03）で、8 mg/日群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかった（p=0.230、MMRM）。Effect size は 16 mg/日群で 0.538、8 mg/日群で 0.256 であった。

主要な解析である MMRM の解析は欠測メカニズムに Missing At Random を仮定しているため、感度分析として欠測メカニズムに Missing Not At Random を仮定した 2 つの解析（Random Effects Pattern Mixture Model、Pattern Mixture Model with Placebo-based Multiple Imputation）を実施し、その結果、主要な解析の結果の安定性が支持された。共分散分析で

もMMRMと同様の結果が得られた。

MMRMでの解析によるFASでのPANSS合計スコアは8 mg/日群及び16 mg/日群で経時的に低下し、16 mg/日群の6週時での変化量はプラセボ群より大きかった。

PANSSサブスケール別合計スコアは、いずれのサブスケールでも最終評価時に8 mg/日群及び16 mg/日群でベースラインより低下した。PANSS 5因子モデル別合計スコアは、いずれの因子でも最終評価時に8 mg/日群及び16 mg/日群でベースラインより低下した。PANSSスコアの寛解率は、いずれの群でもベースラインに比べて最終評価時で高くなり、ベースライン時にPANSSスコアが寛解の定義に合致していなかった集団の最終評価時の寛解率は16 mg/日群でプラセボ群に比べて高かった。PANSS responderの割合は、16 mg/日群の30%以上改善、40%以上改善、50%以上改善でプラセボ群より高かった。8 mg/日群でもプラセボ群よりPANSS responderの割合が高くなる傾向がみられた。

CGI-Sスコアは、最終評価時に8 mg/日群及び16 mg/日群でベースラインより低下した。MMRMでの解析によるFASでの6週時のCGI-Sスコア変化量のプラセボ群との差［LS Mean（95% CI）］は、8 mg/日群では−0.37（−0.832、0.083）で、16 mg/日群では−0.39（−0.843、0.065）であった（8 mg/日群 p=0.108、16 mg/日群 P=0.092、MMRM）。CGI-I改善率は、16 mg/日群でプラセボ群より高く、8 mg/日群でも改善率が高い傾向がみられた。

治療継続率はいずれの群でも7割以上であった。

薬物動態

血漿中DSP-5423濃度［Mean（SD）］は、8 mg/日群の2週時で0.17（0.08） ng/mL、6週時で0.25（0.12） ng/mL、16 mg/日群の2週時で0.16（0.08） ng/mL、6週時で0.45（0.19） ng/mLであった。血漿中DSP-5423濃度は2週時では8 mg/日群と16 mg/日群でほぼ同様で、6週時では16 mg/日群は8 mg/日群の約2倍を示した。

安全性

治療期に発現したすべての有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.6.1-1 及び表 2.7.6.1-2に、移行期に発現したすべての有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.6.1-3 及び表2.7.6.1-4 に、治療期に発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.1-5 に、重篤な有害事象の詳細を2.7.6 別添に示した。

プラセボ群（47名）、8 mg/日群（51名）、16 mg/日群（53名）（以下同順）で、治療期の有害事象の発現割合（発現被験者数）は68.1%（32名）、80.4%（41名）、92.5%（49名）で、副作用は25.5%（12名）、54.9%（28名）、75.5%（40名）であった。

治療期の実薬合計で発現割合が高かった（5%以上）有害事象は、アカシジア（4.3%、13.7%、32.1%）、傾眠（2.1%、15.7%、18.9%）、高プロラクチン血症（2.1%、9.8%、17.0%）、血中プロラクチン増加（2.1%、5.9%、13.2%）、頭痛（12.8%、11.8%、7.5%）、振戦（0%、9.8%、9.4%）、悪心（8.5%、9.8%、7.5%）、ジストニア（0%、2.0%、13.2%）、統合失調症（6.4%、7.8%、3.8%）、皮膚擦過傷（6.4%、3.9%、7.5%）であった。アカシジア、傾眠、高プロラク

チン血症、血中プロラクチン増加、ジストニアは、プラセボ群、8 mg/日群、16 mg/日群の順に発現割合が高くなった。治療期の実薬合計で発現割合が高かった（5%以上）副作用は、アカシジア（4.3%、13.7%、32.1%）、傾眠（2.1%、13.7%、17.0%）、高プロラクチン血症（2.1%、9.8%、17.0%）、血中プロラクチン増加（2.1%、5.9%、13.2%）、振戦（0%、9.8%、9.4%）、ジストニア（0%、2.0%、11.3%）で、いずれもプラセボ群より実薬合計で発現割合が高く、そのうち振戦以外はプラセボ群、8 mg/日群、16 mg/日群の順に発現割合が高くなった。

有害事象の多くは軽度又は中等度であり、主な有害事象のうち重度の事象として、統合失調症がプラセボ群 2 名、8 mg/日群 1 名、16 mg/日群 1 名、傾眠が 16 mg/日群 1 名に発現した。主な有害事象以外で重度の事象はなかった。

初回発現時期を Day 1～7、Day 8～14、Day 15～28、Day 29～42、Day 43 以降で区分した。治療期の Day 29 以降になんらかの有害事象を初回発現した被験者は少なかった。アカシジアは治験薬の増量時期に応じて発現割合が高くなった。振戦、ジストニア、高プロラクチン血症及び血中プロラクチン増加、傾眠、悪心は Day 28 までの発現が多かったが明らかな特徴はみられなかった。頭痛、統合失調症、皮膚擦過傷はいずれの群でも初回発現時期に特徴はなかった。

本治験では死亡した被験者はいなかった。治療期に発現した重篤な有害事象は、8 mg/日群の過換気（1 名 1 件）、プラセボ群の統合失調症（1 名 1 件）であった。過換気は治療により回復し、治験薬の投与を継続した。治験薬の服薬に対する緊張があったと考えられたため治験薬との因果関係は否定されなかった。治療期に投与中止に至った有害事象は、プラセボ群、8 mg/日群、16 mg/日群の順（以下同順）に 6.4%（3 名）、9.8%（5 名）、11.3%（6 名）に発現した。実薬合計で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は、統合失調症（2 名、2 名、1 名）、傾眠（0 名、1 名、2 名）であった。

錐体外路系、プロラクチン増加関連、発育障害関連を注目すべき有害事象として検討した。治療期の錐体外路系有害事象は、4.3%、25.5%、50.9%に発現し、重篤な事象及び重度と判断された事象はなかった。いずれかの群で 5%以上発現した錐体外路系有害事象は、アカシジア（4.3%、13.7%、32.1%）、振戦（0%、9.8%、9.4%）、ジストニア（0%、2.0%、13.2%）、流涎過多（0%、0%、7.5%）、ジスキネジア（0%、0%、5.7%）であった。投与中止に至った錐体外路系有害事象は、16 mg/日群のアカシジア（1 名）であった。治療期のプロラクチン増加関連有害事象は、4.3%、15.7%、32.1%に発現し、重篤な事象及び重度と判断された事象はなかった。プロラクチン増加関連有害事象は、高プロラクチン血症（2.1%、9.8%、17.0%）、血中プロラクチン増加（2.1%、5.9%、13.2%）、乳汁漏出症（0%、0%、1.9%）であった。投与中止に至ったプロラクチン増加関連有害事象は、16 mg/日群の血中プロラクチン増加（1 名）であった。治療期の発育障害関連有害事象は、8 mg/日群の体重増加（2 名）、プラセボ群の体重減少（1 名）で、重篤な事象、重度と判断された事象及び投与中止に至った事象はなかった。

血清プロラクチン（女性）［Mean（SD）］が最終評価時にプラセボ群と比べて 8 mg/日群及び 16 mg/日群で増加した。ベースラインは 30.9（33.59） μg/L、34.8（37.04） μg/L、35.4

（34.38）μg/L、最終評価時の変化量は−9.4（36.25）μg/L、0.55（28.65）μg/L、8.2（47.39）μg/Lであった。その他、臨床検査値に特に変動はみられなかった。実薬合計で2名以上の顕著な異常は、血清プロラクチン高値（男性）が35.0%、85.7%、91.3%、血清プロラクチン高値（女性）が25.9%、67.9%、66.7%、ALT高値が2.1%、4.1%、3.8%、総コレステロール高値が2.2%、0%、7.8%、CK高値が2.1%、6.1%、1.9%、空腹時トリグリセライド高値（女性）が0%、17.9%、3.3%、好酸球高値が0%、6.1%、1.9%、ヘマトクリット低値が0%、2.0%、1.9%、ヘマトクリット高値が4.3%、2.0%、1.9%、ヘモグロビン低値（女性）が3.7%、3.6%、3.3%、ヘモグロビン高値が2.1%、2.0%、1.9%であった。血清プロラクチン以外の異常高値で臨床的に問題となるものはなかった。なお、血清プロラクチン値の集計は、分析装置の部品不良があり信頼性が担保できないと判断した9測定値を除外して解析したが、9測定値を含めた集計でも大きな違いはなかった。

バイタルサインは、いずれの群もベースラインに比べて投与後に臨床的に問題となる変動はなかった。バイタルサインの顕著な異常値を示した割合は群間で大きな違いはなかった。体重、体重z-スコア及び体重パーセンタイルは、いずれの群もベースラインに比べて投与後に大きな変化はなかった。

心電図パラメータのQTcF及びRR間隔はプラセボ群に比べて8 mg/日群及び16 mg/日群で変動が大きかった。その他の項目に大きな変動はなかった。心電図パラメータの顕著な異常値は、PR間隔延長が3名、1名、1名、QRS幅延長が0名、0名、2名であった。QTcB及びQTcFのあらかじめ設定した基準を超える異常値は、ベースライン後のQTcB 460 msec超が1名、4名、1名、ベースラインからQTcB 60 msec以上延長が1名、0名、1名、ベースライン後のQTcF 460 msec超が0名、1名、0名、ベースラインからQTcF 60 msec以上延長が1名、0名、1名であった。心電図総括評価責任者はQTc延長に対する影響を総合的に判断し「DSP-5423がQT間隔を延長する作用を有しているとは言えないと考える。」と評価した。

DIEPSS合計スコア［Mean（SD）］のベースラインは、0.47（1.300）、0.71（2.773）、0.56（1.662）で、最終評価時のDIEPSS合計スコア変化量は−0.04（0.833）、0.08（1.560）、0.67（2.324）であった。16 mg/日群ではプラセボ群より合計スコア変化量は大きかった。

CGI-SSの悪化率は、最終評価時で4.3%、0%、1.9%、1週時から最終評価時までのうち最もスコアが高かった評価時点で4.3%、0%、1.9%で、自殺企図の明らかな悪化はみられなかった。

抗パーキンソン薬の治療期での併用割合は、プラセボ群、8 mg/日群、16 mg/日群の順に高くなった。

なお、移行期の有害事象の発現割合は23.4%（11名）、17.6%（9名）、26.4%（14名）で、副作用は6.4%（3名）、9.8%（5名）、13.2%（7名）であった。移行期に新たに発現した有害事象は、プラセボ群で脂肪肝（1名）、口角口唇炎（1名）、8 mg/日群で第1度熱傷（1名）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1名）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1名）であった。移行期に発現した重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象

はなかった。

結論

小児の統合失調症患者を対象とし、主要評価項目を治療期 6 週時のベースラインからのPANSS 合計スコア変化量として、DSP-5423 8 又は 16 mg/日を 6 週間投与したときのプラセボに対する優越性を検証した。16 mg/日群でプラセボ群に対する優越性が検証された。8 mg/日群では優越性は検証されなかったものの PANSS 合計スコア変化量はプラセボ群より大きかった。

有害事象の発現割合はプラセボ群、8 mg/日群、16 mg/日群の順に高くなった。実薬合計で5%以上に発現した有害事象のうち、アカシジア、傾眠、高プロラクチン血症、血中プロラクチン増加及びジストニアは、プラセボ群、8 mg/日群、16 mg/日群の順に発現割合が高くなった。有害事象の多くは軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象は8 mg/日群の1名で過換気、プラセボ群の1名で統合失調症が発現した。実薬合計で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は統合失調症及び傾眠であった。

表 2.7.6.1-1　すべての有害事象の発現割合（治療期）

Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 53	Active N = 104
Subjects with any AE		32 (68.1%)	41 (80.4%)	49 (92.5%)	90 (86.5%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Anaemia	貧血	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Ear pain	耳痛	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Motion sickness	乗物酔い	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (2.1%)	5 (9.8%)	9 (17.0%)	14 (13.5%)
Hyperprolactinaemia	高プロラクチン血症	1 (2.1%)	5 (9.8%)	9 (17.0%)	14 (13.5%)
Eye disorders	眼障害	0	4 (7.8%)	4 (7.5%)	8 (7.7%)
Oculogyric crisis	眼球回転発作	0	1 (2.0%)	2 (3.8%)	3 (2.9%)
Asthenopia	眼精疲労	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Erythema of eyelid	眼瞼紅斑	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Photophobia	羞明	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (14.9%)	15 (29.4%)	16 (30.2%)	31 (29.8%)
Nausea	悪心	4 (8.5%)	5 (9.8%)	4 (7.5%)	9 (8.7%)
Vomiting	嘔吐	2 (4.3%)	1 (2.0%)	4 (7.5%)	5 (4.8%)
Abdominal pain	腹痛	2 (4.3%)	1 (2.0%)	3 (5.7%)	4 (3.8%)
Dental caries	齲歯	0	4 (7.8%)	0	4 (3.8%)

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 53	Active N = 104
Salivary hypersecretion	流涎過多	0	0	4 (7.5%)	4 (3.8%)
Constipation	便秘	0	0	3 (5.7%)	3 (2.9%)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Toothache	歯痛	0	2 (3.9%)	0	2 (1.9%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Chapped lips	口唇のひび割れ	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Cheilitis	口唇炎	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Diarrhoea	下痢	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Glossodynia	舌痛	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Lip dry	口唇乾燥	1 (2.1%)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Sensitivity of teeth	歯の知覚過敏	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (6.4%)	5 (9.8%)	6 (11.3%)	11 (10.6%)
Malaise	倦怠感	0	1 (2.0%)	3 (5.7%)	4 (3.8%)
Pyrexia	発熱	1 (2.1%)	1 (2.0%)	2 (3.8%)	3 (2.9%)
Thirst	口渇	1 (2.1%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Chest pain	胸痛	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Injection site swelling	注射部位腫脹	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Injection site erythema	注射部位紅斑	1 (2.1%)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (2.1%)	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	1 (2.1%)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 53	Active N = 104
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	10 (21.3%)	7 (13.7%)	6 (11.3%)	13 (12.5%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	9 (19.1%)	1 (2.0%)	2 (3.8%)	3 (2.9%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	2 (3.9%)	0	2 (1.9%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Cystitis	膀胱炎	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Impetigo	膿痂疹	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Influenza	インフルエンザ	1 (2.1%)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Tinea pedis	足部白癬	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Tonsillitis	扁桃炎	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Folliculitis	毛包炎	1 (2.1%)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6 (12.8%)	8 (15.7%)	10 (18.9%)	18 (17.3%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	3 (6.4%)	2 (3.9%)	4 (7.5%)	6 (5.8%)
Contusion	挫傷	2 (4.3%)	2 (3.9%)	3 (5.7%)	5 (4.8%)
Wound	創傷	0	1 (2.0%)	3 (5.7%)	4 (3.8%)
Arthropod sting	節足動物刺傷	0	2 (3.9%)	0	2 (1.9%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (2.1%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Lip injury	口唇損傷	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Sedation complication	鎮静合併症	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Investigations	臨床検査	4 (8.5%)	7 (13.7%)	7 (13.2%)	14 (13.5%)
Blood prolactin increased	血中プロラクチン増加	1 (2.1%)	3 (5.9%)	7 (13.2%)	10 (9.6%)

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 53	Active N = 104
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.1%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Weight increased	体重増加	0	2 (3.9%)	0	2 (1.9%)
Blood ketone body increased	血中ケトン体増加	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Blood pressure diastolic decreased	拡張期血圧低下	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Blood urine present	尿中血陽性	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1 (2.1%)	0	0	0
Weight decreased	体重減少	1 (2.1%)	0	0	0
White blood cell count increased	白血球数増加	1 (2.1%)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (2.1%)	4 (7.8%)	1 (1.9%)	5 (4.8%)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Dehydration	脱水	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Feeding disorder	栄養補給障害	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Increased appetite	食欲亢進	1 (2.1%)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (6.4%)	3 (5.9%)	6 (11.3%)	9 (8.7%)
Arthralgia	関節痛	1 (2.1%)	1 (2.0%)	2 (3.8%)	3 (2.9%)
Back pain	背部痛	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Myalgia	筋肉痛	1 (2.1%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Neck pain	頚部痛	0	0	2 (3.8%)	2 (1.9%)
Muscle rigidity	筋固縮	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (2.1%)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Pain in jaw	顎痛	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 53	Active N = 104
Nervous system disorders	神経系障害	9 (19.1%)	21 (41.2%)	32 (60.4%)	53 (51.0%)
Akathisia	アカシジア	2 (4.3%)	7 (13.7%)	17 (32.1%)	24 (23.1%)
Somnolence	傾眠	1 (2.1%)	8 (15.7%)	10 (18.9%)	18 (17.3%)
Headache	頭痛	6 (12.8%)	6 (11.8%)	4 (7.5%)	10 (9.6%)
Tremor	振戦	0	5 (9.8%)	5 (9.4%)	10 (9.6%)
Dystonia	ジストニア	0	1 (2.0%)	7 (13.2%)	8 (7.7%)
Dyskinesia	ジスキネジア	0	0	3 (5.7%)	3 (2.9%)
Bradykinesia	運動緩慢	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Extrapyramidal disorder	錐体外路障害	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Myoclonus	ミオクローヌス	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Parkinsonian gait	パーキンソン歩行	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (2.1%)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	3 (6.4%)	6 (11.8%)	5 (9.4%)	11 (10.6%)
Schizophrenia	統合失調症	3 (6.4%)	4 (7.8%)	2 (3.8%)	6 (5.8%)
Insomnia	不眠症	0	0	2 (3.8%)	2 (1.9%)
Daydreaming	白日夢	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Depression	うつ病	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Dissociation	解離	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Proteinuria	蛋白尿	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	2 (3.9%)	2 (3.8%)	4 (3.8%)

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 53	Active N = 104
Dysmenorrhoea	月経困難症	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Galactorrhoea	乳汁漏出症	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Menorrhagia	月経過多	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Pruritus genital	陰部そう痒症	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (17.0%)	2 (3.9%)	5 (9.4%)	7 (6.7%)
Epistaxis	鼻出血	1 (2.1%)	0	3 (5.7%)	3 (2.9%)
Hyperventilation	過換気	0	1 (2.0%)	2 (3.8%)	3 (2.9%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (4.3%)	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Childhood asthma	小児喘息	1 (2.1%)	0	0	0
Cough	咳嗽	2 (4.3%)	0	0	0
Nasal congestion	鼻閉	1 (2.1%)	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (2.1%)	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	2 (4.3%)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (17.0%)	5 (9.8%)	6 (11.3%)	11 (10.6%)
Acne	ざ瘡	1 (2.1%)	0	2 (3.8%)	2 (1.9%)
Eczema	湿疹	2 (4.3%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Erythema	紅斑	1 (2.1%)	2 (3.9%)	0	2 (1.9%)
Ingrowing nail	嵌入爪	1 (2.1%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Hyperkeratosis	過角化	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Rash	発疹	1 (2.1%)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Dyshidrotic eczema	異汗性湿疹	1 (2.1%)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	2 (4.3%)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 53	Active N = 104
Vascular disorders	血管障害	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Hypotension	低血圧	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)

- Abbreviations: AE, adverse event.
- Adverse events in treatment phase are defined as adverse events with a start date on or after the date of first dose through 1 day before the start date of transition phase or the end date of follow-up phase for the subjects who didn't start transition phase.
- All adverse events were coded using MedDRA dictionary version 21.1.
- Although a subject may have had two or more adverse events, the subject is counted only once in a category per SOC and Preferred term. The same subject may appear in different categories per SOC and Preferred Term.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg; Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg.

評価資料 5.3.5.1.01 Table 14.3.1.5.2

表 2.7.6.1-2　すべての副作用の発現割合（治療期）

Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 53	Active N = 104
Subjects with any AE related to study drug		12 (25.5%)	28 (54.9%)	40 (75.5%)	68 (65.4%)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (2.1%)	5 (9.8%)	9 (17.0%)	14 (13.5%)
Hyperprolactinaemia	高プロラクチン血症	1 (2.1%)	5 (9.8%)	9 (17.0%)	14 (13.5%)
Eye disorders	眼障害	0	1 (2.0%)	3 (5.7%)	4 (3.8%)
Oculogyric crisis	眼球回転発作	0	1 (2.0%)	2 (3.8%)	3 (2.9%)
Photophobia	羞明	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (8.5%)	4 (7.8%)	9 (17.0%)	13 (12.5%)
Nausea	悪心	3 (6.4%)	2 (3.9%)	2 (3.8%)	4 (3.8%)

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 53	Active N = 104
Vomiting	嘔吐	2 (4.3%)	0	2 (3.8%)	2 (1.9%)
Abdominal pain	腹痛	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Salivary hypersecretion	流涎過多	0	0	4 (7.5%)	4 (3.8%)
Constipation	便秘	0	0	2 (3.8%)	2 (1.9%)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Toothache	歯痛	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.3%)	2 (3.9%)	3 (5.7%)	5 (4.8%)
Malaise	倦怠感	0	0	3 (5.7%)	3 (2.9%)
Pyrexia	発熱	1 (2.1%)	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Thirst	口渇	1 (2.1%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Sedation complication	鎮静合併症	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Investigations	臨床検査	4 (8.5%)	7 (13.7%)	7 (13.2%)	14 (13.5%)
Blood prolactin increased	血中プロラクチン増加	1 (2.1%)	3 (5.9%)	7 (13.2%)	10 (9.6%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.1%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Weight increased	体重増加	0	2 (3.9%)	0	2 (1.9%)

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 53	Active N = 104
Blood ketone body increased	血中ケトン体増加	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Blood pressure diastolic decreased	拡張期血圧低下	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Blood urine present	尿中血陽性	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1 (2.1%)	0	0	0
Weight decreased	体重減少	1 (2.1%)	0	0	0
White blood cell count increased	白血球数増加	1 (2.1%)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (2.1%)	2 (3.9%)	0	2 (1.9%)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Feeding disorder	栄養補給障害	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Increased appetite	食欲亢進	1 (2.1%)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.0%)	2 (3.8%)	3 (2.9%)
Arthralgia	関節痛	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Neck pain	頚部痛	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Muscle rigidity	筋固縮	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	4 (8.5%)	17 (33.3%)	30 (56.6%)	47 (45.2%)
Akathisia	アカシジア	2 (4.3%)	7 (13.7%)	17 (32.1%)	24 (23.1%)
Somnolence	傾眠	1 (2.1%)	7 (13.7%)	9 (17.0%)	16 (15.4%)
Headache	頭痛	1 (2.1%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Tremor	振戦	0	5 (9.8%)	5 (9.4%)	10 (9.6%)
Dystonia	ジストニア	0	1 (2.0%)	6 (11.3%)	7 (6.7%)
Dyskinesia	ジスキネジア	0	0	3 (5.7%)	3 (2.9%)
Bradykinesia	運動緩慢	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 53	Active N = 104
Extrapyramidal disorder	錐体外路障害	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Myoclonus	ミオクローヌス	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Parkinsonian gait	パーキンソン歩行	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	3 (6.4%)	4 (7.8%)	2 (3.8%)	6 (5.8%)
Schizophrenia	統合失調症	3 (6.4%)	3 (5.9%)	1 (1.9%)	4 (3.8%)
Insomnia	不眠症	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Daydreaming	白日夢	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Proteinuria	蛋白尿	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Galactorrhoea	乳汁漏出症	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Menorrhagia	月経過多	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.3%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Epistaxis	鼻出血	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Hyperventilation	過換気	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Childhood asthma	小児喘息	1 (2.1%)	0	0	0
Cough	咳嗽	1 (2.1%)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Hypotension	低血圧	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 53	Active N = 104

- Abbreviations: AE, adverse event.
- Adverse events in treatment phase are defined as adverse events with a start date on or after the date of first dose through 1 day before the start date of transition phase or the end date of follow-up phase for the subjects who didn't start transition phase.
- Adverse events related to study drug are defined as adverse events reported as 'definite', 'probable', 'possible', 'unassessable' or with a missing drug-event relationship.
- All adverse events were coded using MedDRA dictionary version 21.1.
- Although a subject may have had two or more adverse events, the subject is counted only once in a category per SOC and Preferred term. The same subject may appear in different categories per SOC and Preferred Term.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg; Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg.

評価資料 5.3.5.1.01 Table 14.3.1.6.2

表 2.7.6.1-3　すべての有害事象の発現割合（移行期）

Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 53	Active N = 104
Subjects with any AE		11 (23.4%)	9 (17.6%)	14 (26.4%)	23 (22.1%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Motion sickness	乗物酔い	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Hyperprolactinaemia	高プロラクチン血症	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Eye disorders	眼障害	1 (2.1%)	0	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (2.1%)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (2.1%)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Abdominal pain	腹痛	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Dental caries	齲歯	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 53	Active N = 104
Vomiting	嘔吐	1 (2.1%)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (2.1%)	0	0	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (2.1%)	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (6.4%)	1 (2.0%)	2 (3.8%)	3 (2.9%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	1 (2.0%)	2 (3.8%)	3 (2.9%)
Angular cheilitis	口角口唇炎	1 (2.1%)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (2.1%)	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (2.1%)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (4.3%)	2 (3.9%)	2 (3.8%)	4 (3.8%)
Arthropod sting	節足動物刺傷	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Burns first degree	第１度熱傷	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Contusion	挫傷	2 (4.3%)	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Investigations	臨床検査	0	1 (2.0%)	3 (5.7%)	4 (3.8%)
Blood prolactin increased	血中プロラクチン増加	0	1 (2.0%)	3 (5.7%)	4 (3.8%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 53	Active N = 104
Myalgia	筋肉痛	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	4 (8.5%)	2 (3.9%)	3 (5.7%)	5 (4.8%)
Akathisia	アカシジア	1 (2.1%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Tremor	振戦	1 (2.1%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Dystonia	ジストニア	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Headache	頭痛	1 (2.1%)	0	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (2.1%)	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (4.3%)	0	0	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	1 (2.1%)	0	0	0
Pruritus genital	陰部そう痒症	1 (2.1%)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.3%)	0	2 (3.8%)	2 (1.9%)
Hyperventilation	過換気	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (2.1%)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (2.1%)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (3.8%)	2 (1.9%)
Acne	ざ瘡	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Erythema	紅斑	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)

- Abbreviations: AE, adverse event.
- Adverse events in transition phase are defined as adverse events with a start date on or after the start date of transition phase through the end date of transition phase.
- All adverse events were coded using MedDRA dictionary version 21.1.
- Although a subject may have had two or more adverse events, the subject is counted only once in a category per SOC and Preferred term. The same subject may appear in different categories per SOC and Preferred Term.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg; Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg.

評価資料 5.3.5.1.01 Table 14.3.1.5.3

表 2.7.6.1-4　すべての副作用の発現割合（移行期）

Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 53	Active N = 104
Subjects with any AE related to study drug		3 (6.4%)	5 (9.8%)	7 (13.2%)	12 (11.5%)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Hyperprolactinaemia	高プロラクチン血症	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Investigations	臨床検査	0	1 (2.0%)	3 (5.7%)	4 (3.8%)
Blood prolactin increased	血中プロラクチン増加	0	1 (2.0%)	3 (5.7%)	4 (3.8%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (4.3%)	2 (3.9%)	3 (5.7%)	5 (4.8%)
Akathisia	アカシジア	1 (2.1%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Tremor	振戦	1 (2.1%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Dystonia	ジストニア	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (2.1%)	0	0	0
Pruritus genital	陰部そう痒症	1 (2.1%)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 53	Active N = 104

- Abbreviations: AE, adverse event.
- Adverse events in transition phase are defined as adverse events with a start date on or after the start date of transition phase through the end date of transition phase.
- Adverse events related to study drug are defined as adverse events reported as 'definite', 'probable', 'possible', 'unassessable' or with a missing drug-event relationship.
- All adverse events were coded using MedDRA dictionary version 21.1.
- Although a subject may have had two or more adverse events, the subject is counted only once in a category per SOC and Preferred term. The same subject may appear in different categories per SOC and Preferred Term.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg; Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg.

評価資料 5.3.5.1.01 Table 14.3.1.6.3

表 2.7.6.1-5　重篤な有害事象の一覧（治療期）

All Enrolled Subjects

Treat-ment Group	Subject Identif-ier	Age/ Sex	Last Day of Administra-tion Study Drug in Treatment Phase	Last Day of Administra-tion Study Drug in Transition Phase	Preferred Term/ Lowest Level Term for the Adverse Event	Onset Day of Adverse Event / End Day of Adverse Event	Onset Phase/ Outcome Phase	Duration of Adverse Event (days)	Outcome of Adverse Event	Severity/ Intensity	Action Taken with Study Treatment	Causality	Serio-us Event	Reason for Serious Event
PLCB	1[redacted]01	1[redacted]/	14	.	Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	13/14	Treatment / Treatment	2	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	PROBABLE	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
8MG	1[redacted]05	1[redacted]/	11	.	Hyperventilation / Hyperventilation	2/4	Treatment / Treatment	3	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	POSSIBLE	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization

- Abbreviations: Sex: M = Male; F = Female.
- Last Day of Administration Study Drug in Treatment Phase: (Last Date of Administration Study Drug in Treatment Phase) - (Start Date of Treatment in Treatment Phase) + 1.
- Last Day of Administration Study Drug in Transition Phase: (Last Date of Administration Study Drug in Transition Phase) - (Start Date of Treatment in Transition Phase) + 1.
- Onset Day of Adverse Event: (Onset Date of Adverse Event) - (Start Date of Treatment) + 1*.
- End Day of Adverse Event: (End Date of Adverse Event) - (Start Date of Treatment) + 1*.
- *: If date of evaluation is earlier than first date of administration, do not plus 1.
- Duration of Adverse Event (days): (End Date of Adverse Event) - (Onset Date of Adverse Event) +1.
- MedDRA Version 21.1.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8MG = DSP-5423 8 mg; 16MG = DSP-5423 16 mg.

2.7.6.2 長期試験（D4907002）

評価資料 5.3.5.2.01

治験の標題

DSP-5423 の小児統合失調症患者を対象とした長期投与試験

実施医療機関

本治験は日本の 72 医療機関で実施した。

開発のフェーズ

第 3 相

目的

小児の統合失調症患者を対象とし、DSP-5423 4～24 mg/日を 52 週間投与したときの安全性及び有効性を検討する。また、薬物動態について検討する。

治験方法

本治験は、多施設共同、無対照、非盲検、漸増漸減法で実施した。「DSP-5423 の小児統合失調症患者を対象とした検証的試験（D4907001、検証試験）」を完了した被験者を対象に、DSP-5423 の初回投与量を 4 mg/日とし、被験者の有効性及び安全性を考慮して 4～24 mg/日の範囲で適宜増減し、1 日 2 回、朝・夕食後に 52 週間経口投与した。52 週間の治験薬投与終了後又は治験薬投与中止の 1～4 週後に事後観察を実施した。

被験者数

目標被験者数

最大 150 名

被験者の内訳：

本治験の同意を取得したのは、検証試験でプラセボ群であった被験者（DB-PLCB）、DSP-5423 の 8 mg/日群であった被験者（DB-8 MG）、DSP-5423 の 16 mg/日群であった被験者（DB-16 MG）の順に（以下同順）37 名、39 名、33 名の計 109 名で、そのうち 36 名、37 名、33 名の計 106 名が本治験の投与を開始した。治験を完了したのは 63 名、治験を中止したのは 43 名であった。安全性解析対象集団は 106 名、薬物動態解析対象集団は 103 名であった。

対象疾患

小児の統合失調症

選択基準

下記のすべての基準を満たす患者を選択した。

1) 検証試験を完了し、本治験への参加を希望する患者
2) 治験の目的、予測される薬効・薬理作用及び危険性などについて、検証試験の治療期6週後の評価終了までに患者及び代諾者が十分に説明をうけ、理解が得られ、患者の治験参加について本人及び代諾者から自由意思による同意を文書で得られた患者(本人からはアセント文書にて同意を得た)。

除外基準

下記のいずれかに該当した場合、本治験から除外した。

1) ロナセン®錠の禁忌に該当する患者
   - 昏睡状態の患者
   - バルビツール酸誘導体などの中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者
   - アドレナリン、アゾール系抗真菌剤、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害剤を投与中の患者
2) 悪性症候群、遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、横紋筋融解症、無顆粒球症、肺塞栓症、深部静脈血栓症の合併のある患者
3) パーキンソン病の患者
4) 強い自殺念慮を有する患者
5) 糖尿病の患者
6) 脱水・栄養不良状態などを伴う身体的疲弊のある患者
7) 水中毒の合併のある患者
8) 重篤な心血管系疾患、肝疾患、腎疾患、脳器質性疾患、血液疾患、内分泌疾患、痙攣性疾患などの合併症を有する患者
9) 薬物乱用、アルコール乱用のある患者
10) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、適切な避妊手段を講じず妊娠する可能性のある患者又は授乳中の患者
11) 薬剤アレルギーの合併のある患者（薬剤が原因のアナフィラキシー、発疹及び蕁麻疹などのアレルギー反応のある患者）
12) 悪性腫瘍の合併症がある患者
13) HIV に感染している患者、肝炎ウイルス（HCV 及び HBV）に感染し発症している患者
14) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者

被験薬

治験薬名	含量及び剤形
DSP-5423 錠 2 mg	1 錠中にブロナンセリン 2 mg を含有する白色の素錠
DSP-5423 錠 4 mg	1 錠中にブロナンセリン 4 mg を含有する白色の割線入り素錠

投与量及び投与方法

初回投与量は 4 mg/日とし、治験責任医師又は治験分担医師は被験者の有効性及び安全性を考慮して、4～24 mg/日の範囲で適宜増減し、1 日 2 回、朝・夕食後に 52 週間経口投与した。増減は各評価時期に行うこととし、1 回の増減量は 4 mg を超えない（1 日 8 mg を超えない）、1 回投与量は 12 mg を超えないこととした。増量又は減量した場合は、その後最低 1 週間は用法・用量を変更しないこととした。

1 回投与量が 12 mg 未満の場合、各評価時期での Clinical Global Impressions scale-Global Improvement（CGI-I）が検証試験の治療期開始時と比較して改善しておらず［CGI-I が 3（Minimally improved）～7（Very much worse）］、かつ忍容性に問題がない被験者では、1 回 2～4 mg（4～8 mg/日）の範囲で増量することとした。

なお、以下の場合には評価時期以外での増減を可能としたが、増減を行う前に、Positive and Negative Syndrome Scale（PANSS）、Clinical Global Impressions scale-Severity of Illness（CGI-S）、CGI-I を評価した。

- 有害事象が発現し、治験薬の減量が必要であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合
- 治験責任医師又は治験分担医師が効果不十分と判断し、治験薬の増量が必要であると判断した場合［CGI-I を評価した結果が 3（Minimally improved）～7（Very much worse）］

投与期間

52 週間

評価項目

主要評価項目

最終評価時の PANSS 合計スコア変化量

副次的評価項目

1) 最終評価時及び各評価時期の PANSS サブスケール別合計スコア変化量
2) 最終評価時及び各評価時期の PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量
3) 最終評価時及び各評価時期の PANSS 症状別スコア変化量
4) 最終評価時及び各評価時期の PANSS スコアの寛解率［PANSS サブスケールの妄想

（P1）、概念の統合障害（P2）、幻覚による行動（P3）、情動の平板化（N1）、受動性/意欲低下による社会的引きこもり（N4）、会話の自発性と流暢さの欠如（N6）、衒奇症と不自然な姿勢（G5）、不自然な思考内容（G9）の各項目のスコアがすべて3以下になった被験者の割合］

5) 各評価時期のPANSS合計スコア変化量
6) 最終評価時及び各評価時期のCGI-Sスコア変化量
7) 最終評価時及び各評価時期のCGI-Iの改善率［検証試験の治療期開始時からの比較でCGI-Iが1（Very much improved）又は2（Much improved）になった被験者の割合］
8) 本治験の治験薬投与開始日から最終服薬日までの日数（治療継続率）
9) 最終評価時及び各評価時期のPANSS responder（PANSS合計スコアがベースラインから20、30、40及び50%以上改善した被験者）の割合

薬物動態

血漿中DSP-5423濃度及び代謝物M-1（N-脱エチル体）濃度

安全性

1) 有害事象及び副作用の発現割合
2) 錐体外路系有害事象の発現割合
3) 最終評価時及び各評価時期のDrug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale（DIEPSS）合計スコア（概括重症度を除く）変化量
4) 最終評価時及び各評価時期のDIEPSS症状別スコア変化量
5) 最終評価時及び各評価時期の抗パーキンソン薬の併用割合
6) 最終評価時及び各評価時期のClinical Global Impression of Suicide Severity（CGI-SS）スコア変化量と悪化率［検証試験の治療期開始時からの比較でCGI-SSの最新の改善状態が6（Much worse）又は7（Very much worse）になった被験者の割合］
7) 最終検査時及び各検査時期の臨床検査値、バイタルサイン、体重及びBMIの変化量
8) 最終検査時及び各検査時期の心電図所見及び心電図パラメータ変化量

統計解析手法

解析対象集団

有効性及び安全性のすべての解析は、安全性解析対象集団を対象に行った。

1) 安全性解析対象集団
　本治験移行後に治験薬を1回以上投与された被験者の集団。
2) 薬物動態解析対象集団
　本治験移行後にDSP-5423を1回以上投与された被験者のうち、解析可能な測定値が1時点以上得られた被験者の集団。

有効性

PANSS スコア及び CGI-S スコアはベースラインからの変化量の要約統計量を、PANSS スコアの寛解率、PANSS responder の割合及び CGI-I の改善率は該当する被験者数及び割合を算出した。治療継続率は投与中止をイベントとした Kaplan-Meier プロットを作成した。また、検証試験の投与群（DB-PLCB、DB-8 MG 又は DB-16 MG）ごとに要約統計量を算出した。本治験のベースラインとするデータは検証試験でのベースライン（DB ベースライン）とし、更に PANSS 及び CGI-S は本治験の Day 1 のデータもベースライン（OP ベースライン）として解析した。

安全性

有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現割合を算出した。ベースラインからの DIEPSS スコア変化量の要約統計量を算出した。ベースラインからの CGI-SS スコア変化量の要約統計量、CGI-SS スコアの悪化に該当する被験者数及び割合を算出した。抗パーキンソン薬を併用した被験者数及び併用割合を算出した。臨床検査値、バイタルサイン、体重及び BMI の検査値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。検査値の分布及びベースラインからの変化を示すカテゴリ変数のシフトテーブルを作成した。被験者ごとに身長及び体重の z-スコアを算出及びパーセンタイルを特定し、ベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。心電図所見の分布を示した。心電図パラメータ［RR 間隔、QT 時間、PR 時間、QRS 幅及び QTc（Bazett 補正及び Fridericia 補正）］検査値及びベースラインからの変化量について要約統計量を算出した。

結果

有効性

安全性解析対象集団（106 名）を有効性の解析対象集団とした。安全性解析対象集団全体（Overall）では、最終評価時及びいずれの評価時期でも OP ベースラインの PANSS 合計スコア、PANSS サブスケール別合計スコア、PANSS 5 因子モデル別合計スコア及び CGI-S スコアが維持された。最終評価時及びいずれの評価時期でも PANSS スコアの寛解率及び CGI-I の改善率が維持された。Overall では、最終評価時及びいずれの評価時期でも DB ベースラインに対して 20%以上改善を示した PANSS responder の割合は維持され、30%以上、40%以上及び 50%以上改善を示した PANSS responder の割合は長期投与により増加した。治療継続率は、24 週では約 75%、52 週では約 60%であった。

Overall で最頻投与量が 4～8 mg/日であった被験者は 68 名、10～16 mg/日は 30 名、18～24 mg/日は 8 名で、それぞれの最頻投与量の部分集団で PANSS 合計スコア［Mean（SD）］の OP ベースラインは 65.9（15.41）、69.6（14.33）、88.6（13.79）、最終評価時の変化量［Mean（SD）］は−6.1（13.65）、−6.4（19.89）、−3.4（17.07）であった。18～24 mg/日は被験者数が少ないものの 4～8 mg/日、10～16 mg/日及び 18～24 mg/日はいずれも最終評価時に OP ベースラインの PANSS 合計スコアは維持された。最終評価時の PANSS 合計スコア変化量は年

齢、性別、体重及び発症回数によって大きな違いはなかった。DSM-IV の病型別は残遺型の被験者数が少ないものの病型による明らかな違いはなかった。

薬物動態

28 週時の治験薬投与後 2～4 時間、28 週時のトラフ付近及び 52 週時のトラフ付近の血漿中 DSP-5423 濃度は、いずれも採血直前の投与量が高いほど高くなる傾向が認められた。代謝物 M-1 濃度は血漿中 DSP-5423 濃度と同程度であり、採血直前の投与量が高いほど高くなる傾向が認められた。

安全性

発現したすべての有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.6.2-1 及び表 2.7.6.2-2 に、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2-3 に、重篤な有害事象の詳細を 2.7.6 別添に示した。

安全性解析対象集団は 106 名であった。Overall で有害事象の発現割合（発現被験者数）は 90.6%（96 名）で、副作用の発現割合は 65.1%（69 名）であった。発現割合が最も高かった有害事象は上咽頭炎（35.8%）で、続いて統合失調症（19.8%）、アカシジア（17.9%）、頭痛（17.0%）、振戦（17.0%）、嘔吐（14.2%）、体重増加（14.2%）、ざ瘡（14.2%）、ジストニア（11.3%）、皮膚擦過傷（10.4%）の発現割合が高かった。発現割合が最も高かった副作用はアカシジア（17.9%）で、続いて振戦（16.0%）、ジストニア（11.3%）、高プロラクチン血症（9.4%）、体重増加（9.4%）、血中プロラクチン増加（9.4%）、傾眠（9.4%）、便秘（5.7%）の発現割合が高かった。有害事象の多くは軽度又は中等度であり、重度の有害事象は 9 名（8.5%）に発現した。重度の事象は統合失調症が 6 名（5.7%）、自殺既遂が 2 名（1.9%）、攻撃性、自殺企図が各 1 名（各 0.9%）であった。本治験の投与後期に初回発現割合が明らかに高くなった有害事象はなかった。

有害事象により治験中に 2 名が死亡した。いずれも自殺既遂で、1[redacted]歳[redacted]性が Day 145 に、1[redacted]歳[redacted]性が Day 114（服薬終了 6 日後）に死亡した。いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験中の死亡を含む重篤な有害事象は 17 名（16.0%）に発現し、内訳は統合失調症が 10 名（9.4%）、自殺既遂が 2 名（1.9%）、レンサ球菌性咽頭炎、各種物質毒性、衝動行為、自殺念慮、自殺企図が各 1 名（各 0.9%）であった。そのうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、統合失調症 1 名であった。事後観察期終了後に発現した事象であるため集計には含まれていないが、治験終了 10 日後に 1 名が切迫早産で入院した。転帰は回復、治験薬との因果関係は不明と判断された。投与中止に至った有害事象は 9 名（8.5%）に発現し、内訳は統合失調症が 5 名、自殺既遂が 2 名、各種物質毒性、攻撃性、自殺企図が各 1 名であった。減量に至った有害事象は 24 名（22.6%）に発現し、内訳は傾眠が 7 名、振戦が 5 名、倦怠感、アカシジア、ジストニアが各 3 名、悪心、ジスキネジアが各 2 名、眼球回転発作、霧視、異常感、食欲減退、運動緩慢、浮動性めまい、抑うつ気分が各 1 名であった。増量に至った有害事象は 10 名（9.4%）に発現し、内訳は統合失調症が 9 名、過量投与、故意の自傷行為、自殺念慮が各 1 名であった。

注目すべき有害事象として錐体外路系、プロラクチン増加関連、発育障害関連を検討した。錐体外路系有害事象は38.7%に発現し、減量に至った事象は11.3%であった。5%以上に発現した錐体外路系有害事象は、アカシジア（17.9%）、振戦（17.0%）及びジストニア（11.3%）であった。錐体外路系有害事象に重篤な事象、投与中止及び重度と判断された事象はなかった。プロラクチン増加関連有害事象は22.6%に発現し、内訳は高プロラクチン血症（9.4%）、血中プロラクチン増加（9.4%）、不規則月経（1.9%）、乳汁漏出無月経症候群（0.9%）、乳汁漏出症（0.9%）であった。発育障害関連有害事象は14.2%に発現し、内訳は体重増加（14.2%）及び体重減少（0.9%）であった。プロラクチン増加関連及び発育障害関連の有害事象に重篤な事象、投与中止、減量に至った事象及び重度と判断された事象はなかった。

臨床検査値に臨床的に問題となる変動はなかった。Overall で顕著な異常を示した被験者が2%以上となったのは、血清プロラクチン高値（男性）が93.2%、血清プロラクチン高値（女性）が78.3%、空腹時トリグリセライド高値（女性）が20.3%、空腹時トリグリセライド高値（男性）が9.5%、ALT 高値が8.7%、CK 高値が7.7%、総コレステロール高値が3.0%、好酸球高値が6.7%、ヘマトクリット値高値が5.8%、ヘモグロビン高値が5.8%、白血球低値が2.9%であった。

バイタルサインに臨床的に問題となる変動はなかった。Overall で顕著な異常値を示した被験者は、拡張期血圧の低下が 14.3%及び上昇が 14.3%、心拍数の減少が 3.8%及び増加が1.9%、収縮期血圧の低下が 5.7%及び上昇が 14.3%であった。いずれも被験者の生理的変動又は一過性のものであると考えられた。

身長、体重、BMI、身長及び体重の z-スコア及びパーセンタイル値のいずれも DB ベースラインに比べて臨床的に問題となる変動はなかった。治験責任医師又は治験分担医師が体重の変動を有害事象と判断した被験者は、Overall では体重増加が 14.2%（15 名）、体重減少が 0.9%（1 名）であった。このうち治験薬投与期間中に DB ベースラインに比べて体重が7%以上増加した被験者は 14 名であった。

心電図パラメータに臨床的に問題となる変動はなかった。Overall で顕著な異常値を示した被験者は、PR 間隔延長が 2 名、QRS 幅延長が 2 名、DB ベースライン後の QTcB 460 msec 超が 4 名、DB ベースラインから QTcB 60 msec 以上延長が 3 名、DB ベースライン後の QTcF 460 msec 超が 2 名、DB ベースラインから QTcF 60 msec 以上延長が 1 名であった。心電図総括評価責任者は QTc 延長に対する影響を総合的に判断し「DSP-5423 が QT 間隔を延長する作用を有しているとは言えないと考える。」と評価した。

DIEPSS 合計スコアに臨床的に問題となる変動はなかった。Overall での CGI-SS の悪化率は、最終評価時で 1.9%、1 週時から最終評価時までのうち最もスコアが高かった評価時点では3.8%で、自殺リスクの明らかな悪化はみられなかった。

抗パーキンソン薬を併用した被験者の割合は、本治験の治験薬投与開始時点で抗パーキンソン薬を使用していた被験者の割合に比べて高くなった。

結論

小児の統合失調症に対する長期投与でもDSP-5423の有効性は維持され、小児に特有の安全性に問題となる事象は認められなかった。また、血漿中DSP-5423及び代謝物M-1濃度は、採血直前の投与量が高いほど高くなる傾向が認められた。

表 2.7.6.2-1　有害事象の発現割合

Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Subjects with any AE		33 (91.7%)	34 (91.9%)	29 (87.9%)	63 (90.0%)	96 (90.6%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (2.8%)	2 (5.4%)	1 (3.0%)	3 (4.3%)	4 (3.8%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (2.8%)	2 (5.4%)	0	2 (2.9%)	3 (2.8%)
Anaemia	貧血	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (2.8%)	2 (5.4%)	1 (3.0%)	3 (4.3%)	4 (3.8%)
Tachycardia	頻脈	1 (2.8%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	2 (1.9%)
Bradycardia	徐脈	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (5.6%)	1 (2.7%)	2 (6.1%)	3 (4.3%)	5 (4.7%)
Ear pain	耳痛	1 (2.8%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	2 (1.9%)
Cerumen impaction	耳垢栓塞	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Deafness	難聴	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Ear discomfort	耳不快感	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Motion sickness	乗物酔い	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Endocrine disorders	内分泌障害	4 (11.1%)	4 (10.8%)	2 (6.1%)	6 (8.6%)	10 (9.4%)
Hyperprolactinaemia	高プロラクチン血症	4 (11.1%)	4 (10.8%)	2 (6.1%)	6 (8.6%)	10 (9.4%)
Eye disorders	眼障害	6 (16.7%)	6 (16.2%)	2 (6.1%)	8 (11.4%)	14 (13.2%)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	4 (11.1%)	3 (8.1%)	1 (3.0%)	4 (5.7%)	8 (7.5%)
Oculogyric crisis	眼球回転発作	1 (2.8%)	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	2 (1.9%)

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Astigmatism	乱視	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Diplopia	複視	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Vision blurred	霧視	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Visual acuity reduced	視力低下	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	14 (38.9%)	15 (40.5%)	13 (39.4%)	28 (40.0%)	42 (39.6%)
Vomiting	嘔吐	5 (13.9%)	5 (13.5%)	5 (15.2%)	10 (14.3%)	15 (14.2%)
Constipation	便秘	4 (11.1%)	2 (5.4%)	5 (15.2%)	7 (10.0%)	11 (10.4%)
Diarrhoea	下痢	3 (8.3%)	4 (10.8%)	3 (9.1%)	7 (10.0%)	10 (9.4%)
Abdominal pain	腹痛	5 (13.9%)	1 (2.7%)	3 (9.1%)	4 (5.7%)	9 (8.5%)
Nausea	悪心	2 (5.6%)	3 (8.1%)	4 (12.1%)	7 (10.0%)	9 (8.5%)
Dental caries	齲歯	2 (5.6%)	3 (8.1%)	2 (6.1%)	5 (7.1%)	7 (6.6%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (8.3%)	1 (2.7%)	2 (6.1%)	3 (4.3%)	6 (5.7%)
Stomatitis	口内炎	2 (5.6%)	0	3 (9.1%)	3 (4.3%)	5 (4.7%)
Anal fissure	裂肛	1 (2.8%)	3 (8.1%)	0	3 (4.3%)	4 (3.8%)
Toothache	歯痛	0	0	4 (12.1%)	4 (5.7%)	4 (3.8%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (5.6%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	3 (2.8%)
Salivary hypersecretion	流涎過多	2 (5.6%)	0	0	0	2 (1.9%)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Dysphagia	嚥下障害	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Enterocolitis	腸炎	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Gingival pain	歯肉痛	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Lip dry	口唇乾燥	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Salivary gland pain	唾液腺痛	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	7 (19.4%)	6 (16.2%)	5 (15.2%)	11 (15.7%)	18 (17.0%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (2.8%)	2 (5.4%)	2 (6.1%)	4 (5.7%)	5 (4.7%)
Pyrexia	発熱	2 (5.6%)	1 (2.7%)	1 (3.0%)	2 (2.9%)	4 (3.8%)
Malaise	倦怠感	3 (8.3%)	0	0	0	3 (2.8%)
Feeling abnormal	異常感	0	2 (5.4%)	0	2 (2.9%)	2 (1.9%)
Axillary pain	腋窩痛	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Chest pain	胸痛	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Facial pain	顔面痛	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Fatigue	疲労	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Infusion site haemorrhage	注入部位出血	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Injection site swelling	注射部位腫脹	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Pain	疼痛	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Swelling	腫脹	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Thirst	口渇	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	2 (5.4%)	1 (3.0%)	3 (4.3%)	3 (2.8%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (2.7%)	1 (3.0%)	2 (2.9%)	2 (1.9%)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	3 (8.1%)	2 (6.1%)	5 (7.1%)	5 (4.7%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	2 (5.4%)	2 (6.1%)	4 (5.7%)	4 (3.8%)

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Hypersensitivity	過敏症	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	20 (55.6%)	18 (48.6%)	15 (45.5%)	33 (47.1%)	53 (50.0%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	17 (47.2%)	13 (35.1%)	8 (24.2%)	21 (30.0%)	38 (35.8%)
Bronchitis	気管支炎	2 (5.6%)	1 (2.7%)	2 (6.1%)	3 (4.3%)	5 (4.7%)
Hordeolum	麦粒腫	2 (5.6%)	0	3 (9.1%)	3 (4.3%)	5 (4.7%)
Influenza	インフルエンザ	2 (5.6%)	3 (8.1%)	0	3 (4.3%)	5 (4.7%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	2 (5.4%)	2 (6.1%)	4 (5.7%)	4 (3.8%)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (2.8%)	1 (2.7%)	1 (3.0%)	2 (2.9%)	3 (2.8%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	2 (5.4%)	1 (3.0%)	3 (4.3%)	3 (2.8%)
Otitis media	中耳炎	2 (5.6%)	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	3 (2.8%)
Angular cheilitis	口角口唇炎	1 (2.8%)	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	2 (1.9%)
Folliculitis	毛包炎	1 (2.8%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	2 (1.9%)
Paronychia	爪囲炎	1 (2.8%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	2 (1.9%)
Periodontitis	歯周炎	1 (2.8%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	2 (1.9%)
Tinea pedis	足部白癬	0	2 (5.4%)	0	2 (2.9%)	2 (1.9%)
Campylobacter gastroenteritis	カンピロバクター胃腸炎	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Cystitis	膀胱炎	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Dermatophytosis	皮膚糸状菌症	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Gingivitis	歯肉炎	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Hand-foot-and-mouth disease	手足口病	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Otitis externa	外耳炎	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	8 (22.2%)	10 (27.0%)	12 (36.4%)	22 (31.4%)	30 (28.3%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	5 (13.9%)	3 (8.1%)	3 (9.1%)	6 (8.6%)	11 (10.4%)
Wound	創傷	3 (8.3%)	0	5 (15.2%)	5 (7.1%)	8 (7.5%)
Arthropod sting	節足動物刺傷	2 (5.6%)	5 (13.5%)	0	5 (7.1%)	7 (6.6%)
Contusion	挫傷	1 (2.8%)	3 (8.1%)	2 (6.1%)	5 (7.1%)	6 (5.7%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	2 (5.6%)	1 (2.7%)	2 (6.1%)	3 (4.3%)	5 (4.7%)
Thermal burn	熱傷	2 (5.6%)	0	0	0	2 (1.9%)
Wound haemorrhage	創傷出血	0	0	2 (6.1%)	2 (2.9%)	2 (1.9%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Burns second degree	第２度熱傷	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Forearm fracture	前腕骨折	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Hand fracture	手骨折	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Joint injury	関節損傷	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Lip injury	口唇損傷	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Mouth injury	口腔内損傷	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Nail avulsion	爪裂離	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Overdose	過量投与	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Post-traumatic neck syndrome	外傷後頚部症候群	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Toxicity to various agents	各種物質毒性	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Investigations	臨床検査	8 (22.2%)	13 (35.1%)	9 (27.3%)	22 (31.4%)	30 (28.3%)
Weight increased	体重増加	4 (11.1%)	7 (18.9%)	4 (12.1%)	11 (15.7%)	15 (14.2%)
Blood prolactin increased	血中プロラクチン増加	4 (11.1%)	4 (10.8%)	2 (6.1%)	6 (8.6%)	10 (9.4%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (5.6%)	3 (8.1%)	1 (3.0%)	4 (5.7%)	6 (5.7%)
White blood cell count increased	白血球数増加	1 (2.8%)	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	2 (1.9%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Weight decreased	体重減少	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	3 (8.3%)	1 (2.7%)	5 (15.2%)	6 (8.6%)	9 (8.5%)
Dehydration	脱水	0	0	2 (6.1%)	2 (2.9%)	2 (1.9%)
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	0	2 (6.1%)	2 (2.9%)	2 (1.9%)
Increased appetite	食欲亢進	2 (5.6%)	0	0	0	2 (1.9%)
Decreased appetite	食欲減退	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Diet refusal	拒食	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	7 (19.4%)	7 (18.9%)	8 (24.2%)	15 (21.4%)	22 (20.8%)
Back pain	背部痛	2 (5.6%)	3 (8.1%)	3 (9.1%)	6 (8.6%)	8 (7.5%)
Myalgia	筋肉痛	3 (8.3%)	5 (13.5%)	0	5 (7.1%)	8 (7.5%)
Pain in extremity	四肢痛	2 (5.6%)	2 (5.4%)	2 (6.1%)	4 (5.7%)	6 (5.7%)
Arthralgia	関節痛	2 (5.6%)	1 (2.7%)	2 (6.1%)	3 (4.3%)	5 (4.7%)
Joint swelling	関節腫脹	1 (2.8%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	2 (1.9%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	2 (6.1%)	2 (2.9%)	2 (1.9%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	2 (6.1%)	2 (2.9%)	2 (1.9%)
Neck pain	頚部痛	0	0	2 (6.1%)	2 (2.9%)	2 (1.9%)
Muscle rigidity	筋固縮	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Muscle tightness	筋緊張	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Muscular weakness	筋力低下	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Pain in jaw	顎痛	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (6.1%)	2 (2.9%)	2 (1.9%)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	0	2 (6.1%)	2 (2.9%)	2 (1.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	21 (58.3%)	19 (51.4%)	12 (36.4%)	31 (44.3%)	52 (49.1%)
Akathisia	アカシジア	6 (16.7%)	10 (27.0%)	3 (9.1%)	13 (18.6%)	19 (17.9%)
Headache	頭痛	6 (16.7%)	7 (18.9%)	5 (15.2%)	12 (17.1%)	18 (17.0%)
Tremor	振戦	9 (25.0%)	5 (13.5%)	4 (12.1%)	9 (12.9%)	18 (17.0%)
Dystonia	ジストニア	5 (13.9%)	4 (10.8%)	3 (9.1%)	7 (10.0%)	12 (11.3%)
Somnolence	傾眠	4 (11.1%)	4 (10.8%)	2 (6.1%)	6 (8.6%)	10 (9.4%)
Dyskinesia	ジスキネジア	2 (5.6%)	2 (5.4%)	1 (3.0%)	3 (4.3%)	5 (4.7%)
Bradykinesia	運動緩慢	3 (8.3%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	4 (3.8%)
Dizziness	浮動性めまい	3 (8.3%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	4 (3.8%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Loss of consciousness	意識消失	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Myoclonus	ミオクローヌス	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Psychiatric disorders	精神障害	13 (36.1%)	11 (29.7%)	7 (21.2%)	18 (25.7%)	31 (29.2%)
Schizophrenia	統合失調症	10 (27.8%)	5 (13.5%)	6 (18.2%)	11 (15.7%)	21 (19.8%)
Insomnia	不眠症	2 (5.6%)	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	3 (2.8%)
Intentional self-injury	故意の自傷行為	0	2 (5.4%)	1 (3.0%)	3 (4.3%)	3 (2.8%)
Completed suicide	自殺既遂	0	0	2 (6.1%)	2 (2.9%)	2 (1.9%)

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Depressed mood	抑うつ気分	1 (2.8%)	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	2 (1.9%)
Aggression	攻撃性	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Autism spectrum disorder	自閉症スペクトラム障害	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Daydreaming	白日夢	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Disinhibition	脱抑制	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Eating disorder	摂食障害	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Hallucination	幻覚	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Impulsive behaviour	衝動行為	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Irritability	易刺激性	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Suicidal ideation	自殺念慮	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Suicide attempt	自殺企図	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	4 (11.1%)	5 (13.5%)	3 (9.1%)	8 (11.4%)	12 (11.3%)
Dysmenorrhoea	月経困難症	4 (11.1%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	5 (4.7%)
Menstruation irregular	不規則月経	1 (2.8%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	2 (1.9%)
Vulvovaginal pain	外陰腟痛	1 (2.8%)	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	2 (1.9%)
Amenorrhoea-galactorrhoea syndrome	乳汁漏出無月経症候群	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Breast induration	乳房硬結	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Galactorrhoea	乳汁漏出症	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Genital haemorrhage	性器出血	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Pruritus genital	陰部そう痒症	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (19.4%)	8 (21.6%)	9 (27.3%)	17 (24.3%)	24 (22.6%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (5.6%)	3 (8.1%)	4 (12.1%)	7 (10.0%)	9 (8.5%)
Epistaxis	鼻出血	1 (2.8%)	3 (8.1%)	2 (6.1%)	5 (7.1%)	6 (5.7%)

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	2 (5.6%)	1 (2.7%)	2 (6.1%)	3 (4.3%)	5 (4.7%)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (2.8%)	1 (2.7%)	1 (3.0%)	2 (2.9%)	3 (2.8%)
Hyperventilation	過換気	0	1 (2.7%)	1 (3.0%)	2 (2.9%)	2 (1.9%)
Asthma	喘息	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Nasal congestion	鼻閉	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	14 (38.9%)	14 (37.8%)	9 (27.3%)	23 (32.9%)	37 (34.9%)
Acne	ざ瘡	8 (22.2%)	5 (13.5%)	2 (6.1%)	7 (10.0%)	15 (14.2%)
Eczema	湿疹	7 (19.4%)	1 (2.7%)	2 (6.1%)	3 (4.3%)	10 (9.4%)
Pruritus	そう痒症	2 (5.6%)	4 (10.8%)	1 (3.0%)	5 (7.1%)	7 (6.6%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (2.8%)	1 (2.7%)	1 (3.0%)	2 (2.9%)	3 (2.8%)
Erythema	紅斑	1 (2.8%)	0	2 (6.1%)	2 (2.9%)	3 (2.8%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (2.8%)	1 (2.7%)	1 (3.0%)	2 (2.9%)	3 (2.8%)
Ingrowing nail	嵌入爪	1 (2.8%)	2 (5.4%)	0	2 (2.9%)	3 (2.8%)
Rash	発疹	2 (5.6%)	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	3 (2.8%)
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (2.7%)	1 (3.0%)	2 (2.9%)	2 (1.9%)
Swelling face	顔面腫脹	0	1 (2.7%)	1 (3.0%)	2 (2.9%)	2 (1.9%)
Blister	水疱	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Cutaneous calcification	皮膚石灰化	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Dyshidrotic eczema	異汗性湿疹	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Hangnail	逆むけ	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Miliaria	汗疹	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Papule	丘疹	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Umbilical erythema	臍紅斑	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Hypotension	低血圧	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)

- Abbreviations: AE, adverse event.
- Adverse events are defined as adverse events with a start date on or after the date of first dose of extension study through the end date of follow-up phase.
- All adverse events were coded using MedDRA dictionary version 21.1.
- Although a subject may have had two or more adverse events, the subject is counted only once in a category per SOC and Preferred term. The same subject may appear in different categories per SOC and Preferred Term.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

評価資料 5.3.5.2.01 Table 14.3.1.5-b

表 2.7.6.2-2　副作用の発現割合

Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Subjects with any AE related to study drug		24 (66.7%)	25 (67.6%)	20 (60.6%)	45 (64.3%)	69 (65.1%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (2.8%)	1 (2.7%)	1 (3.0%)	2 (2.9%)	3 (2.8%)
Tachycardia	頻脈	1 (2.8%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	2 (1.9%)

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Endocrine disorders	内分泌障害	4 (11.1%)	4 (10.8%)	2 (6.1%)	6 (8.6%)	10 (9.4%)
Hyperprolactinaemia	高プロラクチン血症	4 (11.1%)	4 (10.8%)	2 (6.1%)	6 (8.6%)	10 (9.4%)
Eye disorders	眼障害	2 (5.6%)	2 (5.4%)	0	2 (2.9%)	4 (3.8%)
Oculogyric crisis	眼球回転発作	1 (2.8%)	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	2 (1.9%)
Diplopia	複視	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Vision blurred	霧視	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (16.7%)	3 (8.1%)	5 (15.2%)	8 (11.4%)	14 (13.2%)
Vomiting	嘔吐	0	2 (5.4%)	2 (6.1%)	4 (5.7%)	4 (3.8%)
Constipation	便秘	3 (8.3%)	1 (2.7%)	2 (6.1%)	3 (4.3%)	6 (5.7%)
Diarrhoea	下痢	2 (5.6%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	3 (2.8%)
Abdominal pain	腹痛	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Nausea	悪心	0	1 (2.7%)	2 (6.1%)	3 (4.3%)	3 (2.8%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Salivary hypersecretion	流涎過多	2 (5.6%)	0	0	0	2 (1.9%)
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (13.9%)	2 (5.4%)	0	2 (2.9%)	7 (6.6%)
Pyrexia	発熱	2 (5.6%)	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	3 (2.8%)
Malaise	倦怠感	3 (8.3%)	0	0	0	3 (2.8%)
Feeling abnormal	異常感	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Folliculitis	毛包炎	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (2.7%)	1 (3.0%)	2 (2.9%)	2 (1.9%)
Contusion	挫傷	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Overdose	過量投与	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Investigations	臨床検査	7 (19.4%)	8 (21.6%)	8 (24.2%)	16 (22.9%)	23 (21.7%)
Weight increased	体重増加	2 (5.6%)	4 (10.8%)	4 (12.1%)	8 (11.4%)	10 (9.4%)
Blood prolactin increased	血中プロラクチン増加	4 (11.1%)	4 (10.8%)	2 (6.1%)	6 (8.6%)	10 (9.4%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.8%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	2 (1.9%)
White blood cell count increased	白血球数増加	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (5.6%)	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	3 (2.8%)
Increased appetite	食欲亢進	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Decreased appetite	食欲減退	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (5.6%)	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	3 (2.8%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Muscle rigidity	筋固縮	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Muscle tightness	筋緊張	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	21 (58.3%)	16 (43.2%)	10 (30.3%)	26 (37.1%)	47 (44.3%)

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Akathisia	アカシジア	6 (16.7%)	10 (27.0%)	3 (9.1%)	13 (18.6%)	19 (17.9%)
Headache	頭痛	1 (2.8%)	1 (2.7%)	1 (3.0%)	2 (2.9%)	3 (2.8%)
Tremor	振戦	9 (25.0%)	5 (13.5%)	3 (9.1%)	8 (11.4%)	17 (16.0%)
Dystonia	ジストニア	5 (13.9%)	4 (10.8%)	3 (9.1%)	7 (10.0%)	12 (11.3%)
Somnolence	傾眠	4 (11.1%)	4 (10.8%)	2 (6.1%)	6 (8.6%)	10 (9.4%)
Dyskinesia	ジスキネジア	2 (5.6%)	2 (5.4%)	1 (3.0%)	3 (4.3%)	5 (4.7%)
Bradykinesia	運動緩慢	3 (8.3%)	0	0	0	3 (2.8%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Myoclonus	ミオクローヌス	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (5.6%)	3 (8.1%)	2 (6.1%)	5 (7.1%)	7 (6.6%)
Schizophrenia	統合失調症	1 (2.8%)	2 (5.4%)	2 (6.1%)	4 (5.7%)	5 (4.7%)
Insomnia	不眠症	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Intentional self-injury	故意の自傷行為	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Depressed mood	抑うつ気分	1 (2.8%)	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	2 (1.9%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (2.8%)	3 (8.1%)	1 (3.0%)	4 (5.7%)	5 (4.7%)
Menstruation irregular	不規則月経	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Vulvovaginal pain	外陰腟痛	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Amenorrhoea-galactorrhoea syndrome	乳汁漏出無月経症候群	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Breast induration	乳房硬結	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Galactorrhoea	乳汁漏出症	0	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.8%)	2 (5.4%)	1 (3.0%)	3 (4.3%)	4 (3.8%)
Epistaxis	鼻出血	1 (2.8%)	2 (5.4%)	0	2 (2.9%)	3 (2.8%)

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (J) Preferred Term (J)	DB-PLCB N = 36	DB-8MG N = 37	DB-16MG N = 33	DB-Active N = 70	Overall N = 106
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	1 (3.0%)	1 (1.4%)	1 (0.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (11.1%)	0	0	0	4 (3.8%)
Acne	ざ瘡	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Eczema	湿疹	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Pruritus	そう痒症	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)
Cutaneous calcification	皮膚石灰化	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.9%)

- Abbreviations: AE, adverse event.
- Adverse events are defined as adverse events with a start date on or after the date of first dose of extension study through the end date of follow-up phase.
- Adverse events related to study drug are defined as adverse events reported as 'Definite', 'Probable', 'Possible', 'Unassessable' or with a missing drug-event relationship.
- All adverse events were coded using MedDRA dictionary version 21.1.
- Although a subject may have had two or more adverse events, the subject is counted only once in a category per SOC and Preferred term. The same subject may appear in different categories per SOC and Preferred Term.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; DB-Active = DSP-5423 8 mg or 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

評価資料 5.3.5.2.01 Table 14.3.1.6-b

表 2.7.6.2-3　重篤な有害事象の一覧

Safety Analysis Set

Treatment Group at Confirmatory Study	Subject Identifier	Age/ Sex	Duration of Exposure (days)	Preferred Term/ Lowest Level Term for the Adverse Event	Treatment at AE Onset (mg/day)	Onset Day of Adverse Event/ End Day of Adverse Event	Duration of Adverse Event (days)	Outcome of Adverse Event	Severity/ Intensity	Action Taken with Study Treatment	Causality	Serious Event	Reason for Serious Event
DB-PLCB	1[redacted]08	1[redacted]	365	Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	16	99/127	29	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-PLCB	1[redacted]12	1[redacted]	372	Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	14	120/176	57	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization

Treatment Group at Confirmatory Study	Subject Identifier	Age/ Sex	Duration of Exposure (days)	Preferred Term/ Lowest Level Term for the Adverse Event	Treatment at AE Onset (mg/day)	Onset Day of Adverse Event/ End Day of Adverse Event	Duration of Adverse Event (days)	Outcome of Adverse Event	Severity/ Intensity	Action Taken with Study Treatment	Causality	Serious Event	Reason for Serious Event
DB-PLCB	1[redacted]14	1[redacted]	365	Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	12	148/197	50	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-PLCB	1[redacted]13	1[redacted]	366	Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	8	31/83	53	RECOVERED/ RESOLVED	MILD	DOSE INCREASED	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
				Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	8	172/277	106	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-PLCB	1[redacted]04	1[redacted]	22	Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	8	19/24	6	RECOVERED/ RESOLVED	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-PLCB	1[redacted]09	1[redacted]	69	Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	12	67/97	31	RECOVERING /RESOLVING	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-PLCB	1[redacted]01	1[redacted]	189	Toxicity to various agents/ Poisoning by other and unspecified drugs and medicaments	6	189/190	2	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-PLCB	1[redacted]01	1[redacted]	165	Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	12	121/179	59	RECOVERING /RESOLVING	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-8MG	1[redacted]19	1[redacted]	372	Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	12	283/358	76	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-8MG	1[redacted]01	1[redacted]	366	Suicidal ideation/ Suicidal ideation	12	212/239	28	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE INCREASED	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization

Treatment Group at Confirmatory Study	Subject Identifier	Age/ Sex	Duration of Exposure (days)	Preferred Term/ Lowest Level Term for the Adverse Event	Treatment at AE Onset (mg/day)	Onset Day of Adverse Event/ End Day of Adverse Event	Duration of Adverse Event (days)	Outcome of Adverse Event	Severity/ Intensity	Action Taken with Study Treatment	Causality	Serious Event	Reason for Serious Event
DB-8MG	1[redacted]05	1[redacted]	263	Impulsive behaviour/ Impulsive behaviour	20	254/281	28	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-8MG	1[redacted]01	1[redacted]	62	Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	8	62/68	7	RECOVERED/ RESOLVED	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	POSSIBLE	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-8MG	1[redacted]02	1[redacted]	116	Suicide attempt/ Suicide attempt	.	117/147	31	RECOVERED/ RESOLVED	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-16MG	1[redacted]16	1[redacted]	145	Completed suicide/ Completed suicide	16	145/145	1	FATAL	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	Yes	Results in Death
DB-16MG	1[redacted]03	1[redacted]	327	Schizophrenia/ Schizophrenia aggravated	6	207/235	29	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-16MG	1[redacted]04	1[redacted]	365	Pharyngitis streptococcal/ Pharyngitis streptococcal	0	57/60	4	RECOVERED/ RESOLVED	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	Yes	Requires or Prolongs Hospitalization
DB-16MG	1[redacted]01	1[redacted]	108	Completed suicide/ Completed suicide	.	114/114	1	FATAL	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	Yes	Results in Death

- Abbreviations: Sex: M = Male; F = Female.
- Duration of Exposure (days): (End Date of Treatment of Extension Study) - (Start Date of Treatment of Extension Study) + 1.
- Onset Day of Adverse Event: (Onset Date of Adverse Event) - (Start Date of Treatment of Extension Study) + 1*.
- End Day of Adverse Event: (End Date of Adverse Event) - (Start Date of Treatment of Extension Study) + 1*.
- *: If date of evaluation is earlier than first date of administration of extension study, do not plus 1.
- Duration of Adverse Event (days): (End Date of Adverse Event) - (Onset Date of Adverse Event) + 1.
- MedDRA Version 21.1.
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg.

評価資料 5.3.5.2.01 表 37