レキサルティ錠 1 mg
レキサルティ錠 2 mg
レキサルティ OD 錠 0.5 mg
レキサルティ OD 錠 1 mg
レキサルティ OD 錠 2 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法.....4
2.7.1.1　背景及び概観 4

略号一覧

略号	省略していない表現
OD	Orally disintegrating 口腔内崩壊

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

本邦では，レキサルティ錠 1 mg・2 mg，レキサルティ OD 錠 0.5 mg・1 mg・2 mg の製造販売が既に承認されている。今回の承認申請はレキサルティ錠及び OD 錠に対する効能追加を目的としており，新たな生物薬剤学試験は実施していない。

評価試験であるプラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）において，血漿中ブレクスピプラゾール濃度を液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法で測定した。レキサルティ OD 錠 0.5 mg・1 mg・2 mg の承認申請時から測定施設及び分析法の変更は行っていない。分析法バリデーションの試験成績は，レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD 2.7.1.1.2.4（フルバリデーション）及びレキサルティ OD 錠 0.5 mg 他（OD 錠 剤形追加承認）CTD 2.7.1.1.2.1（パーシャルバリデーション）にて提出し，評価済みである。

レキサルティ錠 1 mg
レキサルティ錠 2 mg
レキサルティ OD 錠 0.5 mg
レキサルティ OD 錠 1 mg
レキサルティ OD 錠 2 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.2 臨床薬理試験

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 3
2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.1.1 患者における臨床試験 5
2.7.2.1.2 生理学的薬物速度論解析 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.2.2.1 大うつ病性障害患者を対象とした高用量漸増反復投与試験（外国人：331-09-221 試験，資料番号 5.3.3.2-01）【参考資料】 6
2.7.2.2.2 大うつ病性障害の高齢患者を対象とした用量漸増反復投与試験（外国人：331-12-291 試験，資料番号 5.3.3.2-02）【参考資料】 9
2.7.2.2.3 大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（日本人：331-102-00058 試験，資料番号 5.3.5.1-01）【評価資料】 10
2.7.2.2.4 大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（外国人：331-10-227 試験及び 331-10-228 試験，資料番号 5.3.5.1-02 及び 5.3.5.1-03）【参考資料】 13
2.7.2.3 全試験を通しての試験結果の比較と解析 17
2.7.2.3.1 生理学的薬物速度論解析 17
2.7.2.3.2 薬物相互作用 18
2.7.2.3.2.1 ブレクスピプラゾールの薬物動態に及ぼす併用薬の影響 18
2.7.2.3.2.2 併用薬の薬物動態に及ぼすブレクスピプラゾールの影響 18
2.7.2.3.3 疾病間及び人種間における血漿中ブレクスピプラゾール濃度の比較 19
2.7.2.3.3.1 大うつ病性障害患者と統合失調症患者との血漿中ブレクスピプラゾール濃度比較 19
2.7.2.3.3.2 大うつ病性障害患者における日本人と外国人との血漿中ブレクスピプラゾール濃度の比較 20
2.7.2.3.4 その他の内因性要因及び外因性要因 21
2.7.2.4 特別な試験 22
2.7.2.5 付録 22
2.7.2.6 参考文献 22

略号一覧

略号	省略していない表現
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity 投与後 0 時間から∞時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{τ}	Area under the concentration-time curve during a dosage interval (τ) at steady-state 定常状態時の投与間隔(τ)の濃度 - 時間曲線下面積
C_{max}	Maximum (peak) concentration of the drug 最高濃度
CL_{ss}/F	Apparent clearance of drug after extravascular administration at steady-state 定常状態における血管外投与時の全身クリアランス
CR	Controlled release 放出制御
CYP	Cytochrome P450 チトクローム P450
EM 型	Extensive metabolizer 通常代謝型
IM 型	Intermediate metabolizer 中間代謝型
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetics 生理学的薬物速度論
PM 型	Poor metabolizer 低代謝型
SNRI	Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor 選択的セロトニン再取り込み阻害薬
$t_{1/2,z}$	Terminal-phase elimination half-life 最終相の消失半減期
t_{max}	Time to maximum (peak) concentration 最高濃度到達時間
XR	Extended-release 持続放出

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

薬物動態評価を行った試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に，生理学的薬物速度論（PBPK）解析を表 2.7.2.1-2 に示した。

大うつ病性障害患者におけるブレクスピプラゾールの薬物動態を検討する試験として 2 試験（331-09-221 及び 331-12-291）を実施した。また，国内及び海外で実施した大うつ病性障害患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相及び第Ⅲ相試験の 3 試験（331-102-00058，331-10-227 及び 331-10-228）において，抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）を併用した際の血漿中ブレクスピプラゾール濃度を検討した。さらに，ブレクスピプラゾールと抗うつ薬併用時の薬物相互作用を検討するために，ブレクスピプラゾール及び各抗うつ薬の物理化学的特性，*in vitro* 試験を含む非臨床のデータ及び臨床試験で得られた情報を基にした PBPK 解析を実施した。

海外第Ⅱ相試験の 2 試験（331-08-211 及び 331-09-222）及び海外第Ⅲ相試験の 1 試験（14570A）においても，大うつ病性障害患者を対象に血漿中ブレクスピプラゾール濃度を測定した。いずれも可変用量での試験であるため，試験デザイン及び結果については本章では記載せず，2.7.6 又は治験総括報告書（5.3.5.1-06）参照とした。

表 2.7.2.1-1　　薬物動態評価を行った試験の一覧

分類	試験番号	資料番号	試験名略称	対象被験者	実施国
患者を対象とした薬物動態試験	331-09-221	5.3.3.2-01	大うつ病性障害患者を対象とした高用量漸増反復投与試験	大うつ病性障害患者	米国
	331-12-291	5.3.3.2-02	大うつ病性障害の高齢患者を対象とした用量漸増反復投与試験	大うつ病性障害患者	米国
有効性及び安全性試験	331-102-00058	5.3.5.1-01	大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	大うつ病性障害患者	日本
	331-10-227	5.3.5.1-02	大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	大うつ病性障害患者	米国等
	331-10-228	5.3.5.1-03	大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	大うつ病性障害患者	米国等

表 2.7.2.1-2　　生理学的薬物速度論解析

分類	試験番号	資料番号	対象データ
生理学的薬物速度論解析	331-102-2003J	5.3.3.5-01	物理化学的特性 非臨床及び臨床試験成績

2.7.2.1.1　患者における臨床試験

大うつ病性障害患者におけるブレクスピプラゾールの薬物動態を検討するため，大うつ病性障害患者を対象とした高用量漸増反復投与試験（331-09-221；用量 1.5 mg，2 mg，3 mg 及び 4 mg），大うつ病性障害の高齢患者を対象とした用量漸増反復投与試験（331-12-291；用量 3 mg）の 2 試験を海外で実施した。

また，大うつ病性障害患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058；用量 1 mg 及び 2 mg）において，抗うつ薬（フルボキサミン，パロキセチン，セルトラリン，エスシタロプラム，ミルナシプラン，デュロキセチン及びベンラファキシン）併用下でのブレクスピプラゾールの血漿中濃度を検討した。さらに，大うつ病性障害患者を対象とした海外プラセボ対照二重盲検試験（331-10-227；用量 1 mg 及び 3 mg，並びに 331-10-228；用量 2 mg）の 2 試験において，抗うつ薬（エスシタロプラム，フルオキセチン，パロキセチン，セルトラリン，デュロキセチン及びベンラファキシン）併用下でのブレクスピプラゾールの血漿中濃度を検討した。

2.7.2.1.2　生理学的薬物速度論解析

ブレクスピプラゾールの代謝には主に CYP2D6 及び CYP3A4 が寄与し，国内で併用される抗うつ薬の多くは CYP2D6 阻害又は CYP3A4 阻害作用を有する。そのため PBPK 解析にて，各抗うつ薬がブレクスピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響の程度を検討した。

ブレクスピプラゾール及び各抗うつ薬の物理化学的特性，*in vitro* 試験を含む非臨床のデータ及び臨床試験で得られた情報を基に PBPK モデルを構築し，ブレクスピプラゾールと抗うつ薬を併用した際の薬物相互作用についてシミュレーションを実施した。なお，パロキセチン及びフルボキサミンの PBPK モデルについては，Simcyp（V19）に組込まれているものを利用し，その他の抗うつ薬については，既報の PBPK モデルを改変して利用した。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　大うつ病性障害患者を対象とした高用量漸増反復投与試験（外国人：331-09-221 試験，資料番号 5.3.3.2-01）【参考資料】

(1)　試験デザイン

大うつ病性障害患者を対象に，補助療法としてブレクスピプラゾールを漸増反復投与し，安全性，忍容性及び薬物動態を検討した。

試験はコホート 1 及びコホート 2 の 2 コホート各 16 例で実施された。各コホートの被験者は，エスシタロプラム，セルトラリン，デスベンラファキシン又はベンラファキシンを一定用量で投与するグループ 1（8 例）及びフルオキセチン又はパロキセチンを一定用量で投与するグループ 2（8 例）に分けられた。さらに，各グループの被験者はブレクスピプラゾール群（6 例）又はプラセボ群（2 例）の割合で無作為割付された。

コホート 1 及びコホート 2 は，用量漸増期 4 日間と固定用量期 14 日間で構成され，計 18 日間反復投与した。試験デザイン図は 2.7.6 参照とした。

コホート 1 のグループ 1 は，用量漸増期にブレクスピプラゾール 1 及び 2 mg 又はプラセボを 1 日 1 回，固定用量期にブレクスピプラゾール 3 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与した。コホート 1 のグループ 2 は，用量漸増期にブレクスピプラゾール 0.5 及び 1 mg 又はプラセボを 1 日 1 回，固定用量期にブレクスピプラゾール 1.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与した。

コホート 2 のグループ 1 は，用量漸増期にブレクスピプラゾール 2 及び 3 mg 又はプラセボを 1 日 1 回，固定用量期にブレクスピプラゾール 4 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与した。コホート 2 のグループ 2 は，用量漸増期にブレクスピプラゾール 1 及び 1.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回，固定用量期にブレクスピプラゾール 2 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与した。

ブレクスピプラゾールの血漿中濃度測定用採血は 1 日目，16 日目，17 日目及び 18 日目の投与前，18 日目投与後 0.5，1，2，3，4，6，8，12，16，24，48，72，96，120，144，168，192 及び 216 時間に実施した。

(2)　薬物動態の結果

大うつ病性障害患者に，ブレクスピプラゾール 1.5 及び 3 mg 反復投与 14 日目の血漿中ブレクスピプラゾールの濃度推移（コホート 1）を図 2.7.2.2-1 に，ブレクスピプラゾール 2 及び 4 mg 反復投与 14 日目の血漿中ブレクスピプラゾールの濃度推移（コホート 2）を図 2.7.2.2-2 に示した。反復投与 14 日目のブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-1 に示した。

同一グループでのコホート間比較をした場合（ブレクスピプラゾール 1.5 mg と 2 mg の比較，3 mg と 4 mg の比較），ブレクスピプラゾールの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（C_{max}，AUC_{τ}）はブレクスピプラゾールの投与量とともに増加した。また，同一コホート内でのグループ間比較をした場合，パロキセチン及びフルオキセチンを併用した際にブレクスピプラゾールの曝露（用量あたりの C_{max} 及び AUC_{τ}）は約 33%～48%増加した。

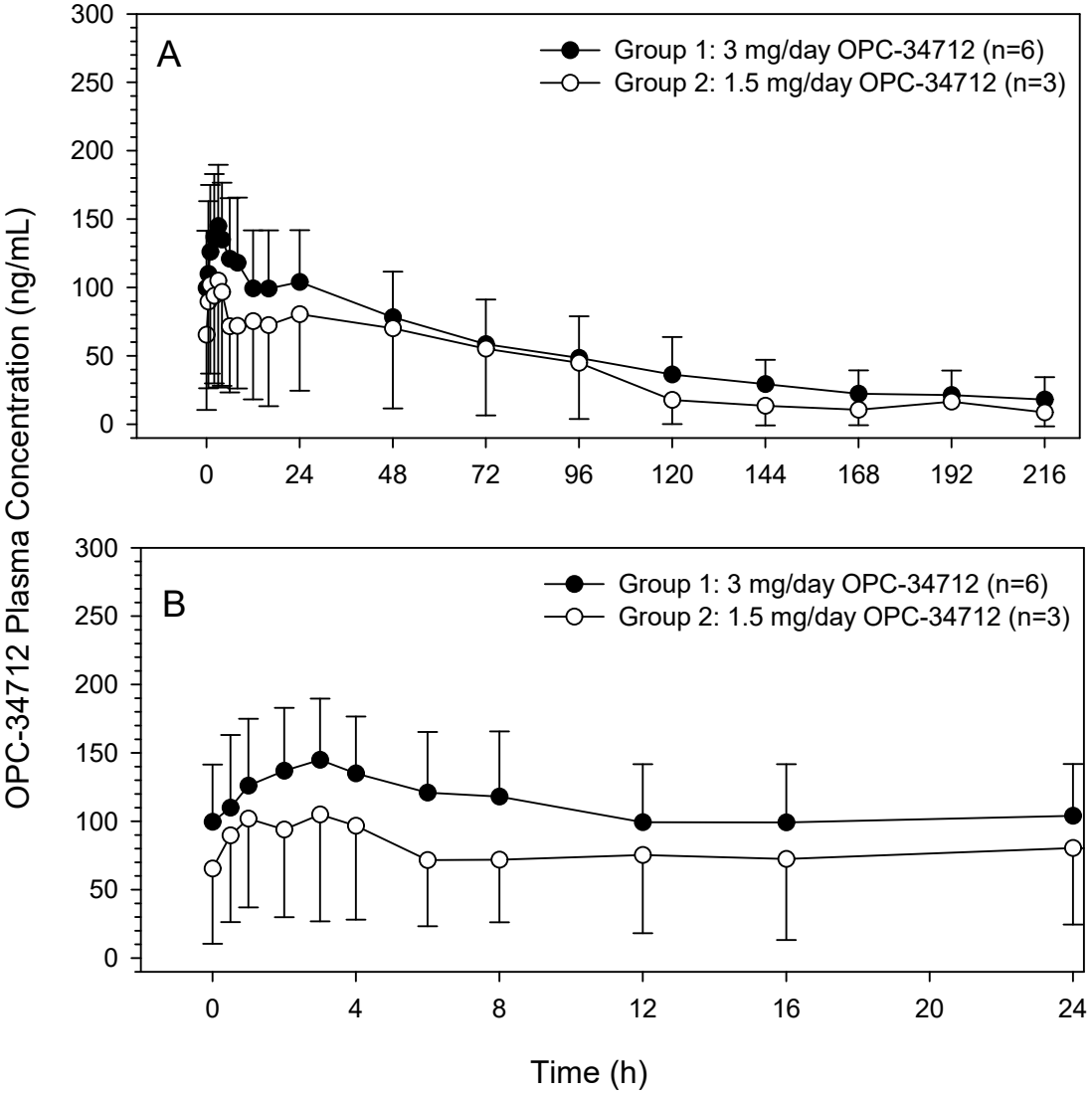


図 2.7.2.2-1　　コホート 1：ブレクスピプラゾール 1.5 及び 3 mg 反復投与 14 日目の血漿中ブレクスピプラゾール濃度の平均値（標準偏差）の推移（図 A：投与後 216 時間までの濃度推移，図 B：投与後 24 時間までの濃度推移）

Group 1 はエスシタロプラム，セルトラリン，デスベンラファキシン又はベンラファキシンを服用している大うつ病性障害患者

Group 2 はフルオキセチン又はパロキセチンを服用している大うつ病性障害患者

注：ブレクスピプラゾールの定量下限は 0.300 ng/mL。定量下限未満は 0 ng/mL として取り扱った。

OPC-34712 = ブレクスピプラゾール

＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 9.2.3.1.1-1＞

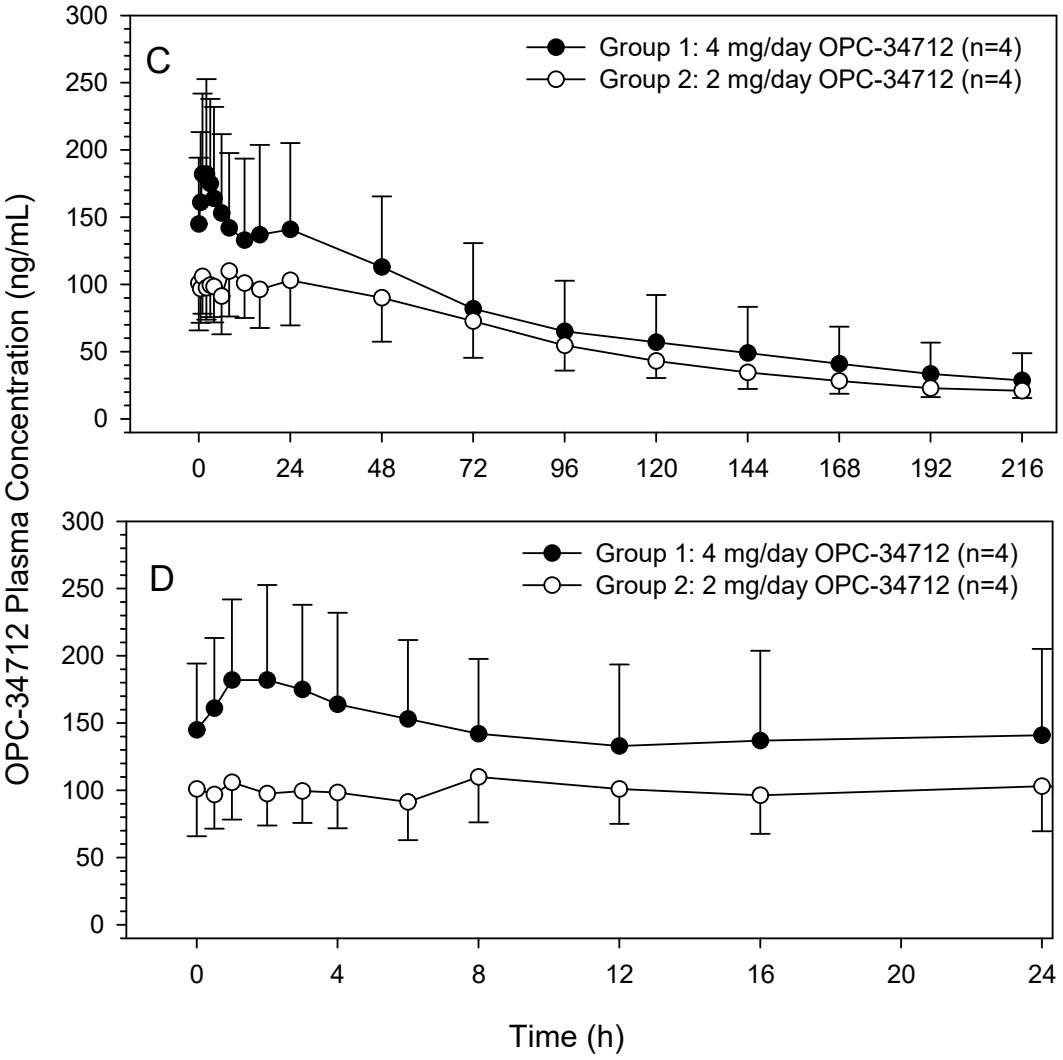


図 2.7.2.2-2　　コホート 2：ブレクスピプラゾール 2 及び 4 mg 反復投与 14 日目の血漿中ブレクスピプラゾール濃度の平均値（標準偏差）の推移（図 C：投与後 216 時間までの濃度推移，図 D：投与後 24 時間までの濃度推移）

Group 1 はエスシタロプラム，セルトラリン，デスベンラファキシン又はベンラファキシンを服用している大うつ病性障害患者

Group 2 はフルオキセチン又はパロキセチンを服用している大うつ病性障害患者

注：ブレクスピプラゾールの定量下限は 0.300 ng/mL。定量下限未満は 0 ng/mL として取り扱った。

OPC-34712 = ブレクスピプラゾール

＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 9.2.3.1.1-2＞

表 2.7.2.2-1　　ブレクスピプラゾール 1.5～4 mg 反復投与 14 日目の薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）

Cohort	Cohort 1		Cohort 2	
Group	Group 1[a]	Group 2[b]	Group 1[a]	Group 2[b]
PK Parameter	3 mg/day Brexpiprazole (n = 6)	1.5 mg/day Brexpiprazole (n = 3)	4 mg/day Brexpiprazole (n = 4)	2 mg/day Brexpiprazole (n = 4)
C_{max} (ng/mL)	146 (44.2)	108 (75.2)	188 (66.3)	125 (28.2)
t_{max} (h)[c]	3.00 (1.00-3.00)	1.00 (1.00-1.00)[f]	2.53 (1.00-3.00)	4.50 (1.00-24.0)
$t_{1/2,z}$ (h)	131 (66.2)[d]	63.7 (ND)[e]	83.6 (22.2)[d]	120 (61.6)[f]
AUC_{τ} (ng·h/mL)	2668 (993)	1899 (1378)	3499 (1495)	2406 (629)
CL_{ss}/F (L/h)	1.29 (0.560)	1.55 (0.869)[f]	1.33 (0.580)	0.874 (0.220)

ND: 評価せず

[a] エスシタロプラム，セルトラリン，デスベンラファキシン又はベンラファキシンを服用している大うつ病性障害患者

[b] フルオキセチン又はパロキセチンを服用している大うつ病性障害患者

[c] 中央値 (最小値-最大値)

[d] n = 3

[e] n = 1

[f] n = 2

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 9.2.3.2.1-1＞

2.7.2.2.2　大うつ病性障害の高齢患者を対象とした用量漸増反復投与試験（外国人：331-12-291 試験，資料番号 5.3.3.2-02）【参考資料】

(1)　試験デザイン

大うつ病性障害の高齢患者（70～85 歳）を対象に，補助療法としてのブレクスピプラゾール漸増反復投与の安全性及び忍容性を検討した。

コホート 1 は，用量漸増期 14 日間と固定用量期 28 日間で構成され，計 42 日間反復投与した。コホート 2 は，用量漸増期 14 日間と固定用量期 14 日間で構成され，計 28 日間反復投与した。試験デザイン図は 2.7.6 参照とした。

各コホートの用法用量は以下に示す。

- コホート 1：用量漸増期にブレクスピプラゾール 0.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間投与し，その後ブレクスピプラゾール 1 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間投与した。固定用量期にブレクスピプラゾール 2 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間投与し，その後ブレクスピプラゾール 3 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間投与した。
- コホート 2：用量漸増期にブレクスピプラゾール 0.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間投与し，その後ブレクスピプラゾール 1 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間投与した。固定用量期にブレクスピプラゾール 3 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間投与した。

コホート 1 のブレクスピプラゾールの血漿中濃度測定用採血は用量漸増期 1 日目の投与前及び固定用量期 28 日目の投与前，投与後 2，6，12 及び 24 時間に実施した。コホート 2 のブレクスピプラゾールの血漿中濃度測定用採血は用量漸増期 1 日目の投与前及び固定用量期 14 日目の

投与前，投与後 2，6，12 及び 24 時間に実施した。なお，本試験は治験薬投与開始前 6 週間以上の間，抗うつ薬を使用していた患者（フルオキセチン又はパロキセチンは除く）を対象とした。

(2) 薬物動態の結果

コホート 1 及びコホート 2 において，ブレクスピプラゾール 3 mg 反復投与 14 日目の血漿中ブレクスピプラゾールの濃度推移を図 2.7.2.2-3 に示した。大うつ病性障害の高齢被験者における血漿中ブレクスピプラゾール濃度は，過去の大うつ病性障害の成人被験者を対象とした試験（331-09-221 試験 3 mg/day 投与群）にて示された血漿中濃度と類似していた。

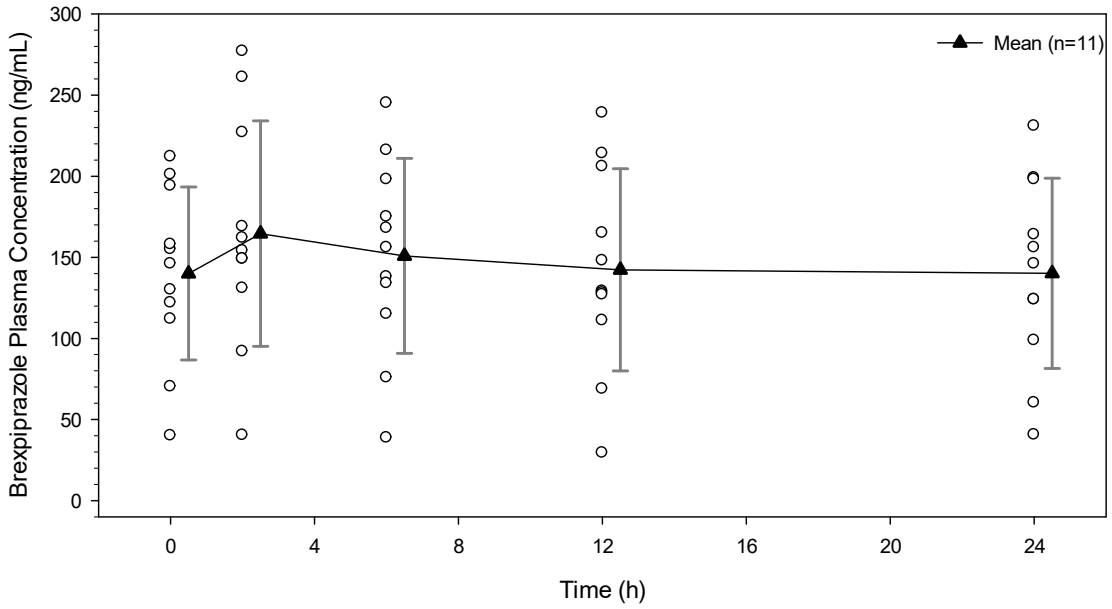


図 2.7.2.2-3 ブレクスピプラゾール 3 mg 反復投与 14 日目の血漿中ブレクスピプラゾール濃度の平均値（標準偏差）の推移図

○：個別値
注：ブレクスピプラゾールの定量下限は 0.300 ng/mL。定量下限未満は 0 ng/mL として取り扱った。
＜資料番号 5.3.3.2-02：Figure 11.5.2.3.1.1-1＞

2.7.2.2.3 大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（日本人：331-102-00058 試験，資料番号 5.3.5.1-01）【評価資料】

(1) 試験デザイン

8 週間の抗うつ薬治療期で反応不十分であった大うつ病性障害患者を対象に，抗うつ薬への補助療法としてブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg の有効性をプラセボと比較する無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験を実施した。

(a) Phase A：抗うつ薬治療期（8 週間）

以下の抗うつ薬及び単盲検下でプラセボを 8 週間投与した。抗うつ薬の用法用量は添付文書

で定められている範囲内とし，本邦の承認用量の範囲内で可能な限り最高用量まで順次増量し，8 週間のうち最後の 2 週間は用法用量を固定した。プラセボは 1 日 1 回 1 錠投与した。

- フルボキサミン
- パロキセチン
- セルトラリン
- エスシタロプラム
- ミルナシプラン
- デュロキセチン
- ベンラファキシン

(b) Phase B：二重盲検期（6 週間）

Phase A の最終来院時（8 週時）に反応不十分であった被験者は Phase B に移行した。ブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群又はプラセボ群に無作為割付され，Phase A で使用した最終用量の抗うつ薬を同用法で継続投与し，ブレクスピプラゾール 1 mg，2 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 6 週間投与した。ブレクスピプラゾール 2 mg 群は Phase B 1 週後までは 1 mg を投与し，1 週後の評価以降はブレクスピプラゾール 2 mg を投与した。

血漿中濃度測定用採血はブレクスピプラゾールの投与 3 週間後（Phase B 3 週後）に実施した。

(2) 薬物動態の結果

Phase B においてブレクスピプラゾールが投与された被験者のうち，468 例（1 mg 群：237 例及び 2 mg 群：231 例）から Phase B 3 週後の血漿中ブレクスピプラゾール濃度を得た。Phase B 3 週後の血漿中ブレクスピプラゾール濃度の推移図は，投与群及び直近の投与後時間区分（0-6，6-12，12-18，18-24 及び 24-30 時間，並びに>30 時間）ごとに求めた。血漿中ブレクスピプラゾール濃度の記述統計量は，投与群及び直近の投与後時間区分ごとに加え，トラフ付近（直近の投与後 20-28 時間）及びすべての時間区分を統合した血漿中濃度（全平均）も求めた。

ブレクスピプラゾール 1 mg 群における直近の投与後時間区分別の血漿中ブレクスピプラゾール濃度推移を図 2.7.2.2-4 に，ブレクスピプラゾール 2 mg 群における直近の投与後時間区分別の血漿中ブレクスピプラゾール濃度推移を図 2.7.2.2-5 に示した。

各時点の血漿中ブレクスピプラゾール濃度は，1 mg 群と比較して 2 mg 群で用量依存的に増加した。

抗うつ薬の併用状況については，セルトラリン，エスシタロプラム，デュロキセチンの併用例が多かった。併用薬ごとの血漿中ブレクスピプラゾール濃度の全平均について，両用量群で一貫した併用薬間での明確な差は認められなかった。（資料番号 5.3.5.1-01 PKT-5 及び PKT-6 参照）

CYP2D6 EM 型及び IM 型の血漿中ブレクスピプラゾール濃度推移について，一部の時点（2 mg 群の 0-6 時間及び 6-12 時間）を除き，いずれの投与群においても，EM 型に比べて IM 型の被験者で血漿中ブレクスピプラゾール濃度は高い傾向を示した。（資料番号 5.3.5.1-01

PKT-3 及び PKT-4 参照）

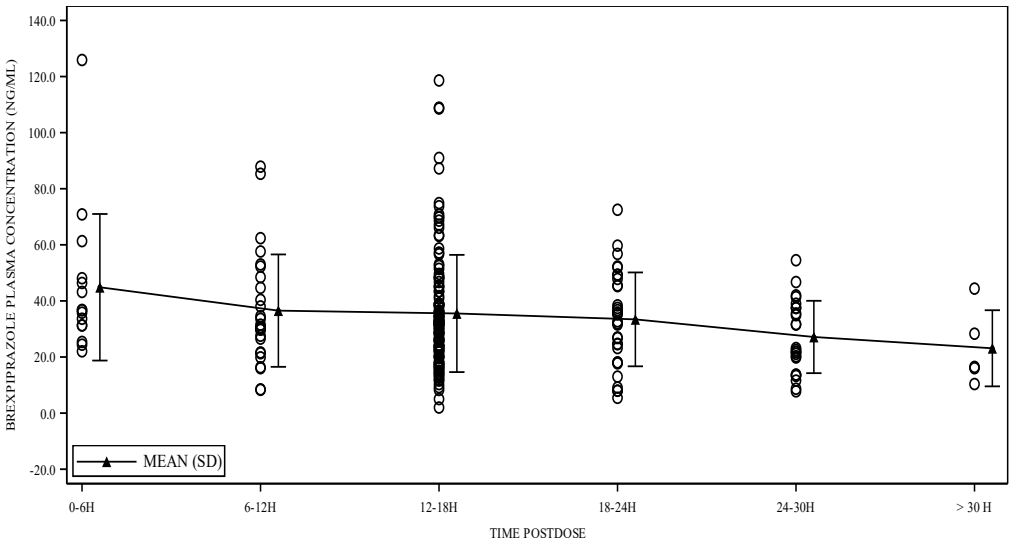


図 2.7.2.2-4　　ブレクスピプラゾール 1 mg 群の血漿中ブレクスピプラゾール濃度の平均値（標準偏差）の推移図

○：個別値
注：ブレクスピプラゾールの定量下限は 0.5000 ng/mL。定量下限未満は 0 ng/mL として取り扱った。
＜資料番号 5.3.5.1-01：PKF-1＞

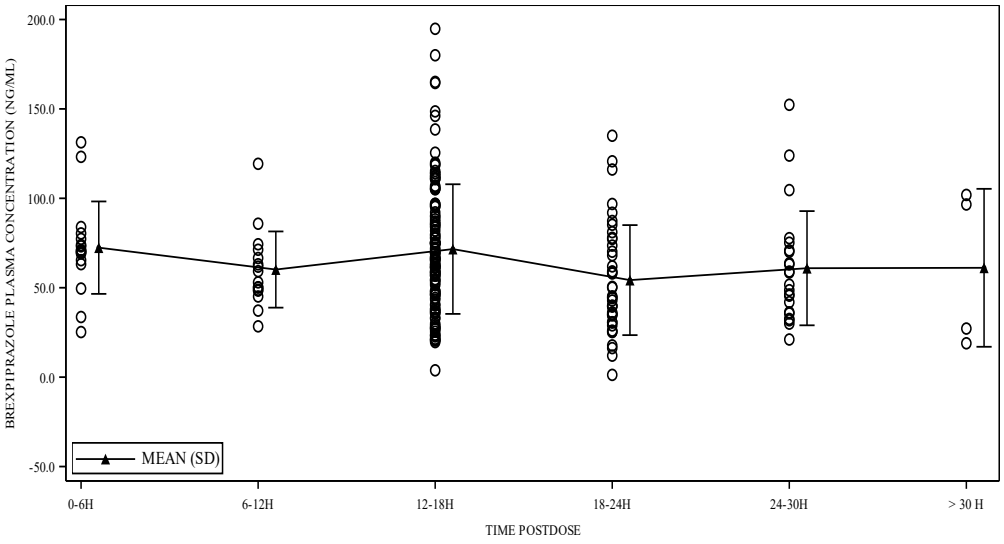


図 2.7.2.2-5　　ブレクスピプラゾール 2 mg 群の血漿中ブレクスピプラゾール濃度の平均値（標準偏差）の推移図

○：個別値
注：ブレクスピプラゾールの定量下限は 0.5000 ng/mL。定量下限未満は 0 ng/mL として取り扱った。
＜資料番号 5.3.5.1-01：PKF-2＞

2.7.2.2.4　大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（外国人：331-10-227 試験及び 331-10-228 試験，資料番号 5.3.5.1-02 及び 5.3.5.1-03）【参考資料】

(1)　試験デザイン

331-10-227 試験及び 331-10-228 試験はいずれの試験も，8 週間の抗うつ薬治療期で反応不十分であった大うつ病性障害患者を対象に，抗うつ薬への補助療法としてブレクスピプラゾールの有効性をプラセボと比較する無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験として実施した。

(a)　Phase A：抗うつ薬治療期（8 週間）

プラセボ及び抗うつ薬を 8 週間投与した。プラセボは単盲検下，抗うつ薬は非盲検下で投与し，抗うつ薬の種類と用量範囲を以下に示した。効果を最大限にするため，抗うつ薬の用量は開始用量から最大耐量まで増量した。

- エスシタロプラム（10 及び 20 mg/日）
- フルオキセチン（20 及び 40 mg/日）
- パロキセチン CR（37.5 及び 50 mg/日）
- セルトラリン（100，150 及び 200 mg/日）
- デュロキセチン（40 及び 60 mg/日）
- ベンラファキシン XR（75，150 及び 225 mg/日）

(b)　Phase B：二重盲検期（6 週間）

Phase A の最終来院時（8 週時）に反応不十分であった被験者は Phase B に移行した。両試験における二重盲検期の用法用量を以下に示した。

いずれの試験も血漿中濃度測定用採血は，ブレクスピプラゾールの投与 4，5，6 週後（Phase A 開始後 12，13，14 週時）及び中止時に実施した。

- 331-10-227 試験

  ブレクスピプラゾール 1 mg 群，3 mg 群又はプラセボ群に無作為割付され，Phase A で使用した最終用量の抗うつ薬を同用法で継続投与し，ブレクスピプラゾール 1 mg，3 mg 又はプラセボを 6 週間 1 日 1 回投与した。ブレクスピプラゾール 0.5 mg から開始し，ブレクスピプラゾール 1 mg 群は 1 週間の用量漸増期間，3 mg 群は 2 週間の用量漸増期間が設定された。

- 331-10-228 試験

  ブレクスピプラゾール 2 mg 群又はプラセボ群に無作為割付され，Phase A で使用した最終用量の抗うつ薬を同用法で継続投与し，ブレクスピプラゾール 2 mg 又はプラセボを 6 週間 1 日 1 回投与した。ブレクスピプラゾールは 0.5 mg から開始し，2 週間の用量漸増期間が設定された。

(2) 薬物動態の結果

(a) 331-10-227 試験

ブレクスピプラゾール 1 mg 群に割付された被験者のうち，Phase B 4，5，6 週時（Week 12，13，14）に，それぞれ 199 例，190 例，193 例から血漿中ブレクスピプラゾール濃度を得た。ブレクスピプラゾール 3 mg 群に割付された被験者のうち，Phase B 4，5，6 週時（Week 12，13，14）に，それぞれ 198 例，185 例，193 例から血漿中ブレクスピプラゾール濃度を得た。いずれの群も血漿中ブレクスピプラゾール濃度の推移図は，直近の投与後時間（0-6，6-12，12-18，18-24 及び 24-30 時間）ごとに求めた。

ブレクスピプラゾール 1 mg 群における直近の投与後時間別の血漿中ブレクスピプラゾール濃度推移を図 2.7.2.2-6 に，ブレクスピプラゾール 3 mg 群における直近の投与後時間別の血漿中ブレクスピプラゾール濃度推移を図 2.7.2.2-7 に示した。

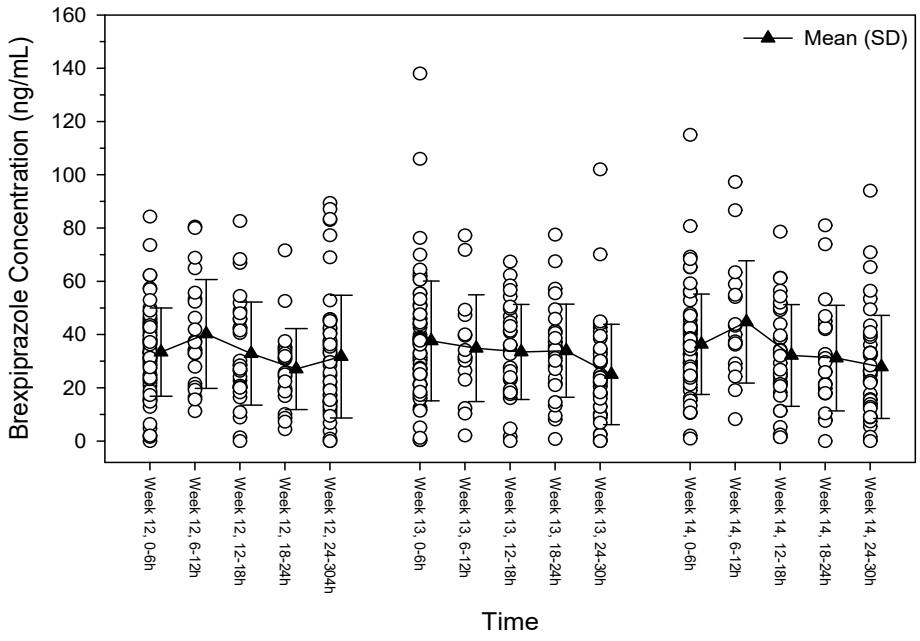


図 2.7.2.2-6　　ブレクスピプラゾール 1 mg 群の血漿中ブレクスピプラゾール濃度の平均値（標準偏差）の推移図

○：個別値

Week 12：Phase A 開始後 12 週時，Week 13：Phase A 開始後 13 週時，Week 14：Phase A 開始後 14 週時

注：ブレクスピプラゾールの定量下限は 0.300 ng/mL。定量下限未満は 0 ng/mL として取り扱った。

＜資料番号 5.3.5.1-02：Figure 11.5.2.2.1-1＞

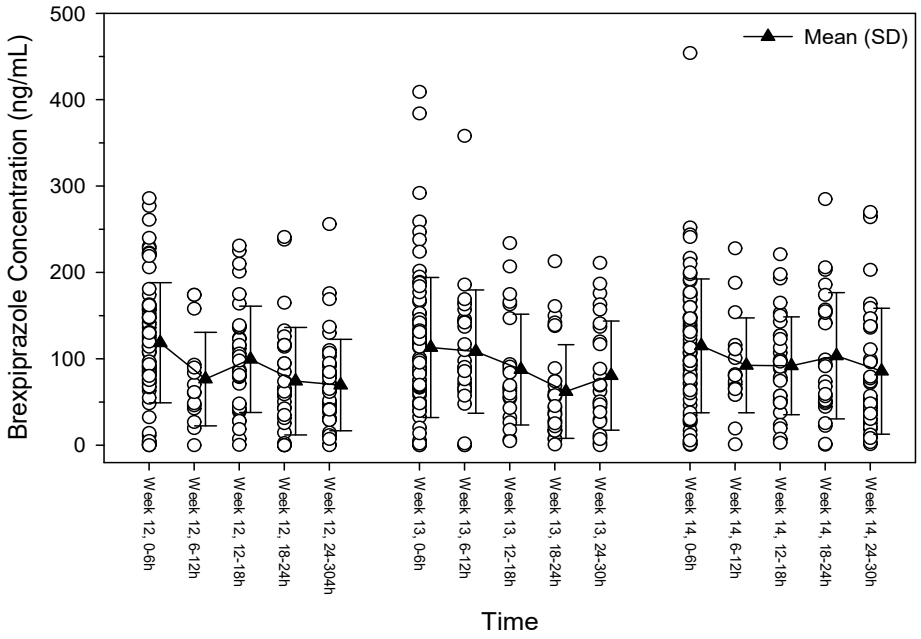


図 2.7.2.2-7　　ブレクスピプラゾール 3 mg 群の血漿中ブレクスピプラゾール濃度の平均値（標準偏差）の推移図

○：個別値

Week 12：Phase A 開始後 12 週時，Week 13：Phase A 開始後 13 週時，Week 14：Phase A 開始後 14 週時

注：ブレクスピプラゾールの定量下限は 0.300 ng/mL。定量下限未満は 0 ng/mL として取り扱った。

＜資料番号 5.3.5.1-02：Figure 11.5.2.2.1-2＞

(b)　331-10-228 試験

ブレクスピプラゾール 2 mg 群に割付された被験者のうち，Phase B 4，5，6 週時（Week 12，13，14）に，それぞれ 150 例，148 例，148 例から血漿中ブレクスピプラゾール濃度を得た。血漿中ブレクスピプラゾール濃度の推移図は，直近の投与後時間（0-6，6-12，12-18，18-24 及び 24-30 時間）ごとに求めた。

ブレクスピプラゾール 2 mg 群における直近の投与後時間別の血漿中ブレクスピプラゾール濃度推移を図 2.7.2.2-8 に示した。

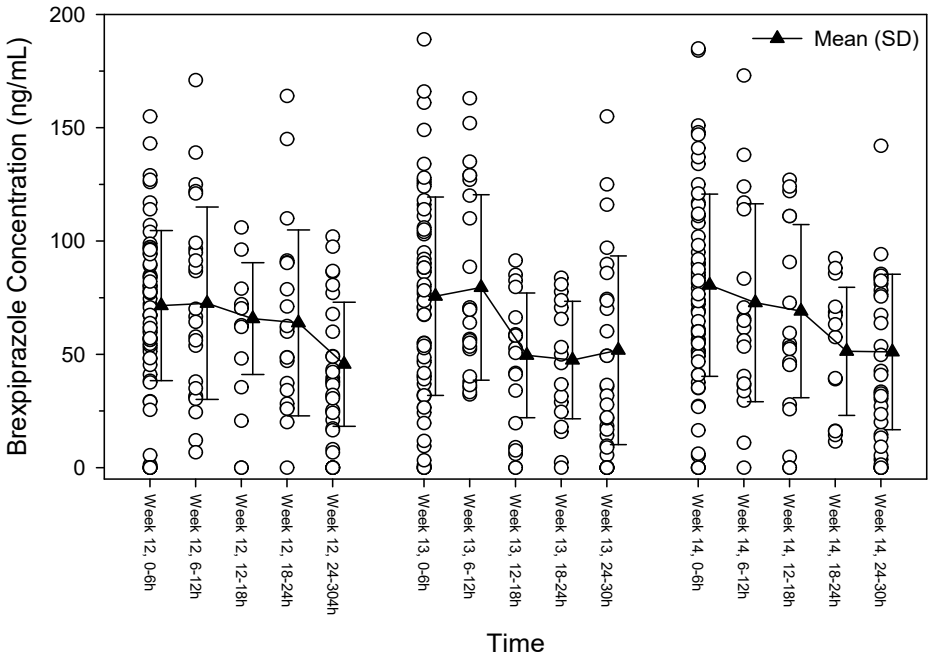


図 2.7.2.2-8　　ブレクスピプラゾール 2 mg 群の血漿中ブレクスピプラゾール濃度の平均値（標準偏差）の推移図

○：個別値

Week 12：Phase A 開始後 12 週時，Week 13：Phase A 開始後 13 週時，Week 14：Phase A 開始後 14 週時

注：ブレクスピプラゾールの定量下限は 0.300 ng/mL。定量下限未満は 0 ng/mL として取り扱った。

＜資料番号 5.3.5.1-03：Figure 11.5.2.2-1＞

2.7.2.3　全試験を通しての試験結果の比較と解析

2.7.2.3.1　生理学的薬物速度論解析

(1)　目的

ブレクスピプラゾール及び各抗うつ薬の PBPK モデルを構築し，抗うつ薬併用時のブレクスピプラゾールの薬物動態に対する影響を推定することを目的とした。

(2)　解析方法

Simcyp（V19）を使用し，ブレクスピプラゾールの PBPK モデルは物理化学的特性，*in vitro* 試験を含む非臨床のデータ及び臨床試験で得られた情報を基に構築した。パロキセチン及びフルボキサミンの PBPK モデルについては Simcyp（V19）に組込まれているものを利用し，その他の抗うつ薬については薬物相互作用試験の結果を再現できるよう，既報の PBPK モデルを改変して利用した。

(3)　結果

構築した PBPK モデルの推定精度は概ね良好であった。詳細は PBPK レポート（331-102-2003J，資料番号 5.3.3.5-01 参照）に記載した。

シミュレーションにより求めた抗うつ薬非併用時に対する抗うつ薬併用時のブレクスピプラゾールの曝露比（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）を，抗うつ薬ごとに表 2.7.2.3-1 に示した。シミュレーションで用いた各抗うつ薬の用量は，本邦においてうつ病・うつ状態で適応を取得している用法及び用量の最高用量とし，定常状態における薬物相互作用を検討するため 28 日間の反復投与と仮定した。

抗うつ薬併用時のブレクスピプラゾールの C_{max} 比は最大で 1.16 倍であり，抗うつ薬のブレクスピプラゾールの C_{max} に対する影響は軽度であった。抗うつ薬併用時のブレクスピプラゾールの AUC 比は 1.18～2.25 倍であり，ブレクスピプラゾールの AUC に対する影響は軽度から中程度であった。

表 2.7.2.3-1　シミュレーションにより求めた各抗うつ薬併用時におけるブレクスピプラゾールの曝露比（幾何平均比）

抗うつ薬	用法用量	ブレクスピプラゾールの曝露比	
		C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
パロキセチン	40 mg qd	1.16	2.25
フルボキサミン	75 mg bid	1.06	1.46
デュロキセチン	60 mg qd	1.05	1.56
セルトラリン	100 mg qd	1.02	1.18
ベンラファキシン	225 mg qd	1.04	1.25
エスシタロプラム	20 mg qd	1.05	1.28

qd：1 日 1 回投与，bid：1 日 2 回投与
＜資料番号 5.3.3.5-01：Table 4 より作成＞

2.7.2.3.2　薬物相互作用

2.7.2.3.2.1　ブレクスピプラゾールの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

ブレクスピプラゾールの代謝には，主に CYP2D6 及び CYP3A4 が寄与する［レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD 2.7.2.3.3 参照］。また国内で併用される抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）のうち，パロキセチン，デュロキセチン，セルトラリン，ベンラファキシン，エスシタロプラムは CYP2D6 阻害作用を有し，フルボキサミンは CYP2D6 阻害及び CYP3A4 阻害作用を有することが知られている [1]。そのため PBPK 解析にて，各抗うつ薬がブレクスピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響の程度を検討した。

強い CYP2D6 阻害作用をもつパロキセチンとの併用により，ブレクスピプラゾールの C_{max} は 1.16 倍，AUC は 2.25 倍になると推定された（2.7.2.3.1(3)参照）。一方で，国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（331-102-00058）におけるパロキセチン併用例とパロキセチン以外の抗うつ薬併用例で有害事象を比較したところ，パロキセチン併用例では重篤な事象，重症度が高度な事象及び投与中止に至った事象はなく，ブレクスピプラゾール群で発現割合が高かったアカシジアの発現割合はその他の抗うつ薬併用例と同程度であった（2.7.4.2.1.1 (7)参照）。これらのことから，大うつ病性障害患者におけるブレクスピプラゾールに対するパロキセチンの併用は，他の抗うつ薬併用に比べて臨床的に特筆すべき問題はなく，用量調整の必要は無いと考えられた。なお，海外試験においてもパロキセチン又はフルオキセチン併用例の有害事象の発現割合をその他の抗うつ薬併用例と比較した結果，パロキセチン又はフルオキセチン併用による安全性の重大な懸念は認められず（2.7.4.5.3 参照），米国添付文書では大うつ病性障害患者にパロキセチンやフルオキセチンなどの強い CYP2D6 阻害作用を有する抗うつ薬を併用する際，ブレクスピプラゾールの用量を調整することなく投与可能と規定されている。

セルトラリン，ベンラファキシン，フルボキサミン，デュロキセチン又はエスシタロプラムとの併用により，ブレクスピプラゾールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.02～1.06 倍及び 1.18～1.56 倍になると推定され（2.7.2.3.1(3)参照），これらの薬剤がブレクスピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響は大きくないと考えられた。

2.7.2.3.2.2　併用薬の薬物動態に及ぼすブレクスピプラゾールの影響

ブレクスピプラゾール 4 mg/日以下の投与において，ブレクスピプラゾール及び主要代謝物である DM-3411 は，併用薬に対して CYP 代謝酵素又はトランスポーターを介する相互作用を引き起こす可能性は低い［レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD 2.7.2.3.7.2(2)参照］。また，大うつ病性障害患者でのブレクスピプラゾールの申請用量は統合失調症患者での承認用量の範囲内であり，大うつ病性障害患者でのブレクスピプラゾールの曝露量は統合失調症患者と同程度であることから（2.7.2.3.3.1 参照），大うつ病性障害患者でもブレクスピプラゾールの申請用量範囲において併用薬である抗うつ薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3.3　疾病間及び人種間における血漿中ブレクスピプラゾール濃度の比較

2.7.2.3.3.1　大うつ病性障害患者と統合失調症患者との血漿中ブレクスピプラゾール濃度比較

大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）及び統合失調症患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）から得られたデータを用いて，両疾患におけるブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg 投与時の定常状態の血漿中ブレクスピプラゾール濃度を比較した図を図 2.7.2.3-1 に示した。ブレクスピプラゾールの t_{max} を考慮しピークまでの区分である投与後 6 時間未満に加え，トラフ付近である投与後 20-28 時間の血漿中ブレクスピプラゾール濃度を比較した。その結果，大うつ病性障害患者及び統合失調症患者において，定常状態時の血漿中ブレクスピプラゾール濃度は同様に分布しており，大きな違いは無かった。

また大うつ病性障害患者を含めた海外の母集団薬物動態解析の結果より，ポピュレーション（健康成人，統合失調症患者及び大うつ病性障害患者）はブレクスピプラゾールの薬物動態に対する変動要因として検出されなかった［レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD 2.7.2.3.8.2 参照］。

これらのことから，大うつ病性障害患者及び統合失調症患者におけるブレクスピプラゾールの薬物動態に大きな違いはないと考えられた。

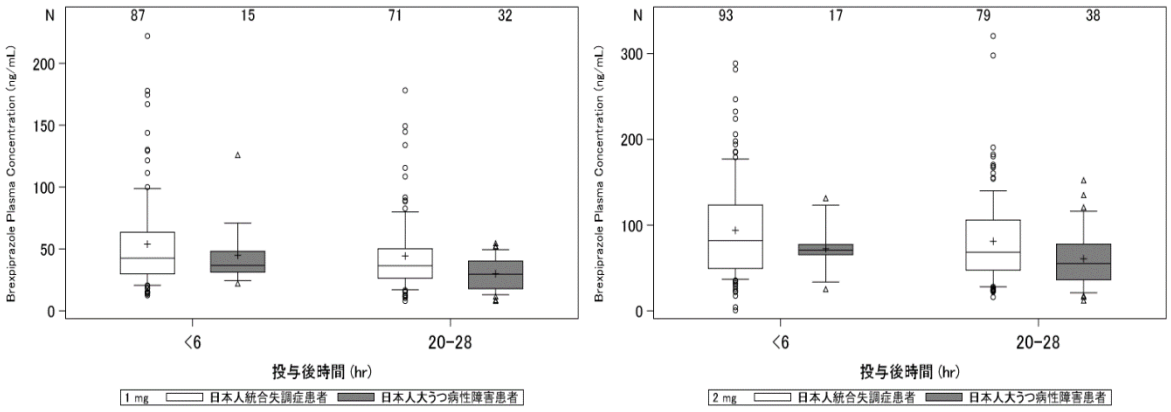


図 2.7.2.3-1　大うつ病性障害患者及び統合失調症患者における定常状態時の血漿中ブレクスピプラゾール濃度（左：ブレクスピプラゾール 1 mg 投与時，右：ブレクスピプラゾール 2 mg 投与時）

箱の中線：中央値，箱：25～75%tile，ひげ：10～90%tile，記号（○△）：外れ値，記号（＋）：平均値，
N：例数
＜資料番号 5.3.5.1-01：図 1-1 及び図 1-2＞

2.7.2.3.3.2　大うつ病性障害患者における日本人と外国人との血漿中ブレクスピプラゾール濃度の比較

大うつ病性障害患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）及び海外プラセボ対照二重盲検試験（331-10-227 及び 331-10-228）から得られたデータを用いて，日本人と外国人におけるブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg 投与時の定常状態の血漿中ブレクスピプラゾール濃度を比較した図を図 2.7.2.3-2 に示した。ブレクスピプラゾールの t_{max} を考慮しピークまでの区分である投与後 6 時間未満に加え，トラフ付近である投与後 20-28 時間の血漿中ブレクスピプラゾール濃度を比較した。その結果，日本人及び外国人大うつ病性障害患者において，定常状態時の血漿中ブレクスピプラゾール濃度は同様に分布しており，大きな違いは無かった。また大うつ病性障害患者を含めた海外の母集団薬物動態解析の結果より，人種はブレクスピプラゾールの薬物動態に対する変動要因として検出されなかった［レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD 2.7.2.3.8.2 参照］。

これらのことから，大うつ病性障害患者において日本人と外国人のブレクスピプラゾールの薬物動態に大きな違いはないと考えられた。

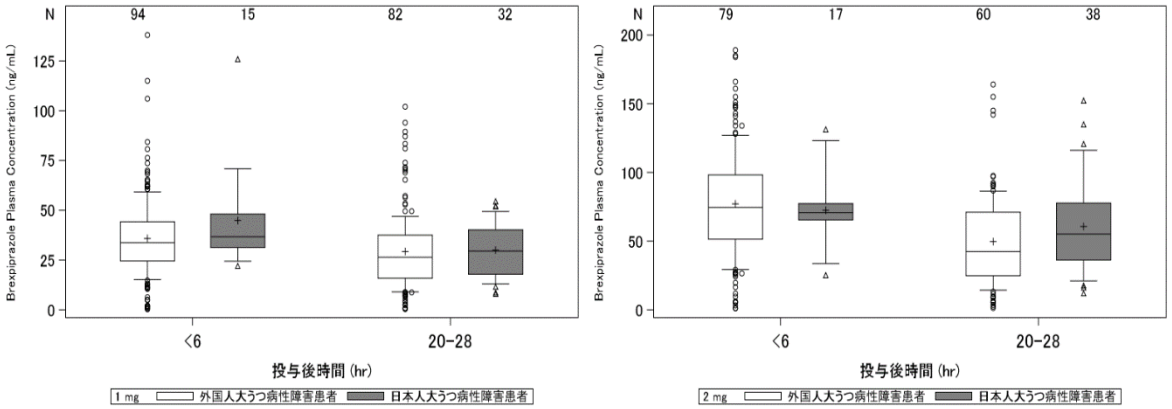


図 2.7.2.3-2　大うつ病性障害患者における日本人と外国人の定常状態時の血漿中ブレクスピプラゾール濃度（左：ブレクスピプラゾール 1 mg 投与時，右：ブレクスピプラゾール 2 mg 投与時）

箱の中線：中央値，箱：25～75%tile，ひげ：10～90%tile，記号（○△）：外れ値，記号（＋）：平均値，
N：例数
＜資料番号 5.3.5.1-01：図 2-1 及び図 2-2＞

2.7.2.3.4　　その他の内因性要因及び外因性要因

大うつ病性障害患者及び統合失調症患者において，定常状態時の血漿中ブレクスピプラゾール濃度は同様に分布しており，大きな違いは無かった。（2.7.2.3.3.1 参照）。また統合失調症患者において日本人及び外国人のブレクスピプラゾールの薬物動態は類似しており［レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD 2.7.2.3.6.2 参照］，大うつ病性障害患者においても日本人と外国人の定常状態時の血漿中ブレクスピプラゾール濃度は同様に分布しており，大きな違いは無かった。（2.7.2.3.3.2 参照）。さらに大うつ病性障害患者を含めた海外の母集団薬物動態解析の結果より，ポピュレーション（健康成人，統合失調症患者及び大うつ病性障害患者）及び人種はブレクスピプラゾールの薬物動態に対する変動要因として検出されていない［レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD 2.7.2.3.8.2 参照］。

したがって，日本人大うつ病性障害患者におけるその他の内因性及び外因性要因の影響（年齢，性別，喫煙，体重，CYP2D6 遺伝子多型，肝機能低下，腎機能低下，食事及び併用する各抗うつ薬以外との薬物相互作用）については，レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD 2.7.2.3.6 及び 2.7.2.3.7 に記載した統合失調症患者での影響と同様であると考えられる。

2.7.2.4　特別な試験

本項に該当する試験は実施していない。

2.7.2.5　付録

該当する資料なし

2.7.2.6　参考文献

1 [redacted]；薬物相互作用データベース(Drug Interaction Database, [redacted]株式会社).

レキサルティ錠 1 mg
レキサルティ錠 2 mg
レキサルティ OD 錠 0.5 mg
レキサルティ OD 錠 1 mg
レキサルティ OD 錠 2 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.3 臨床的有効性

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 4

2.7.3 臨床的有効性 6

2.7.3.1 背景及び概観 6

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験 6

2.7.3.1.2 国内試験の概略 7

2.7.3.1.2.1 対象患者 8

2.7.3.1.2.2 試験デザイン 9

2.7.3.1.2.3 評価項目 11

2.7.3.1.2.4 有効性の統計解析 14

2.7.3.1.3 海外試験の概要 16

2.7.3.1.3.1 海外試験の位置づけ 16

2.7.3.1.3.2 海外試験の概略 16

2.7.3.1.3.3 主たる参考試験の解析対象集団 19

2.7.3.2 個々の試験結果の要約 20

2.7.3.2.1 国内試験 20

2.7.3.2.1.1 プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058） 20

2.7.3.2.1.2 長期投与試験（331-102-00059） 21

2.7.3.2.2 海外試験 22

2.7.3.2.2.1 二重盲検試験 22

2.7.3.2.2.2 長期投与試験 25

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 27

2.7.3.3.1 試験対象集団 27

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 27

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 30

2.7.3.3.1.3 投与状況 39

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の検討 39

2.7.3.3.2.1 短期投与における効果：主要評価項目 39

2.7.3.3.2.2 短期投与における効果：副次的評価項目 46

2.7.3.3.2.3 長期投与における効果 51

2.7.3.3.2.4 効果の持続 53

2.7.3.3.2.5 高齢者への投与における効果 54

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 55
2.7.3.3.3.1　国内試験 55
2.7.3.3.3.2　海外試験 58
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 60
2.7.3.4.1　用法 60
2.7.3.4.2　用量 60
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性 61
2.7.3.6　付録 62

略号一覧

略号	省略していない表現
ANCOVA	Analysis of covariance　共分散分析
BMI	Body mass index　肥満指数
CGI-I	Clinical Global Impression - Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression - Severity of Illness
CI	Confidence interval　信頼区間
CR	Controlled release　放出制御
CUDOS-A	Clinically Useful Depression Outcome Subscale for Anxiety　臨床的に有用なうつ病転帰の不安に対する下位尺度
CYP2D6	Cytochrome P450 2D6　チトクローム P450 2D6
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition　精神疾患の診断・統計マニュアル 第 5 版
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision　精神疾患の診断・統計マニュアル 第 4 版新訂版
EM	Extensive metabolizer　通常代謝型
ES	Enrolled set　登録集団
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimension, 5 response level version　EuroQol-5 Dimension，5 段階反応版
FAS	Full analysis set　最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration　米国食品医薬品局
HAM-A	Hamilton Anxiety Rating Scale　ハミルトン不安評価尺度
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression　ハミルトンうつ病評価尺度
IDS-SR	Inventory of Depressive Symptomatology (Self-Report)　（自己記入式）抑うつ症状尺度
IM	Intermediate metabolizer　中間代謝型
LOCF	Last observation carried forward
MADRS	Montgomery Åsberg Depression Rating Scale
MADRS-S	The Montgomery Åsberg Depression Rating Scale Self-assessment　自己記入式 MADRS 質問票
MMRM	Mixed-model repeated measures
OC	Observed cases
Q-LES-Q-SF	Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire-Short Form　生活の質に関する楽しみと満足感の簡易質問票
SD	Standard deviation　標準偏差
SDS	Sheehan Disability Scale
SE	Standard error　標準誤差

SIGH-D	Structured Interview Guide for HAM-D　HAM-D 構造化面接
SIGMA	Structured Interview Guide for MADRS　MADRS 構造化面接ガイド
SIS	Sheehan Irritability Scale
SNRI	Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor　セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
SS	Safety analysis set　安全性解析対象集団
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor　選択的セロトニン再取り込み阻害薬
XR	Extended-release　持続放出

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験

大うつ病性障害患者を対象とし，補助療法として用いるブレクスピプラゾールの有効性を検討した。有効性を評価した試験は国内試験 2 試験及び海外試験 10 試験であり，これらの試験を表 2.7.3.1.1-1 に示した。

有効性の評価資料は，国内で実施したプラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）及び長期投与試験（331-102-00059）の 2 試験である。

海外で実施した 10 試験は参考資料とした。海外試験の内訳は，二重盲検試験であるプラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214），プラセボ及び実薬対照二重盲検試験（331-12-282），プラセボ対照二重盲検維持試験（14570A），第 II 相プラセボ対照二重盲検試験（331-08-211，331-09-222）の 7 試験及び長期投与試験である長期投与試験（331-10-238），高齢患者対象長期投与試験（16160A），第 II 相長期投与試験（331-08-212）の 3 試験である。

表 2.7.3.1.1-1　有効性評価に用いた試験の一覧

資料番号 （評価/参考）	試験略名 （試験番号）	投与量 [a]	投与期間	有効性解析 対象例数
国内試験				
5.3.5.1-01 （評価資料）	プラセボ対照二重盲検試験 （331-102-00058）	1 mg/日 2 mg/日	6 週間 （Phase B）	736 例
5.3.5.2-01 （評価資料）	長期投与試験 （331-102-00059）	2 mg/日	52 週間	247 例
海外試験				
5.3.5.1-02 （参考資料）	プラセボ対照二重盲検試験 （331-10-227）	1 mg/日 3 mg/日	6 週間 （Phase B）	627 例 [b]
5.3.5.1-03 （参考資料）	プラセボ対照二重盲検試験 （331-10-228）	2 mg/日	6 週間 （Phase B）	353 例 [b]
5.3.5.1-05 （参考資料）	プラセボ対照二重盲検試験 （331-13-214）	2 mg/日	6 週間 （Phase B）	393 例
5.3.5.1-04 （参考資料）	プラセボ及び実薬対照 二重盲検試験 （331-12-282）	2～3 mg/日 （可変用量）	6 週間 （Phase B）	495 例
5.3.5.1-06 （参考資料）	プラセボ対照二重盲検 維持試験 （14570A）	1～3 mg/日 （可変用量）	24 週間 （Phase B）	885 例
5.3.5.1-07 （参考資料）	第 II 相プラセボ対照二重盲検 試験 （331-08-211）	0.15 mg/日 0.5 ± 0.25 mg/日 1.5 ± 0.5 mg/日	6 週間 （Phase B）	425 例
5.3.5.1-08 （参考資料）	第 II 相プラセボ対照二重盲検 試験 （331-09-222）	1～3 mg/日 （可変用量）	6 週間 （Phase B）	365 例

資料番号 （評価/参考）	試験略名 （試験番号）	投与量 [a]	投与期間	有効性解析 対象例数
5.3.5.2-02 （参考資料）	長期投与試験 （331-10-238）	0.5～3 mg/日 （可変用量）	26 週間又は 52 週間 [c]	2916 例
5.3.5.2-03 （参考資料）	高齢患者対象長期投与試験 （16160A）	1～3 mg/日 （可変用量）	26 週間	132 例
5.3.5.2-04 （参考資料）	第 II 相長期投与試験 （331-08-212）	0.25～3 mg/日 （可変用量）	6 週間又は 52 週間 [d]	1021 例

[a] ブレクスピプラゾールの投与量

[b] Phase B への移行基準を改訂した Amendment 3 に基づく有効性解析対象集団

[c] 試験実施中に安全性情報が十分集積されたため 26 週間に変更された。

[d] 試験開始時は 6 週間と設定していたが，試験実施中に 52 週間に変更された。

2.7.3.1.2 国内試験の概略

国内で，補助療法として用いるブレクスピプラゾールの有効性を検討した試験は，プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）及び長期投与試験（331-102-00059）である。国内 2 試験の試験概要を表 2.7.3.1.2-1 に示した。

表 2.7.3.1.2-1 有効性を評価した国内試験の試験概要

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験	長期投与試験
試験番号 〈資料番号〉	331-102-00058 試験 <5.3.5.1-01>	331-102-00059 試験 <5.3.5.2-01>
主目的	抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）の単剤治療で反応不十分な大うつ病性障害患者を対象に，プラセボと比較して，抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）併用下で補助療法として用いるブレクスピプラゾールの用量と有効性を検証する。	331-102-00058 試験から継続投与される大うつ病性障害被験者，及び新たに組入れられる 65 歳以上の大うつ病性障害患者を対象に，市販の抗うつ薬（継続例：SSRI 又は SNRI，新規例：SSRI，SNRI 又はミルタザピン）併用下で補助療法として用いるブレクスピプラゾールの長期安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，固定用量	多施設共同，非盲検，固定用量
対象患者	DSM-5 分類で，大うつ病性障害（「大うつ病性障害，単一エピソード」，「大うつ病性障害，反復エピソード」）に該当する患者 （主な選択基準） ・20 歳以上 65 歳未満（同意取得時）の男性及び女性 ・HAM-D17 項目合計スコア≥18 ・今回の大うつ病エピソードで，適切な抗うつ薬治療を 1～3 回行い，いずれも反応不十分である患者	DSM-5 分類で，大うつ病性障害（「大うつ病性障害，単一エピソード」，「大うつ病性障害，反復エピソード」）に該当する患者 継続例：331-102-00058 試験の二重盲検期（Phase B）を完了し，Phase B 6 週後を起点として 28 日以内に治療期を開始できる被験者 新規例：65 歳以上（同意取得時）の男性及び女性

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験	長期投与試験
用法・用量	二重盲検期（Phase B） 抗うつ薬： 抗うつ薬治療期（Phase A）で使用した抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）の最終用法・用量を固定して継続投与 治験薬： 1 mg 群：ブレクスピプラゾール 1 mg 錠を 1 日 1 回，1 錠，経口投与 2 mg 群：ブレクスピプラゾール 1 mg/日で投与を開始し，1 週後の観察・検査・評価まではブレクスピプラゾール 1 mg 錠を 1 日 1 回，1 錠，経口投与した。1 週後の観察・検査・評価の後は，ブレクスピプラゾール 2 mg 錠を 1 日 1 回，1 錠，経口投与 プラセボ群：プラセボ錠を 1 日 1 回，1 錠，経口投与	抗うつ薬： 継続例は，331-102-00058 試験で使用していた抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）の最終の用法・用量を固定のうえ，治療期を通じて継続投与した。新規例は，同意取得時点で使用していた抗うつ薬（SSRI，SNRI 又はミルタザピン）1 剤の同意取得時点の用法・用量を固定のうえ，治療期を通じて継続投与した。治験期間中，治験責任又は分担医師の判断により承認用量の範囲内で用量の増減は可能としたが，ブレクスピプラゾールを増量する 1 週後時点では用量を変更しないこととした。 治験薬： ブレクスピプラゾール 1 mg/日で投与を開始し，1 週後の観察・検査・評価まではブレクスピプラゾール 1 mg 錠を 1 日 1 回，1 錠，経口投与した。1 週後の観察・検査・評価の後は，ブレクスピプラゾール 2 mg 錠を 1 日 1 回，1 錠，経口投与した。2 mg/日の忍容性に問題がある場合には治験を中止した。
投与期間	抗うつ薬治療期（Phase A）：8 週間 二重盲検期（Phase B）：6 週間	52 週間
主要評価項目	二重盲検期（Phase B）6 週後の MADRS 合計スコアのベースライン［抗うつ薬治療期（Phase A）8 週後］からの平均変化量	MADRS 合計スコアの平均変化量，MADRS 反応率，MADRS 寛解率，CGI-I 改善率，CGI-S の平均変化量，HAM-D17 項目合計スコアの平均変化量，SDS 平均スコアの平均変化量
副次的評価項目	MADRS 反応率，MADRS 寛解率，CGI-I 改善率，CGI-S の平均変化量，HAM-D17 項目合計スコアの平均変化量，SDS 平均スコアの平均変化量，MADRS-S 合計スコアの平均変化量	
目標被験者数	無作為割付例各群 240 例	52 週投与完了例として 100 例 （65 歳以上の高齢者の投与例 30 例を含む）
有効性解析対象集団	736 例（ブレクスピプラゾール 1 mg 群：248 例，2 mg 群：245 例，プラセボ群：243 例）	247 例（継続例：216 例，新規例：31 例）
安全性解析対象集団	740 例（ブレクスピプラゾール 1 mg 群：250 例，2 mg 群：246 例，プラセボ群：244 例）	247 例（継続例：216 例，新規例：31 例）

2.7.3.1.2.1　対象患者

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）は，DSM-5 分類で，「大うつ病性障害，単一エ

ピソード」又は「大うつ病性障害，反復エピソード」の診断基準に合致し，今回の大うつ病エピソードで適切な抗うつ薬治療を 1～3 回行い，いずれの治療においても反応が不十分である患者を対象とした。年齢は同意取得時に 20 歳以上 65 歳未満，スクリーニング時の評価で HAM-D17 項目合計スコアが 18 点以上であることとした。

長期投与試験（331-102-00059）は 331-102-00058 試験からの継続例，及び新規に組入れられる 65 歳以上の高齢の大うつ病性障害患者（新規例）を対象とした。

2.7.3.1.2.2　試験デザイン

(1)　プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）は，大うつ病性障害患者を対象とし，抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）併用下で補助療法として用いるブレクスピプラゾールの用量と有効性を検証することを主目的とした，プラセボ対照，無作為化，多施設共同，二重盲検，並行群間比較試験である。試験デザインの概略図を図 2.7.3.1.2-1 に示した。

本試験は，スクリーニング期，抗うつ薬治療期（以下，Phase A），二重盲検期（以下，Phase B）又は抗うつ薬反応例治療継続期（以下，Phase A+）及び後観察期から構成された。8 週間の Phase A で，前治療抗うつ薬と異なる抗うつ薬と単盲検下でプラセボ錠を 1 日 1 回投与した。Phase A で反応が不十分であり Phase B への移行基準（表 2.7.3.1.2-2 参照）を満たした被験者は，6 週間の Phase B に移行し，ブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1 の割合で無作為に割付けられた。Phase B では，Phase A で使用した抗うつ薬の最終用法・用量を固定して継続投与し，割付けられたブレクスピプラゾール又はプラセボを二重盲検下で上乗せ投与した。Phase A で，抗うつ薬への反応が認められた被験者は，6 週間の Phase A+へ移行し，Phase A で使用した抗うつ薬と単盲検下のプラセボ錠を 1 日 1 回投与した。

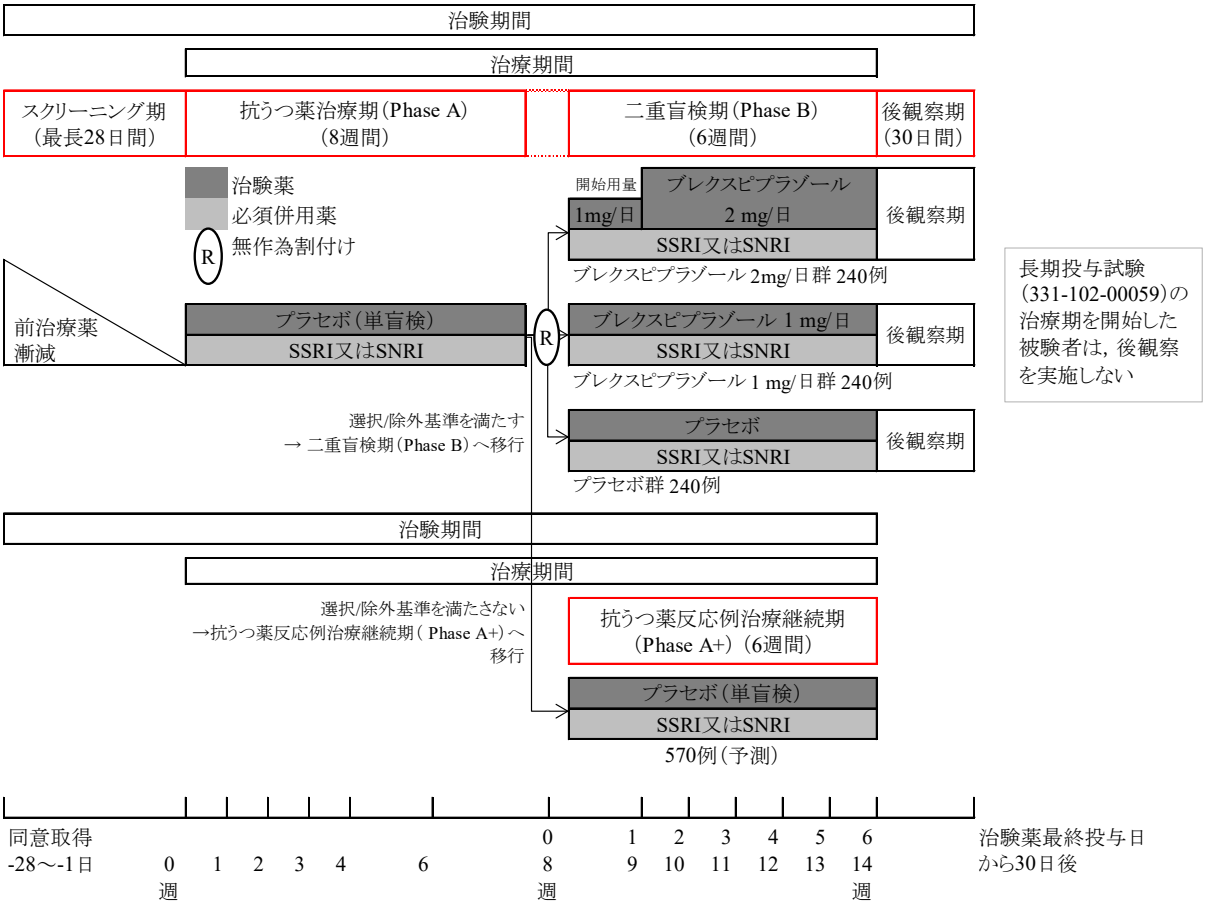


図 2.7.3.1.2-1　　プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）の試験デザイン

＜資料番号 5.3.5.1-01：16.1.1＞

表 2.7.3.1.2-2　　プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）の Phase B への移行基準

1	外来患者であること
2	Phase A 8 週後において，HAM-D17 項目合計スコアが 14 点以上の被験者
3	Phase A 開始時点と比較して，Phase A 8 週後における HAM-D17 項目合計スコアの減少率が 50%未満の被験者
4	Phase A を通し，常に CGI-I のスコアが 3（軽度改善）～7（重度悪化）の被験者

＜資料番号 5.3.5.1-01：16.1.1＞

(2)　長期投与試験（331-102-00059）

長期投与試験（331-102-00059）は，プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）からの継続例及び新規例を対象に，抗うつ薬［SSRI，SNRI 又はミルタザピン（新規例のみ）］併用下で補助療法として用いるブレクスピプラゾールの長期安全性及び有効性を検討することを目的とした，多施設共同，非盲検試験である。試験デザインの概略図を図 2.7.3.1.2-2 に示した。

ブレクスピプラゾールは最初の 1 週間は 1 mg/日とし，以降は 2 mg/日を 52 週後まで投与した。併用する抗うつ薬は，継続例は，331-102-00058 試験で使用していた抗うつ薬の最終の用

法・用量を固定し，治療期を通じて継続投与した。新規例は，同意取得時点で使用していた抗うつ薬 1 剤の同意取得時点の用法・用量を固定し，治療期を通じて継続投与した。治験期間中，抗うつ薬は治験責任又は分担医師の判断により承認用量の範囲内で用量の増減は可能としたが，ブレクスピプラゾールを増量する 1 週後時点では用量を変更しないこととした。

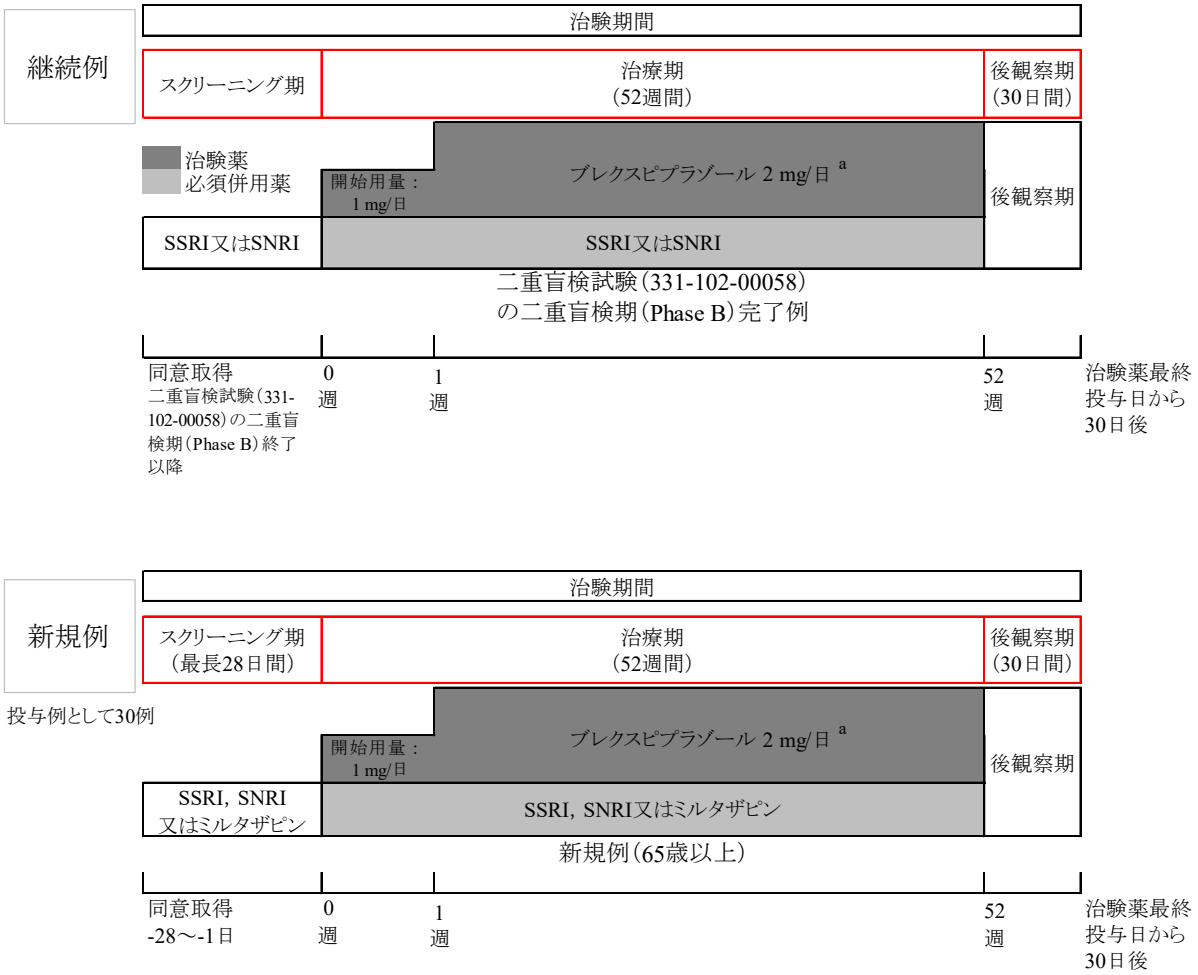


図 2.7.3.1.2-2　　長期投与試験（331-102-00059）の試験デザイン

[a] ブレクスピプラゾール 1 mg/日で投与を開始し，1 週後の観察・検査・評価の後は，ブレクスピプラゾール 2 mg/日に増量した。2 mg/日の忍容性に問題がある場合には治験を中止した。

＜資料番号 5.3.5.2-01：16.1.1＞

2.7.3.1.2.3　評価項目

(1)　プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）

(a)　主要評価項目

主要評価項目は MADRS 合計スコアのベースライン（Phase A 8 週後，以下ベースライン）から Phase B 6 週後の平均変化量とした。

MADRS はうつ病の評価尺度として世界的に使用されており，大うつ病性障害患者を対象と

した臨床試験で汎用されていることから，主要評価項目として設定した。治験責任又は分担医師は，MADRS 構造化面接ガイド（SIGMA）を用い下記 10 項目のうつ症状について，0～6 の 7 段階で評価した。

1．外見に表出される悲しみ　2．言葉で表現された悲しみ　3．内的緊張　4．睡眠減少
5．食欲減退　6．集中困難　7．制止　8．感情を持てないこと　9．悲観的思考
10．自殺思考

(b)　副次的評価項目

副次的評価項目は以下の項目とした。

- MADRS 反応率

  MADRS 合計スコアがベースラインから Phase B 6 週後に 50%以上減少した被験者の割合を求めた。

- MADRS 寛解率

  MADRS 合計スコアがベースラインから Phase B 6 週後に 50%以上減少し，かつ Phase B 6 週後の MADRS 合計スコアが 10 点以下になった被験者の割合を求めた。

- CGI-I 改善率

  Phase B 6 週後の CGI-I が 1 又は 2 と評価された被験者の割合を求めた。

  医師の印象に基づき臨床症状を総合的に評価するために設定した。治験責任又は分担医師がうつ症状の改善度をベースラインの状態と比較して，8 段階（0.判定不能，1.著明改善，2.中等度改善，3.軽度改善，4.不変，5.軽度悪化，6.中等度悪化，7.重度悪化）で評価した。

- CGI-S の平均変化量

  Phase B 6 週後の CGI-S のベースラインからの平均変化量とした。

  医師の印象に基づき臨床症状を総合的に評価するために設定した。治験責任又は分担医師がうつ症状の重症度について，8 段階（0.判定不能，1.正常，2.疾患の存在が否定できない程度，3.軽症，4.中等症，5.重症，6.非常に重症，7.極めて重症）で評価した。

- HAM-D17 項目合計スコアの平均変化量

  Phase B 6 週後の HAM-D17 項目合計スコアのベースラインからの平均変化量とした。
  HAM-D は，身体症状及び精神症状を含めたうつ症状を広範囲に評価するうえで有用であり，多くの臨床試験で用いられているため設定した。治験責任又は分担医師は，HAM-D 構造化面接（SIGH-D）を用い，下記 21 項目のうつ症状について，項目 No．1～2，10～14，16～17，19 は 0～4 の 5 段階，項目 No．5，20 は 0～3 の 4 段階，項目 No．3～4，6～9，15，18，21 は 0～2 の 3 段階で評価するとともに，項目 No．1～17 の合計スコアを算出した。

  1．抑うつ気分　　2．仕事と活動　　3．生殖器症状　　4．身体症状，消化器系
  5．体重減少　　6．入眠障害　　7．熟眠障害　　8．早朝睡眠障害

9．身体症状，一般的　10．罪業感　11．自殺　12．精神的不安
13．身体的不安　14．心気症　15．病識　16．精神運動抑制
17．精神運動興奮，激越　18．日内変動　19．現実感喪失　20．妄想症状
21．強迫症状

- SDS 平均スコアの平均変化量

  Phase B 6 週後の SDS 平均スコアのベースラインからの平均変化量とした。

  SDS は日常生活の機能に関する 3 項目（仕事/学業，社会生活，家庭内のコミュニケーションや役割）を自己評価できることから設定した。被験者は，「仕事/学業」，「社会生活」，「家族内のコミュニケーションや役割」の 3 項目にどの程度の支障が生じているか「0．全く支障なし」～「10．極めて支障あり」の 11 段階で，症状により「活動ができなかった日」，「能率が落ちた日」の 2 項目を過去 1 週間で該当する日数で評価した。

- MADRS-S 合計スコアの平均変化量

  Phase B 6 週後の MADRS-S 合計スコアのベースラインからの平均変化量とした。

  MADRS-S は被験者の自己評価に基づいてうつ症状の改善を評価するために設定した。被験者は，MADRS-S の下記 10 項目について 0 から 3 までの各段階のいずれに該当するか評価した。

  持続力　1．気分　2．不安感　3．睡眠　4．食欲
  5．集中力　6．自発性　7．興味　8．悲観　9．生きることへの熱意

(2)　長期投与試験（331-102-00059）

以下に示した項目について評価した。

- MADRS 合計スコアの平均変化量
- MADRS 反応率
- MADRS 寛解率
- CGI-I 改善率
- CGI-S の平均変化量
- HAM-D17 項目合計スコアの平均変化量
- SDS 平均スコアの平均変化量

評価方法は，プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）と同様とした。331-102-00058 試験からの継続例は，331-102-00058 試験の Phase B 6 週後の評価が長期投与試験（331-102-00059）のベースライン評価日の−7～0 日以内に実施されている場合には，331-102-00059 試験のベースラインとして用いた。

2.7.3.1.2.4　有効性の統計解析

(1)　解析対象集団

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）では，有効性評価項目は「最大の解析対象集団（FAS）」を解析対象とした。FAS は，無作為割付けされて Phase B の治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン及び投与開始後に 1 つ以上の MADRS 合計スコアが得られた被験者を対象とした。長期投与試験（331-102-00059）では，本試験の治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン及び投与開始後に 1 つ以上の MADRS 合計スコアが得られた被験者を「有効性の解析対象集団」とした。なお，GCP 違反例は除外とした。

(2)　解析方法

(a)　プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）

i)　主要評価項目：MADRS 合計スコアの平均変化量

主たる解析は FAS を対象に OC データセットを用いて MMRM 解析を行った。MMRM から算出された各ブレクスピプラゾール群とプラセボ群との最小二乗平均の差に基づき統計的仮説を検証した。プラセボ群に対する各ブレクスピプラゾール群の 2 つの比較によって生じる検定の多重性の調整は，固定順序法を用いて行い，全体の第 1 種の過誤確率を制御した。はじめにブレクスピプラゾール 2 mg 群とプラセボ群の比較を行い，両側有意水準 5%で有意であった場合のみ，1 mg 群とプラセボ群の比較を両側有意水準 5%で行った。

時期ごとに各投与群の最小二乗平均及び各ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の最小二乗平均の差とそれらの両側 95%信頼区間を求めた。

ii)　副次的評価項目

- MADRS 反応率
- MADRS 寛解率
- CGI-I 改善率

  MADRS 反応率は，LOCF データセットを用いて，χ^2 乗検定を用いて各ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の比較を行った。各ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の反応率の差とその両側 95%信頼区間を求めた。MADRS 寛解率，CGI-I 改善率についても同様の解析を行った。

- HAM-D17 項目合計スコアの平均変化量

  LOCF データセットを用いて，投与群を要因，ベースラインを共変量とした ANCOVA モデルによる解析を行った。各投与群の最小二乗平均及び各ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の最小二乗平均の差とそれらの両側 95%信頼区間を求めた。

- CGI-S の平均変化量

- SDS 平均スコアの平均変化量
- MADRS-S 合計スコアの平均変化量

主要評価項目と同様の MMRM 解析を行った。

(b) 長期投与試験（331-102-00059）

ベースラインは，本試験の治験薬投与開始前の最後のデータとした。

- MADRS 合計スコアの平均変化量
- CGI-S の平均変化量
- HAM-D17 項目合計スコアの平均変化量
- SDS 平均スコアの平均変化量

各時期及び最終評価時（52 週後 LOCF）における実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を求めた。

- MADRS 反応率
- MADRS 寛解率
- CGI-I 改善率

各時期及び最終評価時（52 週後 LOCF）における例数及び割合を求めた。

(c) プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）及び長期投与試験（331-102-00059）

長期投与試験（331-102-00059）の有効性の解析対象集団のうち，プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）の Phase B 6 週後のブレクスピプラゾール群での MADRS 反応例及び MADRS 寛解例を対象に，331-102-00058 試験及び 331-102-00059 試験の各時期での MADRS 合計スコアの実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を求めた。

(d) 部分集団の検討

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）では，下記の項目別に主要評価項目である MADRS 合計スコアのベースラインから Phase B 6 週後の平均変化量の部分集団解析を行った。

- 必須併用薬（デュロキセチン，エスシタロプラム，フルボキサミン，ミルナシプラン，パロキセチン，セルトラリン，ベンラファキシン）
- 性別（男性，女性）
- 年齢（< 55，≥ 55）
- 適切な抗うつ薬治療回数（1，2，3）
- DSM-5 診断名（単一エピソード，反復エピソード）
- 大うつ病エピソード回数（1，2，≥ 3）

- 今回のエピソードの罹病期間（月）（≤ 中央値，> 中央値）
- MADRS 合計スコアのベースライン（≤ 中央値，> 中央値）
- Phase B の超短時間型の催眠鎮静剤の併用（有，無）
- 体重（≤ 中央値，> 中央値）
- BMI（≤ 中央値，> 中央値）
- CYP2D6 表現型（IM，EM）

2.7.3.1.3　海外試験の概要

2.7.3.1.3.1　海外試験の位置づけ

海外で大うつ病性障害患者を対象に実施した二重盲検試験 7 試験及び長期投与試験 3 試験の 10 試験を有効性評価の参考資料とした（2.7.3.1.1 参照）。大うつ病性障害の診断基準は，国内試験は DSM-5，海外試験は DSM-IV-TR を用いていたものの，DSM-IV-TR から DSM-5 の改訂では，大うつ病性障害の診断基準そのものに変更はなかったことから，国内外とも試験で用いた大うつ病性障害の診断基準は同様であった。

国内で実施したプラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）は，海外のプラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）を参考に計画され，対象患者，試験期の構成，投与期間，併用する抗うつ薬（SSRI 又は SNRI），主要評価項目など試験の概要はほぼ同じであった。また，国内で実施した長期投与試験（331-102-00059）は，海外で実施した長期投与試験（331-10-238）を参考に計画され，用量は国内試験が 2 mg/日の固定用量，海外試験が 0.5～3 mg/日の可変用量と違いはあったものの，対象患者，投与期間は同じであった[a]。よって，海外試験 10 試験のうちプラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）の 3 試験を二重盲検試験の主たる参考試験，長期投与試験（331-10-238）の 1 試験を長期投与試験の主たる参考試験と位置づけ，「2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析」では国内試験及び主たる参考試験の結果を用いてブレクスピプラゾール補助療法の有効性を検討した。

プラセボ及び実薬対照二重盲検試験（331-12-282），プラセボ対照二重盲検維持試験（14570A），第 II 相プラセボ対照二重盲検試験（331-08-211，331-09-222）の二重盲検試験 4 試験及び高齢患者対象長期投与試験（16160A），第 II 相長期投与試験（331-08-212）の長期投与試験 2 試験はその他の参考試験として結果の概略を 2.7.3.2.2 に示した。

2.7.3.1.3.2　海外試験の概略

大うつ病性障害患者を対象として，海外で実施した 10 試験のうち，主たる参考試験とした 4 試験の試験デザイン概要を表 2.7.3.1.3-1 に，その他の参考試験とした 6 試験の試験デザイン概要を表 2.7.3.6-1 に示した。

[a] 投与期間は 331-102-00059 試験及び 331-10-238 試験ともに 52 週間と設定されていたが，331-10-238 試験では試験実施中に安全性情報が十分集積されたため 26 週間に変更された。

表 2.7.3.1.3-1　　主たる参考試験の試験デザインの概要

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験			長期投与試験
試験番号 <資料番号>	331-10-227 <5.3.5.1-02>	331-10-228 <5.3.5.1-03>	331-13-214 <5.3.5.1-05>	331-10-238 <5.3.5.2-02>
目的	非盲検下での 8 週間の抗うつ薬治療期で反応不十分であった大うつ病性障害患者を対象に，同じ非盲検下の抗うつ薬への補助療法として，ブレクスピプラゾールの有効性のプラセボとの比較，並びに安全性及び忍容性の評価			抗うつ薬治療の補助療法として，大うつ病性障害患者を対象とした長期安全性及び有効性の検討
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，固定用量 スクリーニング期：7～28 日間 抗うつ薬治療期（Phase A）：抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）及びプラセボを 8 週間併用投与 二重盲検期（Phase B）：Phase A で反応が不十分であった被験者を無作為割付けし，Phase A で使用した抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）及びブレクスピプラゾール又はプラセボを 6 週間併用投与			多施設共同，非盲検，可変用量
対象患者	今回の大うつ病エピソードに対し適切な抗うつ薬治療を 1～3 回行い，いずれの治療でも反応不十分である 18～65 歳の大うつ病性障害（DSM-IV-TR）患者			331-10-227，331-10-228 及び 331-12-282 試験から移行された大うつ病性障害被験者
投与群及びブレクスピプラゾールの用法・用量	二重盲検期（Phase B） ブレクスピプラゾール 1 mg 群： 1 週目は 0.5 mg/日，2 週目以降は 1 mg/日を 1 日 1 回投与する ブレクスピプラゾール 3 mg 群： 1 週目は 0.5 mg/日，2 週目は 1 mg/日，3 週目以降は 3.0 mg/日を 1 日 1 回投与する プラセボ群： プラセボ錠を 1 日 1 回投与する	二重盲検期（Phase B） ブレクスピプラゾール 2 mg 群： 1 週目は 0.5 mg/日，2 週目は 1 mg/日，3 週目以降は 2 mg/日を 1 日 1 回投与する プラセボ群： プラセボ錠を 1 日 1 回投与する	二重盲検期（Phase B） ブレクスピプラゾール 2 mg 群： 1 週目は 0.5 mg/日，2 週目は 1 mg/日，3 週目以降は 2 mg/日を 1 日 1 回投与する プラセボ群： プラセボ錠を 1 日 1 回投与する	ブレクスピプラゾール 0.5～3 mg/日（開始用量 0.5 mg/日として 0.5～3 mg/日の範囲内で可変用量）を 1 日 1 回投与する

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験			長期投与試験
試験番号 <資料番号>	331-10-227 <5.3.5.1-02>	331-10-228 <5.3.5.1-03>	331-13-214 <5.3.5.1-05>	331-10-238 <5.3.5.2-02>
併用する抗うつ薬	抗うつ薬治療期（Phase A）で使用した抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）の最終用法・用量を固定して継続投与する			先行する治験で選択した抗うつ薬と同じ抗うつ薬を，先行する治験の終了時の用量で継続使用する
投与期間	抗うつ薬治療期（Phase A）：8 週間 二重盲検期（Phase B）：6 週間			26 週間又は 52 週間
主要評価項目	二重盲検期（Phase B）6 週後の MADRS 合計スコアのベースライン［抗うつ薬治療期（Phase A）8 週後］からの平均変化量			（安全性）
副次的評価項目	SDS 平均スコア，CGI-S，IDS-SR 合計スコア，HAM-D17 項目合計スコア，HAM-A 合計スコア，CGI-I，MADRS 反応率，MADRS 寛解率，CGI-I 反応率		SDS 平均スコア，MADRS（Phase A 開始時から 8 週後のスコアの改善率が 25%未満であった被験者集団及びスクリーニング時に DSM-5 の規定による不安性の苦痛を有する被験者集団），CGI-S，IDS-SR 合計スコア，HAM-D17 項目合計スコア，SIS 合計スコア，CUDOS-A サブスケールスコア，CGI-I，MADRS 反応率，MADRS 寛解率，CGI-I 反応率	CGI-S，CGI-I，SDS 平均スコア，IDS-SR 合計スコア
目標被験者数	660 例（Phase B）	370 例（Phase B）	360 例（Phase B）	3000 例
有効性解析 対象集団	ブレクスピプラゾール 1 mg 群：211 例 ブレクスピプラゾール 3 mg 群：213 例 プラセボ群：203 例 （Amendment 3 有効性解析対象集団）	ブレクスピプラゾール 2 mg 群：175 例 プラセボ群：178 例 （Amendment 3 有効性解析対象集団）	ブレクスピプラゾール 2 mg 群：191 例 プラセボ群：202 例	2916 例

2.7.3.1.3.3　主たる参考試験の解析対象集団

二重盲検試験の主たる参考試験 3 試験のうち，331-10-227 試験及び 331-10-228 試験の 2 試験では，当初第 II 相プラセボ対照二重盲検試験 2 試験（331-08-211，331-09-222）と同様の移行基準（以下，Original criteria）を設定し，Phase A 8 週後の評価結果のみに基づき Phase B への移行を判断していた。しかし，第 II 相プラセボ対照二重盲検試験の結果を分析したところ，SSRI 又は SNRI に反応し Phase A 期間中に一度症状が改善しているにも関わらず，Phase B 移行時（Phase A 8 週後）の一過性の症状悪化により Phase B に移行した被験者が認められた。このような被験者は Phase B への移行対象として適切ではないと考えられ，331-10-227 試験及び 331-10-228 試験の 2 試験は，FDA との事前合意のもと，試験実施中に Phase B への移行基準を改訂し（以下，Amendment 3），Phase A 期間を通しての評価結果に基づき Phase B への移行を判断できるようにした（表 2.7.3.1.3-2 参照）。

米国申請時には Amendment 3 の移行基準に合致した解析集団を追加し，Original criteria 及び Amendment 3 の移行基準に基づく有効性解析対象集団の解析結果を提出した。2 つの有効性解析対象集団での結果の傾向は一貫しており，FDA では Amendment 3 の有効性解析結果を考慮して承認審査が行われた。国内のプラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）では MADRS 合計スコアに基づく移行基準は設けていなかったものの，CGI-I は Phase A 期間を通しての評価結果に基づき Phase B への移行を判断していたことから（表 2.7.3.1.2-2 参照），本概要では 331-102-00058 試験と同様の移行基準である Amendment 3 の有効性解析対象集団の結果について記載することとした。なお，二重盲検試験の主たる参考試験の 331-13-214 試験は計画当初から Amendment 3 と同様の移行基準が設定されていたため，有効性解析対象集団の結果について記載した。

表 2.7.3.1.3-2　　海外試験の Phase B への移行基準

<table>
<tr><td rowspan="2">第 II 相プラセボ対照
二重盲検試験
331-08-211
331-09-222</td><td colspan="2">プラセボ対照二重盲検試験
331-10-227
331-10-228</td><td rowspan="2">プラセボ対照
二重盲検試験
331-13-214</td></tr>
<tr><td>Original criteria</td><td>Amendment 3</td></tr>
<tr><td>以下の 1～3 の基準をすべて満たすこと
1. Phase A 開始時から Phase A 8 週後の HAM-D17 項目合計スコアの減少率が 50%未満
2. Phase A 8 週後の HAM-D17 項目合計スコアが 14 点以上
3. Phase A 8 週後の CGI-I が 3 以上</td><td colspan="2">以下の 1～4 の基準をすべて満たすこと
1. Phase A 開始時から Phase A 8 週後の HAM-D17 項目合計スコアの減少率が 50%未満
2. Phase A 8 週後の HAM-D17 項目合計スコアが 14 点以上
3. Phase A 2，4，6 及び 8 週後の CGI-I が 3 以上
4. Phase A 開始時から Phase A 2，4，6 及び 8 週後の MADRS 合計スコアの減少率が 50%未満</td><td></td></tr>
</table>

下線部：Amendment 3 で追加された基準

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　国内試験

2.7.3.2.1.1　プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）

大うつ病性障害患者を対象に，抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）併用下，ブレクスピプラゾール補助療法の有効性及び安全性を検討するため，プラセボ対照，無作為化，多施設共同，二重盲検，並行群間比較試験を実施した。

Phase B に移行し無作為割付けされた 740 例（ブレクスピプラゾール 1 mg 群 250 例，2 mg 群 246 例，プラセボ群 244 例）の全例に治験薬が 1 回以上投与された。有効性解析対象集団である FAS は 736 例であった（1 mg 群 248 例，2 mg 群 245 例，プラセボ群 243 例）。689 例が治験を完了し，51 例が治験を中止した（表 2.7.3.3.1-1 参照）。

Phase B 6 週後の主な有効性評価項目の結果を表 2.7.3.2.1-1 に示した。主要評価項目である MADRS 合計スコアのベースラインから Phase B 6 週後の平均変化量は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で−8.5 ± 0.47（最小二乗平均値 ± SE，以下同様），2 mg 群で−8.2 ± 0.47，プラセボ群で −6.7 ± 0.47 であり，プラセボ群と比較して 1 mg 群及び 2 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p 値，1 mg 群：−1.7（−3.0，−0.4）p = 0.0089，2 mg 群：−1.4（−2.7，−0.1）p = 0.0312］。副次的評価項目でも，すべての項目でプラセボ群と比較して 1 mg 群及び 2 mg 群で改善傾向を示した。

安全性解析対象例（表 2.7.3.3.1-1 参照）での有害事象の発現割合は，1 mg 群で 62.0%（155/250 例），2 mg 群 74.0%（182/246 例），プラセボ群 59.0%（144/244 例）であった。1 mg 群又は 2 mg 群のいずれかでの発現割合が 5%以上で，かつプラセボ群より発現割合が 2 倍以上であった有害事象はアカシジア，体重増加，血中プロラクチン増加，高プロラクチン血症であった。1 mg 群及び 2 mg 群で発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度であった。投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して 1 mg 群は同程度，2 mg 群で高かったものの，重篤な有害事象の発現割合は 1 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と大きく変わらなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.1，CT-8.2.1 及び CT-8.3.1 参照）。

表 2.7.3.2.1-1　プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）の主な有効性結果（FAS）

	Brexpiprazole					
	1 mg		2 mg		Placebo	
Variable	(N = 248)		(N = 245)		(N = 243)	
MADRS Total Score, MMRM	N = 248		N = 245		N = 243	
Mean at Baseline (SD)	26.7	(6.4)	26.9	(6.9)	27.3	(6.2)
LS Mean Change at Week 6 (SE)	-8.5	(0.47)	-8.2	(0.47)	-6.7	(0.47)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-1.7	(-3.0, -0.4)	-1.4	(-2.7, -0.1)		
P-Value[a]	0.0089		0.0312			
MADRS Response Rate, LOCF	N = 248		N = 245		N = 243	
Proportion (%) of Responders at Week 6	63	(25.4%)	60	(24.5%)	46	(18.9%)

Variable	Brexpiprazole 1 mg (N = 248)		Brexpiprazole 2 mg (N = 245)		Placebo (N = 243)	
Diff (95% CI)[b]	6.5	(-0.8, 13.8)	5.6	(-1.7, 12.9)		
P-Value[a]	0.0844		0.1364			
MADRS Remission Rate, LOCF	N = 248		N = 245		N = 243	
Proportion (%) of Remitters at Week 6	44	(17.7%)	43	(17.6%)	33	(13.6%)
Diff (95% CI)[b]	4.2	(-2.3, 10.6)	4.0	(-2.5, 10.4)		
P-Value[a]	0.2048		0.2265			
CGI-I Improvement Rate, LOCF	N = 248		N = 245		N = 243	
Proportion (%) of Responders at Week 6	87	(35.1%)	86	(35.1%)	72	(29.6%)
Diff (95% CI)[b]	5.5	(-2.8, 13.7)	5.5	(-2.8, 13.8)		
P-Value[a]	0.1969		0.1964			
CGI-S Score, MMRM	N = 248		N = 245		N = 243	
Mean at Baseline (SD)	4.1	(0.6)	4.2	(0.6)	4.1	(0.6)
LS Mean Change at Week 6 (SE)	-0.7	(0.05)	-0.8	(0.05)	-0.6	(0.05)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.1	(-0.3, 0.0)	-0.2	(-0.3, 0.0)		
P-Value[a]	0.0976		0.0292			
HAM-D17 Total Score, ANCOVA, LOCF	N = 247		N = 245		N = 243	
Mean at Baseline (SD)	20.5	(4.0)	20.8	(3.9)	21.2	(3.7)
LS Mean Change at Week 6 (SE)	-6.3	(0.34)	-5.6	(0.35)	-5.3	(0.35)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-1.0	(-2.0, -0.1)	-0.3	(-1.3, 0.6)		
P-Value[a]	0.0330		0.4914			
SDS Mean Score, MMRM	N = 240		N = 234		N = 241	
Mean at Baseline (SD)	5.38	(2.16)	5.62	(2.07)	5.62	(2.11)
LS Mean Change at Week 6 (SE)	-1.13	(0.114)	-1.12	(0.118)	-0.64	(0.115)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.49	(-0.81, -0.17)	-0.48	(-0.80, -0.15)		
P-Value[a]	0.0026		0.0038			
MADRS-S Total Score, MMRM	N = 248		N = 245		N = 243	
Mean at Baseline (SD)	10.60	(4.19)	10.90	(4.59)	11.01	(4.28)
LS Mean Change at Week 6 (SE)	-2.46	(0.199)	-1.87	(0.203)	-1.47	(0.200)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.99	(-1.55, -0.44)	-0.41	(-0.97, 0.15)		
P-Value[a]	0.0005		0.1543			

[a] MMRM analysis for MADRS total, CGI-S, SDS mean, and MADRS-S total; ANCOVA analysis for HAM-D17 total; chi-square test for MADRS response, MADRS remission and CGI-I improvement. Treatment difference = difference in LS mean changes for MMRM and ANCOVA.

[b] Diff: Brexpiprazole − Placebo

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.1.1＞

2.7.3.2.1.2　長期投与試験（331-102-00059）

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）から継続投与された大うつ病性障害被験者，及び

新たに組入れられた 65 歳以上の高齢者の大うつ病性障害患者を対象に，抗うつ薬［SSRI，SNRI 又はミルタザピン（新規例のみ）］併用下，ブレクスピプラゾール補助療法の長期安全性及び有効性を検討するため，多施設共同，非盲検試験を実施した。

全体で 248 例に治験薬が投与され，有効性解析対象及び安全性解析対象はいずれも 247 例（継続例 216 例，新規例 31 例）であった。安全性解析対象例のうち 138 例（継続例 132 例，新規例 6 例）が治験を完了し，109 例（継続例 84 例，新規例 25 例）が中止した（表 2.7.3.3.1-3，表 2.7.3.3.1-4 参照）。

主な有効性評価項目である MADRS 合計スコアの時期別平均変化量を表 2.7.3.6-2 に示した。全体での MADRS 合計スコアは，ベースラインが 20.1 ± 8.9（平均値 ± SD，以下同様）であり，8 週後（226 例）に 16.6 ± 9.5 まで低下し，12 週後以降の平均値は 13.3～16.4 で推移した。ベースラインからの平均変化量は，24 週後（167 例）で−5.0 ± 8.2，52 週後（138 例）で−7.3 ± 8.7 であった。

安全性解析対象例での有害事象の発現割合は，全体で 93.5%（231/247 例）であった。全体で発現割合の高かった有害事象（発現割合 10%以上のもの）は体重増加，アカシジア，上咽頭炎，傾眠であった。発現した有害事象の多くが軽度又は中等度であり，投与期間の延長に伴い発現割合が高くなる事象はなかった。死亡に至った有害事象が治験薬投与中止後に 1 例発現したが，ブレクスピプラゾールとの関連性はないと判断された（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.2.1，CT-8.3.1，CT-8.8.1 及び CT-9.1 参照）。

2.7.3.2.2　海外試験

2.7.3.2.2.1　二重盲検試験

(1)　主たる参考試験

(a)　プラセボ対照二重盲検試験（331-10-227）

大うつ病性障害患者を対象に，抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）併用下，ブレクスピプラゾール補助療法の有効性及び安全性を検討するため，プラセボ対照，無作為化，多施設共同，二重盲検試験を実施した。Phase B の投与期間は 6 週間，投与群はブレクスピプラゾール 1 mg 群，3 mg 群及びプラセボ群とした。

Amendment 3 の基準に基づく被験者では，無作為割付けされた 635 例（ブレクスピプラゾール 1 mg 群 212 例，3 mg 群 217 例，プラセボ群 206 例）のうち，596 例（93.9%）が治験を完了し，39 例（6.1%）が治験を中止した。最も多かった中止理由は被験者の同意撤回（14 例，2.2%）であった（表 2.7.3.6-4，表 2.7.3.6-5 参照）。

主な有効性結果を表 2.7.3.6-3 に示した。主要評価項目である MADRS 合計スコアのベースラインから Phase B 6 週後の平均変化量は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で−7.64 ± 0.52（最小二乗平均値 ± SE，以下同様），3 mg 群で−8.29 ± 0.53，プラセボ群で−6.33 ± 0.53 であった。プラセボ群と比較して 3 mg 群で改善が認められた［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p 値，1 mg 群：−1.30（−2.73，0.13）p = 0.0737，3 mg 群：−1.95（−3.39，−0.51）p = 0.0079］。

(b)　プラセボ対照二重盲検試験（331-10-228）

331-10-228 試験は，331-10-227 試験（2.7.3.2.2.1(1)(a)参照）と同様の目的，試験デザイン，投与期間で実施した。投与群はブレクスピプラゾール 2 mg 群及びプラセボ群とした。

Amendment 3 の基準に基づく被験者では，無作為割付けされた 354 例（ブレクスピプラゾール 2 mg 群 176 例，プラセボ群 178 例）のうち，331 例（93.5%）が治験を完了し，23 例（6.5%）が治験を中止した。最も多かった中止理由は被験者の同意撤回（9 例，2.5%）であった（表 2.7.3.6-4，表 2.7.3.6-5 参照）。

主な有効性結果を表 2.7.3.6-3 に示した。主要評価項目である MADRS 合計スコアのベースラインから Phase B 6 週後の平均変化量は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−8.36 ± 0.64（最小二乗平均値 ± SE，以下同様），プラセボ群で−5.15 ± 0.63 であった。プラセボ群と比較して 2 mg 群で改善が認められた［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p 値：−3.21（−4.87，−1.54）p = 0.0002］。

(c)　プラセボ対照二重盲検試験（331-13-214）

331-13-214 試験は，331-10-227 試験（2.7.3.2.2.1(1)(a)参照）と同様の目的，試験デザイン，投与期間で実施した。投与群はブレクスピプラゾール 2 mg 群及びプラセボ群とした。

無作為割付けされた 394 例（ブレクスピプラゾール 2 mg 群 192 例，プラセボ群 202 例）のうち，373 例（94.7%）が治験を完了し，21 例（5.3%）が治験を中止した。最も多かった中止理由は被験者の同意撤回（9 例，2.3%）であった（表 2.7.3.6-4，表 2.7.3.6-5 参照）。

主な有効性結果を表 2.7.3.6-3 示した。主要評価項目である MADRS 合計スコアのベースラインから Phase B 6 週後の平均変化量は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−10.4 ± 0.63（最小二乗平均値 ± SE，以下同様），プラセボ群で−8.07 ± 0.61 であった。プラセボ群と比較して 2 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p 値：−2.30（−3.97，−0.62）p = 0.0074］。

(2)　その他の参考試験

(a)　プラセボ及び実薬対照二重盲検試験（331-12-282）

大うつ病性障害患者を対象に，抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）併用下，ブレクスピプラゾール補助療法の有効性及び安全性を検討するため，プラセボ及び実薬対照，無作為化，多施設共同，二重盲検試験を実施した。治験責任医師等に対しては，試験デザイン自体を盲検とした。Phase B の投与期間は 6 週間，投与群はブレクスピプラゾール群，セロクエル群及びプラセボ群とし，2：1：2 の割合で無作為割付けした。ブレクスピプラゾールは 2〜3 mg/日の可変用量で投与した。

無作為割付けされた 503 例（ブレクスピプラゾール群 197 例，セロクエル群 100 例，プラセボ群 206 例）のうち，443 例（88.1%）が治験を完了し，60 例（11.9%）が治験を中止した。最も多かった中止理由は被験者の同意撤回（22 例，4.4%）であった。

主要評価項目である MADRS 合計スコアのベースラインから Phase B 6 週後の平均変化量は，ブレクスピプラゾール群で−6.04 ± 0.43（最小二乗平均値 ± SE，以下同様），セロクエル

群で−4.86 ± 0.57，プラセボ群で−4.57 ± 0.41 であった。ブレクスピプラゾール群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（ブレクスピプラゾール群 p = 0.0078，セロクエル群 p = 0.6642）（2.7.6.2.4 参照）。

(b) プラセボ対照二重盲検維持試験（14570A）

大うつ病性障害患者を対象に，抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）併用下，ブレクスピプラゾール補助療法の有効性の維持を検討するため，プラセボ対照，無作為化，多施設共同，二重盲検試験を実施した。治験責任医師等に対しては，試験デザイン自体を盲検とした。Period B の投与期間は 24 週間，投与群はブレクスピプラゾール群及びプラセボ群とし，ブレクスピプラゾールは 1〜3 mg/日の可変用量で投与した。

無作為割付けされた 886 例（ブレクスピプラゾール群 444 例，プラセボ群 442 例）のうち，729 例（82.4%）が治験を完了し，156 例（17.6%）が治験を中止した。最も多かった中止理由は被験者の同意撤回（63 例，7.1%）であった。

主要評価項目は完全寛解率とし，Period B 期間中に MADRS 合計スコアがベースラインから 50%以上減少し，かつ MADRS 合計スコアが 10 点以下であることが 8 週以上連続で確認された被験者の割合と定義された。完全寛解率はブレクスピプラゾール群で 21.4%，プラセボ群で 24.9%であり，両群に差は認められなかった（p = 0.2641）（2.7.6.2.6 参照）。

(c) 第 II 相プラセボ対照二重盲検試験（331-08-211，331-09-222）

331-08-211 試験は大うつ病性障害患者を対象に，抗うつ薬への補助療法として，ブレクスピプラゾールの有効性を評価することを主目的とした，プラセボ対照，無作為化，多施設共同，二重盲検試験である。Phase B の投与期間は 6 週間，投与群はブレクスピプラゾール 0.15 mg 群，0.5 ± 0.25 mg 群，1.5 ± 0.5 mg 群及びプラセボ群とした。

無作為割付けされた 429 例（ブレクスピプラゾール 0.15 mg 群 62 例，0.5 ± 0.25 mg 群 120 例，1.5 ± 0.5 mg 群 121 例，プラセボ群 126 例）のうち，363 例（84.6%）が治験を完了し，66 例（15.4%）が治験を中止した。最も多かった中止理由は治験実施計画書からの逸脱（20 例，4.7%）であった。

主要評価項目である MADRS 合計スコアのベースラインから Phase B 6 週後の平均変化量は，ブレクスピプラゾール 0.15 mg 群で−6.62 ± 0.99（最小二乗平均値 ± SE，以下同様），0.5 ± 0.25 mg 群で−6.46 ± 0.73，1.5 ± 0.5 mg 群で−8.23 ± 0.74，プラセボ群で−6.09 ± 0.72 であった。1.5 ± 0.5 mg 群でプラセボ群と比較して改善が認められた（p = 0.0303）（2.7.6.2.7 参照）。

331-09-222 試験は 331-08-211 同様の目的，試験デザイン, 投与期間で実施した。投与群はブレクスピプラゾール群及びプラセボ群であり，ブレクスピプラゾールは 1〜3 mg/日の可変用量で投与した。

無作為割付けされた 372 例（ブレクスピプラゾール群 185 例，プラセボ群 187 例）のうち，338 例（90.9%）が治験を完了し，34 例（9.1%）が治験を中止した。最も多かった中止理由は有害事象（11 例，3.0%）であった。

主要評価項目である MADRS 合計スコアのベースラインから Phase B 6 週後の平均変化量

は，ブレクスピプラゾール群で−8.20 ± 0.62（最小二乗平均値 ± SE，以下同様），プラセボ群で−7.02 ± 0.62 であった。ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の群間差は−1.18（p = 0.1416）であった（2.7.6.2.8 参照）。

2.7.3.2.2.2　長期投与試験

(1)　主たる参考試験

(a)　長期投与試験（331-10-238）

プラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228）及びプラセボ及び実薬対照二重盲検試験（331-12-282）から移行された大うつ病性障害被験者を対象に，抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）併用下，ブレクスピプラゾール補助療法の長期安全性及び有効性を検討するため，多施設共同，非盲検試験を実施した。ブレクスピプラゾールは，開始用量 0.5 mg/日とし，臨床症状及び忍容性に応じて 0.5〜3 mg/日の可変用量で投与した。投与期間は，治験実施計画書初版では 52 週間と設定していたが，試験実施中に安全性情報が十分集積されたため 26 週間に変更された。

全体で 2944 例が組入れられた。そのうち 2938 例（99.8%）に治験薬が投与され，1895 例（64.4%）が治験を完了し，1049 例（35.6%）が治験を中止した。

全体で，CGI-S はベースライン（2916 例）が 2.83 ± 1.11（平均値 ± SD，以下同様）であり，8 週後（2668 例）に 2.40 ± 1.07 まで低下し，14 週後以降の平均値は 2.12〜2.36 で推移した。ベースラインからの平均変化量は，26 週後（2106 例）で−0.61 ± 0.99，52 週後（770 例）で−1.05 ± 1.05 であった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-1.1.1 及び CT-5.1.1.1 参照）。

(2)　その他の参考試験

(a)　高齢患者対象長期投与試験（16160A）

65 歳以上の高齢の大うつ病性障害患者を対象に，抗うつ薬併用下，ブレクスピプラゾール補助療法の長期安全性を検討するため，多施設共同，非盲検試験を実施した。ブレクスピプラゾールは，開始用量 0.5 mg/日とし，臨床症状及び忍容性に応じて 1〜3 mg/日の可変用量で投与した。投与期間は 26 週間であった。

132 例に治験薬が投与され，そのうち 88 例（66.7%）が治験を完了し，44 例（33.3%）が治験を中止した。

MADRS 合計スコアはベースライン（132 例）が 26.87 ± 4.52（平均値 ± SD，以下同様）であり，8 週後（118 例）に 13.90 ± 7.71 まで低下し，14 週後以降の平均値は 10.67〜12.02 で推移した。ベースラインからの平均変化量は，14 週後（103 例）で−14.92 ± 7.91，26 週後（89 例）で−16.19 ± 7.84 であった（2.7.6.2.11 及び資料番号 5.3.5.2-03，Table 29 及び Table 31 参照）。

(b)　第 II 相長期投与試験（331-08-212）

第 II 相プラセボ対照二重盲検試験（331-08-211，331-09-222）から移行された大うつ病性障害被験者，及び新たに組入れられた大うつ病性障害患者を対象に，抗うつ薬併用下，ブレクス

ピプラゾール補助療法の長期安全性及び有効性を検討するため，多施設共同，非盲検試験を実施した。ブレクスピプラゾールは，開始用量 0.5 mg/日とし，臨床症状及び忍容性に応じて 0.25～3 mg/日の可変用量で投与した。試験開始時は，投与期間は 6 週間，継続例のみを対象としていたが，試験実施中に投与期間は 52 週間に変更され，新規例も組入れ可能に変更された。

全体で 1036 例が組入れられた。そのうち 1034 例（99.8%）に治験薬が投与され，560 例（54.1%）が治験を完了し，476 例（45.9%）が治験を中止した。投与期間を 52 週間に変更後（52 週集団）は 699 例が組入れられた。そのうち 697 例（99.7%）に治験薬が投与され，291 例（41.6%）が治験を完了し，408 例（58.4%）が治験を中止した。

52 週集団で，CGI-S はベースライン（695 例）が 3.52 ± 1.05（平均値 ± SD，以下同様）であり，8 週後（592 例）に 2.57 ± 1.07 まで低下し，14 週後以降の平均値は 1.93～2.54 で推移した。ベースラインからの平均変化量は，26 週後（403 例）で−1.13 ± 1.24，52 週後（283 例）で−1.52 ± 1.34 であった（2.7.6.2.12 及び資料番号 5.3.5.2-04，CT-5.1.1 参照）。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，二重盲検試験は国内のプラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）及び主たる参考試験とした海外のプラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214），長期投与試験は国内の長期投与試験（331-102-00059）及び主たる参考試験とした海外の長期投与試験（331-10-238）の結果を用いてブレクスピプラゾール補助療法の有効性を検討した。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　被験者の内訳

(1)　プラセボ対照二重盲検試験

(a)　国内試験

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）の被験者の内訳を表 2.7.3.3.1-1 に，中止理由を表 2.7.3.3.1-2 に示した。

無作為割付けされた 740 例（ブレクスピプラゾール 1 mg 群 250 例，2 mg 群 246 例，プラセボ群 244 例）の全例に治験薬が 1 回以上投与された。FAS は 736 例であった（1 mg 群 248 例，2 mg 群 245 例，プラセボ群 243 例）。6 週間の Phase B を完了した被験者は 1 mg 群で 238 例，2 mg 群で 219 例，プラセボ群で 232 例であり，中止に至った被験者は 1 mg 群で 12 例，2 mg 群で 27 例，プラセボ群で 12 例であった。中止例の割合は 2 mg 群で高かった。最も多かった中止理由は，1 mg 群では被験者の同意撤回（5 例，2.0%），2 mg 群では有害事象（18 例，7.3%），プラセボ群ではプロトコールの逸脱（5 例，2.0%）であった。

表 2.7.3.3.1-1　プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）の被験者の内訳（RS）

	Brexpiprazole									
	1 mg (N = 250)		2 mg (N = 246)		Total (N = 496)		Placebo (N = 244)		Total (N = 740)	
Number of Subjects	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Randomized	250	(100.0)	246	(100.0)	496	(100.0)	244	(100.0)	740	(100.0)
Investigational Medicinal Product Administered	250	(100.0)	246	(100.0)	496	(100.0)	244	(100.0)	740	(100.0)
Completed Phase B	238	(95.2)	219	(89.0)	457	(92.1)	232	(95.1)	689	(93.1)
Discontinued Phase B	12	(4.8)	27	(11.0)	39	(7.9)	12	(4.9)	51	(6.9)
Safety Analysis Set	250	(100.0)	246	(100.0)	496	(100.0)	244	(100.0)	740	(100.0)
Full Analysis Set	248	(99.2)	245	(99.6)	493	(99.4)	243	(99.6)	736	(99.5)
Pharmacokinetic Analysis Set	237	(94.8)	231	(93.9)	468	(94.4)	0	(0.0)	468	(63.2)

Percentages are based on the number of subjects in treatment group.
Safety analysis set comprise subjects who have received at least 1 dose of IMP in phase B.
Full analysis set comprise subjects who have received at least 1 dose of IMP in phase B, and from whom MADRS total scores have been obtained at baseline and at least 1 post baseline.
Pharmacokinetic analysis set comprise subjects who have been treated with Brexpiprazole and for whom plasma drug concentration data have been obtained.
＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-1.1＞

表 2.7.3.3.1-2　　プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）の中止理由（RS）

	Brexpiprazole									
	1 mg (N = 250)		2 mg (N = 246)		Total (N = 496)		Placebo (N = 244)		Total (N = 740)	
Number of Subjects	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Randomized	250	(100.0)	246	(100.0)	496	(100.0)	244	(100.0)	740	(100.0)
Completed Phase B	238	(95.2)	219	(89.0)	457	(92.1)	232	(95.1)	689	(93.1)
Discontinued Phase B	12	(4.8)	27	(11.0)	39	(7.9)	12	(4.9)	51	(6.9)
Adverse Event	3	(1.2)	18	(7.3)	21	(4.2)	3	(1.2)	24	(3.2)
Withdrawal by Subject	5	(2.0)	1	(0.4)	6	(1.2)	1	(0.4)	7	(0.9)
Non-compliance With Study Drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Protocol Deviation	3	(1.2)	8	(3.3)	11	(2.2)	5	(2.0)	16	(2.2)
Lost to Follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pregnancy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Study Terminated by Sponsor	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Site Terminated by Sponsor	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lack of Efficacy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Other	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.8)	3	(0.4)

Percentages are based on the number of subjects in treatment group.
＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-2.1＞

(b)　海外試験

プラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）の被験者の内訳を表 2.7.3.6-4 に，中止理由を表 2.7.3.6-5 に示した。

331-10-227 試験の Amendment 3 の基準に基づく被験者では，635 例が無作為割付けされた（ブレクスピプラゾール 1 mg 群 212 例，3 mg 群 217 例，プラセボ群 206 例）。そのうち 6 週間の Phase B を完了した被験者は 1 mg 群で 204 例，3 mg 群で 198 例，プラセボ群で 194 例であった。最も多かった中止理由は，1 mg 群では被験者の同意撤回（4 例，1.9%），3 mg 群では有害事象（9 例，4.1%），プラセボ群では被験者の同意撤回（7 例，3.4%）であった。331-10-228 試験の Amendment 3 の基準に基づく被験者では，354 例が無作為割付けされた（2 mg 群 176 例，プラセボ群 178 例）。そのうち 6 週間の Phase B を完了した被験者は 2 mg 群で 164 例，プラセボ群で 167 例であった。最も多かった中止理由は，2 mg 群では有害事象（5 例，2.8%），プラセボ群では被験者の同意撤回（6 例，3.4%）であった。331-13-214 試験では，394 例が無作為割付けされた（2 mg 群 192 例，プラセボ群 202 例）。そのうち 6 週間の Phase B を完了した被験者は 2 mg 群で 177 例，プラセボ群で 196 例であった。最も多かった中止理由は，2 mg 群では被験者の同意撤回（8 例，4.2%），プラセボ群では被験者の効果不十分（2 例，1.0%）であった。3 試験とも 90%以上の被験者が治験を完了した。

(2) 長期投与試験

(a) 国内試験

長期投与試験（331-102-00059）の被験者の内訳を表 2.7.3.3.1-3 に，中止理由を表 2.7.3.3.1-4 に示した。

全体で，248 例に治験薬が投与され，有効性解析対象及び安全性解析対象はいずれも 247 例であった。安全性解析対象例のうち，138 例が治験を完了し，109 例が中止した。全体で最も多かった中止理由は有害事象で 66 例（26.7%）であった。継続例では 216 例に治験薬が投与され，有効性解析対象及び安全性解析対象はいずれも 216 例であった。安全性解析対象例のうち，132 例が治験を完了し，84 例が中止した。継続例で最も多かった中止理由は有害事象で 48 例（22.2%）であった。新規例では 32 例に治験薬が投与され，有効性解析対象及び安全性解析対象はいずれも 31 例であった。安全性解析対象例のうち，6 例が治験を完了し，25 例が中止した。新規例で最も多かった中止理由は有害事象で 18 例（58.1%）であった。

表 2.7.3.3.1-3　　長期投与試験（331-102-00059）の被験者の内訳（ES）

	Rollover									
	Brexpiprazole (N = 143)		Placebo (N = 74)		Total (N = 217)		New Subjects (N = 32)		Total (N = 249)	
Number of Subjects	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Informed Consent Obtained	162	-	84	-	246	-	52	-	298	-
Investigational Medicinal Product Administered	142	(99.3)	74	(100.0)	216	(99.5)	32	(100.0)	248	(99.6)
Completed	82	(57.3)	50	(67.6)	132	(60.8)	6	(18.8)	138	(55.4)
Discontinued	61	(42.7)	24	(32.4)	85	(39.2)	26	(81.3)	111	(44.6)
Safety Analysis Set	142	(99.3)	74	(100.0)	216	(99.5)	31	(96.9)	247	(99.2)
Efficacy Analysis Set	142	(99.3)	74	(100.0)	216	(99.5)	31	(96.9)	247	(99.2)

Percentages are based on the number of enrolled subjects in treatment group.
Safety analysis set comprise subjects who have received at least 1 dose of IMP.
Efficacy analysis set comprise subjects who have received at least 1 dose of IMP, and from whom MADRS total scores have been obtained at baseline and at least 1 post baseline.
＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-1.1＞

表 2.7.3.3.1-4　　長期投与試験（331-102-00059）の中止理由（SS）

	Rollover Total (N = 216)		New Subjects (N = 31)		Total (N = 247)	
Number of Subjects	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigational Medicinal Product Administered	216	(100.0)	31	(100.0)	247	(100.0)
Completed	132	(61.1)	6	(19.4)	138	(55.9)
Discontinued	84	(38.9)	25	(80.6)	109	(44.1)
Adverse Event	48	(22.2)	18	(58.1)	66	(26.7)
Withdrawal by Subject	20	(9.3)	5	(16.1)	25	(10.1)
Non-compliance With Study Drug	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
Protocol Deviation	8	(3.7)	0	(0.0)	8	(3.2)
Lost to Follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Number of Subjects	Rollover Total (N = 216) n	(%)	New Subjects (N = 31) n	(%)	Total (N = 247) n	(%)
Pregnancy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Study Terminated by Sponsor	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Site Terminated by Sponsor	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lack of Efficacy	3	(1.4)	1	(3.2)	4	(1.6)
Other	4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)

Percentages are based on the number of treated subjects in treatment group.
＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-2.1＞

(b)　海外試験

331-10-238 試験は全体で 2944 例が組入れられた。そのうち 2938 例（99.8%）に治験薬が投与され，1895 例（64.4%）が治験を完了し，1049 例（35.6%）が治験を中止した。最も多かった中止理由は被験者の同意撤回（344 例，11.7%）であった。

試験開始時の投与期間は 52 週間であったが，試験実施中に 26 週間に変更されており，投与期間変更前は，1547 例が組入れられ，723 例（46.7%）が治験を完了し，824 例（53.3%）が治験を中止した。投与期間変更後は，1397 例が組入れられ，1172 例（83.9%）が治験を完了し，225 例（16.1%）が治験を中止した（資料番号 5.3.5.2-02，CT-1.1.1～1.1.3 及び CT-2.1.1 参照）。

2.7.3.3.1.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

(1)　プラセボ対照二重盲検試験

(a)　国内試験

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1-5 に，精神医学的評価を表 2.7.3.3.1-6 に示した。

各投与群の平均年齢は 39.8～40.9 歳，体重の平均値は 64.19～66.30 kg，BMI の平均値は 23.43～23.81 kg/m^2 であった。性別は，男性の割合が 53.2%～58.4%であり，投与群間で人口統計学的及び他の基準値の特性に大きな違いはなかった。

今回の大うつ病エピソードの罹病期間の平均値は 12.2～13.5 ヵ月であった。DSM-5 診断名は反復エピソードが 60.0%～62.6%であり，いずれの群も反復エピソードが多かった。今回の大うつ病エピソードに対する適切な抗うつ薬治療回数はいずれの群も 1 回が最も多かった。DSM-5 に基づく重症度別では中等度が 79.4%～81.9%であり，いずれの群も中等度が最も多かった。Phase B ベースラインの各スコアの平均値は，MADRS 合計スコアは 26.7～27.3，HAM-D17 項目合計スコアは 20.5～21.2，CGI-S は 4.1～4.2 であった。ベースラインの精神医学的評価に投与群間で大きな違いはなかった。

必須併用薬別で併用例数が多かった抗うつ薬は，いずれの群もエスシタロプラム及びセルトラリンであり，投与群間で違いはなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-1.2 参照）。

表 2.7.3.3.1-5　　プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

Demographic Characteristics		Brexpiprazole 1 mg (N = 248)	Brexpiprazole 2 mg (N = 245)	Brexpiprazole Total (N = 493)	Placebo (N = 243)	Total (N = 736)
Age (yrs)	N	248	245	493	243	736
	Mean	40.9	40.0	40.4	39.8	40.2
	SD	10.8	10.7	10.7	10.8	10.8
	Median	41.0	40.0	41.0	40.0	40.5
	Min	20	21	20	20	20
	Max	64	64	64	64	64
Age in Categories (%)	< 55	221 (89.1)	220 (89.8)	441 (89.5)	219 (90.1)	660 (89.7)
	≥ 55	27 (10.9)	25 (10.2)	52 (10.5)	24 (9.9)	76 (10.3)
Height (cm)	N	248	245	493	243	736
	Mean	165.22	166.60	165.91	165.22	165.68
	SD	8.59	8.04	8.34	8.97	8.55
	Median	165.10	167.00	166.30	166.00	166.20
	Min	144.3	145.4	144.3	139.5	139.5
	Max	185.5	185.6	185.6	184.1	185.6
Weight (kg) (Phase B Baseline)	N	248	245	493	243	736
	Mean	64.39	66.30	65.34	64.19	64.96
	SD	14.59	14.59	14.61	14.85	14.69
	Median	61.45	65.30	64.10	62.50	63.50
	Min	37.8	40.5	37.8	37.7	37.7
	Max	125.6	114.8	125.6	139.6	139.6
Waist Cir. (cm) (Phase B Baseline)	N	248	245	493	243	736
	Mean	83.0	84.1	83.5	82.7	83.2
	SD	11.9	12.3	12.1	12.2	12.1
	Median	83.0	85.0	84.0	82.0	83.0
	Min	56	58	56	55	55
	Max	126	118	126	136	136
BMI (kg/m^2) (Phase B Baseline)	N	248	245	493	243	736
	Mean	23.45	23.81	23.63	23.43	23.56
	SD	4.23	4.58	4.41	4.59	4.47
	Median	22.72	23.28	23.05	22.89	22.95
	Min	15.1	15.8	15.1	15.2	15.1
	Max	37.3	36.9	37.3	44.5	44.5
Sex (%)	Male	132 (53.2)	143 (58.4)	275 (55.8)	138 (56.8)	413 (56.1)
	Female	116 (46.8)	102 (41.6)	218 (44.2)	105 (43.2)	323 (43.9)
Race (%)	Asian	248 (100.0)	245 (100.0)	493 (100.0)	243 (100.0)	736 (100.0)

Demographic Characteristics		Brexpiprazole 1 mg (N = 248)	Brexpiprazole 2 mg (N = 245)	Brexpiprazole Total (N = 493)	Placebo (N = 243)	Total (N = 736)
Ethnicity (%)	Not Hispanic or Latino	248 (100.0)	245 (100.0)	493 (100.0)	243 (100.0)	736 (100.0)
Country (%)	JPN	248 (100.0)	245 (100.0)	493 (100.0)	243 (100.0)	736 (100.0)
Medical History (%)	Absent	205 (82.7)	207 (84.5)	412 (83.6)	199 (81.9)	611 (83.0)
	Present	43 (17.3)	38 (15.5)	81 (16.4)	44 (18.1)	125 (17.0)
Complications (%)	Absent	42 (16.9)	30 (12.2)	72 (14.6)	20 (8.2)	92 (12.5)
	Present	206 (83.1)	215 (87.8)	421 (85.4)	223 (91.8)	644 (87.5)
CYP2D6 Metabolism Status (%)	EM	176 (71.0)	175 (71.4)	351 (71.2)	-	-
	IM	56 (22.6)	52 (21.2)	108 (21.9)	-	-
	PM	2 (0.8)	3 (1.2)	5 (1.0)	-	-
	Unknown	13 (5.2)	13 (5.3)	26 (5.3)	-	-

Percentages are based on the number of subjects in treatment group.
＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-3.1.1.1＞

表 2.7.3.3.1-6　プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）の精神医学的評価（FAS）

Baseline Disease Characteristics		Brexpiprazole 1 mg (N = 248)	Brexpiprazole 2 mg (N = 245)	Brexpiprazole Total (N = 493)	Placebo (N = 243)	Total (N = 736)
Duration of Current Episode (months)	N	248	245	493	243	736
	Mean	12.2	13.0	12.6	13.5	12.9
	SD	16.5	19.1	17.9	22.4	19.5
	Median	7.0	8.0	7.0	6.0	7.0
	Min	2	2	2	2	2
	Max	129	191	191	167	191
Age at the First Onset of Major Depressive Disorder (yrs)	N	248	245	493	243	736
	Mean	36.0	34.8	35.4	34.1	35.0
	SD	10.9	10.5	10.7	10.5	10.6
	Median	35.0	34.0	34.0	33.0	34.0
	Min	14	11	11	13	11
	Max	62	64	64	62	64
Duration of the First Onset of Major Depressive Disorder (months)	N	248	245	493	243	736
	Mean	66.7	69.5	68.1	76.6	70.9
	SD	69.2	71.3	70.2	83.0	74.7
	Median	39.5	45.0	43.0	47.0	44.0
	Min	2	2	2	2	2
	Max	333	417	417	421	421
MADRS Total Score	N	248	245	493	243	736

Baseline Disease Characteristics		Brexpiprazole 1 mg (N = 248)	Brexpiprazole 2 mg (N = 245)	Brexpiprazole Total (N = 493)	Placebo (N = 243)	Total (N = 736)
(Phase A Baseline)	Mean	30.1	30.3	30.2	30.5	30.3
	SD	5.8	5.8	5.8	5.7	5.8
	Median	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
	Min	16	13	13	17	13
	Max	48	44	48	46	48
MADRS Total Score	N	248	245	493	243	736
(Phase B Baseline)	Mean	26.7	26.9	26.8	27.3	27.0
	SD	6.4	6.9	6.6	6.2	6.5
	Median	26.0	27.0	26.0	27.0	26.5
	Min	11	8	8	13	8
	Max	44	52	52	46	52
HAM-D 17 Total Score	N	248	245	493	243	736
(Phase A Baseline)	Mean	22.8	23.0	22.9	23.2	23.0
	SD	3.5	3.1	3.3	3.3	3.3
	Median	22.0	23.0	22.0	23.0	22.0
	Min	18	18	18	18	18
	Max	34	33	34	34	34
HAM-D 17 Total Score	N	248	245	493	243	736
(Phase B Baseline)	Mean	20.5	20.8	20.7	21.2	20.8
	SD	4.0	3.9	3.9	3.7	3.9
	Median	20.0	21.0	20.0	21.0	20.0
	Min	14	14	14	14	14
	Max	35	32	35	33	35
CGI-S	N	248	245	493	243	736
(Phase A Baseline)	Mean	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3
	SD	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5
	Median	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	Min	3	4	3	4	3
	Max	6	7	7	6	7
CGI-S	N	248	245	493	243	736
(Phase B Baseline)	Mean	4.1	4.2	4.1	4.1	4.1
	SD	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
	Median	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	Min	3	3	3	3	3
	Max	6	7	7	6	7
DSM-5 (Diagnosis) (%)	Single Episode	95 (38.3)	98 (40.0)	193 (39.1)	91 (37.4)	284 (38.6)
	Recurrent Episode	153 (61.7)	147 (60.0)	300 (60.9)	152 (62.6)	452 (61.4)
DSM-5 (Severity) (%)	Mild	8 (3.2)	6 (2.4)	14 (2.8)	4 (1.6)	18 (2.4)
	Moderate	203 (81.9)	197 (80.4)	400 (81.1)	193 (79.4)	593 (80.6)

Baseline Disease Characteristics		Brexpiprazole 1 mg (N = 248)	Brexpiprazole 2 mg (N = 245)	Brexpiprazole Total (N = 493)	Placebo (N = 243)	Total (N = 736)
	Severe	37 (14.9)	42 (17.1)	79 (16.0)	46 (18.9)	125 (17.0)
DSM-5 (Specific Terms) (%)	No	126 (50.8)	124 (50.6)	250 (50.7)	121 (49.8)	371 (50.4)
	Yes	122 (49.2)	121 (49.4)	243 (49.3)	122 (50.2)	365 (49.6)
	With Anxious Distress	64 (25.8)	65 (26.5)	129 (26.2)	70 (28.8)	199 (27.0)
	With Mixed Features	6 (2.4)	6 (2.4)	12 (2.4)	9 (3.7)	21 (2.9)
	With Melancholic Features	45 (18.1)	50 (20.4)	95 (19.3)	46 (18.9)	141 (19.2)
	With Atypical Features	4 (1.6)	1 (0.4)	5 (1.0)	0 (0.0)	5 (0.7)
	With Mood-congruent Psychotic Features	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	With Mood-incongruent Psychotic Features	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
	With Catatonia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	With Peripartum Onset	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	With Seasonal Pattern	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)
Frequency of Major Depressive Episodes (%)	1	95 (38.3)	98 (40.0)	193 (39.1)	91 (37.4)	284 (38.6)
	2	78 (31.5)	78 (31.8)	156 (31.6)	74 (30.5)	230 (31.3)
	3	36 (14.5)	43 (17.6)	79 (16.0)	46 (18.9)	125 (17.0)
	4	16 (6.5)	11 (4.5)	27 (5.5)	18 (7.4)	45 (6.1)
	≥ 5	23 (9.3)	15 (6.1)	38 (7.7)	14 (5.8)	52 (7.1)
Number of Courses of Adequate Antidepressant (%)	1	191 (77.0)	185 (75.5)	376 (76.3)	189 (77.8)	565 (76.8)
	2	49 (19.8)	48 (19.6)	97 (19.7)	43 (17.7)	140 (19.0)
	3	8 (3.2)	12 (4.9)	20 (4.1)	11 (4.5)	31 (4.2)

Percentages are based on the number of subjects in treatment group.
Duration of current episode (months) = (date of assessment - date of onset of current major depressive episode + 1)/30. Any unknown month or day of onset is imputed with June or 15, respectively.
Duration of the first onset of major depressive disorder (months) = (date of assessment - date of the first onset of major depressive disorder + 1)/30. Any unknown month or day of onset is imputed with June or 15, respectively.
＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-3.2.1.1＞

(b) 海外試験

プラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.6-6 に，精神医学的病歴を表 2.7.3.6-7 に，ベースラインの精神医学的評価を表 2.7.3.6-8 に示した。

各試験の平均年齢は，42.9～45.5 歳であった。男性よりも女性の方が多く，被験者の約 85%は白人であった。今回の大うつ病エピソードの罹病期間の平均値は 13.9～17.8 ヵ月であった。大うつ病エピソード回数の平均値は 3.1～3.8 回であり，83.0%～88.7%と大部分の被験者は反復性であった。ベースラインの各スコアの平均値は，MADRS 合計スコアは 26.6～27.1，CGI-S は 4.2～4.3 であった。

3 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性，精神医学的病歴，ベースラインの精神医学的評価は類似しており，試験間で大きな違いはなかった。

(2) 長期投与試験

(a) 国内試験

長期投与試験（331-102-00059）の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1-7 に，精神医学的評価を表 2.7.3.3.1-8 に示した。

全体で，平均年齢は 44.4 歳，体重の平均値は 65.66 kg，BMI の平均値は 23.74 kg/m^2 であった。性別は，男性の割合が 59.1%であった。今回の大うつ病エピソードの罹病期間の平均値は 12.4 ヵ月であった。DSM-5 診断名は反復エピソードが 66.0%と多く，DSM-5 に基づく重症度別では中等度が 78.5%と最も多かった。本試験のベースラインでの各スコアの平均値は，MADRS 合計スコアは 20.1，HAM-D17 項目合計スコアは 15.7，CGI-S は 3.6 であった。

継続例では，平均年齢が 40.7 歳，男性は 61.6%であった。新規例では，平均年齢が 70.3 歳，性別は男性が 41.9%，女性が 58.1%であり女性がやや多かった。本試験のベースラインでの各スコアの平均値は，MADRS 合計スコアは継続例では 19.9，新規例では 22.2，HAM-D17 項目合計スコアは継続例では 15.6，新規例では 16.5，CGI-S は継続例では 3.5，新規例では 3.8 であった。継続例ではプラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）で症状が改善した被験者も含まれているため，本試験のベースラインでの各スコアの平均値は，継続例の方が新規例よりも低かった。

必須併用薬別に併用例数をみると，全体ではセルトラリン及びエスシタロプラムを併用した被験者が多かった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-1.2 参照）。

表 2.7.3.3.1-7　長期投与試験（331-102-00059）の人口統計学的及び他の基準値の特性（有効性の解析対象集団）

Demographic Characteristics		Rollover Total (N = 216)	New Subjects (N = 31)	Total (N = 247)
Age (yrs)[a]	N	216	31	247
	Mean	40.7	70.3	44.4
	SD	10.3	4.5	13.9
	Median	40.0	69.0	43.0
	Min	22	65	22
	Max	64	80	80
Height (cm)[a]	N	216	31	247
	Mean	166.61	160.19	165.80
	SD	8.50	7.04	8.58
	Median	166.85	157.40	166.30

Demographic Characteristics		Rollover Total (N = 216)	New Subjects (N = 31)	Total (N = 247)
	Min	144.4	148.2	144.4
	Max	185.5	175.5	185.5
Weight (kg)[b]	N	216	31	247
	Mean	66.79	57.82	65.66
	SD	15.11	10.24	14.87
	Median	64.50	58.30	63.40
	Min	40.0	38.6	38.6
	Max	128.3	84.4	128.3
Waist Cir. (cm)[b]	N	216	31	247
	Mean	84.4	83.5	84.3
	SD	12.2	10.3	12.0
	Median	84.0	83.0	84.0
	Min	56	60	56
	Max	131	106	131
BMI (kg/m^2)[b]	N	216	31	247
	Mean	23.93	22.43	23.74
	SD	4.32	2.97	4.20
	Median	23.47	22.01	23.26
	Min	15.9	16.2	15.9
	Max	41.9	29.3	41.9
Sex (%)[a]	Male	133 (61.6)	13 (41.9)	146 (59.1)
	Female	83 (38.4)	18 (58.1)	101 (40.9)
Race (%)[a]	Asian	216 (100.0)	31 (100.0)	247 (100.0)
Ethnicity (%)[a]	Not Hispanic or Latino	216 (100.0)	31 (100.0)	247 (100.0)
Country (%)[a]	JPN	216 (100.0)	31 (100.0)	247 (100.0)
Medical History (%)[c]	Absent	172 (79.6)	22 (71.0)	194 (78.5)
	Present	44 (20.4)	9 (29.0)	53 (21.5)
Complications (%)[c]	Absent	19 (8.8)	0 (0.0)	19 (7.7)
	Present	197 (91.2)	31 (100.0)	228 (92.3)

Percentages are based on the number of subjects in treatment group.

[a] For rollover subjects, screening of Trial 331-102-00058

[b] For rollover subjects, baseline of Trial 331-102-00059

[c] For rollover subjects, screening of Trial 331-102-00058 and Trial 331-102-00059

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-3.1.1.1＞

表 2.7.3.3.1-8　　長期投与試験（331-102-00059）の精神医学的評価（有効性の解析対象集団）

Baseline Disease Characteristics		Rollover Total (N = 216)	New Subjects (N = 31)	Total (N = 247)
Duration of Current Episode (months)[a]	N	216	31	247
	Mean	12.0	14.8	12.4
	SD	18.1	19.9	18.3
	Median	6.0	7.0	6.0
	Min	2	2	2
	Max	167	90	167
Age at the First Onset of Major Depressive Disorder (yrs)[a]	N	216	31	247
	Mean	35.1	63.5	38.7
	SD	10.5	9.4	13.9
	Median	34.0	63.0	36.0
	Min	15	31	15
	Max	64	77	77
Duration of the First Onset of Major Depressive Disorder (months)[a]	N	216	31	247
	Mean	69.5	90.7	72.1
	SD	70.6	85.5	72.8
	Median	46.0	65.0	49.0
	Min	2	13	2
	Max	421	428	428
MADRS Total Score[b]	N	216	31	247
	Mean	19.9	22.2	20.1
	SD	8.8	9.9	8.9
	Median	20.0	22.0	20.0
	Min	0	2	0
	Max	44	41	44
HAM-D17 Total Score[b]	N	216	31	247
	Mean	15.6	16.5	15.7
	SD	6.0	7.3	6.1
	Median	16.0	15.0	16.0
	Min	0	3	0
	Max	29	29	29
CGI-S[b]	N	216	31	247
	Mean	3.5	3.8	3.6
	SD	0.9	1.1	0.9
	Median	4.0	4.0	4.0
	Min	1	1	1
	Max	6	6	6
DSM-5 (Diagnosis) (%)[a]	Single Episode	77 (35.6)	7 (22.6)	84 (34.0)
	Recurrent Episode	139 (64.4)	24 (77.4)	163 (66.0)
DSM-5 (Severity) (%)[a]	Mild	6 (2.8)	9 (29.0)	15 (6.1)
	Moderate	173 (80.1)	21 (67.7)	194 (78.5)
	Severe	37 (17.1)	1 (3.2)	38 (15.4)
DSM-5 (Specific Terms) (%)[a]	No	111 (51.4)	14 (45.2)	125 (50.6)

Baseline Disease Characteristics		Rollover Total (N = 216)	New Subjects (N = 31)	Total (N = 247)
	Yes	105 (48.6)	17 (54.8)	122 (49.4)
	With Anxious Distress	54 (25.0)	9 (29.0)	63 (25.5)
	With Mixed Features	8 (3.7)	1 (3.2)	9 (3.6)
	With Melancholic Features	43 (19.9)	8 (25.8)	51 (20.6)
	With Atypical Features	2 (0.9)	1 (3.2)	3 (1.2)
	With Mood-congruent Psychotic Features	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	With Mood-incongruent Psychotic Features	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	With Catatonia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	With Peripartum Onset	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	With Seasonal Pattern	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)
Frequency of Major Depressive Episodes (%)[a]	1	77 (35.6)	7 (22.6)	84 (34.0)
	2	70 (32.4)	14 (45.2)	84 (34.0)
	3	39 (18.1)	7 (22.6)	46 (18.6)
	4	13 (6.0)	1 (3.2)	14 (5.7)
	≥ 5	17 (7.9)	2 (6.5)	19 (7.7)
Number of Courses of Adequate Antidepressant (%)[a]	1	153 (70.8)	24 (77.4)	177 (71.7)
	2	51 (23.6)	7 (22.6)	58 (23.5)
	3	12 (5.6)	0 (0.0)	12 (4.9)

Percentages are based on the number of subjects in treatment group.

Duration of current episode (months) = (date of assessment - date of onset of current major depressive episode + 1)/30. Any unknown month or day of onset is imputed with June or 15, respectively.

Duration of the first onset of major depressive disorder (months) = (date of assessment - date of the first onset of major depressive disorder + 1)/30. Any unknown month or day of onset is imputed with June or 15, respectively.

[a] For Rollover Subjects, Screening of Trial 331-102-00058

[b] For Rollover Subjects, Baseline of Trial 331-102-00059

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-3.2.1.1＞

(b) 海外試験

長期投与試験（331-10-238）の全体では，被験者の多くが女性（68.1%），白人（87.9%），非ヒスパニック系/非ラテン系（89.1%）であった。年齢（平均値，以下同様）は 45.0 歳，体重は 83.0 kg，BMI は 29.0 kg/m^2 であった（資料番号 5.3.5.2-02，Table 11.2-1 参照）。

2.7.3.3.1.3　投与状況

(1)　プラセボ対照二重盲検試験

(a)　国内試験

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）ではいずれの投与群でも約 90%以上の被験者が 36 日以上治験薬を投与されていた。

併用した SSRI 又は SNRI 別にみると，2 mg 群のエスシタロプラム併用例を除き，治験薬の投与期間が 36 日以上であった被験者の割合はいずれの投与群でも大きな違いはなかった。SSRI 又は SNRI の 1 日平均投与量は，いずれの投与群でも大きな違いはなく，いずれの薬剤も承認最大用量と同程度であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-7.1.1 及び CT-7.1.5 参照）。

(b)　海外試験

プラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）のいずれの投与群でも 90%以上の被験者が 36 日以上治験薬を投与されていた（資料番号 5.3.5.1-02，ST1-4.1.1，5.3.5.1-03，ST1-4.1.1 及び 5.3.5.1-05，CT-7.1.1 参照）。

(2)　長期投与試験

(a)　国内試験

長期投与試験（331-102-00059）の全体 247 例のうち，55.9%と半数以上の被験者が 337 日以上の投与期間であった。併用した抗うつ薬別にみると，併用例数の少なかったフルボキサミン（9 例，継続例のみ）及びミルタザピン（7 例，新規例のみ）を除き，投与期間について併用薬ごとに明らかな違いは認められなかった。

継続例では治験薬を投与された 216 例のうち投与期間が 337 日以上であった被験者は半数を超えていた。新規例では治験薬を投与された 31 例のうち投与期間が 337 日以上であった被験者は 6 例であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-7.1 及び CT-7.2 参照）。

(b)　海外試験

長期投与試験（331-10-238）の全体での治験薬の投与期間は，2132 例（72.5%）が 6 ヵ月（Day 169～196），781 例（26.5%）が 12 ヵ月（Day 337～364）であり，524 例（17.8%）が 364 日を超えていた。最終投与量の平均値は 1.51 mg/日であった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-7.1.1.1 参照）。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の検討

2.7.3.3.2.1　短期投与における効果：主要評価項目

(1)　Phase B 6 週後での効果

(a)　国内試験

主要評価項目である MADRS 合計スコアのベースラインから Phase B 6 週後の平均変化量

は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−8.2 ± 0.47（最小二乗平均値 ± SE，以下同様），プラセボ群で−6.7 ± 0.47 であり，プラセボ群と比較して 2 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p 値，−1.4（−2.7，−0.1）p = 0.0312］。また，1 mg 群の MADRS 合計スコアの平均変化量は−8.5 ± 0.47 であり，プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p 値，−1.7（−3.0，−0.4）p = 0.0089］（表 2.7.3.2.1-1 参照）。

MADRS 合計スコアのベースラインから Phase B 6 週後の平均変化量のプラセボ群とブレクスピプラゾール投与群の差は，2 mg 群で−1.4，1 mg 群で−1.7 であり，2 mg 群と 1 mg 群で同程度であった。

欠測値の取り扱いに関する感度分析の結果，主要な解析結果の頑健性が示された（資料番号 5.3.5.1-01，CT-5.11.1～CT-5.11.4 参照）。

(b)　海外試験

主要評価項目である MADRS 合計スコアのベースラインから Phase B 6 週後の平均変化量は，331-10-227 試験のブレクスピプラゾール 3 mg 群，及び 331-10-228 試験及び 331-13-214 試験の 2 mg 群でプラセボ群と比較して改善が認められた（331-10-227 試験：p = 0.0079，331-10-228 試験：p = 0.0002，331-13-214 試験：p = 0.0074）。331-10-227 試験の 1 mg 群ではプラセボ群と比較して改善傾向が認められた（p = 0.0737）（表 2.7.3.3.2-1 参照）。

表 2.7.3.3.2-1　プラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）の MADRS 合計スコアの平均変化量 - MMRM（331-10-227，331-10-228：Amendment 3 有効性解析対象集団，331-13-214：有効性解析対象集団）

Trial Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Change from Week 8			
			LS Mean (SE)[a]	LS Mean Diff[a]	95% CI	P-value[a]
331-10-227						
BREX 1 mg	211	26.85 (5.61)	−7.64 (0.52)	−1.30	−2.73, 0.13	0.0737
BREX 3 mg	213	26.48 (5.29)	−8.29 (0.53)	−1.95	−3.39, −0.51	0.0079
Placebo	203	26.46 (5.20)	−6.33 (0.53)	-	-	-
331-10-228						
BREX 2 mg	175	26.87 (5.71)	−8.36 (0.64)	−3.21	−4.87, −1.54	0.0002
Placebo	178	27.32 (5.64)	−5.15 (0.63)	-	-	-
331-13-214						
BREX 2 mg	191	27.05 (5.67)	−10.4 (0.63)	−2.30	−3.97, −0.62	0.0074
Placebo	202	26.20 (6.20)	−8.07 (0.61)	-	-	-

BREX = Brexpiprazole

[a] MMRM with trial site, treatment group, visit, and treatment group-by-visit interaction as factor and baseline-by-visit interaction as a covariate. An “unstructured” covariance was used.

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-5.2.1.2，5.3.5.1-03：ST1-5.2.1.1，5.3.5.1-05：CT-5.2.1＞

(2) 効果発現時期

(a) 国内試験

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）の MADRS 合計スコアの時期別平均変化量を表 2.7.3.3.2-2 に，推移図を図 2.7.3.3.2-1 に示した。

MADRS 合計スコアの時期別平均変化量は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群では Phase B 2 週後から 6 週後のすべての評価時期で，プラセボ群と比較して改善が認められた。1 mg 群でも Phase B 2 週後から 6 週後のすべての評価時期で，プラセボ群と比較して改善が認められた。ブレクスピプラゾールの効果は，2 mg 群及び 1 mg 群ともに投与 2 週後からと早期から認められ，投与 6 週後まで継続することが確認された。

表 2.7.3.3.2-2　プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）の MADRS 合計スコアの時期別平均変化量 - MMRM（FAS）

Visit	Treatment Group	N	Mean	SD	Change From Baseline			Diff[a]	95% CI		P-Value[a]
					N	LS mean[a]	SE[a]		Lower[a]	Upper[a]	
Phase B Baseline	BREX 1 mg	248	26.7	6.4	-	-	-	-	-	-	-
	BREX 2 mg	245	26.9	6.9	-	-	-	-	-	-	-
	Placebo	243	27.3	6.2	-	-	-	-	-	-	-
Phase B Week 1	BREX 1 mg	248	24.4	6.9	248	−2.4	0.27	−0.4	−1.2	0.3	0.2597
	BREX 2 mg	244	24.3	7.3	244	−2.6	0.27	−0.7	−1.4	0.1	0.0775
	Placebo	243	25.4	7.0	243	−1.9	0.27	-	-	-	-
Phase B Week 2	BREX 1 mg	240	22.5	7.7	240	−4.2	0.35	−1.3	−2.3	−0.4	0.0074
	BREX 2 mg	238	22.4	7.8	238	−4.4	0.35	−1.5	−2.5	−0.6	0.0020
	Placebo	233	24.5	7.7	233	−2.9	0.35	-	-	-	-
Phase B Week 3	BREX 1 mg	237	20.9	8.0	237	−5.9	0.39	−1.6	−2.7	−0.5	0.0036
	BREX 2 mg	231	20.9	8.2	231	−6.2	0.39	−1.9	−3.0	−0.8	0.0007
	Placebo	237	23.0	8.1	237	−4.3	0.39	-	-	-	-
Phase B Week 4	BREX 1 mg	233	19.9	8.4	233	−7.0	0.41	−1.7	−2.8	−0.6	0.0034
	BREX 2 mg	226	19.8	8.4	226	−7.3	0.41	−2.0	−3.2	−0.9	0.0006
	Placebo	232	21.9	8.5	232	−5.2	0.41	-	-	-	-
Phase B Week 5	BREX 1 mg	233	19.3	8.5	233	−7.6	0.43	−1.7	−2.9	−0.5	0.0066
	BREX 2 mg	223	19.6	8.7	223	−7.4	0.44	−1.5	−2.7	−0.3	0.0146
	Placebo	231	21.3	8.8	231	−5.9	0.44	-	-	-	-
Phase B Week 6	BREX 1 mg	237	18.3	8.8	237	−8.5	0.47	−1.7	−3.0	−0.4	0.0089
	BREX 2 mg	218	18.8	9.0	218	−8.2	0.47	−1.4	−2.7	−0.1	0.0312
	Placebo	233	20.5	9.2	233	−6.7	0.47	-	-	-	-

[a] Mixed model repeated measures method with model terms: treatment, visit, baseline, treatment by visit and baseline by visit interaction.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.2.1＞

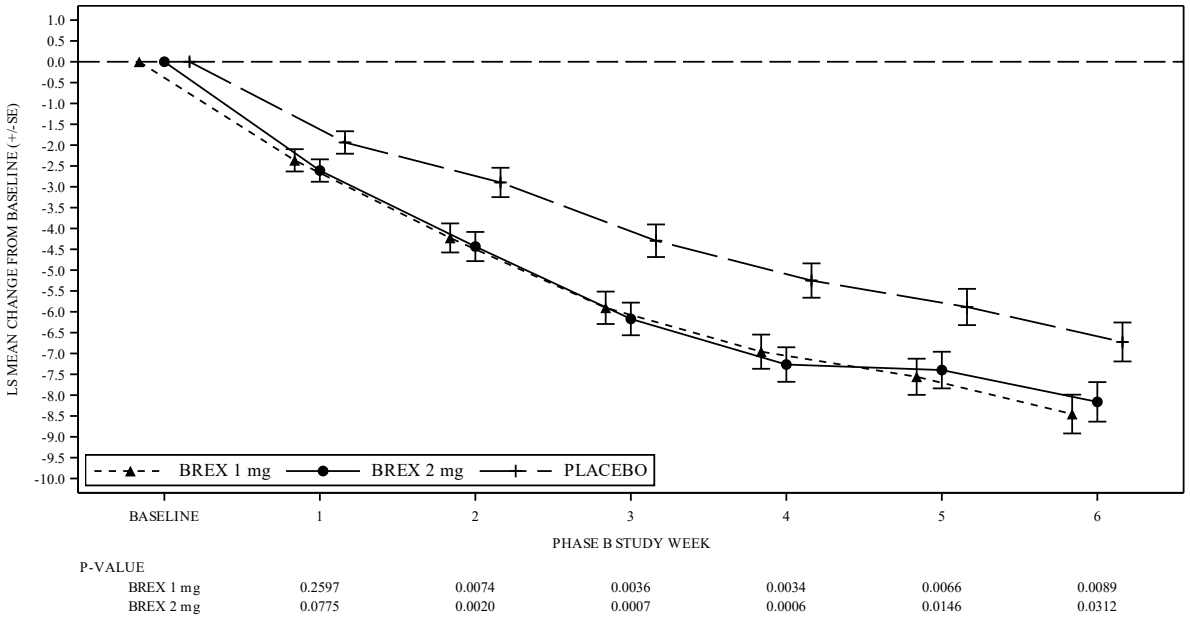


図 2.7.3.3.2-1　　プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）の MADRS 合計スコアの平均変化量 - MMRM（FAS）

＜資料番号 5.3.5.1-01：CF-1＞

(b)　海外試験

プラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）の MADRS 合計スコアの時期別平均変化量を表 2.7.3.6-9 に，各試験の推移図を図 2.7.3.3.2-2，図 2.7.3.3.2-3 及び図 2.7.3.3.2-4 に示した。

MADRS 合計スコアの平均変化量を時期別にみると，331-10-227 試験ではブレクスピプラゾール 3 mg 群で Phase B 4 週後以降の評価時期で，プラセボ群と比較して改善が認められた。331-10-228 試験では Phase B 1 週後以降のすべての評価時期，331-13-214 試験では Phase B 3 週後以降のすべての評価時期で，プラセボ群と比較して 2 mg 群で改善が認められた。331-10-228 試験ではブレクスピプラゾールの効果は，投与 1 週後と早期から認められ，その効果は投与 6 週後まで継続することが確認された。

331-10-227 試験の 1 mg 群では，主要評価項目である Phase B 6 週後の評価時期では有効性は検証されていないものの，Phase B 1 週後から 5 週後ではいずれの評価時期でもプラセボ群と比較して改善が認められた。

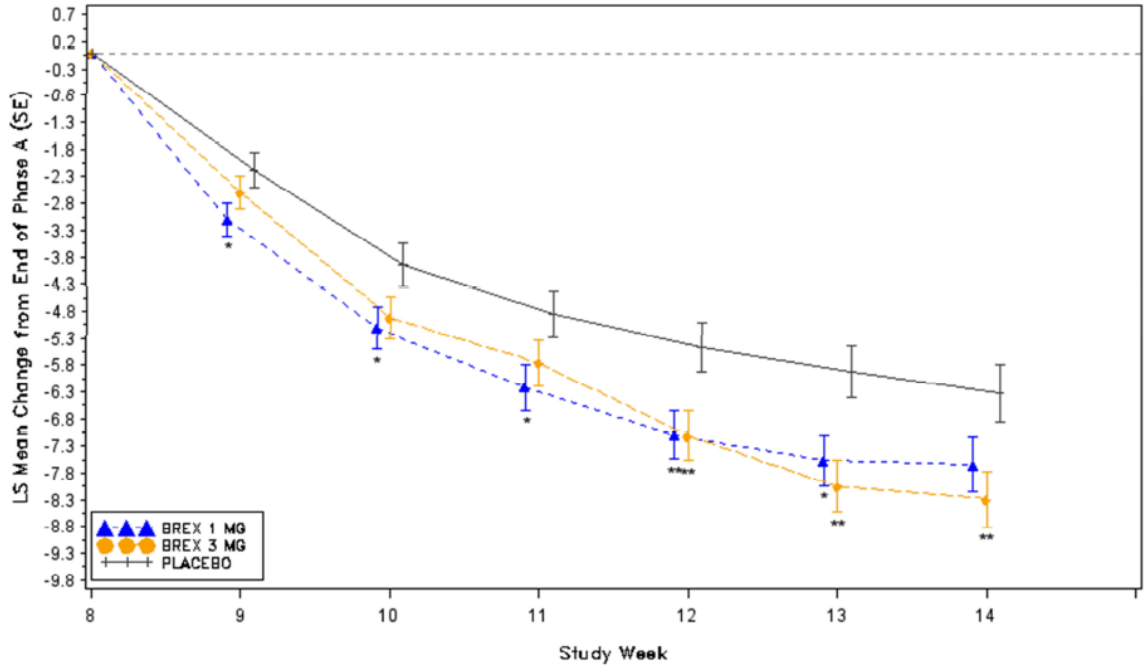


図 2.7.3.3.2-2　　プラセボ対照二重盲検試験（331-10-227）の MADRS 合計スコアの平均変化量 - MMRM（Amendment 3 有効性解析対象集団）

BREX = Brexpiprazole, LS = least squares, SE = standard error.
* P-value < 0.05, ** P-value < 0.01.
Note: Error bars are ±1 SE
＜資料番号 5.3.5.1-02：Figure-2.1.2＞

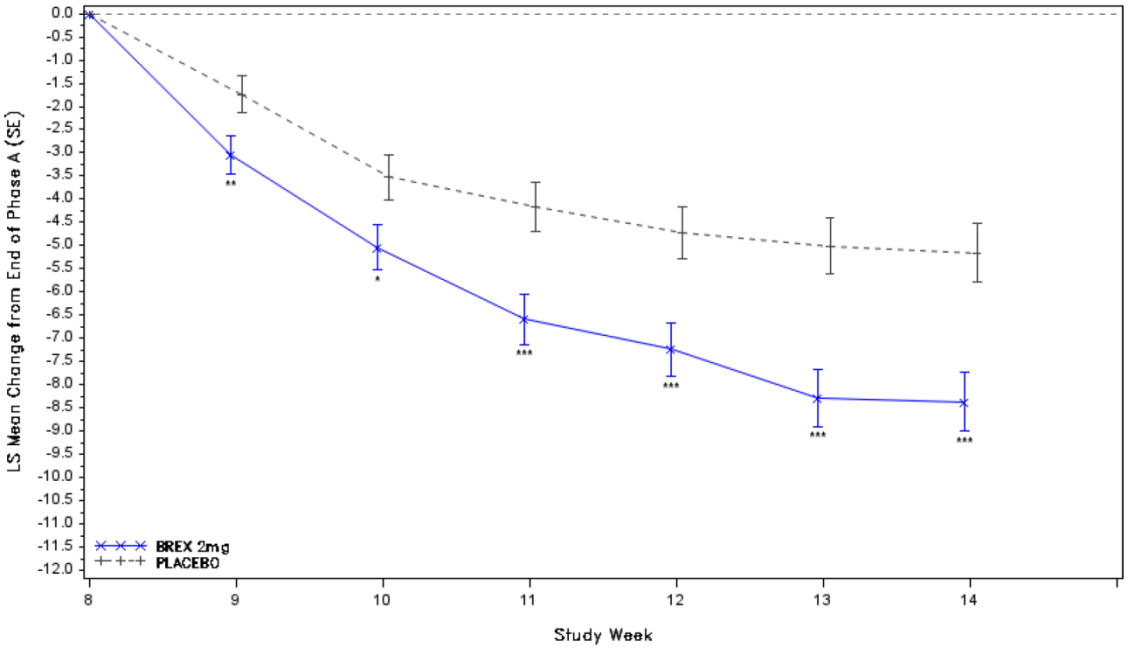


図 2.7.3.3.2-3　　プラセボ対照二重盲検試験（331-10-228）の MADRS 合計スコアの平均変化量 - MMRM（Amendment 3 有効性解析対象集団）

BREX = Brexpiprazole, LS = least squares, SE = standard error.
* P-value < 0.05, ** P-value < 0.01. , *** P-value < 0.001.
Note: Error bars are ±1 SE
＜資料番号 5.3.5.1-03：Figure-6.1＞

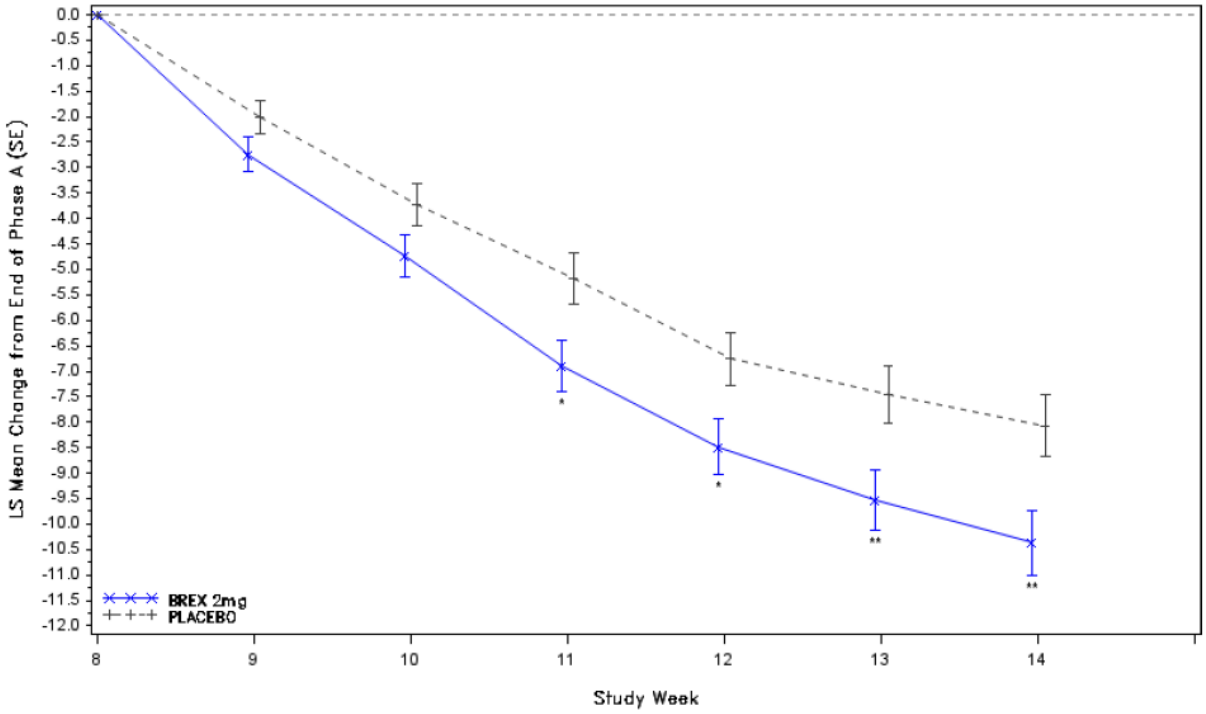


図 2.7.3.3.2-4　　プラセボ対照二重盲検試験（331-13-214）の MADRS 合計スコアの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）

BREX = Brexpiprazole, LS = least squares, SE = standard error.

* P-value < 0.05, ** P-value < 0.01.

Note: Error bars are ±1 SE

＜資料番号 5.3.5.1-05：Figure 11.4.1.1.3-1＞

(3)　MADRS 各項目の評価

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）の Phase B 6 週後の MADRS 各項目の平均変化量を表 2.7.3.3.2-3 に示した。

MADRS の各項目のうち，プラセボ群と比較してブレクスピプラゾール 2 mg 群で改善が認められた項目は「1．外見に表出される悲しみ」，「2．言葉で表現された悲しみ」，「5．食欲減退」，「7．制止」，「10．自殺思考」であり，1 mg 群で改善が認められた項目は「2．言葉で表現された悲しみ」，「5．食欲減退」，「7．制止」，「8．感情を持てないこと」であった。

MADRS は，精神症状を中心とした抑うつ症状と無快感症の評価を重視して作成された評価スケールであることから，ブレクスピプラゾールはうつ病の中核となる精神症状の多くに有効であることが示された。

表 2.7.3.3.2-3　　プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）の Phase B 6 週後の MADRS 各項目の平均変化量 - MMRM（FAS）

Item	Treatment Group	N	Baseline	Change From Baseline			
			Mean (SD)	LS mean[a] (SE)[a]	Difference[a]	95% CI[a]	P-value[a]
1.Apparent Sadness	BREX 1 mg	248	2.9 (1.0)	−0.9 (0.07)	−0.2	(−0.4, 0.0)	0.0774
	BREX 2 mg	245	3.0 (1.1)	−1.0 (0.07)	−0.3	(−0.5, −0.1)	0.0093
	Placebo	243	2.9 (1.0)	−0.7 (0.07)	-	-	-
2.Reported Sadness	BREX 1 mg	248	3.2 (1.0)	−1.1 (0.08)	−0.4	(−0.6, −0.1)	0.0009
	BREX 2 mg	245	3.2 (1.2)	−1.1 (0.08)	−0.3	(−0.5, −0.1)	0.0047
	Placebo	243	3.2 (1.1)	-0.8 (0.08)	-	-	-
3.Inner Tension	BREX 1 mg	248	2.4 (1.1)	−0.8 (0.07)	−0.2	(−0.3, 0.0)	0.1041
	BREX 2 mg	245	2.4 (1.1)	−0.7 (0.07)	0.0	(−0.2, 0.2)	0.7301
	Placebo	243	2.5 (1.1)	−0.6 (0.07)	-	-	-
4.Reduced Sleep	BREX 1 mg	248	2.9 (1.2)	−0.5 (0.07)	0.1	(−0.1, 0.3)	0.3901
	BREX 2 mg	245	3.0 (1.2)	−0.5 (0.07)	0.1	(−0.1, 0.4)	0.1589
	Placebo	243	3.0 (1.2)	−0.6 (0.07)	-	-	-
5.Reduced Appetite	BREX 1 mg	248	1.9 (1.4)	−0.9 (0.07)	−0.4	(−0.6, −0.2)	0.0003
	BREX 2 mg	245	1.9 (1.5)	−1.0 (0.07)	−0.4	(−0.6, −0.2)	< 0.0001
	Placebo	243	2.0 (1.4)	−0.6 (0.07)	-	-	-
6.Concentration Difficulties	BREX 1 mg	248	3.3 (1.0)	−0.9 (0.07)	−0.2	(−0.4, 0.0)	0.1141
	BREX 2 mg	245	3.2 (1.1)	−0.7 (0.08)	0.0	(−0.2, 0.2)	0.7933
	Placebo	243	3.4 (1.0)	−0.8 (0.07)	-	-	-
7.Lassitude	BREX 1 mg	248	3.2 (1.0)	−1.1 (0.07)	−0.2	(−0.4, 0.0)	0.0362
	BREX 2 mg	245	3.1 (1.1)	−1.1 (0.08)	−0.2	(−0.5, 0.0)	0.0242
	Placebo	243	3.2 (1.1)	−0.9 (0.08)	-	-	-
8.Inability to Feel	BREX 1 mg	248	3.1 (1.1)	−1.1 (0.08)	−0.2	(−0.5, 0.0)	0.0289
	BREX 2 mg	245	3.1 (1.3)	−1.0 (0.08)	−0.2	(−0.4, 0.0)	0.0898
	Placebo	243	3.2 (1.1)	−0.8 (0.08)	-	-	-
9.Pessimistic Thoughts	BREX 1 mg	248	2.6 (1.1)	−0.8 (0.07)	−0.2	(−0.4, 0.0)	0.0606
	BREX 2 mg	245	2.6 (1.1)	−0.8 (0.07)	−0.1	(−0.3, 0.0)	0.1419
	Placebo	243	2.7 (1.1)	−0.7 (0.07)	-	-	-
10.Suicidal Thoughts	BREX 1 mg	248	1.1 (0.8)	−0.3 (0.04)	−0.1	(−0.2, 0.0)	0.1194
	BREX 2 mg	245	1.2 (0.9)	−0.3 (0.04)	−0.1	(−0.2, 0.0)	0.0405
	Placebo	243	1.2 (0.9)	−0.2 (0.04)	-	-	-

[a] Mixed model repeated measures method with model terms: treatment, visit, baseline, treatment by visit and baseline by visit interaction.

＜資料番号 5.3.5.3-02：Table-E1＞

2.7.3.3.2.2　短期投与における効果：副次的評価項目

(1)　MADRS 反応率

(a)　国内試験

MADRS 反応率は，MADRS 合計スコアがベースラインから Phase B 6 週後に 50%以上減少した被験者の割合とした。

Phase B 6 週後での MADRS 反応率はブレクスピプラゾール 2 mg 群で 24.5%，1 mg 群で 25.4%，プラセボ群で 18.9%であった。MADRS 反応率はプラセボ群と比較して 2 mg 群で高く，1 mg 群でも同様に高かった（表 2.7.3.2.1-1 参照）。

時期別 MADRS 反応率は，2 mg 群及び 1 mg 群ともに Phase B 1 週後から 6 週後のすべての評価時期でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.3.3.2-4 参照）。

表 2.7.3.3.2-4　　プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）の時期別 MADRS 反応率 - LOCF（FAS）

Visit	Treatment Group	Responders			Treatment Comparisons		
		N	n[a]	(%)	Diff[b]	95% CI[b]	P-value[c]
Phase B Week 1	BREX 1 mg	248	5	(2.0)	0.4	(−2.0, 2.7)	0.7599
	BREX 2 mg	244	6	(2.5)	0.8	(−1.7, 3.3)	0.5271
	Placebo	243	4	(1.6)	-	-	-
Phase B Week 2	BREX 1 mg	248	15	(6.0)	1.9	(−1.9, 5.8)	0.3299
	BREX 2 mg	245	20	(8.2)	4.0	(−0.2, 8.3)	0.0627
	Placebo	243	10	(4.1)	-	-	-
Phase B Week 3	BREX 1 mg	248	30	(12.1)	4.7	(−0.5, 9.9)	0.0802
	BREX 2 mg	245	39	(15.9)	8.5	(2.9, 14.2)	0.0034
	Placebo	243	18	(7.4)	-	-	-
Phase B Week 4	BREX 1 mg	248	39	(15.7)	4.2	(−1.9, 10.3)	0.1749
	BREX 2 mg	245	48	(19.6)	8.1	(1.7, 14.5)	0.0140
	Placebo	243	28	(11.5)	-	-	-
Phase B Week 5	BREX 1 mg	248	50	(20.2)	4.5	(−2.2, 11.3)	0.1913
	BREX 2 mg	245	56	(22.9)	7.2	(0.3, 14.2)	0.0432
	Placebo	243	38	(15.6)	-	-	-
Phase B Week 6	BREX 1 mg	248	63	(25.4)	6.5	(−0.8, 13.8)	0.0844
	BREX 2 mg	245	60	(24.5)	5.6	(−1.7, 12.9)	0.1364
	Placebo	243	46	(18.9)	-	-	-

[a] n = Number of subjects meeting criteria for MADRS response (defined as ≥ 50% reduction in MADRS total score from baseline)

[b] Diff: Brexpiprazole − Placebo

[c] Chi-square test

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.3.1＞

(b)　海外試験

Phase B 6 週後での MADRS 反応率は，331-10-227 試験ではブレクスピプラゾール 1 mg 群で

23.2%，3 mg 群で 23.0%，プラセボ群で 14.3%，331-10-228 試験では 2 mg 群で 23.4%，プラセボ群で 15.7%，331-13-214 試験では 2 mg 群で 37.7%，プラセボ群で 32.7%であった。いずれの試験でも MADRS 反応率はプラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で高かった（表 2.7.3.3.2-5 参照）。

表 2.7.3.3.2-5　プラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）の MADRS 反応率（331-10-227，331-10-228：Amendment 3 有効性解析対象集団，331-13-214：有効性解析対象集団）

Trial Treatment Group	N	Responders[a] n (%)	Treatment Comparisons Ratio of Response Rate	95% CI	P-value[b]
331-10-227					
BREX 1 mg	211	49 (23.2)	1.69	(1.14, 2.50)	0.0094
BREX 3 mg	213	49 (23.0)	1.65	(1.09, 2.50)	0.0162
Placebo	203	29 (14.3)	-	-	-
331-10-228					
BREX 2 mg	175	41 (23.4)	1.54	(1.01, 2.35)	0.0429
Placebo	178	28 (15.7)	-	-	-
331-13-214					
BREX 2 mg	191	72 (37.7)	1.16	(0.90, 1.48)	0.2452
Placebo	202	66 (32.7)	-	-	-

BREX = Brexpiprazole

[a] MADRS response was defined as ≥ 50% reduction in MADRS Total Score from end of Phase A (Week 8).

[b] CMH General Association Test controlling for trial site.

＜資料番号 5.3.5.1-02：ST1-5.9.1，5.3.5.1-03：ST1-5.9.1，5.3.5.1-05：CT-5.10.1＞

(2)　MADRS 寛解率

(a)　国内試験

MADRS 寛解率は，MADRS 合計スコアがベースラインから Phase B 6 週後に 50%以上減少し，かつ Phase B 6 週後の MADRS 合計スコアが 10 点以下になった被験者の割合とした。

Phase B 6 週後での MADRS 寛解率はブレクスピプラゾール 2 mg 群で 17.6%，1 mg 群で 17.7%，プラセボ群で 13.6%であった。MADRS 寛解率はプラセボ群と比較して 2 mg 群で高く，1 mg 群でも同様に高かった（表 2.7.3.2.1-1 参照）。

時期別 MADRS 寛解率は，2 mg 群では Phase B 1 週後から 6 週後のすべての評価時期，1 mg 群では Phase B 2 週後から 6 週後のすべての評価時期でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.3.3.2-6 参照）。

表 2.7.3.3.2-6　　プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）の時期別 MADRS 寛解率 - LOCF（FAS）

Visit	Treatment Group	Responders			Treatment Comparisons		
		N	n[a]	(%)	Diff[b]	95% CI[b]	P-value[c]
Phase B Week 1	BREX 1 mg	248	2	(0.8)	−0.8	(−2.8, 1.1)	0.3972
	BREX 2 mg	244	5	(2.0)	0.4	(−2.0, 2.8)	0.7412
	Placebo	243	4	(1.6)	-	-	-
Phase B Week 2	BREX 1 mg	248	8	(3.2)	0.3	(−2.7, 3.4)	0.8242
	BREX 2 mg	245	11	(4.5)	1.6	(−1.7, 4.9)	0.3457
	Placebo	243	7	(2.9)	-	-	-
Phase B Week 3	BREX 1 mg	248	21	(8.5)	3.9	(−0.4, 8.3)	0.0769
	BREX 2 mg	245	20	(8.2)	3.6	(−0.7, 7.9)	0.0996
	Placebo	243	11	(4.5)	-	-	-
Phase B Week 4	BREX 1 mg	248	28	(11.3)	3.5	(−1.7, 8.7)	0.1912
	BREX 2 mg	245	31	(12.7)	4.8	(−0.5, 10.2)	0.0783
	Placebo	243	19	(7.8)	-	-	-
Phase B Week 5	BREX 1 mg	248	31	(12.5)	1.0	(−4.8, 6.7)	0.7391
	BREX 2 mg	245	36	(14.7)	3.2	(−2.8, 9.2)	0.2994
	Placebo	243	28	(11.5)	-	-	-
Phase B Week 6	BREX 1 mg	248	44	(17.7)	4.2	(−2.3, 10.6)	0.2048
	BREX 2 mg	245	43	(17.6)	4.0	(−2.5, 10.4)	0.2265
	Placebo	243	33	(13.6)	-	-	-

[a] n = Number of subjects meeting criteria for MADRS response (defined as <=10 and ≥ 50% reduction in MADRS total score from baseline)

[b] Diff: Brexpiprazole − Placebo

[c] Chi-square test

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.4.1＞

(b)　海外試験

Phase B 6 週後での MADRS 寛解率は，331-10-227 試験ではブレクスピプラゾール 1 mg 群で 14.7%，3 mg 群で 14.1%，プラセボ群で 10.8%，331-10-228 試験では 2 mg 群で 14.9%，プラセボ群で 8.99%，331-13-214 試験では 2 mg 群で 29.3%，プラセボ群で 25.7%であった。いずれの試験でも MADRS 寛解率はプラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で高かった（表 2.7.3.3.2-7 参照）。

表 2.7.3.3.2-7　　プラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）の MADRS 寛解率（331-10-227，331-10-228：Amendment 3 有効性解析対象集団，331-13-214：有効性解析対象集団）

Trial Treatment Group	N	Subjects with Remission[a] n (%)	Treatment Comparisons Ratio of Remission Rate	95% CI	P-value[b]
331-10-227					
BREX 1 mg	211	31 (14.7)	1.45	(0.87, 2.41)	0.1499
BREX 3 mg	213	30 (14.1)	1.31	(0.78, 2.18)	0.3012
Placebo	203	22 (10.8)	-	-	-
331-10-228					
BREX 2 mg	175	26 (14.9)	1.67	(0.97, 2.90)	0.0671
Placebo	178	16 (8.99)	-	-	-
331-13-214					
BREX 2 mg	191	56 (29.3)	1.15	(0.85, 1.55)	0.3655
Placebo	202	52 (25.7)	-	-	-

BREX = Brexpiprazole

[a] MADRS remission was defined as a ≤ 10 and ≥ 50% reduction in MADRS Total Score from end of Phase A (Week 8).

[b] CMH General Association Test controlling for trial site.

＜資料番号 5.3.5.1-02：ST1-5.10.1，5.3.5.1-03：ST1-5.10.1，5.3.5.1-05：CT-5.11.1＞

(3)　CGI-I 改善率

(a)　国内試験

CGI-I 改善率は，Phase B 6 週後の CGI-I が 1（著明改善）又は 2（中等度改善）と評価された被験者の割合とした。

Phase B 6 週後での CGI-I 改善率は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 35.1%，1 mg 群で 35.1%，プラセボ群で 29.6%であった。CGI-I 改善率はプラセボ群と比較して 2 mg 群で高く，1 mg 群でも同様に高かった（表 2.7.3.2.1-1 参照）。

(b)　海外試験

Phase B 6 週後での CGI-I 改善率は，331-10-227 試験ではブレクスピプラゾール 1 mg 群で 41.2%，3 mg 群で 48.4%，プラセボ群で 34.0%，331-10-228 試験では 2 mg 群で 43.4%，プラセボ群で 26.4%，331-13-214 試験では 2 mg 群で 56.0%，プラセボ群で 49.0%であった。いずれの試験でも CGI-I 改善率はプラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で高かった（表 2.7.3.6-3 参照）。

(4)　CGI-S の平均変化量

(a)　国内試験

CGI-S のベースラインから Phase B 6 週後の平均変化量は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で

−0.8 ± 0.05（最小二乗平均値 ± SE，以下同様），1 mg 群で−0.7 ± 0.05，プラセボ群で−0.6 ± 0.05 であった。CGI-S の平均変化量はプラセボ群と比較して 2 mg 群で大きく，1 mg 群でも同様に大きかった（表 2.7.3.2.1-1 参照）。

(b) 海外試験

CGI-S のベースラインから Phase B 6 週後の平均変化量は，331-10-227 試験，331-10-228 試験，331-13-214 試験のいずれの試験でもプラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で大きかった（表 2.7.3.6-3 参照）。

(5) HAM-D17 項目合計スコアの平均変化量

(a) 国内試験

HAM-D17 項目合計スコアのベースラインから Phase B 6 週後の平均変化量は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−5.6 ± 0.35（最小二乗平均値 ± SE，以下同様），1 mg 群で−6.3 ± 0.34，プラセボ群で−5.3 ± 0.35 であった。HAM-D17 の平均変化量はプラセボ群と比較して 2 mg 群で大きく，1 mg 群でも同様に大きかった（表 2.7.3.2.1-1 参照）。

(b) 海外試験

HAM-D17 項目合計スコアのベースラインから Phase B 6 週後の平均変化量は，331-10-227 試験，331-10-228 試験，331-13-214 試験のいずれの試験でもプラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で大きかった（表 2.7.3.6-3 参照）。

(6) SDS 平均スコアの平均変化量

(a) 国内試験

SDS 平均スコアのベースラインから Phase B 6 週後の平均変化量は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−1.12 ± 0.118（最小二乗平均値 ± SE，以下同様），1 mg 群で−1.13 ± 0.114，プラセボ群で−0.64 ± 0.115 であった。SDS 平均スコアの平均変化量はプラセボ群と比較して 2 mg 群及び 1 mg 群で大きく，両ブレクスピプラゾール群ともにプラセボ群と差が認められた（表 2.7.3.2.1-1 参照）。

SDS の項目別にみても「仕事/学業」，「社会生活」，「家族内のコミュニケーションや役割」のすべての項目で，平均変化量はプラセボ群と比較して 2 mg 群及び 1 mg 群で大きかった（資料番号：5.3.5.1-01，CT-5.8.1 参照）。

(b) 海外試験

SDS 平均スコアのベースラインから Phase B 6 週後の平均変化量は，331-10-227 試験，331-10-228 試験，331-13-214 試験のいずれの試験でもプラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で大きかった（表 2.7.3.6-3 参照）。

(7)　MADRS-S 合計スコアの平均変化量

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）では，MADRS-S 合計スコアのベースラインから Phase B 6 週後の平均変化量は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−1.87 ± 0.203（最小二乗平均値 ± SE，以下同様），1 mg 群で−2.46 ± 0.199，プラセボ群で−1.47 ± 0.200 であった。MADRS-S の平均変化量はプラセボ群と比較して 2 mg 群で大きく，1 mg 群でも同様に大きかった（表 2.7.3.2.1-1 参照）。

2.7.3.3.2.3　長期投与における効果

(1)　国内試験

本項では，プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）からの継続例について記載し，新規例については「2.7.3.3.2.5 高齢者への投与における効果」に記載した。

長期投与試験（331-102-00059）の MADRS 合計スコアの時期別平均変化量を表 2.7.3.6-2 に，推移図を図 2.7.3.3.2-5 に示した。

継続例（216 例）でのベースラインの MADRS 合計スコアの平均値は 19.9 ± 8.8（平均値 ± SD，以下同様）であった。ベースラインからの平均変化量は 8 週後（202 例）で−3.1 ± 6.5 となり，24 週後（160 例）で−4.7 ± 8.0，52 週後（132 例）で−7.1 ± 8.7 と安定して推移した。

その他の評価項目では，MADRS 反応率を時期別にみると，24 週後に 25.0%（160 例中 40 例），52 週後に 40.9%（132 例中 54 例），MADRS 寛解率を時期別にみると，24 週後に 19.4%（160 例中 31 例），52 週後に 35.6%（132 例中 47 例）であった。CGI-I 改善率を時期別にみると，24 週後に 31.9%（160 例中 51 例），52 週後に 50.0%（132 例中 66 例）であった。CGI-S のベースラインの平均値は 3.5 ± 0.9 であり，平均変化量を時期別にみると，24 週後に−0.5 ± 0.9，52 週後に−0.8 ± 1.0 であった。HAM-D17 項目合計スコアのベースラインの平均値は 15.6 ± 6.0 であり，平均変化量を時期別にみると，24 週後に−4.0 ± 5.6，52 週後に−5.8 ± 6.3 であった。SDS 平均スコアのベースラインの平均値は 4.84 ± 2.33 であり，SDS 平均スコアの平均変化量を時期別にみると，24 週後に−0.57 ± 1.92，52 週後に−0.98 ± 2.25 であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-5.2～CT-5.7 参照）。

その他の評価項目の結果は，主な有効性評価項目である MADRS 合計スコアの結果を支持するものであった。

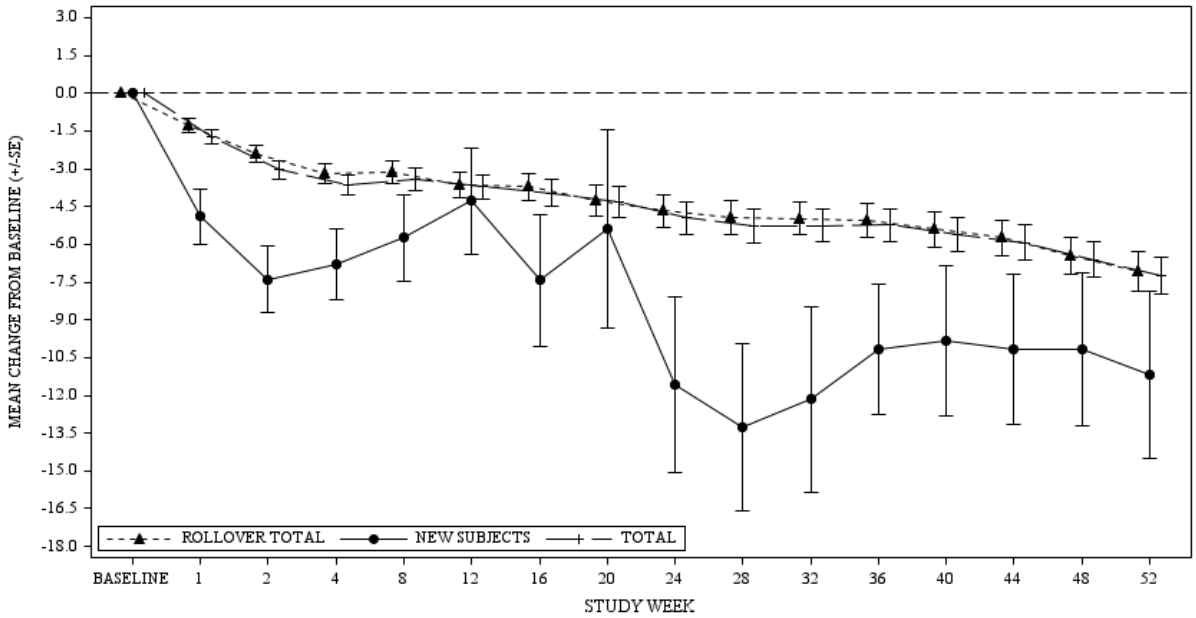


図 2.7.3.3.2-5　　長期投与試験（331-102-00059）の MADRS 合計スコアの平均変化量（有効性の解析対象集団）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure-E1＞

(2)　海外試験

長期投与試験（331-10-238）の主な有効性評価項目である CGI-S の平均変化量の推移を図 2.7.3.3.2-6 に示した。

CGI-S は，ベースライン（2916 例）が 2.83 ± 1.11（平均値 ± SD，以下同様）であり，8 週後（2668 例）に 2.40 ± 1.07 まで低下し，14 週後以降の平均値は 2.12～2.36 で推移した。ベースラインからの平均変化量は，26 週後（2106 例）で−0.61 ± 0.99，52 週後（770 例）で−1.05 ± 1.05 であった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-5.1.1.1 参照）。

本試験には，移行前の先行試験（331-10-227 試験，331-10-228 試験，331-12-282 試験）で症状が改善した被験者も含まれているが，長期投与により継続的な症状の改善が認められた。

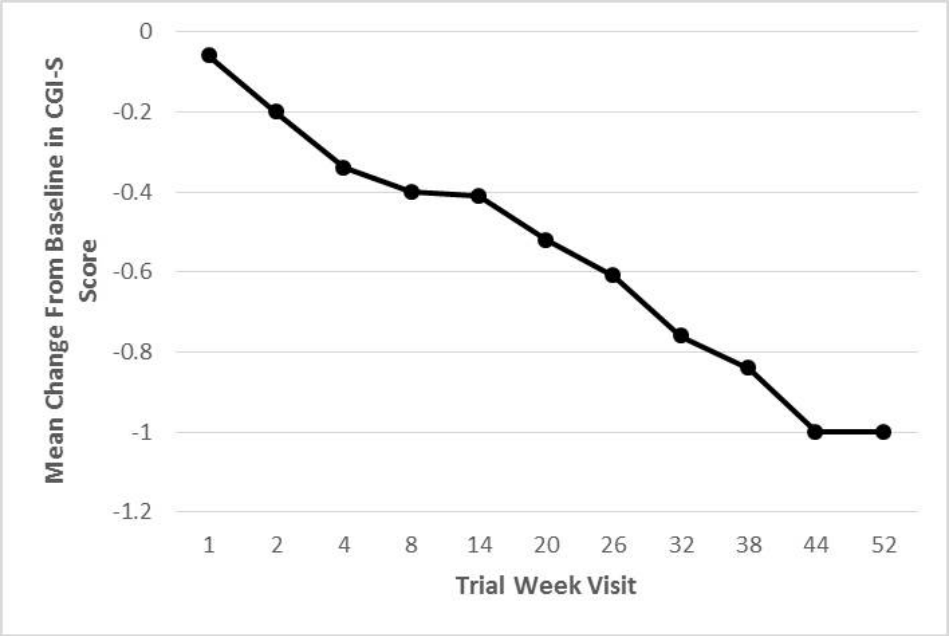


図 2.7.3.3.2-6　　長期投与試験（331-10-238）の CGI-S の平均変化量の推移（有効性解析対象集団）

Note: CGI-S Total (Baseline; n = 2916) = 2.83. CGI-S Total (Week 52; n = 770) = 2.12
＜資料番号 5.3.5.2-02：Figure 11.4.1.2.1-1＞

2.7.3.3.2.4　効果の持続

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）のブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群から長期投与試験（331-102-00059）に移行した被験者のうち，MADRS 反応例（MADRS 合計スコアが 50%以上減少した被験者）及び MADRS 寛解例（MADRS 合計スコアが 50%以上減少し，かつ MADRS 合計スコアが 10 点以下になった被験者）に着目し，MADRS 合計スコアの推移よりブレクスピプラゾール補助療法の効果の持続について検討した。MADRS 反応例 41 例及び MADRS 寛解例 27 例での，331-102-00058 試験の Phase B 6 週間及び 331-102-00059 試験 52 週間の MADRS 合計スコアの平均変化量の推移を表 2.7.3.6-10，図 2.7.3.3.2-7 及び表 2.7.3.6-11，図 2.7.3.3.2-8 に示した。

反応例 41 例では，MADRS 合計スコアは 331-102-00058 試験のベースラインで 25.2 ± 6.7（平均値 ± SD，以下同様），Phase B 6 週後では 8.9 ± 3.8 となった。331-102-00059 試験に移行後の平均値は 6.9～10.0 で安定して推移した。寛解例 27 例では，MADRS 合計スコアは 331-102-00058 試験のベースラインで 22.6 ± 5.9，Phase B 6 週後では 6.8 ± 2.6 となった。331-102-00059 試験に移行後の平均値は 6.1～8.0 で安定して推移した。

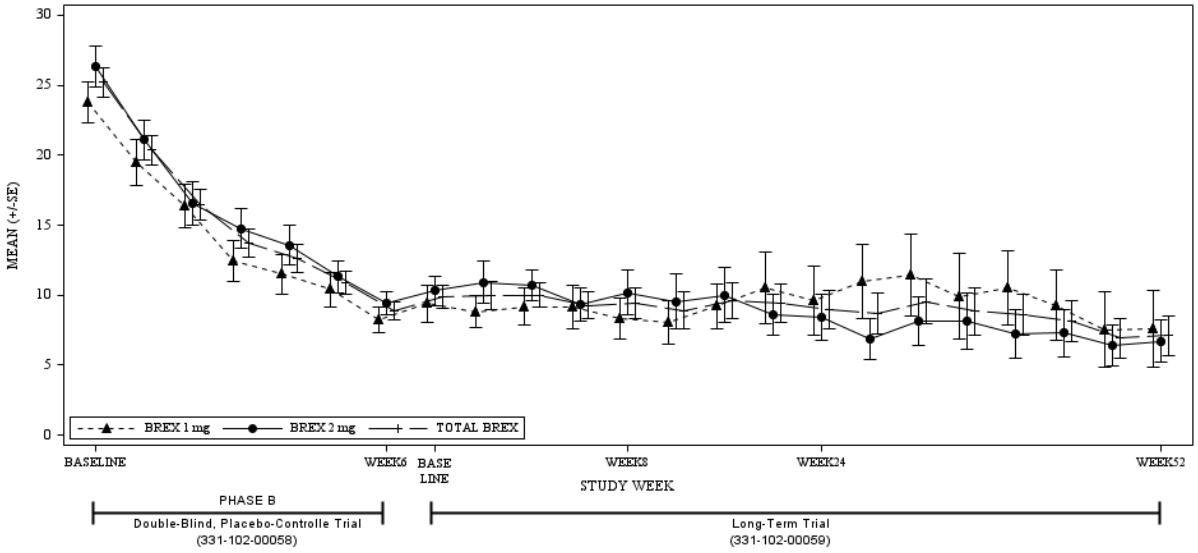


図 2.7.3.3.2-7　　MADRS 反応例での MADRS 合計スコアの平均値の推移

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure-E2＞

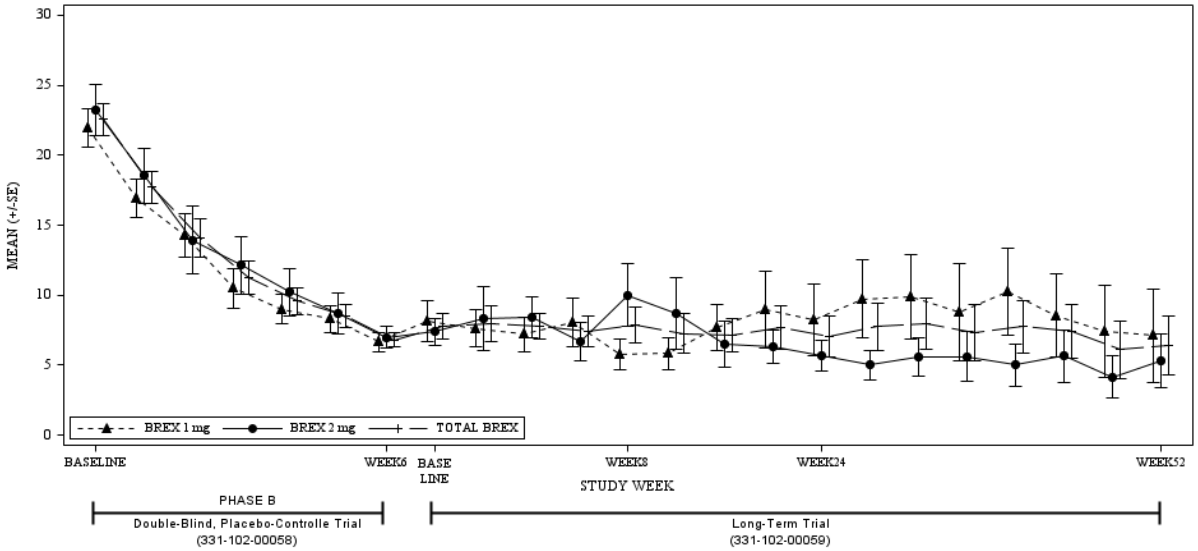


図 2.7.3.3.2-8　　MADRS 寛解例での MADRS 合計スコアの平均値の推移

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure-E3＞

2.7.3.3.2.5　高齢者への投与における効果

長期投与試験（331-102-00059）の MADRS 合計スコアの時期別平均変化量を表 2.7.3.6-2 に，推移図を図 2.7.3.3.2-5 に示した。

新規例（31 例）での MADRS 合計スコアの平均値はベースラインで 22.2 ± 9.9（平均値 ± SD，以下同様）であり，平均変化量を時期別にみると，2 週後（31 例）に−7.4 ± 7.4，8 週後（24 例）に−5.8 ± 8.4，16 週後（14 例）に−7.4 ± 9.8，24 週後（7 例）に−11.6 ± 9.3 となり，28 週以降の平均変化量は−9.8〜−13.3 と一定の範囲で安定して推移した。

その他の評価項目でも，投与後にスコアの改善が認められ，その後も投与期間を通して一定の範囲で安定して推移した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-5.2～CT-5.7 参照）。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　国内試験

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）で部分集団での有効性への影響を検討するため，「2.7.3.1.2.4(2)(d) 部分集団の検討」に示す部分集団で MADRS 合計スコアのベースラインから Phase B 6 週後の平均変化量を求めた。その結果を表 2.7.3.3.3-1 に示した。

必須併用薬別にみると，例数が比較的少なかったフルボキサミン及びパロキセチンと併用した場合を除き，いずれの抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）を併用した場合でも，MADRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量はプラセボ群と比較して両ブレクスピプラゾール群ともに大きかった。SSRI 又は SNRI の種類によりブレクスピプラゾールの有効性に大きな影響は及ぼさないと考えられた。

性別では，男性及び女性のいずれの集団でも MADRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量はプラセボ群と比較して両ブレクスピプラゾール群ともに大きく，年齢別でも同様であった。

精神病歴については，適切な抗うつ薬治療回数，DSM-5 診断名，大うつ病エピソード回数，今回のエピソードの罹病期間，MADRS 合計スコアのベースラインのいずれの部分集団でも MADRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量はプラセボ群と比較して両ブレクスピプラゾール群ともに大きかった。

その他のいずれの部分集団でも，MADRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量はプラセボ群と比較して両ブレクスピプラゾール群ともに大きく，ブレクスピプラゾールの有効性に大きな影響を及ぼす因子はないものと考えられた。

表 2.7.3.3.3-1　　プラセボ対照二重盲検試験（331-102-0058）の Phase B 6 週後の MADRS 合計スコアの平均変化量の部分集団解析 - MMRM（FAS）

				Baseline	Change From Baseline			
		Treatment Group	N	Mean (SD)	LS mean[a] (SE)[a]	Difference[a]	95% CI[a]	P-value[a]
ADT	Duloxetine	BREX 1 mg	44	26.6 (7.0)	−9.1 (1.18)	−1.6	(−5.0, 1.8)	0.3523
		BREX 2 mg	47	27.2 (6.3)	−7.9 (1.15)	−0.5	(−3.8, 2.9)	0.7922
		Placebo	39	27.6 (6.0)	−7.4 (1.26)	-	-	-
	Escitalopram	BREX 1 mg	81	27.4 (6.9)	−8.1 (0.84)	−0.7	(−3.2, 1.7)	0.5485
		BREX 2 mg	77	26.1 (6.7)	−8.0 (0.89)	−0.6	(−3.1, 1.9)	0.6404
		Placebo	69	26.7 (5.8)	−7.4 (0.91)	-	-	-
	Fluvoxamine	BREX 1 mg	9	26.9 (8.3)	−8.6 (2.76)	1.3	(−6.4, 9.0)	0.7239
		BREX 2 mg	9	29.1 (6.2)	−3.1 (2.63)	6.8	(−0.7, 14.4)	0.0734
		Placebo	10	26.8 (7.2)	−10.0 (2.50)	-	-	-
	Milnacipran	BREX 1 mg	5	28.6 (5.8)	−5.7 (3.69)	−3.5	(−13.4, 6.3)	0.4537
		BREX 2 mg	5	19.0 (3.4)	−11.2 (4.62)	−9.0	(−21.6, 3.6)	0.1486
		Placebo	8	28.8 (6.5)	−2.2 (2.98)	-	-	-
	Paroxetine	BREX 1 mg	11	25.4 (6.5)	−8.3 (2.03)	−1.2	(−6.7, 4.3)	0.6667
		BREX 2 mg	12	26.6 (6.1)	−6.7 (1.93)	0.5	(−4.8, 5.8)	0.8461
		Placebo	15	27.7 (5.1)	−7.2 (1.74)	-	-	-
	Sertraline	BREX 1 mg	77	26.6 (6.1)	−8.0 (0.74)	−2.4	(−4.5, −0.3)	0.0232
		BREX 2 mg	77	26.2 (6.7)	−8.5 (0.74)	−2.9	(−5.0, −0.7)	0.0081
		Placebo	72	27.9 (6.4)	−5.6 (0.76)	-	-	-
	Venlafaxine	BREX 1 mg	21	24.5 (3.5)	−10.0 (1.82)	−2.7	(−7.2, 1.9)	0.2442
		BREX 2 mg	18	34.1 (6.0)	−10.4 (2.13)	−3.1	(−8.4, 2.2)	0.2478
		Placebo	30	26.6 (7.1)	−7.3 (1.46)	-	-	-
Gender	Male	BREX 1 mg	132	26.8 (6.3)	−7.7 (0.61)	−0.8	(−2.5, 0.9)	0.3487
		BREX 2 mg	143	27.2 (6.4)	−8.1 (0.59)	−1.2	(−2.8, 0.5)	0.1551
		Placebo	138	27.4 (5.8)	−6.9 (0.60)	-	-	-
	Female	BREX 1 mg	116	26.5 (6.6)	−9.3 (0.72)	−2.9	(−4.9, −0.9)	0.0056
		BREX 2 mg	102	26.5 (7.5)	−8.2 (0.78)	−1.8	(−3.9, 0.3)	0.0996
		Placebo	105	27.3 (6.7)	−6.4 (0.74)	-	-	-
Age	< 55 Years	BREX 1 mg	221	26.8 (6.6)	−8.7 (0.49)	−1.9	(−3.3, −0.5)	0.0062
		BREX 2 mg	220	26.6 (6.8)	−8.2 (0.50)	−1.5	(−2.9, −0.1)	0.0366
		Placebo	219	27.3 (6.2)	−6.7 (0.49)	-	-	-
	≥ 55 Years	BREX 1 mg	27	25.2 (5.1)	−7.0 (1.46)	−0.4	(−4.6, 3.9)	0.8677
		BREX 2 mg	25	29.7 (6.7)	−7.6 (1.54)	−1.0	(−5.3, 3.3)	0.6452
		Placebo	24	27.6 (6.5)	−6.6 (1.52)	-	-	-

		Treatment Group	N	Baseline	Change From Baseline			
				Mean (SD)	LS mean[a] (SE)[a]	Difference[a]	95% CI[a]	P-value[a]
Number of Previous Adequate Antidepressant Treatments	1 Treatment	BREX 1 mg	191	26.4 (6.7)	−8.9 (0.53)	−1.8	(−3.3, −0.3)	0.0170
		BREX 2 mg	185	26.9 (7.1)	−8.6 (0.54)	−1.5	(−3.0, 0.0)	0.0511
		Placebo	189	27.0 (6.2)	−7.1 (0.53)	-	-	-
	2 Treatments	BREX 1 mg	49	27.2 (5.5)	−7.4 (1.06)	−1.9	(−5.0, 1.2)	0.2174
		BREX 2 mg	48	26.9 (6.1)	−6.6 (1.10)	−1.2	(−4.3, 1.9)	0.4522
		Placebo	43	27.7 (5.9)	−5.4 (1.15)	-	-	-
	3 Treatments	BREX 1 mg	8	30.6 (5.0)	−5.9 (2.50)	−0.1	(−6.8, 6.6)	0.9668
		BREX 2 mg	12	26.8 (6.2)	−7.7 (2.12)	−1.9	(−8.3, 4.4)	0.5340
		Placebo	11	30.9 (6.5)	−5.8 (2.15)	-	-	-
DSM-5 Diagnosis	Single Episode	BREX 1 mg	95	26.0 (6.6)	−8.2 (0.71)	−2.3	(−4.3, −0.3)	0.0225
		BREX 2 mg	98	26.3 (6.5)	−7.8 (0.72)	−1.9	(−3.9, 0.1)	0.0658
		Placebo	91	26.8 (6.3)	−5.9 (0.71)	-	-	-
	Recurrent Episode	BREX 1 mg	153	27.1 (6.3)	−8.6 (0.61)	−1.4	(−3.1, 0.3)	0.1094
		BREX 2 mg	147	27.3 (7.1)	−8.4 (0.63)	−1.2	(−3.0, 0.5)	0.1638
		Placebo	152	27.7 (6.1)	−7.2 (0.62)	-	-	-
Number of Previous Depressive Episodes	1 Episode	BREX 1 mg	95	26.0 (6.6)	−8.2 (0.71)	−2.3	(−4.3, −0.3)	0.0225
		BREX 2 mg	98	26.3 (6.5)	−7.8 (0.72)	−1.9	(−3.9, 0.1)	0.0658
		Placebo	91	26.8 (6.3)	−5.9 (0.71)	-	-	-
	2 Episodes	BREX 1 mg	78	27.2 (6.4)	−8.5 (0.81)	−1.8	(−4.1, 0.5)	0.1191
		BREX 2 mg	78	26.5 (6.3)	−8.8 (0.82)	−2.1	(−4.4, 0.2)	0.0763
		Placebo	74	27.3 (5.3)	−6.7 (0.83)	-	-	-
	3 or more Episodes	BREX 1 mg	75	27.0 (6.3)	−8.9 (0.93)	−1.2	(−3.7, 1.4)	0.3722
		BREX 2 mg	69	28.2 (7.8)	−7.9 (0.97)	−0.2	(−2.8, 2.4)	0.8772
		Placebo	78	28.0 (6.9)	−7.7 (0.90)	-	-	-
Duration of Current Episode	≤ Median	BREX 1 mg	118	25.9 (6.2)	−9.1 (0.66)	−1.8	(−3.7, 0.0)	0.0488
		BREX 2 mg	111	26.1 (7.2)	−7.6 (0.69)	−0.3	(−2.2, 1.5)	0.7190
		Placebo	122	26.9 (6.0)	−7.3 (0.65)	-	-	-
	> Median	BREX 1 mg	130	27.4 (6.5)	−7.8 (0.65)	−1.7	(−3.5, 0.2)	0.0720
		BREX 2 mg	134	27.6 (6.6)	−8.6 (0.65)	−2.4	(−4.3, −0.6)	0.0094
		Placebo	121	27.8 (6.3)	−6.1 (0.67)	-	-	-
Baseline MADRS Total Score	≤ Median	BREX 1 mg	128	21.6 (3.5)	−7.3 (0.59)	−0.8	(−2.5, 0.8)	0.3298
		BREX 2 mg	122	21.4 (3.8)	−6.6 (0.63)	−0.1	(−1.8, 1.6)	0.9288
		Placebo	118	22.2 (2.7)	−6.5 (0.61)	-	-	-
	> Median	BREX 1 mg	120	32.0 (4.0)	−9.5 (0.72)	−2.6	(−4.6, −0.6)	0.0110
		BREX 2 mg	123	32.4 (4.5)	−9.7 (0.71)	−2.7	(−4.7, −0.7)	0.0073
		Placebo	125	32.2 (4.4)	−7.0 (0.70)	-	-	-

		Treatment Group	N	Baseline	Change From Baseline			
				Mean (SD)	LS mean[a] (SE)[a]	Difference[a]	95% CI[a]	P-value[a]
Ultrashort-acting Sedative-hypnotic Drugs	Present	BREX 1 mg	171	27.2 (6.5)	−8.9 (0.55)	−2.1	(−3.6, −0.5)	0.0076
		BREX 2 mg	173	27.0 (6.5)	−8.5 (0.56)	−1.7	(−3.2, −0.1)	0.0319
		Placebo	180	27.4 (6.2)	−6.8 (0.54)	-	-	-
	Absent	BREX 1 mg	77	25.4 (6.1)	−7.4 (0.87)	−0.8	(−3.4, 1.7)	0.5140
		BREX 2 mg	72	26.7 (7.7)	−7.5 (0.90)	−0.9	(−3.4, 1.7)	0.5069
		Placebo	63	27.3 (6.1)	−6.6 (0.94)	-	-	-
Baseline Weight	≤ Median	BREX 1 mg	133	26.4 (6.8)	−9.3 (0.62)	−2.7	(−4.4, −0.9)	0.0027
		BREX 2 mg	107	27.3 (7.1)	−7.7 (0.71)	−1.0	(−2.9, 0.8)	0.2717
		Placebo	127	27.0 (6.6)	−6.7 (0.63)	-	-	-
	> Median	BREX 1 mg	115	27.0 (6.0)	−7.4 (0.69)	−0.7	(−2.6, 1.3)	0.4982
		BREX 2 mg	138	26.6 (6.7)	−8.5 (0.64)	−1.8	(−3.6, 0.1)	0.0641
		Placebo	116	27.7 (5.7)	−6.8 (0.69)	-	-	-
Baseline BMI	≤ Median	BREX 1 mg	131	26.2 (6.6)	−8.6 (0.61)	−2.1	(−3.7, −0.4)	0.0174
		BREX 2 mg	110	27.8 (6.9)	−8.9 (0.67)	−2.3	(−4.1, −0.5)	0.0127
		Placebo	127	27.2 (6.4)	−6.6 (0.61)	-	-	-
	> Median	BREX 1 mg	117	27.2 (6.3)	−8.2 (0.71)	−1.3	(−3.3, 0.6)	0.1843
		BREX 2 mg	135	26.2 (6.8)	−7.7 (0.67)	−0.9	(−2.8, 1.0)	0.3504
		Placebo	116	27.5 (6.0)	−6.8 (0.71)	-	-	-
CYP2D6 Metabolism Status	IM	BREX 1 mg	56	27.8 (6.0)	−8.8 (1.02)	−1.9	(−4.2, 0.3)	0.0846
		BREX 2 mg	52	28.4 (7.9)	−8.6 (1.09)	−1.8	(−4.1, 0.6)	0.1342
		Placebo	243	27.3 (6.2)	−6.8 (0.49)	-	-	-
	EM	BREX 1 mg	176	26.2 (6.6)	−8.2 (0.55)	−1.5	(−2.9, −0.1)	0.0416
		BREX 2 mg	175	26.5 (6.7)	−7.9 (0.55)	−1.2	(−2.6, 0.2)	0.0885
		Placebo	243	27.3 (6.2)	−6.7 (0.46)	-	-	-

[a] Mixed model repeated measures method with model terms: treatment, visit, baseline, treatment by visit interaction. Since CYP2D6 metabolism status was not measured for subjects in placebo group, all subjects in placebo group were included.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.1.1～6.1.7, 6.2.1, 6.2.2, 6.3.1, 6.3.2, 6.4.1～6.4.3, 6.5.1, 6.5.2, 6.6.1～6.6.3, 6.7.1, 6.7.2, 6.8.1, 6.8.2, 6.9.1, 6.9.2, 6.10.1, 6.10.2, 6.11.1, 6.11.2, 6.12.1, 6.12.2＞

2.7.3.3.3.2　海外試験

プラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）の性別，人種（白人，白人以外），年齢（＜55，≥55），必須併用薬（エスシタロプラム，フルオキセチン，パロキセチン CR，セルトラリン，ベンラファキシン XR，デュロキセチン），国（米国，米国以外），地域（北米，欧州），大うつ病エピソード回数（1，2，≥3），今回のエピソードの罹病期間（≤中央値，＞中央値），MADRS 合計スコアのベースライン（≤中央値，＞中央値）の部分集団での有効性を，MADRS 合計スコアのベースラインから Phase B 6 週後の平均変化量を用いて検討した。部分集団の解析結果を表 2.7.3.6-12 に示した。

主要評価項目である MADRS 合計スコアのベースラインから Phase B 6 週後の平均変化量で，

プラセボ群と比較して改善が認められた 331-10-227 試験のブレクスピプラゾール 3 mg 群，331-10-228 試験及び 331-13-214 試験の 2 mg 群ではほとんどの部分集団で MADRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量はプラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で大きかった。

以上より，ブレクスピプラゾールの有効性に大きな影響を及ぼす因子はないものと考えられた。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

国内で実施したプラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）及び長期投与試験（331-102-00059）の用法・用量は，ブレクスピプラゾールの薬物動態に対する人種の影響は認められていないこと［レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD 2.7.2.3.6.2 参照］，大うつ病性障害の診断基準や治療環境に国内外で大きな違いはないことから，海外の大うつ病性障害患者を対象としたブレクスピプラゾールの臨床試験結果をもとに設定した。日本人の大うつ病性障害患者に対する推奨用法・用量は，国内試験の結果より検討した。

331-102-00058 試験ではブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群を設けた。いずれの群もブレクスピプラゾール 1 mg/日を開始用量とし，1 週後まではすべての被験者が 1 mg/日を投与された。1 mg 群では 1 週後以降も 1 mg/日が投与され，2 mg 群では 1 週後以降は 2 mg/日が投与された。331-102-00059 試験では継続例及び新規例ともに開始用量を 1 mg/日とし，すべての被験者が 1 週後までは 1 mg/日を投与され，1 週後以降は 2 mg/日が投与された。

2.7.3.4.1　用法

海外の大うつ病性障害患者を対象としたブレクスピプラゾールの臨床試験では，すべて 1 日 1 回経口投与による用法で実施し，米国では同用法が承認されていることから，プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）及び長期投与試験（331-102-00059）では，用法は 1 日 1 回経口投与で実施した。その結果，有効性及び安全性が確認できたことから，用法は 1 日 1 回経口投与とすることが妥当と考えた。

2.7.3.4.2　用量

海外の大うつ病性障害患者を対象としたブレクスピプラゾールの臨床試験では，開始用量は 0.5 mg/日又は 1 mg/日で実施された。いずれの開始用量でも安全性に違いは認められなかったことから，プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）では有効用量に早く到達できるよう，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群ともに開始用量は 1 mg/日とした。331-102-00058 試験の投与 7 日までの有害事象の発現割合は 1 mg 群で 22.0%（55/250 例），2 mg 群で 27.2%（67/246 例）であり，プラセボ群の 23.0%（56/244 例）と比較して大きな違いは認められなかった。1 mg 群及び 2 mg 群で投与 7 日までに重篤な有害事象を発現した被験者は 1 mg の 1 例，投与 7 日までに投与中止に至った有害事象を発現した被験者は 2 mg 群の 2 例のみであったことから，開始用量として 1 mg/日の忍容性は良好であった（資料番号：5.3.5.1-01，CT-8.8.1，CT-9.2.1 及び CT-9.3.1 参照）。

海外では，大うつ病性障害患者を対象とした複数の臨床試験でブレクスピプラゾール 2 mg/日の有効性が検証されており，米国では 2 mg/日が推奨用量として承認されていることから，日本人の大うつ病性障害患者に対しても，海外同様 2 mg/日が最適な用量になる可能性が高いと考え，331-102-00058 試験ではブレクスピプラゾール 2 mg 群を設定し試験を実施した。その結果，主要評価項目である MADRS 合計スコアのベースラインから Phase B 6 週後の平均変化量は，2 mg 群で−8.2 ± 0.47（最小二乗平均値 ± SE，以下同様），プラセボ群で−6.7 ± 0.47 であり，プラセボ群と比較して 2 mg 群で統計学的に有意な改善が認められ（$p = 0.0312$），ブレクスピプラゾ

ール 2 mg/日投与での有効性が検証された。

海外で実施したプラセボ対照二重盲検試験（331-10-227）のブレクスピプラゾール 1 mg 群では，MADRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量は，Phase B 6 週後では有効性は検証されていないが（$p = 0.0737$），1 週後から 5 週後ではいずれの評価時期でもプラセボ群と比較して改善が認められた（$p < 0.05$）（2.7.3.3.2.1(2)(b)及び表 2.7.3.6-9 参照）。また，Phase B 6 週後の MADRS 反応率及び MADRS 寛解率でみると，1 mg 群は 3 mg 群とほぼ同等の値を示していた（表 2.7.3.3.2-5，表 2.7.3.3.2-7 参照）。ブレクスピプラゾール 1 mg/日は，海外の大うつ病性障害患者を対象とした臨床試験では有効性が検証されていない用量ではあるものの，日本人での最小有効用量かどうか確認することを目的とし，331-102-00058 試験では 1 mg 群を設定し試験を実施した。その結果，主要評価項目である MADRS 合計スコアのベースラインから Phase B 6 週後の平均変化量は，1 mg 群で−8.5 ± 0.47（最小二乗平均値 ± SE，以下同様），プラセボ群で−6.7 ± 0.47 であり，プラセボ群と比較して 1 mg 群でも統計学的に有意な改善が認められた（$p = 0.0089$）。よって，日本人の大うつ病性障害患者に対して，ブレクスピプラゾール 1 mg/日は有効であることが示された。

331-102-00058 試験での有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較して 1 mg 群は同程度，2 mg 群で高かった。事象ごとにみると，1 mg 群と比較して 2 mg 群ではアカシジアなどで発現割合が高かった。1 mg 群及び 2 mg 群で発現した有害事象は，アカシジアを含めほとんどが軽度又は中等度であった。投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して 1 mg 群は同程度，2 mg 群で高かったものの，投与中止することにより多くの事象は回復又は軽快していた。1 mg 群及び 2 mg 群での高度な有害事象の発現割合，重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であったことから，ブレクスピプラゾール 1 mg/日及び 2 mg/日の忍容性は良好であると考えられた（資料番号：5.3.5.1-01，CT-8.1，CT-8.2.1，CT-8.3.1 及び CT-9.3.1 参照）。

以上，1 mg/日及び 2 mg/日の有効性が認められ，両用量ともに安全性に大きな問題はなく忍容性も良好であったが，アカシジアなどの発現割合は投与量の増加に伴い高くなったことを考慮し，通常，用量は 1 mg/日とし，忍容性に問題がなく，十分な効果が認められない場合に限り 2 mg/日に増量できることとした。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

長期投与試験（331-102-00059）の MADRS 合計スコアの時期別平均変化量を表 2.7.3.6-2 に示した。全体でのベースラインの MADRS 合計スコアの平均値は 20.1 ± 8.9（平均値 ± SD，以下同様）であり，ベースラインからの平均変化量を時期別にみると，8 週後（226 例）で−3.4 ± 6.8 となり，24 週後（167 例）で−5.0 ± 8.2，52 週後（138 例）で−7.3 ± 8.7 と安定して推移した。

また，「2.7.3.3.2.4 効果の持続」で述べたとおり，プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）のブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群から 331-102-00059 試験に移行した被験者のうち，331-102-00058 試験での反応例及び寛解例を対象に，331-102-00059 試験での効果の持続を検討した。その結果，331-102-00058 試験で認められた効果が，331-102-00059 試験移行後も 52 週後まで維持されていることが示された。

2.7.3.6　付録

表 2.7.3.6-1　その他の参考試験の試験デザインの概要

試験略名	プラセボ及び実薬対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検維持試験
試験番号 <資料番号>	331-12-282 <5.3.5.1-04>	14570A <5.3.5.1-06>
目的	抗うつ薬の補助療法として，大うつ病性障害患者を対象としたブレクスピプラゾールの有効性のプラセボとの比較並びに安全性及び忍容性の評価	抗うつ薬治療期で反応不十分であった大うつ病性障害患者を対象に，抗うつ薬への補助療法として，ブレクスピプラゾールの長期有効性のプラセボとの比較並びに長期安全性及び忍容性の検討
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，実薬対照，可変用量 スクリーニング期：7～28 日間 抗うつ薬治療期（Phase A）：抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）及びプラセボを 8 週間又は 10 週間併用投与 二重盲検期（Phase B）：Phase A で反応が不十分であった被験者を無作為割付けし，Phase A で使用した抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）及びブレクスピプラゾール，セロクエル又はプラセボを 6 週間併用投与	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，可変用量 スクリーニング期：3～28 日間 抗うつ薬治療期（Period A）：抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）及びプラセボを 8 週間投与 二重盲検期（Period B）：Period A で反応が不十分であった被験者を無作為割付けし，Period A で使用した抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）及びブレクスピプラゾール又はプラセボを 24 週間併用投与
対象患者	今回の大うつ病エピソードに対し適切な抗うつ薬治療を 1～3 回行い，いずれの治療でも反応不十分である 18～65 歳の大うつ病性障害（DSM-IV-TR）患者	今回の大うつ病エピソードに対し適切な抗うつ薬治療を 1～3 回行い，いずれの治療でも反応不十分である 18～75 歳の大うつ病性障害（DSM-IV-TR）患者
用法・用量	二重盲検期（Phase B） ブレクスピプラゾール，セロクエル又はプラセボを 1 日 1 回投与 + 抗うつ薬 【ブレクスピプラゾール群】 開始用量 1 mg として 2～3 mg の可変用量 【セロクエル群】 開始用量セロクエル 50 mg として 150～300 mg/日の可変用量	二重盲検期（Period B） ブレクスピプラゾール又はプラセボを 1 日 1 回投与 + 抗うつ薬 【ブレクスピプラゾール群】 開始用量 1 mg として 2 mg へ漸増後，忍容性に基づき 1～3 mg で用量調整可とした。
投与期間	二重盲検期（Phase B）：6 週間	二重盲検期（Period B）：24 週間
主要評価項目	二重盲検期（Phase B）6 週後の MADRS 合計スコアのベースライン［抗うつ薬治療期（Phase A）終了時］からの平均変化量	完全寛解率（Period B の連続 8 週以上で MADRS 合計スコアが 10 以下及び MADRS 合計スコアの無作為割付時からの減少が 50%以上と定義）
副次的評価項目	SDS 平均スコア，CGI-S，CGI-I，MADRS 反応率，MADRS 寛解率，CGI-I 反応率	機能的完全寛解率，CGI-S の完全寛解率，MADRS 合計スコア，MADRS 反応率，MADRS 寛解率，総寛解期間，完全寛解までの期間，持続的完全寛解，CGI-S，SDS 合計スコア，Q-LES-Q-SF 合計スコア

試験略名	プラセボ及び実薬対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検維持試験
試験番号 <資料番号>	331-12-282 <5.3.5.1-04>	14570A <5.3.5.1-06>
目標被験者数	500 例（Phase B）	868 例（Period B）
有効性解析 対象集団	ブレクスピプラゾール群：191 例 セロクエル群：99 例 プラセボ群：205 例	ブレクスピプラゾール群：444 例 プラセボ群：441 例

試験略名	第 II 相プラセボ対照二重盲検試験	第 II 相プラセボ対照二重盲検試験
試験番号 <資料番号>	331-08-211 <5.3.5.1-07>	331-09-222 <5.3.5.1-08>
目的	8 週間の抗うつ薬治療期で反応不十分であった大うつ病性障害患者を対象に，同じ抗うつ薬への補助療法として，ブレクスピプラゾールの有効性のプラセボとの比較，並びに安全性及び忍容性の評価	
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照 スクリーニング期：7～28 日間 抗うつ薬治療期（Phase A）：抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）及びプラセボを 8 週間併用投与 二重盲検期（Phase B）：Phase A で反応が不十分であった被験者を無作為割付けし，Phase A で使用した抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）及びブレクスピプラゾール又はプラセボを 6 週間併用投与	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，可変用量 スクリーニング期：7～28 日間 抗うつ薬治療期（Phase A）：抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）及びプラセボを 8 週間併用投与 二重盲検期（Phase B）：Phase A で反応が不十分であった被験者を無作為割付けし，Phase A で使用した抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）及びブレクスピプラゾール又はプラセボを 6 週間併用投与
対象患者	今回の大うつ病エピソードに対し適切な抗うつ薬治療を 1～3 回行い，いずれの治療でも反応不十分である 18～65 歳の大うつ病性障害（DSM-IV-TR）患者	
投与群 用法・用量	二重盲検期（Phase B） ブレクスピプラゾール又はプラセボを 1 日 1 回投与 + 抗うつ薬 【0.15 mg 群】 ブレクスピプラゾール 0.15 mg を投与 【0.5 ± 0.25 mg（低用量）群】 開始用量 0.15 mg として 0.5 mg へ漸増後，忍容性に基づき 0.25～0.75 mg で用量調節可とした。 【1.5 ± 0.5 mg（高用量）群】 開始用量 0.5 mg として 1.5 mg へ漸増後，忍容性に基づき 1～2 mg で用量調節可とした。	二重盲検期（Phase B） ブレクスピプラゾール又はプラセボを 1 日 1 回投与 + 抗うつ薬 【ブレクスピプラゾール群】 開始用量 1 mg として 1～3 mg で最適用量を選択した。
投与期間	二重盲検期（Period B）：6 週間	二重盲検期（Period B）：6 週間

試験略名	第 II 相プラセボ対照二重盲検試験	第 II 相プラセボ対照二重盲検試験
試験番号 <資料番号>	331-08-211 <5.3.5.1-07>	331-09-222 <5.3.5.1-08>
主要評価項目	二重盲検期（Phase B）6 週後の MADRS 合計スコアのベースライン［抗うつ薬治療期（Phase A）終了時］からの平均変化量	
副次的評価項目	CGI-S，IDS-SR 合計スコア，HAM-D17 項目の合計スコア，CGI-I，MADRS 反応率，MADRS 寛解率，CGI-I 反応率，Q-LES-Q-SF，SDS 平均スコア	SDS 平均スコア，CGI-S，IDS-SR 合計スコア，HAM-D17 項目の合計スコア，CGI-I，MADRS 反応率，MADRS 寛解率，CGI-I 反応率
目標被験者数	420 例（Phase B）	358 例（Phase B）
有効性解析 対象集団	ブレクスピプラゾール 0.15 mg 群：62 例 ブレクスピプラゾール 0.5 ± 0.25 mg 群：119 例 ブレクスピプラゾール 1.5 ± 0.5 mg 群：118 例 プラセボ群：126 例	ブレクスピプラゾール群：184 例 プラセボ群：181 例

試験略名	高齢患者対象長期投与試験	第 II 相長期投与試験
試験番号 <資料番号>	16160A <5.3.5.2-03>	331-08-212 <5.3.5.2-04>
目的	抗うつ薬治療の補助療法として，大うつ病性障害の高齢患者を対象にブレクスピプラゾールの長期安全性及び忍容性の評価	抗うつ薬治療の補助療法として，大うつ病性障害患者を対象としたブレクスピプラゾールの長期安全性及び忍容性の評価
試験デザイン	多施設共同，非盲検，可変用量	多施設共同，非盲検，可変用量
対象患者	高齢（65 歳以上）の大うつ病性障害患者	331-08-211 試験及び 331-09-222 試験からの継続例及び新規の大うつ病性障害患者
投与群 用法・用量	ブレクスピプラゾール 0.5～3 mg（開始用量 0.5 mg として 1～3 mg の範囲内で可変用量）を 1 日 1 回投与 + 抗うつ薬	ブレクスピプラゾール 0.25～3 mg（開始用量 0.5 mg として 0.25～3 mg の範囲内で可変用量）を 1 日 1 回投与 + 抗うつ薬
投与期間	26 週間	6 週間又は 52 週間
有効性評価項目	MADRS 合計スコア，MADRS 反応率，MADRS 寛解率，CGI-S，CGI-I，Q-LES-Q-SF，SASS 合計スコア，EQ-5D-5L	CGI-S，CGI-I
目標被験者数	130 例	1138 例
有効性解析 対象集団	132 例	1021 例

表 2.7.3.6-2　　長期投与試験（331-102-00059）の MADRS 合計スコアの時期別平均変化量（有効性の解析対象集団）

					Change From Baseline			
					Baseline			
Visit[a]	Treatment Group	N	Mean	SD	N	Mean	Mean	SD
Baseline	Rollover Total	216	19.9	8.8				
	New Subjects	31	22.2	9.9				
	Total	247	20.1	8.9				
Week 1	Rollover Total	215	18.6	8.7	215	19.9	-1.3	4.0
	New Subjects	31	17.3	10.0	31	22.2	-4.9	6.1
	Total	246	18.5	8.9	246	20.2	-1.7	4.5
Week 2	Rollover Total	213	17.4	8.2	213	19.8	-2.4	5.1
	New Subjects	31	14.8	11.6	31	22.2	-7.4	7.4
	Total	244	17.1	8.7	244	20.1	-3.0	5.7
Week 4	Rollover Total	209	16.6	8.5	209	19.9	-3.2	5.7
	New Subjects	30	15.3	12.2	30	22.1	-6.8	7.8
	Total	239	16.5	9.0	239	20.1	-3.7	6.1
Week 8	Rollover Total	202	16.6	9.0	202	19.8	-3.1	6.5
	New Subjects	24	16.2	13.2	24	22.0	-5.8	8.4
	Total	226	16.6	9.5	226	20.0	-3.4	6.8
Week 12	Rollover Total	193	16.1	9.0	193	19.8	-3.7	7.0
	New Subjects	18	16.6	9.4	18	20.9	-4.3	9.0
	Total	211	16.2	9.0	211	19.9	-3.7	7.2
Week 16	Rollover Total	179	16.4	8.7	179	20.1	-3.7	7.2
	New Subjects	14	15.7	10.7	14	23.1	-7.4	9.8
	Total	193	16.4	8.8	193	20.3	-4.0	7.4
Week 20	Rollover Total	165	16.1	9.2	165	20.3	-4.2	7.9
	New Subjects	10	19.9	12.1	10	25.3	-5.4	12.5
	Total	175	16.3	9.4	175	20.6	-4.3	8.2
Week 24	Rollover Total	160	15.7	9.3	160	20.3	-4.7	8.0
	New Subjects	7	16.0	10.1	7	27.6	-11.6	9.3
	Total	167	15.7	9.3	167	20.6	-5.0	8.2
Week 28	Rollover Total	154	15.5	9.3	154	20.4	-4.9	8.5
	New Subjects	7	14.3	8.9	7	27.6	-13.3	8.8
	Total	161	15.4	9.2	161	20.7	-5.3	8.6
Week 32	Rollover Total	144	15.4	9.6	144	20.3	-5.0	7.9
	New Subjects	6	14.3	9.2	6	26.5	-12.2	9.0
	Total	150	15.3	9.6	150	20.6	-5.3	8.0

					Change From Baseline			
					Baseline			
Visit[a]	Treatment Group	N	Mean	SD	N	Mean	Mean	SD
Week 36	Rollover Total	142	15.4	9.6	142	20.4	-5.0	8.0
	New Subjects	6	16.3	8.8	6	26.5	-10.2	6.3
	Total	148	15.4	9.5	148	20.7	-5.2	8.0
Week 40	Rollover Total	139	14.9	9.6	139	20.3	-5.4	8.2
	New Subjects	6	16.7	9.4	6	26.5	-9.8	7.3
	Total	145	15.0	9.6	145	20.6	-5.6	8.2
Week 44	Rollover Total	133	14.6	9.4	133	20.4	-5.7	8.2
	New Subjects	6	16.3	9.5	6	26.5	-10.2	7.4
	Total	139	14.7	9.4	139	20.6	-5.9	8.2
Week 48	Rollover Total	133	13.9	9.7	133	20.3	-6.4	8.4
	New Subjects	6	16.3	9.1	6	26.5	-10.2	7.4
	Total	139	14.0	9.6	139	20.6	-6.6	8.4
Week 52	Rollover Total	132	13.2	9.7	132	20.3	-7.1	8.7
	New Subjects	6	15.3	9.3	6	26.5	-11.2	8.1
	Total	138	13.3	9.6	138	20.5	-7.3	8.7
Week 52	Rollover Total	216	15.0	9.8	216	19.9	-4.9	9.0
(LOCF)	New Subjects	31	19.5	11.3	31	22.2	-2.8	10.4
	Total	247	15.5	10.1	247	20.1	-4.6	9.2

[a] Week 52 (LOCF) = Last post-baseline evaluation.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.1＞

表 2.7.3.6-3　　プラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）の主な有効性の結果（331-10-227，331-10-228：Amendment 3 有効性解析対象集団，331-13-214：有効性解析対象集団）

	331-10-227			331-10-228		331-13-214	
Variable	BREX 1 mg	BREX 3 mg	Placebo	BREX 2 mg	Placebo	BREX 2 mg	Placebo
MADRS Total Score, MMRM	N = 211	N = 213	N = 203	N = 175	N = 178	N = 191	N = 202
Mean end of Phase A (SD)	26.85 (5.61)	26.48 (5.29)	26.46 (5.20)	26.87 (5.71)	27.32 (5.64)	27.05 (5.67)	26.20 (6.20)
LS Mean change at Week 14 (SE)	-7.64 (0.52)	-8.29 (0.53)	-6.33 (0.53)	-8.36 (0.64)	-5.15 (0.63)	-10.4 (0.63)	-8.07 (0.61)
Treatment difference (95% CI)[a]	-1.30 (-2.73, 0.13)	-1.95 (-3.39, -0.51)	-	-3.21 (-4.87, -1.54)	-	-2.30 (-3.97, -0.62)	-
P-value[a]	0.0737	0.0079	-	0.0002	-	0.0074	-
SDS Mean Score, MMRM	N = 204	N = 201	N = 194	N=167	N=170	N=187	N=200
Mean end of Phase A (SD)	5.95 (1.97)	5.81 (2.25)	5.62 (1.90)	6.03 (1.94)	6.34 (2.15)	5.61 (2.35)	5.60 (2.17)
LS Mean change at Week 14 (SE)	-1.27 (0.15)	-1.26 (0.15)	-0.78 (0.15)	-1.35 (0.17)	-0.89 (0.17)	-1.63 (0.18)	-1.41 (0.17)
Treatment difference (95% CI)[a]	-0.49 (-0.89, -0.09)	-0.48 (-0.88, -0.08)	-	-0.46 (-0.88, -0.03)	-	-0.22 (-0.66, 0.23)	-
P-value[a]	0.0158	0.0191	-	0.0349	-	0.3331	-
MADRS Total Score, (Subgroup 1)[b], MMRM	-	-	-	-	-	N=161	N=158
Mean end of Phase A (SD)	-	-	-	-	-	28.02 (5.47)	27.80 (5.82)
LS Mean change at Week 14 (SE)	-	-	-	-	-	-11.1 (0.71)	-8.87 (0.71)
Treatment difference (95% CI)[a]	-	-	-	-	-	-2.25 (-4.23, -0.27)	-
P-value[a]	-	-	-	-	-	0.0263	-
MADRS Total Score, (Subgroup 2)[b], MMRM	-	-	-	-	-	N=124	N=124
Mean end of Phase A (SD)	-	-	-	-	-	27.59 (5.37)	27.11 (6.23)
LS Mean change at Week 14 (SE)	-	-	-	-	-	-11.8 (0.81)	-8.87 (0.81)
Treatment difference (95% CI)[a]	-	-	-	-	-	-2.98 (-5.24, -0.72)	-

	331-10-227			331-10-228		331-13-214	
Variable	BREX 1 mg	BREX 3 mg	Placebo	BREX 2 mg	Placebo	BREX 2 mg	Placebo
P-value[a]	-	-	-	-	-	0.0099	-
CGI Severity Score, MMRM	N = 211	N = 213	N = 203	N=175	N=178	N=191	N=202
Mean end of Phase A (SD)	4.19 (0.57)	4.15 (0.55)	4.17 (0.53)	4.15 (0.62)	4.25 (0.62)	4.33 (0.63)	4.25 (0.65)
LS Mean change at Week 14 (SE)	-0.87 (0.06)	-0.92 (0.06)	-0.72 (0.06)	-0.91 (0.07)	-0.57 (0.07)	-1.29 (0.08)	-1.09 (0.08)
Treatment difference (95% CI)[a]	-0.15 (-0.32, 0.02)	-0.20 (-0.38, -0.03)	-	-0.34 (-0.53, -0.15)	-	-0.20 (-0.42, 0.02)	-
P-value[a]	0.0890	0.0213	-	0.0006	-	0.0708	-
IDS-SR Total Score, MMRM	N = 211	N = 213	N = 203	N=175	N=178	N=191	N=202
Mean end of Phase A (SD)	36.33 (10.25)	35.86 (9.99)	34.47 (9.01)	36.92 (10.63)	37.70 (11.93)	35.69 (11.26)	34.50 (10.41)
LS Mean change at Week 14 (SE)	-6.97 (0.67)	-7.20 (0.68)	-5.07 (0.69)	-7.59 (0.77)	-6.05 (0.75)	-8.82 (0.83)	-8.33 (0.80)
Treatment difference (95% CI)[a]	-1.90 (-3.75, -0.04)	-2.13 (-3.98, -0.27)	-	-1.54 (-3.52, 0.44)	-	-0.49 (-2.66, 1.69)	-
P-value[a]	0.0448	0.0251	-	0.1270	-	0.6595	-
HAM-D17 Total Score, LOCF	N = 208	N = 207	N = 198	N=172	N=175	N=185	N=198
Mean end of Phase A (SD)	21.19 (3.89)	21.33 (3.72)	20.74 (3.51)	21.34 (4.02)	21.79 (4.16)	21.55 (3.57)	20.92 (3.65)
LS Mean change at Week 14 (SE)	-5.36 (0.37)	-6.26 (0.38)	-4.57 (0.39)	-5.89 (0.51)	-3.59 (0.49)	-7.06 (0.52)	-5.90 (0.50)
Treatment difference (95% CI)[a]	-0.78 (-1.78, 0.21)	-1.69 (-2.69, -0.68)	-	-2.29 (-3.47, -1.12)	-	-1.16 (-2.41, 0.09)	-
P-value[a]	0.1226	0.0010	-	0.0002	-	0.0690	-
HAM-A Total Score, LOCF	N = 206	N = 204	N = 195	N=171	N=175	-	-
Mean end of Phase A (SD)	16.83 (5.04)	16.83 (5.19)	16.25 (4.53)	17.63 (5.85)	17.86 (6.05)	-	-
LS Mean change at Week 14 (SE)	-3.35 (0.32)	-3.96 (0.33)	-3.07 (0.33)	-3.79 (0.45)	-2.70 (0.43)	-	-
Treatment difference (95% CI)[a]	-0.28 (-1.14, 0.57)	-0.88 (-1.75, -0.02)	-	-1.09 (-2.13, -0.06)	-	-	-
P-value[a]	0.5192	0.0443	-	0.0376	-	-	-
SIS Total Score, MMRM	-	-	-	-	-	N=187	N=200

	331-10-227			331-10-228		331-13-214	
Variable	BREX 1 mg	BREX 3 mg	Placebo	BREX 2 mg	Placebo	BREX 2 mg	Placebo
Mean end of Phase A (SD)	-	-	-	-	-	30.61 (15.28)	30.46 (14.93)
LS Mean change at Week 14 (SE)	-	-	-	-	-	-6.66 (0.98)	-7.11 (0.93)
Treatment difference (95% CI)[a]	-	-	-	-	-	0.46 (-2.00, 2.92)	-
P-value[a]	-	-	-	-	-	0.7153	-
CUDOS-A Subscale Score, LOCF	-	-	-	-	-	N=182	N=195
Mean end of Phase A (SD)	-	-	-	-	-	8.95 (4.83)	8.69 (4.76)
LS Mean change at Week 14 (SE)	-	-	-	-	-	-1.57 (0.33)	-1.82 (0.32)
Treatment difference (95% CI)[a]	-	-	-	-	-	0.25 (-0.55, 1.05)	-
P-value[a]	-	-	-	-	-	0.5405	-
CGI Improvement Score, LOCF	N = 211	N = 213	N = 203	N=175	N=178	N=191	N=202
Mean at Week 14 (SD)	2.71 (0.88)	2.65 (1.09)	2.90 (0.99)	2.77 (1.14)	3.17 (1.10)	2.40 (1.14)	2.62 (1.20)
Treatment difference (95% CI)[a]	-0.21 (-0.39, -0.03)	-0.25 (-0.45, -0.04)	-	-0.42 (-0.65, -0.19)	-	-0.24 (-0.46, -0.02)	-
P-value[a]	0.0237	0.0171	-	0.0003	-	0.0349	-
MADRS Response Rate, LOCF	N = 211	N = 213	N = 203	N=175	N=178	N=191	N=202
Proportion (%) of responders at Week 14	49 (23.2%)	49 (23.0%)	29 (14.3%)	41 (23.4%)	28 (15.7%)	72 (37.7%)	66 (32.7%)
RR (95% CI)[c]	1.69 (1.14, 2.50)	1.65 (1.09, 2.50)	-	1.54 (1.01, 2.35)	-	1.16 (0.90, 1.48)	-
P-value[a]	0.0094	0.0162	-	0.0429	-	0.2452	-
MADRS Remission Rate, LOCF	N = 211	N = 213	N = 203	N=175	N=178	N=191	N=202
Proportion (%) of responders at Week 14	31 (14.7%)	30 (14.1%)	22 (10.8%)	26 (14.9%)	16 (8.99%)	56 (29.3%)	52 (25.7%)
RR (95% CI)[c]	1.45 (0.87, 2.41)	1.31 (0.78, 2.18)	-	1.67 (0.97, 2.90)	-	1.15 (0.85, 1.55)	-
P-value[a]	0.1499	0.3012	-	0.0671	-	0.3655	-
CGI-I Response Rate, LOCF	N = 211	N = 213	N = 203	N=175	N=178	N=191	N=202

	331-10-227			331-10-228		331-13-214	
Variable	BREX 1 mg	BREX 3 mg	Placebo	BREX 2 mg	Placebo	BREX 2 mg	Placebo
Proportion (%) of responders at Week 14	87 (41.2%)	103 (48.4%)	69 (34.0%)	76 (43.4%)	47 (26.4%)	107 (56.0%)	99 (49.0%)
RR (95% CI)[c]	1.21 (0.94, 1.55)	1.46 (1.15, 1.86)	-	1.69 (1.27, 2.27)	-	1.15 (0.96, 1.38)	-
P-value[a]	0.1396	0.0016	-	0.0002	-	0.1208	-

[a] MMRM analysis for MADRS Total, CGI-Severity, SDS Mean, IDS-SR Total, SIS Total, CUDOS-A SUBSCALE; ANCOVA analysis for HAM-D17 Total and HAM-A Total; CMH ROW Mean Scores Differ Test for CGI-Improvement; CMH General Association Test for MADRS Response, Remission and CGI-I Response. Treatment Difference = Difference in LS MEAN Changes for MMRM and ANCOVA, and adjusted mean difference for CMH ROW Mean Scores Differ Test.

[b] Subgroup 1 = Subjects with < 25% Improvement from baseline of phase A (Week 0) to end of phase A (Week 8) in MADRS Total Score; Subgroup 2 = Subjects with anxious distress as specified in DSM-V.

[c] RR = Ratio of response rate: Brexpiprazole/Placebo.

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-5.1.2，5.3.5.1-03：ST1-5.1，5.3.5.1-05：CT-5.1＞

表 2.7.3.6-4　　プラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）の被験者の内訳（331-10-227，331-10-228：Amendment 3 RS，331-13-214：RS）

	331-10-227				331-10-228			331-13-214		
Number of subjects:	BREX 1 mg (N = 212) n (%)[a]	BREX 3 mg (N = 217) n (%)[a]	Placebo (N = 206) n (%)[a]	Total (N = 635) n (%)[a]	BREX 2 mg (N = 176) n (%)[a]	Placebo (N = 178) n (%)[a]	Total (N = 354) n (%)[a]	BREX 2 mg (N = 192) n (%)[a]	Placebo (N = 202) n (%)[a]	Total (N = 394) n (%)[a]
Randomized	212 (100.0)	217 (100.0)	206 (100.0)	635 (100.0)	176 (100.0)	178 (100.0)	354 (100.0)	192 (100.0)	202 (100.0)	394 (100.0)
Completed	204 (96.2)	198 (91.2)	194 (94.2)	596 (93.9)	164 (93.2)	167 (93.8)	331 (93.5)	177 (92.2)	196 (97.0)	373 (94.7)
Discontinued	8 (3.8)	19 (8.8)	12 (5.8)	39 (6.1)	12 (6.8)	11 (6.2)	23 (6.5)	15 (7.8)	6 (3.0)	21 (5.3)
Analyzed for safety[b]	212 (100.0)	216 (99.5)	205 (99.5)	633 (99.7)	176 (100.0)	178 (100.0)	354 (100.0)	192 (100.0)	202 (100.0)	394 (100.0)
Analyzed for efficacy[c]	211 (99.5)	213 (98.2)	203 (98.5)	627 (98.7)	175 (99.4)	178 (100.0)	353 (99.7)	191 (99.5)	202 (100.0)	393 (99.7)

BREX = Brexpiprazole

[a] Percentages are based on the number of randomized subjects.

[b] Randomized subjects receiving at least one dose of double-blind study medication are included in safety analysis.

[c] Randomized subjects who have an end of phase a (week 8) value and at least one post-randomization value for MADRS total score are included in efficacy analysis.

＜資料番号 5.3.5.1-02：ST1-1.2.1，5.3.5.1-03：ST1-1.2.1，5.3.5.1-05：CT-1.2.1＞

表 2.7.3.6-5　　プラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）の中止理由（331-10-227，331-10-228：Amendment 3 RS，331-13-214：RS）

	331-10-227				331-10-228			331-13-214		
Number of subjects:	BREX 1 mg (N = 212) n (%)[a]	BREX 3 mg (N = 217) n (%)[a]	Placebo (N = 206) n (%)[a]	Total (N = 635) n (%)[a]	BREX 2 mg (N = 176) n (%)[a]	Placebo (N = 178) n (%)[a]	Total (N = 354) n (%)[a]	BREX 2 mg (N = 192) n (%)[a]	Placebo (N = 202) n (%)[a]	Total (N = 394) n (%)[a]
Randomized	212 (100.0)	217 (100.0)	206 (100.0)	635 (100.0)	176 (100.0)	178 (100.0)	354 (100.0)	192 (100.0)	202 (100.0)	394 (100.0)
Completed	204 (96.2)	198 (91.2)	194 (94.2)	596 (93.9)	164 (93.2)	167 (93.8)	331 (93.5)	177 (92.2)	196 (97.0)	373 (94.7)
Discontinued	8 (3.8)	19 (8.8)	12 (5.8)	39 (6.1)	12 (6.8)	11 (6.2)	23 (6.5)	15 (7.8)	6 (3.0)	21 (5.3)
Lost to follow-up	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)
Adverse events	1 (0.5)	9 (4.1)	2 (1.0)	12 (1.9)	5 (2.8)	0 (0.0)	5 (1.4)	4 (2.1)	1 (0.5)	5 (1.3)
Sponsor discontinued study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject met (protocol specified) withdrawal criteria	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.5)	3 (1.7)	2 (1.1)	5 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
Subject was withdrawn from participation by the investigator	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject withdrew consent to participate	4 (1.9)	3 (1.4)	7 (3.4)	14 (2.2)	3 (1.7)	6 (3.4)	9 (2.5)	8 (4.2)	1 (0.5)	9 (2.3)
Protocol deviation	1 (0.5)	4 (1.8)	1 (0.5)	6 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lack of efficacy	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)

BREX = Brexpiprazole

[a] Percentages are based on the number of randomized subjects.

＜資料番号 5.3.5.1-02：ST1-2.1，5.3.5.1-03：ST1-2.1，5.3.5.1-05：CT-2.1＞

表 2.7.3.6-6　　プラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）の人口統計学的及び他の基準値の特性（331-10-227，331-10-228：Amendment 3 RS，331-13-214：RS）

	331-10-227				331-10-228			331-13-214		
Demographic Characteristic[a]	BREX 1 mg (N = 212)	BREX 3 mg (N = 217)	Placebo (N = 206)	Total (N = 635)	BREX 2 mg (N = 176)	Placebo (N = 178)	Total (N = 354)	BREX 2 mg (N = 192)	Placebo (N = 202)	Total (N = 394)
Age (yrs)										
n	212	217	206	635	176	178	354	192	202	394
Mean (SD)	45.8 (11.7)	44.4 (11.4)	46.3 (11.3)	45.5 (11.5)	43.7 (11.4)	45.0 (11.4)	44.4 (11.4)	43.0 (12.7)	42.7 (12.5)	42.9 (12.6)
Median	48	46	48	47	44	46	45	44	43	44
Min, Max	19, 65	18, 64	18, 64	18, 65	18, 65	18, 65	18, 65	19, 64	19, 65	19, 65
Gender [n]										
n	212	217	206	635	176	178	354	192	202	394
Male	64	70	72	206	55	51	106	45	58	103
Female	148	147	134	429	121	127	248	147	144	291
Race [n (%)]										
n	212	217	206	635	176	178	354	192	202	394
White	171 (80.7)	191 (88.0)	176 (85.4)	538 (84.7)	151 (85.8)	155 (87.1)	306 (86.4)	164 (85.4)	171 (84.7)	335 (85.0)
Black or African American	32 (15.1)	20 (9.2)	26 (12.6)	78 (12.3)	19 (10.8)	20 (11.2)	39 (11.0)	22 (11.5)	23 (11.4)	45 (11.4)
American Indian or Alaska Native	1 (0.5)	3 (1.4)	1 (0.5)	5 (0.8)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (1.5)	3 (0.8)
Asian	6 (2.8)	0 (0.0)	2 (1.0)	8 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (2.0)	4 (1.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
Other	2 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.5)	6 (0.9)	3 (1.7)	2 (1.1)	5 (1.4)	5 (2.6)	1 (0.5)	6 (1.5)

	331-10-227				331-10-228			331-13-214		
Demographic Characteristic[a]	BREX 1 mg (N = 212)	BREX 3 mg (N = 217)	Placebo (N = 206)	Total (N = 635)	BREX 2 mg (N = 176)	Placebo (N = 178)	Total (N = 354)	BREX 2 mg (N = 192)	Placebo (N = 202)	Total (N = 394)
Ethnicity [n (%)]										
n	212	217	206	635	176	178	354	192	202	394
Hispanic or Latino	12 (5.7)	12 (5.5)	15 (7.3)	39 (6.1)	20 (11.4)	16 (9.0)	36 (10.2)	11 (5.7)	9 (4.5)	20 (5.1)
Not Hispanic or Latino	200 (94.3)	203 (93.5)	191 (92.7)	594 (93.5)	151 (85.8)	157 (88.2)	308 (87.0)	181 (94.3)	192 (95.0)	373 (94.7)
Unknown	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)	5 (2.8)	5 (2.8)	10 (2.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
Height (cm)										
n	212	217	206	635	176	178	354	192	202	394
Mean (SD)	167.6 (9.6)	168.4 (9.2)	169.5 (9.0)	168.5 (9.3)	167.6 (8.5)	167.0 (8.1)	167.3 (8.3)	168.2 (8.3)	169.0 (8.9)	168.6 (8.6)
Median	166.0	168.0	168.0	168.0	167.0	166.0	166.0	168.0	168.0	168.0
Min, Max	147, 200	151, 194	150, 198	147, 200	147, 191	150, 198	147, 198	151, 198	151, 193	151, 198
Weight (kg)										
n	212	217	206	635	176	178	354	192	202	394
Mean (SD)	83.0 (21.3)	84.7 (21.0)	84.4 (21.8)	84.0 (21.3)	83.7 (20.5)	82.3 (19.9)	83.0 (20.2)	83.1 (20.2)	84.7 (21.6)	83.9 (20.9)
Median	80.3	83.6	81.7	82.0	80.9	79.5	80.5	78.8	83.3	81.4
Min, Max	45, 167	43, 166	46, 188	43, 188	46, 173	48, 151	46, 173	46.6, 149.5	45.0, 191.4	45.0, 191.4
Waist Circumference (cm)										
n	212	216	205	633	175	178	353	191	202	393
Mean (SD)	95.3 (16.0)	96.8 (16.5)	96.4 (17.5)	96.2 (16.7)	94.9 (15.4)	94.8 (16.3)	94.8 (15.9)	96.9 (16.7)	97.0 (17.1)	96.9 (16.9)
Median	95.0	97.0	95.0	95.0	94.0	93.0	93.0	95.0	98.0	97.0
Min, Max	62, 154	63, 162	58, 157	58, 162	66, 147	64, 143	64, 147	66, 150	54, 164	54, 164
Body Mass Index (kg/m^2)										

	331-10-227				331-10-228			331-13-214		
Demographic Characteristic[a]	BREX 1 mg (N = 212)	BREX 3 mg (N = 217)	Placebo (N = 206)	Total (N = 635)	BREX 2 mg (N = 176)	Placebo (N = 178)	Total (N = 354)	BREX 2 mg (N = 192)	Placebo (N = 202)	Total (N = 394)
n	212	217	206	635	176	178	354	192	202	394
Mean (SD)	29.5 (6.9)	29.8 (7.1)	29.3 (7.0)	29.5 (7.0)	29.7 (6.5)	29.6 (7.2)	29.7 (6.8)	29.4 (6.9)	29.7 (7.2)	29.5 (7.1)
Median	28.2	28.9	28.3	28.5	28.8	28.3	28.7	28.2	28.4	28.3
Min, Max	18, 55	16, 64	18, 55	16, 64	19, 58	18, 52	18, 58	17.1, 53.8	17.4, 54.1	17.1, 54.1

BREX = Brexpiprazole

[a] Weight, waist circumference, and BMI were based on the end of Phase A (Week 8) assessment. All other parameters were based on the assessment at the baseline of Phase A.

＜資料番号 5.3.5.1-02：ST1-3.1.1，5.3.5.1-03：ST1-3.1.1，5.3.5.1-05：CT-3.1.1＞

表 2.7.3.6-7　　プラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）の精神医学的病歴（331-10-227，331-10-228：Amendment 3 RS，331-13-214：RS）

	331-10-227				331-10-228			331-13-214		
History	BREX 1 mg (N = 212)	BREX 3 mg (N = 217)	Placebo (N = 206)	Total (N = 635)	BREX 2 mg (N = 176)	Placebo (N = 178)	Total (N = 354)	BREX 2 mg (N = 192)	Placebo (N = 202)	Total (N = 394)
Duration of Current Episode (Months)										
n	212	217	206	635	176	178	354	192	202	394
Mean (SD)	18.4 (44.2)	17.7 (33.9)	17.3 (36.1)	17.8 (38.2)	13.7 (14.5)	14.1 (17.5)	13.9 (16.1)	13.3 (14.2)	19.4 (46.8)	16.4 (35.0)
Median	8.0	8.0	9.0	8.0	9.0	8.0	9.0	8.0	8.0	8.0
Min, Max	2, 557	2, 334	2, 360	2, 557	2, 98	2, 114	2, 114	2, 83	2, 505	2, 505
Number of Lifetime Episodes										
n	212	217	206	635	176	178	354	192	202	394
Mean (SD)	3.6 (3.9)	3.4 (2.6)	3.6 (4.0)	3.5 (3.5)	3.8 (3.3)	3.8 (2.9)	3.8 (3.1)	3.1 (1.8)	3.2 (2.4)	3.1 (2.1)
Median	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Min, Max	1, 50	1, 21	1, 50	1, 50	1, 30	1, 24	1, 30	1, 12	1, 25	1, 25
Type of Episode [n (%)]										
n	212	217	206	635	176	177	353	191	202	393
Single	28 (13.2)	31 (14.3)	32 (15.5)	91 (14.3)	21 (11.9)	19 (10.7)	40 (11.3)	32 (16.7)	35 (17.3)	67 (17.0)
Recurrent	184 (86.8)	186 (85.7)	174 (84.5)	544 (85.7)	155 (88.1)	159 (89.3)	314 (88.7)	160 (83.3)	167 (82.7)	327 (83.0)

BREX = Brexpiprazole

＜資料番号 5.3.5.1-02：ST1-3.2.1，5.3.5.1-03：ST1-3.2.1，5.3.5.1-05：CT-3.2.1＞

表 2.7.3.6-8　　プラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）のベースラインの精神医学的評価（331-10-227，331-10-228：Amendment 3 RS，331-13-214：RS）

	331-10-227				331-10-228			331-13-214		
Evaluation	BREX 1 mg (N = 212)	BREX 3 mg (N = 217)	Placebo (N = 206)	Total (N = 635)	BREX 2 mg (N = 176)	Placebo (N = 178)	Total (N = 354)	BREX 2 mg (N = 192)	Placebo (N = 202)	Total (N = 394)
MADRS Total Score										
n	212	217	206	635	176	178	354	192	202	394
Mean (SD)	26.8 (5.6)	26.6 (5.3)	26.5 (5.2)	26.6 (5.4)	26.9 (5.7)	27.3 (5.6)	27.1 (5.7)	27.1 (5.7)	26.2 (6.2)	26.6 (6.0)
Median	26.0	27.0	26.0	26.0	26.0	27.0	27.0	27.0	26.0	26.0
Min, Max	16, 43	13, 44	17, 43	13, 44	14, 42	13, 44	13, 44	14, 47	12, 48	12, 48
SDS Mean Score										
n	208	215	200	623	174	177	351	191	202	393
Mean (SD)	6.0 (2.0)	5.8 (2.2)	5.7 (1.9)	5.8 (2.1)	6.1 (1.9)	6.3 (2.1)	6.2 (2.0)	5.6 (2.3)	5.6 (2.2)	5.6 (2.3)
Median	5.7	6.0	5.7	5.7	6.0	6.5	6.0	5.7	5.7	5.7
Min, Max	0, 10	0, 10	0, 10	0, 10	1, 10	0, 10	0, 10	0, 10	0, 10	0, 10
CGI-S Mean Score										
n	212	217	206	635	176	178	354	192	202	394
Mean (SD)	4.2 (0.6)	4.2 (0.5)	4.2 (0.5)	4.2 (0.5)	4.2 (0.6)	4.3 (0.6)	4.2 (0.6)	4.3 (0.6)	4.2 (0.6)	4.3 (0.6)
Median	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Min, Max	3, 6	3, 6	3, 6	3, 6	3, 6	3, 6	3, 6	3, 6	3, 6	3, 6
CGI-I Score										
n	212	217	206	635	176	178	354	192	202	394
Mean (SD)	3.5 (0.6)	3.5 (0.6)	3.5 (0.6)	3.5 (0.6)	3.5 (0.6)	3.5 (0.6)	3.5 (0.6)	3.6 (0.7)	3.5 (0.6)	3.6 (0.7)

	331-10-227				331-10-228			331-13-214		
Evaluation	BREX 1 mg (N = 212)	BREX 3 mg (N = 217)	Placebo (N = 206)	Total (N = 635)	BREX 2 mg (N = 176)	Placebo (N = 178)	Total (N = 354)	BREX 2 mg (N = 192)	Placebo (N = 202)	Total (N = 394)
Median	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	4.0	3.0	3.0
Min, Max	3, 5	3, 6	3, 6	3, 6	3, 6	3, 5	3, 6	3, 6	3, 6	3, 6
IDS-SR Total Score										
n	212	217	206	635	176	178	354	192	202	394
Mean (SD)	36.3 (10.2)	35.9 (10.0)	34.6 (9.1)	35.6 (9.8)	37.0 (10.6)	37.7 (11.9)	37.3 (11.3)	35.7 (11.2)	34.5 (10.4)	35.1 (10.8)
Median	34.5	34.0	33.0	34.0	36.5	37.0	37.0	35.0	34.0	34.0
Min, Max	15, 69	14, 64	15, 62	14, 69	16, 67	18, 71	16, 71	8, 75	10, 63	8, 75
HAM-D17 Total Score										
n	212	217	206	635	175	178	353	191	202	393
Mean (SD)	21.2 (3.9)	21.3 (3.7)	20.8 (3.5)	21.1 (3.7)	21.3 (4.0)	21.8 (4.1)	21.6 (4.1)	21.5 (3.5)	21.0 (3.7)	21.3 (3.6)
Median	21.0	21.0	20.0	21.0	21.0	22.0	21.0	22.0	21.0	21.0
Min, Max	14, 33	14, 35	14, 33	14, 35	14, 32	14, 33	14, 33	14, 31	14, 33	14, 33
HAM-A Total Score										
n	210	214	203	627	174	178	352	-	-	-
Mean (SD)	16.9 (5.1)	16.7 (5.2)	16.3 (4.5)	16.6 (4.9)	17.6 (5.8)	17.8 (6.0)	17.7 (5.9)	-	-	-
Median	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	17.0	17.0	-	-	-
Min, Max	4, 34	6, 30	4, 27	4, 34	7, 32	5, 35	5, 35	-	-	-
SIS Total Score										
n	-	-	-	-	-	-	-	191	202	393
Mean (SD)	-	-	-	-	-	-	-	30.6 (15.2)	30.5 (14.9)	30.5 (15.0)
Median	-	-	-	-	-	-	-	32.0	29.0	31.0

	331-10-227				331-10-228			331-13-214		
Evaluation	BREX 1 mg (N = 212)	BREX 3 mg (N = 217)	Placebo (N = 206)	Total (N = 635)	BREX 2 mg (N = 176)	Placebo (N = 178)	Total (N = 354)	BREX 2 mg (N = 192)	Placebo (N = 202)	Total (N = 394)
Min, Max	-	-	-	-	-	-	-	0, 70	0, 68	0, 70
CUDOS-A Subscale Score										
n	-	-	-	-	-	-	-	188	199	387
Mean (SD)	-	-	-	-	-	-	-	9.0 (4.8)	8.7 (4.8)	8.8 (4.8)
Median	-	-	-	-	-	-	-	9.0	8.0	9.0
Min, Max	-	-	-	-	-	-	-	0, 20	0, 20	0, 20

BREX = Brexpiprazole

＜資料番号 5.3.5.1-02：ST1-3.4.1，5.3.5.1-03：ST1-3.4.1，5.3.5.1-05：CT-3.4.1＞

表 2.7.3.6-9　　プラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）の MADRS 合計スコアの時期別平均変化量 - MMRM（331-10-227，331-10-228：Amendment 3 有効性解析対象集団，331-13-214：有効性解析対象集団）

Trial Visit Treatment Group	N	Mean (SD)	Change from Week 8				
			N	LS Mean (SE)[a]	LS Mean Diff[a]	95% CI	P-value[a]
331-10-227							
Phase B Baseline（Week 8）							
BREX 1 mg	211	26.85 (5.61)	-	-	-	-	-
BREX 3 mg	213	26.48 (5.29)	-	-	-	-	-
Placebo	203	26.46 (5.20)	-	-	-	-	-
Phase B Week 1（Week 9）							
BREX 1 mg	208	23.75 (6.59)	208	-3.09 (0.31)	-0.92	(-1.74, -0.10)	0.0286
BREX 3 mg	210	24.11 (5.60)	210	-2.60 (0.31)	-0.42	(-1.24, 0.40)	0.3173
Placebo	199	24.41 (6.20)	199	-2.18 (0.32)	-	-	-
Phase B Week 2（Week 10）							
BREX 1 mg	208	21.70 (7.44)	208	-5.12 (0.39)	-1.17	(-2.23, -0.11)	0.0313
BREX 3 mg	208	21.82 (6.30)	208	-4.92 (0.39)	-0.97	(-2.04, 0.09)	0.0732
Placebo	199	22.68 (6.87)	199	-3.95 (0.40)	-	-	-
Phase B Week 3（Week 11）							
BREX 1 mg	207	20.57 (7.60)	207	-6.22 (0.42)	-1.36	(-2.51, -0.21)	0.0206
BREX 3 mg	205	20.98 (6.87)	205	-5.76 (0.43)	-0.91	(-2.06, 0.25)	0.1233
Placebo	199	21.63 (7.07)	199	-4.86 (0.43)	-	-	-
Phase B Week 4（Week 12）							
BREX 1 mg	203	19.72 (7.95)	203	-7.09 (0.45)	-1.61	(-2.84, -0.39)	0.0097
BREX 3 mg	202	19.54 (7.02)	202	-7.11 (0.45)	-1.63	(-2.86, -0.41)	0.0092
Placebo	195	21.14 (7.15)	195	-5.48 (0.46)	-	-	-
Phase B Week 5（Week 13）							
BREX 1 mg	200	19.32 (7.90)	200	-7.56 (0.47)	-1.63	(-2.94, -0.33)	0.0139
BREX 3 mg	199	18.58 (7.47)	199	-8.05 (0.48)	-2.12	(-3.42, -0.81)	0.0015
Placebo	191	20.79 (7.68)	191	-5.93 (0.49)	-	-	-
Phase B Week 6（Week 14）							
BREX 1 mg	204	19.11 (8.34)	204	-7.64 (0.52)	-1.30	(-2.73, 0.13)	0.0737
BREX 3 mg	196	18.37 (8.26)	196	-8.29 (0.53)	-1.95	(-3.39, -0.51)	0.0079
Placebo	193	20.32 (8.08)	193	-6.33 (0.53)	-	-	-
331-10-228							
Phase B Baseline（Week 8）							
BREX 2 mg	175	26.87 (5.71)	-	-	-	-	-
Placebo	178	27.32 (5.64)	-	-	-	-	-
Phase B Week 1（Week 9）							
BREX 2 mg	174	24.14 (7.17)	174	-3.05 (0.41)	-1.31	(-2.28, -0.34)	0.0086
Placebo	175	25.81 (6.68)	175	-1.74 (0.41)	-	-	-
Phase B Week 2（Week 10）							
BREX 2 mg	171	22.26 (7.60)	171	-5.04 (0.49)	-1.52	(-2.74, -0.30)	0.0149
Placebo	170	24.08 (7.48)	170	-3.52 (0.48)	-	-	-

Trial Visit Treatment Group	N	Mean (SD)	Change from Week 8				
			N	LS Mean (SE)[a]	LS Mean Diff[a]	95% CI	P-value[a]
Phase B Week 3（Week 11）							
BREX 2 mg	168	20.58 (8.23)	168	-6.58 (0.54)	-2.42	(-3.78, -1.05)	0.0006
Placebo	171	23.27 (7.83)	171	-4.17 (0.53)	-	-	-
Phase B Week 4（Week 12）							
BREX 2 mg	164	19.98 (8.14)	164	-7.24 (0.58)	-2.52	(-4.00, -1.04)	0.0009
Placebo	166	22.84 (8.68)	166	-4.72 (0.57)	-	-	-
Phase B Week 5（Week 13）							
BREX 2 mg	160	18.73 (8.37)	160	-8.28 (0.61)	-3.28	(-4.84, -1.71)	0.0000
Placebo	165	22.21 (8.37)	165	-5.01 (0.60)	-	-	-
Phase B Week 6（Week 14）							
BREX 2 mg	164	18.77 (8.63)	164	-8.36 (0.64)	-3.21	(-4.87, -1.54)	0.0002
Placebo	167	22.24 (9.07)	167	-5.15 (0.63)	-	-	-
331-13-214							
Phase B Baseline（Week 8）							
BREX 2 mg	191	27.05 (5.67)	-	-	-	-	-
Placebo	202	26.20 (6.20)	-	-	-	-	-
Phase B Week 1（Week 9）							
BREX 2 mg	187	23.72 (6.36)	187	-2.74 (0.35)	-0.73	(-1.57, 0.11)	0.0897
Placebo	200	23.80 (6.58)	200	-2.01 (0.33)	-	-	-
Phase B Week 2（Week 10）							
BREX 2 mg	188	21.71 (7.28)	188	-4.74 (0.42)	-1.02	(-2.10, 0.06)	0.0652
Placebo	198	22.09 (7.07)	198	-3.72 (0.41)	-	-	-
Phase B Week 3（Week 11）							
BREX 2 mg	187	19.43 (8.16)	187	-6.89 (0.51)	-1.71	(-3.03, -0.38)	0.0116
Placebo	195	20.61 (7.79)	195	-5.18 (0.49)	-	-	-
Phase B Week 4（Week 12）							
BREX 2 mg	185	17.99 (8.11)	185	-8.49 (0.54)	-1.72	(-3.15, -0.30)	0.0181
Placebo	198	19.05 (8.29)	198	-6.76 (0.53)	-	-	-
Phase B Week 5（Week 13）							
BREX 2 mg	178	16.75 (8.88)	178	-9.53 (0.58)	-2.06	(-3.60, -0.52)	0.0089
Placebo	195	18.16 (8.97)	195	-7.47 (0.56)	-	-	-
Phase B Week 6（Week 14）							
BREX 2 mg	178	15.91 (9.32)	178	-10.4 (0.63)	-2.30	(-3.97, -0.62)	0.0074
Placebo	195	17.44 (9.89)	195	-8.07 (0.61)	-	-	-

BREX = Brexpiprazole

[a] MMRM with trial site, treatment group, visit, and treatment group-by-visit interaction as factor and baseline-by-visit interaction as a covariate. An “unstructured” covariance structure was used.

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-5.2.1.2，5.3.5.1-03：ST1-5.2.1.1，5.3.5.1-05：CT-5.2.1＞

表 2.7.3.6-10　　MADRS 反応例での MADRS 合計スコアの時期別平均変化量

	Treatment								Change From Phase B Baseline						
Visit	Group	N	Mean	MED	SD	SE	MIN	MAX	N	Baseline Mean	Mean	MED	SD	MIN	MAX
331-102-00058 Study															
Phase B Baseline	BREX 1 mg	18	23 8	23 5	6 3	1 47	12	38							
	BREX 2 mg	23	26 3	26 0	6 9	1 44	14	39							
	TOTAL BREX	41	25 2	25 0	6 7	1 04	12	39							
Phase B Week 1	BREX 1 mg	18	19 5	18 0	6 9	1 63	9	34	18	23 8	-4 3	-3 5	4 5	-16	4
	BREX 2 mg	23	21 1	21 0	6 7	1 39	6	31	23	26 3	-5 3	-5 0	4 8	-18	6
	TOTAL BREX	41	20 4	20 0	6 7	1 05	6	34	41	25 2	-4 8	-4 0	4 7	-18	6
Phase B Week 2	BREX 1 mg	18	16 4	15 0	6 7	1 57	8	28	18	23 8	-7 4	-7 0	5 2	-15	2
	BREX 2 mg	22	16 5	16 5	7 1	1 52	1	32	22	26 9	-10 3	-10 0	5 5	-25	0
	TOTAL BREX	40	16 5	16 0	6 8	1 08	1	32	40	25 5	-9 0	-9 0	5 5	-25	2
Phase B Week 3	BREX 1 mg	18	12 4	11 5	6 1	1 43	5	22	18	23 8	-11 3	-12 0	5 0	-21	-4
	BREX 2 mg	22	14 8	15 0	6 6	1 41	0	28	22	26 9	-12 1	-12 5	6 7	-24	4
	TOTAL BREX	40	13 7	14 5	6 4	1 01	0	28	40	25 5	-11 8	-12 5	5 9	-24	4
Phase B Week 4	BREX 1 mg	18	11 5	11 0	5 9	1 39	5	22	18	23 8	-12 3	-12 5	5 7	-25	-1
	BREX 2 mg	23	13 6	14 0	6 8	1 42	2	30	23	26 3	-12 8	-14 0	6 3	-20	6
	TOTAL BREX	41	12 7	13 0	6 4	1 00	2	30	41	25 2	-12 6	-13 0	6 0	-25	6
Phase B Week 5	BREX 1 mg	17	10 4	10 0	5 1	1 25	2	22	17	24 0	-13 6	-13 0	5 7	-23	-2
	BREX 2 mg	23	11 3	13 0	5 4	1 12	2	24	23	26 3	-15 0	-16 0	5 7	-26	0
	TOTAL BREX	40	10 9	11 0	5 2	0 83	2	24	40	25 4	-14 4	-15 0	5 6	-26	0
Phase B Week 6	BREX 1 mg	18	8 2	8 0	3 9	0 93	1	18	18	23 8	-15 6	-16 5	4 4	-21	-6
	BREX 2 mg	22	9 4	10 0	3 8	0 80	2	15	22	26 4	-17 0	-17 0	4 9	-27	-8
	TOTAL BREX	40	8 9	9 0	3 8	0 61	1	18	40	25 2	-16 4	-17 0	4 7	-27	-6
331-102-00059 Study															
Baseline	BREX 1 mg	18	9 4	9 0	5 6	1 31	1	21	18	23 8	-14 4	-16 5	6 1	-20	-1
	BREX 2 mg	23	10 3	10 0	5 0	1 05	2	24	23	26 3	-16 0	-16 0	5 7	-27	-6
	TOTAL BREX	41	9 9	10 0	5 2	0 82	1	24	41	25 2	-15 3	-16 0	5 8	-27	-1
Week 1	BREX 1 mg	18	8 8	9 0	4 9	1 17	1	17	18	23 8	-14 9	-16 5	6 7	-24	1
	BREX 2 mg	22	10 9	10 0	7 1	1 50	0	31	22	26 1	-15 2	-17 0	9 6	-29	16
	TOTAL BREX	40	10 0	10 0	6 2	0 98	0	31	40	25 1	-15 1	-17 0	8 3	-29	16
Week 2	BREX 1 mg	18	9 2	9 5	5 6	1 33	1	20	18	23 8	-14 6	-16 0	6 7	-24	-2
	BREX 2 mg	22	10 7	10 0	5 2	1 10	3	22	22	26 0	-15 3	-16 5	7 8	-29	6
	TOTAL BREX	40	10 0	10 0	5 4	0 85	1	22	40	25 0	-15 0	-16 5	7 3	-29	6
Week 4	BREX 1 mg	17	9 2	9 0	6 5	1 58	0	25	17	23 6	-14 5	-16 0	7 8	-28	3
	BREX 2 mg	23	9 3	8 0	5 9	1 22	1	22	23	26 3	-17 0	-18 0	7 9	-31	3
	TOTAL BREX	40	9 3	8 5	6 1	0 96	0	25	40	25 2	-15 9	-16 5	7 9	-31	3
Week 8	BREX 1 mg	17	8 4	8 0	6 0	1 45	0	21	17	23 9	-15 5	-16 0	4 9	-23	-5
	BREX 2 mg	23	10 2	10 0	7 7	1 60	0	31	23	26 3	-16 2	-15 0	9 5	-39	4
	TOTAL BREX	40	9 4	9 5	7 0	1 10	0	31	40	25 3	-15 9	-15 5	7 8	-39	4
Week 12	BREX 1 mg	16	8 1	6 5	6 2	1 54	0	22	16	23 4	-15 4	-16 0	4 4	-23	-6
	BREX 2 mg	22	9 5	6 5	9 1	1 94	0	34	22	26 1	-16 5	-16 5	10 5	-37	7
	TOTAL BREX	38	8 9	6 5	7 9	1 29	0	34	38	25 0	-16 1	-16 0	8 4	-37	7
Week 16	BREX 1 mg	15	9 2	9 0	6 1	1 57	2	20	15	23 7	-14 5	-15 0	6 9	-27	2
	BREX 2 mg	18	10 0	7 0	8 4	1 98	0	30	18	25 2	-15 2	-15 5	9 1	-28	6
	TOTAL BREX	33	9 6	8 0	7 3	1 28	0	30	33	24 5	-14 8	-15 0	8 1	-28	6
Week 20	BREX 1 mg	13	10 5	9 0	9 2	2 55	0	30	13	23 5	-13 0	-16 0	8 8	-27	1
	BREX 2 mg	18	8 6	8 0	6 0	1 42	0	21	18	25 2	-16 6	-14 5	6 5	-28	-5
	TOTAL BREX	31	9 4	9 0	7 4	1 34	0	30	31	24 5	-15 1	-15 0	7 6	-28	1
Week 24	BREX 1 mg	13	9 6	9 0	8 9	2 47	1	27	13	23 5	-13 9	-15 0	9 1	-28	0
	BREX 2 mg	18	8 4	7 5	6 9	1 63	0	23	18	25 2	-16 7	-16 0	7 8	-30	-2
	TOTAL BREX	31	8 9	8 0	7 7	1 38	0	27	31	24 5	-15 5	-15 0	8 3	-30	0
Week 28	BREX 1 mg	13	11 0	10 0	9 6	2 65	1	30	13	23 5	-12 5	-16 0	9 0	-28	2
	BREX 2 mg	16	6 9	5 5	5 8	1 46	0	22	16	25 6	-18 7	-19 0	7 1	-30	-4
	TOTAL BREX	29	8 7	7 0	7 9	1 46	0	30	29	24 7	-15 9	-16 0	8 5	-30	2

Visit	Treatment Group	N	Mean	MED	SD	SE	MIN	MAX	Change From Phase B Baseline						
									N	Baseline Mean	Mean	MED	SD	MIN	MAX
331-102-00059 Study															
Week 32	BREX 1 mg	12	11 4	11 0	10 1	2 92	0	28	12	23 2	-11 8	-13 5	10 7	-28	2
	BREX 2 mg	16	8 1	6 5	7 0	1 74	0	24	16	25 6	-17 4	-15 5	8 4	-30	0
	TOTAL BREX	28	9 5	8 5	8 4	1 60	0	28	28	24 5	-15 0	-15 0	9 7	-30	2
Week 36	BREX 1 mg	11	9 9	8 0	10 2	3 07	0	30	11	23 6	-13 7	-15 0	11 9	-30	10
	BREX 2 mg	16	8 1	5 0	8 1	2 03	0	30	16	25 6	-17 4	-16 5	9 3	-30	6
	TOTAL BREX	27	8 9	6 0	8 9	1 71	0	30	27	24 8	-15 9	-15 0	10 4	-30	10
Week 40	BREX 1 mg	11	10 5	12 0	8 8	2 66	0	27	11	23 6	-13 1	-14 0	9 6	-32	0
	BREX 2 mg	16	7 3	6 0	6 9	1 71	0	24	16	25 6	-18 3	-18 0	8 4	-30	0
	TOTAL BREX	27	8 6	6 0	7 7	1 49	0	27	27	24 8	-16 2	-15 0	9 1	-32	0
Week 44	BREX 1 mg	11	9 3	8 0	8 3	2 52	0	25	11	23 6	-14 4	-14 0	8 7	-30	1
	BREX 2 mg	14	7 3	8 0	6 3	1 69	0	20	14	26 4	-19 1	-19 0	8 4	-30	-4
	TOTAL BREX	25	8 2	8 0	7 2	1 44	0	25	25	25 2	-17 0	-16 0	8 7	-30	1
Week 48	BREX 1 mg	11	7 5	3 0	9 0	2 71	0	27	11	23 6	-16 1	-16 0	10 1	-34	1
	BREX 2 mg	14	6 4	4 5	5 5	1 47	0	16	14	26 4	-19 9	-18 5	6 9	-30	-10
	TOTAL BREX	25	6 9	4 0	7 1	1 42	0	27	25	25 2	-18 2	-16 0	8 5	-34	1
Week 52	BREX 1 mg	11	7 6	3 0	9 1	2 74	0	29	11	23 6	-16 0	-17 0	9 3	-30	0
	BREX 2 mg	14	6 7	5 5	5 6	1 48	0	15	14	26 4	-19 6	-19 0	6 9	-30	-8
	TOTAL BREX	25	7 1	5 0	7 2	1 43	0	29	25	25 2	-18 0	-18 0	8 1	-30	0

＜資料番号 5.3.5.3-02：Table-E2＞

表 2.7.3.6-11　　MADRS 寛解例での MADRS 合計スコアの時期別平均変化量

	Treatment								Change From Phase B Baseline						
Visit	Group	N	Mean	MED	SD	SE	MIN	MAX	N	Baseline Mean	Mean	MED	SD	MIN	MAX
331-102-00058 Study															
Phase B Baseline	BREX 1 mg	14	21 9	21 0	5 2	1 39	12	30							
	BREX 2 mg	13	23 2	24 0	6 7	1 85	14	34							
	TOTAL BREX	27	22 6	22 0	5 9	1 13	12	34							
Phase B Week 1	BREX 1 mg	14	16 9	16 5	5 0	1 34	9	28	14	21 9	-5 0	-3 5	4 6	-16	0
	BREX 2 mg	13	18 5	20 0	7 1	1 97	6	31	13	23 2	-4 7	-4 0	3 8	-11	3
	TOTAL BREX	27	17 7	17 0	6 0	1 16	6	31	27	22 6	-4 9	-4 0	4 1	-16	3
Phase B Week 2	BREX 1 mg	14	14 3	12 0	5 8	1 56	8	27	14	21 9	-7 6	-7 0	4 7	-15	-1
	BREX 2 mg	12	13 9	14 5	8 4	2 42	1	32	12	23 9	-10 0	-10 0	5 5	-19	0
	TOTAL BREX	26	14 1	13 5	7 0	1 37	1	32	26	22 8	-8 7	-9 0	5 1	-19	0
Phase B Week 3	BREX 1 mg	14	10 5	8 0	5 2	1 40	5	19	14	21 9	-11 4	-12 0	5 0	-21	-4
	BREX 2 mg	12	12 2	11 0	7 1	2 06	0	28	12	24 0	-11 8	-12 5	6 8	-23	-3
	TOTAL BREX	26	11 3	10 0	6 1	1 20	0	28	26	22 9	-11 6	-12 5	5 8	-23	-3
Phase B Week 4	BREX 1 mg	14	9 0	7 5	3 8	1 03	5	18	14	21 9	-12 9	-12 5	5 5	-25	-1
	BREX 2 mg	13	10 2	9 0	6 1	1 70	2	21	13	23 2	-13 0	-15 0	6 0	-20	0
	TOTAL BREX	27	9 6	8 0	5 0	0 96	2	21	27	22 6	-13 0	-13 0	5 6	-25	0
Phase B Week 5	BREX 1 mg	13	8 3	8 0	3 4	0 94	2	14	13	22 1	-13 8	-13 0	5 5	-23	-2
	BREX 2 mg	13	8 7	9 0	5 2	1 44	2	18	13	23 2	-14 5	-15 0	4 9	-21	-4
	TOTAL BREX	26	8 5	8 5	4 3	0 84	2	18	26	22 7	-14 2	-14 5	5 1	-23	-2
Phase B Week 6	BREX 1 mg	14	6 6	7 0	2 5	0 67	1	10	14	21 9	-15 3	-16 5	4 6	-21	-6
	BREX 2 mg	13	7 0	7 0	2 8	0 78	2	10	13	23 2	-16 2	-16 0	5 1	-24	-8
	TOTAL BREX	27	6 8	7 0	2 6	0 50	1	10	27	22 6	-15 7	-16 0	4 8	-24	-6
331-102-00059 Study															
Baseline	BREX 1 mg	14	8 1	7 5	5 6	1 49	1	21	14	21 9	-13 8	-16 5	6 6	-20	-1
	BREX 2 mg	13	7 4	7 0	3 4	0 94	2	13	13	23 2	-15 8	-16 0	5 0	-24	-8
	TOTAL BREX	27	7 8	7 0	4 6	0 88	1	21	27	22 6	-14 8	-16 0	5 9	-24	-1
Week 1	BREX 1 mg	14	7 6	7 5	5 0	1 33	1	17	14	21 9	-14 3	-16 0	7 2	-24	1
	BREX 2 mg	12	8 3	8 5	8 0	2 31	0	31	12	22 5	-14 2	-16 0	10 9	-25	16
	TOTAL BREX	26	8 0	8 0	6 4	1 26	0	31	26	22 2	-14 2	-16 0	8 9	-25	16
Week 2	BREX 1 mg	14	7 2	7 0	4 6	1 22	1	17	14	21 9	-14 7	-16 0	6 6	-23	-2
	BREX 2 mg	12	8 4	8 5	5 0	1 45	3	21	12	22 3	-13 9	-15 5	8 2	-24	6
	TOTAL BREX	26	7 8	7 5	4 7	0 93	1	21	26	22 1	-14 3	-15 5	7 2	-24	6
Week 4	BREX 1 mg	14	8 1	8 0	6 5	1 73	0	25	14	21 9	-13 9	-15 0	7 6	-23	3
	BREX 2 mg	13	6 7	7 0	4 9	1 36	1	18	13	23 2	-16 5	-18 0	7 9	-28	3
	TOTAL BREX	27	7 4	7 0	5 7	1 10	0	25	27	22 6	-15 1	-17 0	7 7	-28	3
Week 8	BREX 1 mg	13	5 8	5 0	3 9	1 07	0	12	13	21 9	-16 2	-16 0	4 7	-23	-5
	BREX 2 mg	13	10 0	10 0	8 0	2 22	0	31	13	23 2	-13 2	-15 0	8 7	-28	4
	TOTAL BREX	26	7 9	7 5	6 5	1 28	0	31	26	22 6	-14 7	-15 5	7 0	-28	4
Week 12	BREX 1 mg	13	5 8	6 0	4 1	1 13	0	13	13	21 9	-16 1	-18 0	4 4	-23	-6
	BREX 2 mg	13	8 7	6 0	9 4	2 60	0	34	13	23 2	-14 5	-16 0	9 7	-27	7
	TOTAL BREX	26	7 3	6 0	7 2	1 42	0	34	26	22 6	-15 3	-16 5	7 4	-27	7
Week 16	BREX 1 mg	12	7 7	6 5	5 7	1 65	2	20	12	22 1	-14 4	-15 5	7 5	-27	2
	BREX 2 mg	10	6 5	5 5	5 3	1 67	0	18	10	22 0	-15 5	-16 0	7 4	-25	-1
	TOTAL BREX	22	7 1	6 0	5 4	1 16	0	20	22	22 0	-14 9	-15 5	7 3	-27	2
Week 20	BREX 1 mg	11	9 0	6 0	9 1	2 74	0	30	11	22 0	-13 0	-16 0	8 7	-27	1
	BREX 2 mg	10	6 3	6 5	3 8	1 20	0	12	10	22 0	-15 7	-14 5	5 6	-25	-9
	TOTAL BREX	21	7 7	6 0	7 1	1 54	0	30	21	22 0	-14 3	-15 0	7 4	-27	1
Week 24	BREX 1 mg	11	8 3	3 0	8 5	2 56	1	27	11	22 0	-13 7	-15 0	8 0	-27	0
	BREX 2 mg	10	5 7	5 0	3 4	1 09	0	12	10	22 0	-16 3	-15 0	5 1	-25	-10
	TOTAL BREX	21	7 0	4 0	6 6	1 43	0	27	21	22 0	-15 0	-15 0	6 8	-27	0
Week 28	BREX 1 mg	11	9 7	9 0	9 2	2 79	1	30	11	22 0	-12 3	-16 0	7 6	-21	2
	BREX 2 mg	8	5 0	4 5	3 0	1 07	0	10	8	22 0	-17 0	-15 5	4 6	-25	-11
	TOTAL BREX	19	7 7	5 0	7 5	1 73	0	30	19	22 0	-14 3	-16 0	6 8	-25	2

	Treatment								Change From Phase B Baseline						
Visit	Group	N	Mean	MED	SD	SE	MIN	MAX	N	Baseline Mean	Mean	MED	SD	MIN	MAX
331-102-00059 Study															
Week 32	BREX 1 mg	10	9 9	7 5	9 6	3 03	0	27	10	21 4	-11 5	-13 5	9 4	-27	1
	BREX 2 mg	8	5 6	4 5	3 9	1 38	0	12	8	22 0	-16 4	-15 0	4 5	-25	-11
	TOTAL BREX	18	8 0	4 5	7 7	1 82	0	27	18	21 7	-13 7	-15 0	7 9	-27	1
Week 36	BREX 1 mg	9	8 8	3 0	10 4	3 48	0	30	9	21 8	-13 0	-15 0	11 5	-28	10
	BREX 2 mg	8	5 6	4 0	5 1	1 81	0	16	8	22 0	-16 4	-15 0	5 1	-26	-11
	TOTAL BREX	17	7 3	4 0	8 3	2 01	0	30	17	21 9	-14 6	-15 0	9 0	-28	10
Week 40	BREX 1 mg	9	10 2	12 0	9 4	3 12	0	27	9	21 8	-11 6	-14 0	8 0	-24	0
	BREX 2 mg	8	5 0	4 5	4 3	1 52	0	12	8	22 0	-17 0	-16 5	5 1	-26	-9
	TOTAL BREX	17	7 8	6 0	7 7	1 86	0	27	17	21 9	-14 1	-15 0	7 1	-26	0
Week 44	BREX 1 mg	9	8 6	4 0	8 9	2 96	0	25	9	21 8	-13 2	-14 0	7 6	-24	1
	BREX 2 mg	6	5 7	4 5	4 6	1 87	0	12	6	22 7	-17 0	-16 5	6 1	-26	-8
	TOTAL BREX	15	7 4	4 0	7 4	1 91	0	25	15	22 1	-14 7	-16 0	7 1	-26	1
Week 48	BREX 1 mg	9	7 4	2 0	9 9	3 29	0	27	9	21 8	-14 3	-16 0	9 2	-27	1
	BREX 2 mg	6	4 2	3 5	3 8	1 54	0	11	6	22 7	-18 5	-16 0	5 0	-27	-14
	TOTAL BREX	15	6 1	3 0	8 0	2 06	0	27	15	22 1	-16 0	-16 0	7 8	-27	1
Week 52	BREX 1 mg	9	7 1	2 0	10 0	3 34	0	29	9	21 8	-14 7	-17 0	9 0	-27	0
	BREX 2 mg	6	5 3	4 0	4 7	1 91	0	11	6	22 7	-17 3	-17 0	6 4	-27	-8
	TOTAL BREX	15	6 4	3 0	8 1	2 10	0	29	15	22 1	-15 7	-17 0	7 9	-27	0

＜資料番号 5.3.5.3-02：Table-E3＞

表 2.7.3.6-12　　プラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）の Phase B 6 週後の MADRS 合計スコアの平均変化量の部分集団解析 - MMRM（331-10-227，331-10-228：Amendment 3 有効性解析対象集団，331-13-214：有効性解析対象集団）

Trial		Treatment Group	N	Baseline	Change from Baseline			
				Mean (SD)	LS Mean (SE)[a]	LS Mean Diff[a]	95% CI[a]	P-value[a]
Gender								
331-10-227	Female	BREX 1 mg	148	26.66 (5.64)	−7.51 (0.61)	−1.03	−2.78, 0.73	0.2518
		BREX 3 mg	146	26.48 (5.41)	−8.50 (0.63)	−2.01	−3.78, −0.24	0.0263
		Placebo	131	26.26 (5.17)	−6.49 (0.65)	-	-	-
	Male	BREX 1 mg	63	27.30 (5.55)	−7.80 (0.90)	−1.81	−4.27, 0.64	0.1470
		BREX 3 mg	67	26.49 (5.05)	−7.26 (0.89)	−1.27	−3.71, 1.17	0.3047
		Placebo	72	26.82 (5.29)	−5.99 (0.86)	-	-	-
331-10-228	Female	BREX 2 mg	120	26.86 (5.95)	−7.18 (0.69)	−2.52	−4.43, −0.62	0.0096
		Placebo	127	27.46 (5.72)	−4.66 (0.67)	-	-	-
	Male	BREX 2 mg	55	26.91 (5.19)	−9.81 (1.13)	−4.26	−7.49, −1.02	0.0105
		Placebo	51	26.98 (5.49)	−5.55 (1.17)	-	-	-
331-13-214	Female	BREX 2 mg	146	26.92 (5.66)	−11.1 (0.75)	−2.40	−4.49, −0.31	0.0244
		Placebo	144	27.12 (6.36)	−8.66 (0.75)	-	-	-
	Male	BREX 2 mg	45	27.47 (5.74)	−9.76 (1.19)	−1.52	−4.72, 1.68	0.3491
		Placebo	58	23.93 (5.18)	−8.24 (1.03)	-	-	-
Race								
331-10-227	White	BREX 1 mg	170	26.89 (5.49)	−8.13 (0.56)	−1.76	−3.31, −0.22	0.0251
		BREX 3 mg	188	26.33 (5.37)	−8.07 (0.54)	−1.70	−3.21, −0.19	0.0277
		Placebo	173	26.49 (5.32)	−6.37 (0.55)	-	-	-
	All other races	BREX 1 mg	41	26.71 (6.16)	−5.45 (1.19)	0.14	−3.54, 3.83	0.9385
		BREX 3 mg	25	27.64 (4.54)	−8.52 (1.57)	−2.92	−7.15, 1.31	0.1736
		Placebo	30	26.30 (4.53)	−5.60 (1.42)	-	-	-
331-10-228	White	BREX 2 mg	151	26.91 (5.57)	−8.27 (0.64)	−3.04	−4.80, −1.28	0.0008
		Placebo	155	27.11 (5.42)	−5.23 (0.63)	-	-	-
	All other races	BREX 2 mg	24	26.63 (6.64)	−6.61 (1.65)	−4.48	−9.27, 0.31	0.0661

Trial		Treatment Group	N	Baseline	Change from Baseline			
				Mean (SD)	LS Mean (SE)[a]	LS Mean Diff[a]	95% CI[a]	P-value[a]
		Placebo	23	28.74 (6.90)	−2.13 (1.70)	-	-	-
331-13-214	White	BREX 2 mg	163	26.58 (5.56)	−10.5 (0.68)	−1.50	−3.36, 0.37	0.1148
		Placebo	171	25.84 (5.91)	−9.05 (0.66)	-	-	-
	All other races	BREX 2 mg	28	29.79 (5.61)	−11.9 (1.60)	−6.28	−10.7, −1.81	0.0067
		Placebo	31	28.23 (7.41)	−5.59 (1.54)	-	-	-
Age								
331-10-227	< 55 years	BREX 1 mg	155	27.14 (5.63)	−7.05 (0.59)	−1.05	−2.72, 0.62	0.2186
		BREX 3 mg	165	26.33 (5.43)	−7.66 (0.58)	−1.66	−3.31, −0.01	0.0492
		Placebo	148	26.08 (4.95)	−6.00 (0.61)	-	-	-
	≥ 55 years	BREX 1 mg	56	26.05 (5.54)	−9.13 (0.97)	−2.03	−4.74, 0.69	0.1423
		BREX 3 mg	48	27.02 (4.76)	−9.63 (1.04)	−2.53	−5.34, 0.27	0.0761
		Placebo	55	27.47 (5.75)	−7.10 (0.97)	-	-	-
331-10-228	< 55 years	BREX 2 mg	139	27.40 (5.74)	−8.05 (0.68)	−3.56	−5.44, −1.69	0.0002
		Placebo	140	27.13 (5.91)	−4.48 (0.67)	-	-	-
	≥ 55 years	BREX 2 mg	36	24.86 (5.20)	−8.17 (1.28)	−1.98	−5.62, 1.66	0.2809
		Placebo	38	28.03 (4.51)	−6.18 (1.25)	-	-	-
331-13-214	< 55 years	BREX 2 mg	147	26.75 (5.62)	−10.1 (0.71)	−1.65	−3.57, 0.28	0.0933
		Placebo	163	26.14 (6.28)	−8.47 (0.67)	-	-	-
	≥ 55 years	BREX 2 mg	44	28.05 (5.75)	−12.7 (1.35)	−3.89	−7.84, 0.06	0.0537
		Placebo	39	26.46 (5.93)	−8.82 (1.44)	-	-	-
ADT								
331-10-227	Escitalopram	BREX 1 mg	50	27.20 (5.44)	−8.44 (1.15)	−1.83	−5.27, 1.60	0.2930
		BREX 3 mg	38	26.71 (4.71)	−7.87 (1.34)	−1.27	−4.96, 2.43	0.4986
		Placebo	39	26.08 (5.67)	−6.61 (1.30)	-	-	-
	Fluoxetine	BREX 1 mg	16	28.81 (4.76)	−8.00 (2.21)	−0.00	−5.31, 5.30	0.9985
		BREX 3 mg	27	26.07 (5.68)	−9.62 (1.70)	−1.63	−6.21, 2.96	0.4811
		Placebo	33	28.94 (6.26)	−7.99 (1.51)	-	-	-
	Paroxetine CR	BREX 1 mg	29	26.45 (6.17)	−7.61 (1.19)	−3.10	−7.36, 1.16	0.1501
		BREX 3 mg	20	25.60 (3.84)	−8.31 (1.43)	−3.79	−8.35, 0.76	0.1006

Trial		Treatment Group	N	Baseline	Change from Baseline			
				Mean (SD)	LS Mean (SE)[a]	LS Mean Diff[a]	95% CI[a]	P-value[a]
		Placebo	13	26.77 (3.27)	−4.51 (1.76)	-	-	-
	Sertraline	BREX 1 mg	31	25.52 (6.08)	−7.19 (1.23)	−3.76	−7.33, −0.20	0.0387
		BREX 3 mg	27	27.78 (6.86)	−8.33 (1.42)	−4.90	−8.73, −1.07	0.0127
		Placebo	28	26.18 (4.51)	−3.42 (1.30)	-	-	-
	Venlafaxine XR	BREX 1 mg	38	26.29 (4.68)	−6.80 (1.11)	0.06	−2.93, 3.05	0.9690
		BREX 3 mg	34	27.26 (6.31)	−9.62 (1.19)	−2.75	−5.88, 0.37	0.0837
		Placebo	48	25.23 (4.63)	−6.86 (1.02)	-	-	-
	Duloxetine	BREX 1 mg	47	27.40 (6.04)	−7.50 (1.04)	−1.29	−4.27, 1.70	0.3954
		BREX 3 mg	67	25.87 (4.50)	−6.76 (0.87)	−0.55	−3.31, 2.21	0.6934
		Placebo	42	26.36 (5.00)	−6.21 (1.10)	-	-	-
331-10-228	Escitalopram	BREX 2 mg	40	26.45 (6.92)	−7.38 (1.35)	−3.51	−7.46, 0.44	0.0809
		Placebo	35	28.20 (5.76)	−3.88 (1.44)	-	-	-
	Fluoxetine	BREX 2 mg	22	26.95 (6.19)	−9.96 (1.95)	−7.56	−12.9, −2.22	0.0065
		Placebo	28	29.57 (6.01)	−2.40 (1.74)	-	-	-
	Paroxetine CR	BREX 2 mg	23	28.13 (3.98)	−9.96 (1.62)	−7.22	−12.1, −2.39	0.0044
		Placebo	20	26.65 (5.77)	−2.74 (1.74)	-	-	-
	Sertraline	BREX 2 mg	27	26.33 (5.55)	−7.48 (1.41)	−3.03	−7.10, 1.03	0.1401
		Placebo	26	24.62 (3.53)	−4.45 (1.43)	-	-	-
	Venlafaxine XR	BREX 2 mg	28	26.18 (4.57)	−6.95 (1.23)	−0.49	−3.94, 2.96	0.7765
		Placebo	31	27.26 (5.98)	−6.46 (1.20)	-	-	-
	Duloxetine	BREX 2 mg	35	27.46 (5.95)	−8.19 (1.35)	−1.17	−4.85, 2.51	0.5276
		Placebo	38	27.11 (5.55)	−7.01 (1.26)	-	-	-
331-13-214	Escitalopram	BREX 2 mg	35	27.31 (6.60)	−8.71 (1.55)	−0.57	−4.80, 3.67	0.7910
		Placebo	39	25.51 (5.93)	−8.14 (1.44)	-	-	-
	Fluoxetine	BREX 2 mg	37	27.57 (5.43)	−13.1 (1.61)	−4.56	−9.34, 0.22	0.0613
		Placebo	30	27.37 (6.48)	−8.57 (1.77)	-	-	-
	Paroxetine CR	BREX 2 mg	29	26.86 (5.65)	−9.34 (1.53)	−2.00	−6.31, 2.32	0.3572
		Placebo	28	26.07 (6.05)	−7.34 (1.51)	-	-	-
	Sertraline	BREX 2 mg	24	26.92 (4.47)	−8.97 (1.43)	−0.30	−3.99, 3.38	0.8691

Trial		Treatment Group	N	Baseline	Change from Baseline			
				Mean (SD)	LS Mean (SE)[a]	LS Mean Diff[a]	95% CI[a]	P-value[a]
		Placebo	36	27.36 (6.65)	−8.67 (1.15)	-	-	-
	Venlafaxine XR	BREX 2 mg	39	26.69 (5.57)	−11.4 (1.31)	−1.63	−5.81, 2.55	0.4385
		Placebo	27	24.00 (5.32)	−9.79 (1.59)	-	-	-
	Duloxetine	BREX 2 mg	27	26.81 (6.22)	−12.2 (1.81)	−3.57	−8.22, 1.07	0.1295
		Placebo	42	26.52 (6.38)	−8.65 (1.46)	-	-	-
Country								
331-10-227	US	BREX 1 mg	135	27.48 (5.66)	−7.34 (0.71)	−0.79	−2.78, 1.20	0.4353
		BREX 3 mg	134	27.18 (5.26)	−8.48 (0.72)	−1.93	−3.94, 0.08	0.0593
		Placebo	130	27.35 (4.69)	−6.55 (0.72)	-	-	-
	Non-US	BREX 1 mg	76	25.74 (5.38)	−8.10 (0.63)	−2.31	−4.08, −0.55	0.0105
		BREX 3 mg	79	25.30 (5.14)	−7.52 (0.62)	−1.73	−3.49, 0.02	0.0531
		Placebo	73	24.86 (5.70)	−5.79 (0.64)	-	-	-
331-10-228	US	BREX 2 mg	116	27.29 (5.97)	−8.72 (0.79)	−4.57	−6.75, −2.39	0.0001
		Placebo	120	27.77 (5.76)	−4.15 (0.78)	-	-	-
	Non-US	BREX 2 mg	59	26.05 (5.11)	−6.67 (0.83)	−0.38	−2.70, 1.95	0.7486
		Placebo	58	26.40 (5.32)	−6.29 (0.83)	-	-	-
331-13-214	US	BREX 2 mg	100	28.74 (5.03)	−10.3 (0.95)	−3.19	−5.78, −0.60	0.0161
		Placebo	106	27.76 (6.23)	−7.14 (0.91)	-	-	-
	Non-US	BREX 2 mg	91	25.19 (5.76)	−11.0 (0.80)	−0.89	−3.10, 1.31	0.4258
		Placebo	96	24.48 (5.73)	−10.1 (0.78)	-	-	-
Region								
331-10-227	North America	BREX 1 mg	139	27.55 (5.63)	−7.24 (0.70)	−0.63	−2.59, 1.33	0.5276
		BREX 3 mg	140	27.35 (5.35)	−8.23 (0.71)	−1.62	−3.59, 0.35	0.1070
		Placebo	134	27.40 (4.78)	−6.61 (0.71)	-	-	-
	Europe	BREX 1 mg	72	25.51 (5.36)	−8.29 (0.60)	−2.65	−4.35, −0.94	0.0025
		BREX 3 mg	73	24.82 (4.77)	−7.92 (0.61)	−2.28	−3.99, −0.58	0.0090
		Placebo	69	24.64 (5.54)	−5.64 (0.62)	-	-	-
331-10-228	North America	BREX 2 mg	130	27.26 (5.76)	−7.91 (0.74)	−4.03	−6.08, −1.98	0.0001
		Placebo	132	27.63 (5.68)	−3.89 (0.73)	-	-	-

Trial		Treatment Group	N	Baseline	Change from Baseline			
				Mean (SD)	LS Mean (SE)[a]	LS Mean Diff[a]	95% CI[a]	P-value[a]
	Europe	BREX 2 mg	45	25.76 (5.47)	−8.33 (0.85)	−0.71	−3.09, 1.67	0.5532
		Placebo	46	26.43 (5.48)	−7.62 (0.84)	-	-	-
331-13-214	North America	BREX 2 mg	100	28.74 (5.03)	−10.3 (0.95)	−3.19	−5.78, −0.60	0.0161
		Placebo	106	27.76 (6.23)	−7.14 (0.91)	-	-	-
	Europe	BREX 2 mg	91	25.19 (5.76)	−11.0 (0.80)	−0.89	−3.10, 1.31	0.4258
		Placebo	96	24.48 (5.73)	−10.1 (0.78)	-	-	-
Number of Previous Depressive Episode								
331-10-227	1 Episode	BREX 1 mg	28	26.8 (5.2)	−5.5 (1.15)	0.3	−2.8, 3.4	0.8647
		BREX 3 mg	31	26.5 (5.5)	−8.6 (1.07)	−2.8	−5.8, 0.2	0.0637
		Placebo	32	26.6 (5.7)	−5.8 (1.06)	-	-	-
	2 Episodes	BREX 1 mg	63	27.3 (6.1)	−8.0 (0.94)	−3.0	−5.7, −0.2	0.0353
		BREX 3 mg	63	27.1 (5.0)	−6.8 (0.97)	−1.8	−4.6, 1.1	0.2186
		Placebo	53	26.4 (5.2)	−5.1 (1.04)	-	-	-
	3 or more Episodes	BREX 1 mg	120	26.7 (5.5)	−7.9 (0.69)	−0.9	−2.8, 1.0	0.3440
		BREX 3 mg	119	26.1 (5.4)	−8.7 (0.70)	−1.7	−3.7, 0.2	0.0754
		Placebo	118	26.5 (5.1)	−6.9 (0.69)	-	-	-
331-10-228	1 Episode	BREX 2 mg	20	27.4 (6.5)	−10.8 (2.18)	−4.3	−10.6, 2.0	0.1724
		Placebo	19	27.6 (6.2)	−6.5 (2.22)	-	-	-
	2 Episodes	BREX 2 mg	43	26.1 (5.0)	−7.2 (1.18)	−1.5	−4.8, 1.8	0.3733
		Placebo	45	27.3 (5.3)	−5.8 (1.16)	-	-	-
	3 or more Episodes	BREX 2 mg	112	27.1 (5.8)	−7.8 (0.71)	−3.5	−5.5, −1.5	0.0007
		Placebo	114	27.3 (5.7)	−4.4 (0.71)	-	-	-
331-13-214	1 Episode	BREX 2 mg	31	27.1 (6.0)	−9.6 (1.29)	0.0	−3.5, 3.6	0.9801
		Placebo	35	26.0 (7.5)	−9.6 (1.21)	-	-	-
	2 Episodes	BREX 2 mg	47	26.2 (5.4)	−10.3 (1.30)	−2.8	−6.4, 0.7	0.1179
		Placebo	52	26.4 (6.1)	−7.4 (1.24)	-	-	-
	3 or more Episodes	BREX 2 mg	113	27.4 (5.7)	−11.2 (0.85)	−2.5	−4.9, −0.2	0.0360
		Placebo	115	26.2 (5.9)	−8.7 (0.83)	-	-	-

Trial		Treatment Group	N	Baseline	Change from Baseline			
				Mean (SD)	LS Mean (SE)[a]	LS Mean Diff[a]	95% CI[a]	P-value[a]
Duration of Current Episode								
331-10-227	≤ Median	BREX 1 mg	108	25.8 (5.5)	−7.6 (0.63)	−0.9	−2.7, 0.8	0.3013
		BREX 3 mg	108	26.0 (5.4)	−8.4 (0.63)	−1.7	−3.5, 0.1	0.0597
		Placebo	98	26.1 (5.5)	−6.6 (0.65)	-	-	-
	> Median	BREX 1 mg	103	28.0 (5.5)	−7.7 (0.80)	−1.8	−4.0, 0.5	0.1194
		BREX 3 mg	105	27.0 (5.2)	−7.8 (0.80)	−1.9	−4.1, 0.3	0.0916
		Placebo	105	26.8 (4.9)	−5.9 (0.80)	-	-	-
331-10-228	≤ Median	BREX 2 mg	91	26.6 (6.3)	−7.1 (0.75)	−1.8	−3.9, 0.2	0.0790
		Placebo	98	26.6 (5.7)	−5.2 (0.73)	-	-	-
	> Median	BREX 2 mg	84	27.1 (5.1)	−9.1 (0.95)	−4.7	−7.4, −2.0	0.0007
		Placebo	80	28.2 (5.5)	−4.4 (0.96)	-	-	-
331-13-214	≤ Median	BREX 2 mg	98	25.6 (5.6)	−11.4 (0.81)	−2.6	−4.8, −0.4	0.0215
		Placebo	110	25.1 (5.8)	−8.8 (0.76)	-	-	-
	> Median	BREX 2 mg	93	28.6 (5.4)	−9.9 (0.97)	−1.7	−4.4, 1.1	0.2280
		Placebo	92	27.5 (6.4)	−8.3 (0.97)	-	-	-
Baseline MADRS Total Score								
331-10-227	≤ Median	BREX 1 mg	111	22.5 (2.7)	−7.1 (0.59)	−2.6	−4.2, −0.9	0.0024
		BREX 3 mg	107	22.3 (2.8)	−6.6 (0.61)	−2.1	−3.7, −0.4	0.0160
		Placebo	110	22.6 (2.6)	−4.5 (0.60)	-	-	-
	> Median	BREX 1 mg	100	31.6 (3.8)	−8.2 (0.84)	0.1	−2.3, 2.5	0.9222
		BREX 3 mg	106	30.7 (3.6)	−9.7 (0.83)	−1.4	−3.8, 0.9	0.2364
		Placebo	93	31.0 (3.6)	−8.3 (0.87)	-	-	-
331-10-228	≤ Median	BREX 2 mg	97	22.8 (3.4)	−6.8 (0.73)	−2.6	−4.6, −0.6	0.0129
		Placebo	98	23.2 (2.9)	−4.2 (0.72)	-	-	-
	> Median	BREX 2 mg	78	31.9 (3.5)	−9.6 (0.99)	−3.9	−6.6, −1.1	0.0062
		Placebo	80	32.4 (3.7)	−5.7 (0.98)	-	-	-
331-13-214	≤ Median	BREX 2 mg	94	22.4 (2.8)	−8.2 (0.74)	−0.4	−2.4, 1.5	0.6575
		Placebo	110	21.7 (3.3)	−7.8 (0.68)	-	-	-
	> Median	BREX 2 mg	97	31.5 (3.8)	−13.2 (1.02)	−3.9	−6.8, −1.0	0.0083

Trial		Treatment Group	N	Baseline	Change from Baseline			
				Mean (SD)	LS Mean (SE)[a]	LS Mean Diff[a]	95% CI[a]	P-value[a]
		Placebo	92	31.6 (4.2)	−9.4 (1.04)	-	-	-

BREX = Brexpiprazole

[a] Mixed model repeated measures method with model terms: treatment, visit, treatment by visit and baseline by visit interaction.

＜資料番号 5.3.5.1-02：ST1-6.1.1，ST1-6.1.2，ST1-6.2.1，ST1-6.2.2，ST1-6.3.1，ST1-6.3.2，ST1-6.4.1，ST1-6.4.2，ST1-6.4.3，ST1-6.4.4，ST1-6.4.5，ST1-6.4.6，ST1-6.5.1，ST1-6.5.2，ST1-6.5.3，ST1-6.5.4，5.3.5.1-03：ST1-6.1.1，ST1-6.1.2，ST1-6.2.1，ST1-6.2.2，ST1-6.3.1，ST1-6.3.2，ST1-6.4.1，ST1-6.4.2，ST1-6.4.3，ST1-6.4.4，ST1-6.4.5，ST1-6.4.6，ST1-6.5.1，ST1-6.5.2，ST1-6.5.3，ST1-6.5.4，5.3.5.1-05：CT-6.1.1，CT-6.1.2，CT-6.2.1，CT-6.2.2，CT-6.3.1，CT-6.3.2，CT-6.4.1，CT-6.4.2，CT-6.4.3，CT-6.4.4，CT-6.4.5，CT -6.4.6，CT-6.5.1，CT-6.5.2，CT-6.5.3，CT-6.5.4，5.3.5.3-04：Table 1，Table 2，Table 3，Table 4，Table 5，Table 6，Table 7，Table 8，Table 9，Table 10，Table 11，Table 12，Table 13，Table 14，Table 15，Table 16，Table 17，Table 18，Table 19，Table 20，Table 21＞

レキサルティ錠 1 mg
レキサルティ錠 2 mg
レキサルティ OD 錠 0.5 mg
レキサルティ OD 錠 1 mg
レキサルティ OD 錠 2 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.4 臨床的安全性

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 4

2.7.4 臨床的安全性 6

2.7.4.1 医薬品への曝露 6

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 6

2.7.4.1.1.2 安全性の評価 12

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 18

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳 18

2.7.4.1.2.2 曝露状況 22

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 26

2.7.4.2 有害事象 37

2.7.4.2.1 有害事象の解析 37

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 37

2.7.4.2.1.2 死亡 68

2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象 73

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 80

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 90

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 130

2.7.4.3 臨床検査値の評価 131

2.7.4.3.1 肝機能関連パラメータ 131

2.7.4.3.1.1 肝機能関連パラメータの経時的変化 131

2.7.4.3.1.2 臨床的に重要な肝機能関連パラメータの変動 131

2.7.4.3.2 腎機能パラメータ 133

2.7.4.3.2.1 腎機能関連パラメータの経時的変化 133

2.7.4.3.2.2 臨床的に重要な腎機能関連パラメータの変動 133

2.7.4.3.3 その他の臨床検査項目 134

2.7.4.3.3.1 その他の臨床検査項目の経時的変化 134

2.7.4.3.3.2 臨床的に重要なその他の臨床検査値の変動 135

2.7.4.3.4 メタボリックシンドローム 136

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 137

2.7.4.4.1 バイタルサインの評価 137

2.7.4.4.1.1 バイタルサインの経時的変化 137
2.7.4.4.1.2 臨床的に重要なバイタルサインの変動 138
2.7.4.4.2 心電図の評価 138
2.7.4.4.2.1 心電図パラメータの経時的変化 138
2.7.4.4.2.2 臨床的に重要な心電図パラメータの変動 139
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 140
2.7.4.5.1 内因性要因 140
2.7.4.5.1.1 高齢者 140
2.7.4.5.1.2 人種 150
2.7.4.5.2 外因性要因 151
2.7.4.5.3 薬物相互作用 151
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 151
2.7.4.5.5 過量投与 152
2.7.4.5.6 薬物乱用 153
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 153
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 154
2.7.4.6 市販後データ 155
2.7.4.6.1 推定曝露患者数 155
2.7.4.6.2 国内及び海外で報告された重篤な副作用 155
2.7.4.7 付録 156
2.7.4.7.1 国内試験の図表 156
2.7.4.7.2 海外試験の図表 316

略号一覧

略号	省略していない表現
ADT	Antidepressant therapy　抗うつ薬治療
AE	Adverse event　有害事象
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale　異常不随意運動評価尺度
ALP	Alkaline phosphatase　アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase　アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance　共分散分析
AST	Aspartate aminotransferase　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BARS	Barnes Akathisia Rating Scale　Barnes アカシジア評価尺度
BMI	Body mass index　肥満指数
BREX	Brexpiprazole　ブレクスピプラゾール
CGI-S	Clinical Global Impression - Severity of Illness
CK	Creatine kinase　クレアチンキナーゼ
COVID-19	新型コロナウイルス感染症
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale　コロンビア自殺評価スケール
CTD	Common Technical Document　コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450　チトクローム P450
DIEPSS	Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale　薬原性錐体外路症状評価尺度
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition 精神疾患の診断・統計マニュアル 第 5 版
EM	Extensive metabolizer　通常代謝型
ES	Enrolled subjects　登録集団
GCP	Good Clinical Practice　医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression ハミルトンうつ病評価尺度
HbA1c	Glycosylated hemoglobin　グリコシル化ヘモグロビン
HDL	High-density lipoprotein　高比重リポ蛋白
HIV	Human immunodeficiency virus　ヒト免疫不全ウイルス
IM	Intermediate metabolizer　中間代謝型
IMP	Investigational medicinal product　治験薬
JPN	Japan　日本
LDH	Lactate (lactic acid) dehydrogenase 乳酸脱水素酵素
LDL	Low-density lipoprotein　低比重リポ蛋白
MADRS	Montgomery Åsberg Depression Rating Scale
Max	Maximum　最大値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities　医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J　ICH 国際医薬用語集日本語版
Min	Minimum　最小値
OPDC	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc
PM	Poor metabolizer　低代謝型
PSUR	Periodic safety update report　定期的安全性最新報告
PT	Preferred term　基本語
QTc	QT corrected for heart rate　心拍数補正 QT 間隔（時間）
QTcB	QT corrected for heart rate by Bazett’s formula　Bazett 式による補正 QT 間隔
QTcF	QT corrected for heart rate by Fridericia’s formula　Fridericia 式による補正 QT 間隔
QTcN	QT corrected for heart rate by Food and Drug Administration (FDA) Neuropharmacological Division formula　米国食品医薬品局（FDA）の神経薬理部門により推奨された式で補正した QT 間隔
QUET	Quetiapine　クエチアピン
RS	Randomized sample　無作為割付された集団

SAS	Simpson-Angus Scale　Simpson-Angus の錐体外路症状評価尺度
SCS	Summary of Clinical Safety Supporting Documentation　安全性パッケージ
SD	Standard deviation　標準偏差
SNRI	Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor　セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
SOC	System organ class　器官別大分類
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor　選択的セロトニン再取り込み阻害薬
TEAE	Treatment emergent adverse event　治験薬投与開始後に発現した有害事象
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase　γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

ブレクスピプラゾールの安全性を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.4.1.1-1 に示した。

臨床的安全性の概要（以下，本概要）では，ブレクスピプラゾールの安全性評価は，大うつ病性障害患者を対象に国内で実施した第 II/III 相試験（331-102-00058）及び第 III 相試験（331-102-00059），米国で実施した第 II 相試験 3 試験（331-08-211，331-09-222，331-08-212），国際共同試験として実施した第 III 相試験 7 試験（331-10-227，331-10-228，331-12-282，331-13-214，14570A，331-10-238，16160A），及び米国で実施した臨床薬理試験 2 試験（331-09-221，331-12-291）の計 14 試験の安全性成績に基づいて行った。

安全性の評価資料は，国内で実施した 2 試験（331-102-00058，331-102-00059）とし，米国で実施した第 II 相試験 3 試験（331-08-211，331-09-222，331-08-212），第 III 相国際共同試験 7 試験（331-10-227，331-10-228，331-12-282，331-13-214，14570A，331-10-238，16160A），及び臨床薬理試験 2 試験は，ブレクスピプラゾールの安全性を評価するうえでの参考資料と位置付けた。

(1)　国内試験

大うつ病性障害の補助療法に係る効能追加のために国内で実施した臨床試験は，大うつ病性障害患者を対象とした 2 試験であり，その内訳は，ブレクスピプラゾールの用量が 1，2 mg/日で投与期間が 6 週間の短期のプラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058，以下，国内短期試験），国内短期試験からの継続例と新規高齢者を対象としたブレクスピプラゾールの用量が 2 mg/日で投与期間が 52 週間の長期投与試験（331-102-00059，以下，国内長期試験）である。これらの安全性成績を，大うつ病性障害患者での安全性を評価するための評価資料と位置付けた。

国内短期試験では，8 週間の抗うつ薬治療期（以下，Phase A）において，前治療抗うつ薬と異なる抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）1 剤と単盲検下のプラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Phase A で反応が不十分であった被験者を 6 週間の二重盲検期（以下，Phase B）に移行し，ブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群，又はプラセボ群のいずれかに無作為に割付け，Phase A で使用した抗うつ薬 1 剤と併用して 1 日 1 回投与した。ブレクスピプラゾール各用量群の開始用量は 1 mg/日とし，2 mg 群では投与 1 週後の観察・検査・評価以降に 2 mg/日へ増量した。また，Phase A において，抗うつ薬への反応が認められた（Phase B への移行基準を満たさなかった）被験者は，6 週間の抗うつ薬反応例治療継続期（以下，Phase A+）へ移行し，Phase A で使用した抗うつ薬 1 剤と単盲検下のプラセボ錠を 1 日 1 回投与した。

国内長期試験では，投与期間を 52 週間とし，ブレクスピプラゾールの用量は 1 mg/日で開始し，1 週間投与後に 2 mg/日へ増量して 52 週後まで投与した。併用抗うつ薬に関して，国内短

期試験からの継続例では，Phase B の最終時点での併用抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）の用法・用量を固定し，治療期を通じて継続投与した。新規例は，同意取得時点で使用していた抗うつ薬（SSRI，SNRI 又はミルタザピン）1 剤の用法・用量を固定し，治療期を通じて継続投与した。

本概要では，これら 2 試験の成績を提示したが，国内短期試験に関しては，Phase B の安全性成績を提示した。死亡及び重篤な有害事象を除く Phase A 及び Phase A+の安全性成績は治験総括報告書に記載した。

(2) 海外試験

海外では，大うつ病性障害患者における補助療法として，米国で 2015 年 7 月 10 日に，カナダで 2019 年 2 月 22 日に承認を取得している。

海外では，大うつ病性障害患者を対象として有効性及び安全性を評価した 10 試験及び臨床薬理試験 2 試験を実施した。このうち，本概要で安全性成績を提示したのは有効性及び安全性を評価した 9 試験で，プラセボ対照二重盲検試験 5 試験（331-08-211，331-09-222，331-10-227，331-10-228，331-13-214），プラセボ及び実薬対照二重盲検試験（331-12-282），プラセボ対照二重盲検試験からの継続例及び現在の抗うつ薬治療で十分な効果が得られない新規例（331-08-212 のみ）を対象として実施した長期非盲検投与試験 2 試験（331-08-212，331-10-238），及び大うつ病性障害の高齢患者を対象とした可変用量での長期投与試験（16160A）である。大うつ病性障害患者を対象とした可変用量でのプラセボ対照二重盲検維持試験（14570A）でも有効性及び安全性を評価したが，他の二重盲検試験とは投与期間が異なっていた。したがって，本試験と臨床薬理試験 2 試験は，ブレクスピプラゾールの安全性を評価するうえでの参考資料と位置付けて，重要な安全性成績のみを本概要で示した。

プラセボ対照二重盲検試験では，8 週間の Phase A にて抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）1 剤と単盲検下のプラセボ 1 錠を投与した。反応が不十分であった被験者を 6 週間の Phase B に移行し，ブレクスピプラゾール又はプラセボのいずれかに無作為に割付け，Phase A で使用した抗うつ薬 1 剤と併用して投与した。Phase A で抗うつ薬への反応が認められた（Phase B への移行基準を満たさなかった）被験者を，6 週間の Phase A+へ移行し，Phase A で使用した抗うつ薬 1 剤と単盲検下のプラセボ錠を 1 日 1 回投与した。プラセボ及び実薬対照二重盲検試験では，Phase A は 8～10 週間とし，6 週間の Phase B 又は Phase A+を完了後に 2～4 週間の二重盲検追跡期（以下，Phase C）を設定した。Phase A，Phase A+及び Phase C のいずれも抗うつ薬 1 剤と併用して，プラセボを二重盲検下で投与した。実薬対照薬は可変用量のクエチアピンを設定した。なお，ブレクスピプラゾールの用量は，3 試験（331-08-211，331-09-222，331-12-282）では可変用量，3 試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）では固定用量とした。

長期非盲検試験（331-08-212，331-10-238）では，プラセボ対照二重盲検試験からの継続例及び現在の抗うつ薬治療で十分な効果が得られない新規例（331-08-212 のみ）を対象とし，抗うつ薬 1 剤と併用して可変用量のブレクスピプラゾールを最長で 52 週間投与した。331-08-212 の先行試験は 331-08-211 又は 331-09-222 であり，Week 14 来院を完了した被験者が組入れられた。最高用量は 3.0 mg/日とした。投与期間は，治験実施計画書初版では 6 週間であり，Amendment 2 改訂時に 52 週間に変更された。331-10-238 の先行試験は，331-10-227，331-10-228 又は 331-12-282 で，Phase B の Week 14（331-12-282 は Week 18）来院を完了した被験者又は，

Phase A 終了時に Phase A+に移行したが，Phase A+の Week 14 で寛解の基準を満たさなかった被験者が組入れられた。投与期間は，治験実施計画書初版では 52 週間であったが，ブレクスピプラゾールを 52 週間投与された被験者が十分集積されたため，Amendment 3 改訂時に 26 週間へ変更された。ブレクスピプラゾールの用量はいずれも可変用量とし，331-08-212 試験では 0.25～3.0 mg/日（開始用量 0.5 mg/日），331-10-238 試験では 0.5～3.0 mg/日（開始用量 0.5 mg/日）とした。併用抗うつ薬は，先行試験からの継続例では先行試験で使用した抗うつ薬とし，331-08-212 試験の新規例では，治験実施計画書の規定に沿って選択した抗うつ薬 1 剤とした。用量の調節は可能としたが（331-08-212 試験では Week 6 以降，331-10-238 試験では Week 8 以降），異なる抗うつ薬への変更は不可とした。

大うつ病性障害の高齢患者を対象とした可変用量での長期投与試験（16160A）は，現在の抗うつ薬治療で十分な効果が得られない 65 歳以上の高齢大うつ病性障害患者を対象とし，抗うつ薬 1 剤と併用して可変用量のブレクスピプラゾール 1～3 mg/日（開始用量 0.5 mg/日）を 26 週間投与した。

本概要で示す大うつ病性障害患者対象の海外試験の安全性成績は，大うつ病性障害患者における補助療法としての承認申請のために，カナダ保険省へ提出した安全性パッケージ（Summary of Clinical Safety Supporting Documentation，以下，SCS，資料番号 5.3.5.3-01）の統合解析及び長期高齢者のデータを使用した。SCS では，短期試験 6 試験（プラセボ対照二重盲検試験 5 試験，プラセボ及び実薬対照二重盲検試験 1 試験）と長期非盲検試験 2 試験を対象とし，短期試験と長期試験のそれぞれで統合解析を実施した（以下，それぞれ，海外短期統合，海外長期統合）。海外短期統合の結果は，ブレクスピプラゾールの用量ごとに統合した用量群（< 1 mg 群及び 1-3 mg 群）及びすべての用量を統合したブレクスピプラゾール全体として示した。海外長期統合の対象は，長期非盲検試験で投与期間が 52 週間として実施された期間に登録された被験者（以下，52 週集団）とし，結果はブレクスピプラゾール全体として示した。なお，短期試験 6 試験のうち，固定用量で実施した 3 試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）の成績に関しても統合解析を実施した（以下，海外短期固定用量統合）。高齢者での長期安全性成績は SCS 内で提示されている大うつ病性障害の高齢者を対象とした可変用量での長期投与試験（16160A）の成績を，「2.7.4.5.1.1 高齢者」内で提示することとした。

表 2.7.4.1.1-1　　ブレクスピプラゾールの安全性評価に用いた大うつ病性障害患者対象臨床試験の一覧

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験略名	試験の目的	試験デザイン	用量及び投与方法 特に記載がなければ経口投与	投与期間	安全性解析 対象例数
331-102-00058 5.3.5.1-01 （日本） （評価資料）	大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	有効性，安全性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 固定用量	ブレクスピプラゾール又はプラセボを 1 日 1 回投与 + 抗うつ薬 【1 mg 群】 ブレクスピプラゾール 1 mg を投与 【2 mg 群】 開始用量 1 mg として固定用量 2 mg まで漸増	6 週間	740 例
331-10-227 5.3.5.1-02 （米国，ドイツ，ウクライナ，ロシア，ハンガリー，カナダ，ルーマニア） （参考資料）	大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	有効性，安全性，忍容性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 固定用量	ブレクスピプラゾール又はプラセボを 1 日 1 回投与 + 抗うつ薬 【1 mg 群】 開始用量 0.5 mg として固定用量 1 mg まで漸増 【3 mg 群】 開始用量 0.5 mg として固定用量 3 mg まで漸増	6 週間	675 例
331-10-228 5.3.5.1-03 （米国，カナダ，ポーランド，スロバキア，フランス） （参考資料）	大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	有効性，安全性，忍容性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 固定用量	ブレクスピプラゾール又はプラセボを 1 日 1 回投与 + 抗うつ薬 【ブレクスピプラゾール群】 開始用量 0.5 mg として固定用量 2 mg まで漸増	6 週間	379 例
331-12-282 5.3.5.1-04 （米国，ロシア，ポーランド，フランス，セルビア，ドイツ，カナダ） （参考資料）	大うつ病性障害患者を対象とした可変用量でのプラセボ及び実薬対照二重盲検試験	有効性，安全性，忍容性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照実薬対照 可変用量	ブレクスピプラゾール，セロクエル又はプラセボを 1 日 1 回投与 + 抗うつ薬 【ブレクスピプラゾール群】 開始用量 1 mg として 2～3 mg の可変用量 【セロクエル群】 開始用量セロクエル 50 mg として 150～300 mg/日の可変用量	6 週間	503 例

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験略名	試験の目的	試験デザイン	用量及び投与方法 特に記載がなければ経口投与	投与期間	安全性解析 対象例数
331-13-214 5.3.5.1-05 （ドイツ，ハンガリー，ポーランド，スロバキア， 米国） （参考資料）	大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	有効性，安全性，忍容性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 固定用量	ブレクスピプラゾール又はプラセボを 1 日 1 回投与 + 抗うつ薬 【ブレクスピプラゾール群】 開始用量 0.5 mg として固定用量 2 mg まで漸増	6 週間	394 例
331-08-211 5.3.5.1-07 （米国） （参考資料）	大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	有効性，安全性，忍容性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	ブレクスピプラゾール又はプラセボを 1 日 1 回投与 + 抗うつ薬 【0.15 mg 群】 ブレクスピプラゾール 0.15 mg を投与 【0.5 ± 0.25 mg（低用量）群】 開始用量 0.15 mg として 0.5 mg へ漸増後，忍容性に基づき 0.25～0.75 mg で用量調節可とした。 【1.5 ± 0.5 mg（高用量）群】 開始用量 0.5 mg として 1.5 mg へ漸増後，忍容性に基づき 1～2 mg で用量調節可とした。	6 週間	429 例
331-09-222 5.3.5.1-08 （米国） （参考資料）	大うつ病性障害患者を対象とした可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験	有効性，安全性，忍容性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 可変用量	ブレクスピプラゾール又はプラセボを 1 日 1 回投与 + 抗うつ薬 【ブレクスピプラゾール群】 開始用量 1 mg として 1～3 mg で最適用量を選択した。	6 週間	372 例
331-102-00059 5.3.5.2-01 （日本） （評価資料）	大うつ病性障害患者を対象とした長期投与試験	安全性，有効性	多施設共同 非盲検 固定用量	ブレクスピプラゾール 2 mg（開始用量 1 mg として固定用量 2 mg まで増量）を 1 日 1 回投与 + 抗うつ薬	52 週間	247 例

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験略名	試験の目的	試験デザイン	用量及び投与方法 特に記載がなければ経口投与	投与期間	安全性解析 対象例数
331-10-238 5.3.5.2-02 （カナダ，フランス，ドイツ，ハンガリー，ポーランド，ルーマニア，ロシア，セルビア，スロバキア，ウクライナ，米国） （参考資料）	大うつ病性障害患者を対象とした可変用量での長期投与試験	安全性，忍容性，有効性	多施設共同 非盲検 可変用量	ブレクスピプラゾール 0.5～3 mg（開始用量 0.5 mg として 1 mg へ漸増後，0.5～3 mg の範囲内の可変用量）を 1 日 1 回投与 + 抗うつ薬	26 週間又は 52 週間	2938 例
16160A 5.3.5.2-03 （ドイツ，エストニア，フィンランド，ポーランド，米国） （参考資料）	大うつ病性障害の高齢患者を対象とした可変用量での長期投与試験	安全性，忍容性	多施設共同 非盲検 可変用量	ブレクスピプラゾール 0.5～3 mg（開始用量 0.5 mg として 2 mg まで漸増後，1～3 mg の範囲内の可変用量）を 1 日 1 回投与 + 抗うつ薬	26 週間	132 例
331-08-212 5.3.5.2-04 （米国） （参考資料）	大うつ病性障害患者を対象とした可変用量での長期投与試験	安全性，忍容性，有効性	多施設共同 非盲検 可変用量	ブレクスピプラゾール 0.25～3 mg（開始用量 0.5 mg として 0.25～3 mg の範囲内の可変用量）を 1 日 1 回投与 + 市販抗うつ薬	6 週間又は 52 週間	1034 例

2.7.4.1.1.2　安全性の評価

(1)　安全性データの表示

(a)　国内試験

国内試験では，大うつ病性障害患者を対象に実施した国内短期試験と国内長期試験のデータを統合せず，各試験の安全性成績を示した。

なお，他の適応症で報告されている有害事象との比較のみ，国内 2 試験を統合した結果を示した。

(b)　海外試験

海外試験の成績は，データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの安全性成績を用いた統合解析の結果を，SCS から引用することとしたが（資料番号 5.3.5.3-01 参照），短期試験では 331-12-282 試験がデータベースのロック前であり，長期試験では 331-10-238 試験が試験実施中であった。データカットオフ時点で，331-12-282 試験は試験完了とみなされ，331-10-238 試験に関しては，52 週集団のすべての被験者は試験を完了していた。これらのことから，統合解析の対象としたすべての安全性成績はデータカットオフ時点で得られていたため，最終試験成績を用いた再解析は実施しなかった。

本概要にて提示した安全性成績は，海外短期統合（331-08-211，331-09-222，331-10-227，331-10-228，331-12-282，331-13-214）では，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群，ブレクスピプラゾール全体及びプラセボ群の結果，海外短期固定用量統合（331-10-227，331-10-228，331-13-214）では，1 mg 群，2 mg 群，及び 3 mg 群の結果とした。海外長期統合（331-08-212，331-10-238）では，ブレクスピプラゾールを投与された被験者全体（ブレクスピプラゾール全体）の結果を提示した。

可変用量でのプラセボ対照二重盲検維持試験（14570A）及び臨床薬理試験 2 試験の安全性成績は，死亡及び重篤な有害事象のみを本概要で示し，その他の安全性成績は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

(2)　データセット

(a)　国内試験

大うつ病性障害患者を対象として実施した 2 試験のデータセットの構成を表 2.7.4.1.1-2 に示した。いずれの試験も，治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象とした。なお，国内長期試験では，GCP 違反例は除外した。

表 2.7.4.1.1-2　　国内試験のデータセットの構成

データセット	試験番号	投与期間	安全性解析対象例数	
			ブレクスピプラゾール	プラセボ
短期試験	331-102-00058	6 週間	1 mg 群：250 例 2 mg 群：246 例	244 例

長期試験	331-102-00059	52 週間	全体：247 例 継続例：216 例 新規高齢者：31 例	-

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-1.1，資料番号 5.3.5.2-01：CT-1.1＞

(b)　海外試験

SCS で大うつ病性障害患者の安全性を評価するために統合したデータセットの構成及び安全性解析対象例数を表 2.7.4.1.1-3 に示した。

表 2.7.4.1.1-3　　海外試験の統合データセット

データセット	試験番号	投与期間	安全性解析対象例数	
			ブレクスピプラゾール	プラセボ
短期統合	331-08-211 331-09-222 331-10-227 331-10-228 331-12-282 [a] 331-13-214	6 週間	< 1 mg：182 例 1-3 mg：1338 例 [e] 全体：1520 例 [e]	1132 例 [e] クエチアピン 100 例
短期固定用量統合	331-10-227 331-10-228 331-13-214	6 週間	1 mg：226 例 2 mg：380 例 3 mg：229 例 全体：835 例	プラセボ 613 例
長期統合	331-08-212[b] 331-10-238[c]（ongoing[d]）	52 週間	全体 [f]：2240 例	-
高齢者	16160A	26 週間	1-3 mg：132 例	-

[a] データベースロックはデータカットオフ以降だったが，試験完了とみなされすべての安全性成績を統合解析に含めた。

[b] 治験実施計画書 Amendment 2 以降に組入れられた被験者。

[c] 治験実施計画書 Amendment 3 までに組入れられた被験者。

[d] データカットオフ時点で 52 週集団のすべての被験者は試験を完了しており，すべての安全性成績を統合解析に含めた。

[e] 無作為化例数のうち 1 例が治験薬を投与されず，安全性解析対象に含まれなかった。

[f] ブレクスピプラゾールの用量は 0.25～3.0 mg/日。

＜資料番号 5.3.5.3-01：CT-ST-1.1，CT-ST-1.4，CT-LT-1.1.1，CT-LE-1＞

(3)　安全性の評価方法

安全性評価のための主要な試験である国内試験（33-102-00058，331-102-00059）と，安全性評価の参考とした海外試験［海外短期統合（331-08-211，331-09-222，331-10-227，331-10-228，331-12-282，331-13-214）及び海外長期統合（331-08-212，331-10-238）］で用いた主な安全性評価項目及び評価方法の概略を示した。なお，海外試験は各試験間で投与量が異なるものの，国内試験とほぼ同様な評価方法を用いていることから，国内試験と異なる点のみを記載した。その他の試験で用いた安全性評価項目及び詳細な評価方法は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び治験総括報告書に記載した。

(a) 国内試験

ベースラインは，国内短期試験では Phase A 8 週後，国内長期試験では本試験の治験薬投与開始前の最後のデータとした。

i) 有害事象

同意取得後に発現又は悪化した事象を有害事象とした。短期試験の Phase B では，Phase A 8 週後の状態との比較から有害事象を評価した。短期試験の Phase B 移行例のうち長期試験へ移行しなかった被験者及び長期試験の被験者では，最終投与後 30 日間に実施された後観察期までに発現又は悪化した事象を収集した。

有害事象の重症度は，軽度，中等度，高度の 3 段階で判定した。有害事象と治験薬との関連性を，「関連性はある」，「関連性はない」の 2 分類で判断した。「関連性はある」と判断された有害事象を副作用（治験薬との関連性が否定できない有害事象）とした。

治験責任医師等により報告された有害事象は，MedDRA/J version 24.0 を用いて読替えた。

集計には，治験薬投与開始後に発現又は悪化した事象（TEAE，以下，有害事象）を用いて，以下に示す事象の発現例数及び発現割合を器官別大分類別及び基本語別に求めた。なお，同一被験者で同一事象が複数回発現した場合は，最も重症度の高い方を集計に用いた。また，副作用も同様に集計した。

- 有害事象
- 重症度別有害事象
- 死亡に至った有害事象
- 重篤な有害事象
- 治験薬の投与中止に至った有害事象
- 初回発現時期別有害事象

また，有害事象の評価のため，以下の項目も検討した。

- 有害事象のサブグループ解析：必須併用薬別，性別，年齢別（55 歳未満，以上：短期試験のみ），CYP2D6 表現型別（短期試験のみ）
- 注目すべき有害事象：大うつ病性障害患者にブレクスピプラゾールを投与した際のリスクを特定するため，ブレクスピプラゾールの薬理作用に関連すると考えられる事象，対象被験者の原疾患又は内因性要因に関連すると考えられる事象，他の抗精神病薬などで注目されている事象，及び潜在的リスクを考慮し，以下の事象を定義し検討した（定義：資料番号 5.3.5.1-01，16.1.9 参照）。
  - 錐体外路症状関連有害事象
  - 悪性症候群関連有害事象
  - 横紋筋融解症
  - 痙攣関連有害事象
  - 起立性障害関連有害事象

- 自殺・自殺企図関連有害事象
- 過鎮静関連有害事象
- 過敏性症状関連有害事象
- 静脈血栓症
- 血液障害関連有害事象
- 糖代謝関連有害事象
- 脂質代謝関連有害事象
- 体重関連有害事象
- QT 間隔延長関連有害事象
- 躁転関連有害事象
- プロラクチン上昇関連有害事象

ii) 臨床検査

中央検査機関で集中測定した血液学的検査，血液生化学的検査，内分泌学検査，尿検査を評価に用いた。

投与後に臨床的に重要な臨床検査値の変動を認めた被験者数とその割合を求めた（基準：表 2.7.4.7.1-42）。

治験薬投与後の値について，以下の基準に合致した被験者数とその割合を求めた。

- Hy's Law の基準に合致した被験者（基準：治験薬投与後，ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上となった被験者）
- 男女別に，プロラクチン値がベースラインでは基準に合致せず，投与後に合致した被験者（基準：基準値上限を超える，基準値上限の 2 倍を超える，及び基準値上限の 3 倍を超える）
- 糖，脂質代謝関連パラメータに関して，ベースライン値ごとに，投与後の値が基準に合致した被験者（基準：表 2.7.4.7.1-29 及び表 2.7.4.7.1-30）
- メタボリックシンドロームの基準にベースラインで合致せず，投与後に合致した被験者（基準：表 2.7.4.7.1-43）

iii) バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温）

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，及び体温を測定した。臨床的に重要と考えられるバイタルサインの基準に合致した被験者数とその割合を求めた（基準：表 2.7.4.7.1-44）。

iv) 体重，BMI，ウエスト周囲径

体重及びウエスト周囲径を測定した。体重に臨床的に重要な変動が認められた被験者数とその割合を求めた（基準：表 2.7.4.7.1-35）。加えて，ベースラインの BMI カテゴリ別に同様の解析を行った。

v)　心電図検査

中央心電図解析機関から提供された 12 誘導心電図計を用いて 12 誘導心電図検査を実施した。心電図パラメータは中央心電図解析機関が測定し，正異判定は治験責任医師等が行った。臨床的に重要なパラメータの変動が認められた被験者数とその割合を求めた（基準：表 2.7.4.7.1-45）。また，QTc（QTcB，QTcF，QTcN）について，カテゴリカル解析を行った。

vi)　AIMS，BARS，DIEPSS

AIMS を用い，7 部位における異常不随意運動の重症度及び 3 項目の総合判定を 5 段階で評価した。歯の状態における「最近の歯および/又は義歯の問題」を「あり」，「なし」で，「患者は義歯を常用しているか」を「している」，「していない」で評価した。BARS を用い，アカシジアの「客観症状」，「主観症状-内的不穏の自覚の程度」，「主観症状-内的不穏に関連した苦痛」をそれぞれ 4 段階で，「アカシジアの包括的臨床評価」を 6 段階で評価した。DIEPSS を用い，錐体外路症状に関する 9 項目を 5 段階で評価した。国内短期試験では，投与群を要因，ベースラインを共変量とした ANCOVA モデルによる解析を行い，各投与群の最小二乗平均及び各用量群とプラセボ群の最小二乗平均の差とそれらの両側 95%信頼区間を求めた。

vii)　C-SSRS

スクリーニング時には C-SSRS のベースライン評価版を用いて評価し，それ以降は前回の評価以来版を用いて自殺念慮及び自殺行動を評価した。各時期及び治験薬投与開始後の全期間に各項目がありとなった被験者の例数とその割合を求めた。

(b)　海外試験

海外で実施した大うつ病性障害患者対象試験の統合解析である「短期統合」と「長期統合」で用いられた主な安全性評価項目及び評価方法の概略を示した。バイタルサイン，体重，BMI，ウエスト周囲径，AIMS，及び C-SSRS については国内試験と同じであるため，記載を省略した。

以下に国内試験と異なる項目を示した。各項目の詳細な評価方法は，個々の試験の治験総括報告書に記載した。

i)　有害事象

SCS では，有害事象は MedDRA version 19.0 を用いて読替えたが，本概要では，MedDRA/J version 24.0 を用いて読替え，再集計した。

有害事象と治験薬との関連性を，「Related」，「Possibly related」，「Unlikely related」，「Not related」の 4 分類で判断した。Related 及び Possibly related と判断された有害事象を副作用（治験薬との関連性がある有害事象）とした。

有害事象の評価のため，以下の項目も検討した。

- 有害事象のサブグループ解析：必須併用薬別，性別，年齢別（55 歳未満，以上），人種（白人，白人以外），CYP2D6 表現型別

- 注目すべき有害事象：国内試験と同じ定義を用いて再集計した（定義：資料番号 5.3.5.1-01，16.1.9 参照）。

ii) 臨床検査

中央検査機関で集中測定した血液学的検査，血液生化学的検査，内分泌学検査，尿検査を評価に用いた。ベースライン時には以下の基準に合致せず又は測定結果が欠測で，治験薬投与後の値について，合致した被験者の割合を求めた。

- 臨床的に重要な変動が認められた被験者（基準：資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.2.5 参照）
- CK 値が基準値上限の 5，7，及び 10 倍以上となった被験者
- 薬剤性肝障害に関連する検査値の変動が認められた被験者（基準：治験薬投与後，ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上となった被験者）
- 男女別で，プロラクチン値の臨床的に重要な変動が認められた被験者（基準：基準値上限を超える，基準値上限の 2 倍を超える，基準値上限の 3 倍を超える）
- 糖，脂質代謝関連パラメータの臨床的に重要な変動が認められた被験者（基準：資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.4.1.1～8.4.1.4，CT-ST-8.5.1 参照）
- メタボリックシンドロームの基準に合致した被験者（基準：資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.6.1 参照）

iii) 心電図検査

12 誘導心電図計を用いて 12 誘導心電図検査を実施した。心電図パラメータは中央心電図解析機関が測定し，正異判定は治験責任医師等が行った。臨床的に重要なパラメータの変動が認められた被験者の割合を求めた（基準：資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-10.3.3 参照）。また，QTc（QTcB，QTcF）について，カテゴリカル解析を行った。

iv) BARS，SAS

SAS を用いて，薬原性パーキンソン症候群を評価した。

投与後に以下の評価スケールの意味のある変動が認められた被験者数とその割合を求めた。

- BARS の「アカシジアの包括的臨床評価」が 2 以下から 3 以上に変化
- SAS 合計スコアが 3 以下から 4 以上に変化

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　被験者の内訳

(1)　短期試験

(a)　国内短期試験

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.4.1.2-1 及び表 2.7.4.1.2-2 に示した。

無作為化された被験者は，全体で 740 例であり，ブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群，プラセボ群に無作為割付けされた被験者の内訳はそれぞれ 250 例，246 例，244 例であり，すべての被験者に治験薬が投与された。中止例の割合は 1 mg 群 4.8%（12/250 例），2 mg 群 11.0%（27/246 例），プラセボ群 4.9%（12/244 例）であり，1 mg 群はプラセボ群と同程度で，2 mg 群ではプラセボ群より高かった。最も多かった中止理由は，1 mg 群では「被験者による同意撤回」で 2.0%，2 mg 群では「有害事象」で 7.3%，プラセボ群では「治験実施計画書からの逸脱」で 2.0%であった。

表 2.7.4.1.2-1　被験者の内訳：国内短期試験（RS）

	Brexpiprazole									
	1 mg (N = 250)		2 mg (N = 246)		Total (N = 496)		Placebo (N = 244)		Total (N = 740)	
Number of Subjects	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Randomized	250	(100.0)	246	(100.0)	496	(100.0)	244	(100.0)	740	(100.0)
Investigational Medicinal Product Administered	250	(100.0)	246	(100.0)	496	(100.0)	244	(100.0)	740	(100.0)
Completed Phase B	238	(95.2)	219	(89.0)	457	(92.1)	232	(95.1)	689	(93.1)
Discontinued Phase B	12	(4.8)	27	(11.0)	39	(7.9)	12	(4.9)	51	(6.9)
Safety Analysis Set	250	(100.0)	246	(100.0)	496	(100.0)	244	(100.0)	740	(100.0)
Full Analysis Set	248	(99.2)	245	(99.6)	493	(99.4)	243	(99.6)	736	(99.5)
Pharmacokinetic Analysis Set	237	(94.8)	231	(93.9)	468	(94.4)	0	(0.0)	468	(63.2)

Percentages are based on the number of subjects in treatment group.

Safety analysis set comprise subjects who have received at least 1 dose of IMP in phase B.

Full analysis set comprise subjects who have received at least 1 dose of IMP in phase B, and from whom MADRS total scores have been obtained at baseline and at least 1 post baseline.

Pharmacokinetic analysis set comprise subjects who have been treated with Brexpiprazole and for whom plasma drug concentration data have been obtained.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-1.1＞

表 2.7.4.1.2-2　被験者の中止理由：国内短期試験（RS）

	Brexpiprazole									
	1 mg (N = 250)		2 mg (N = 246)		Total (N = 496)		Placebo (N = 244)		Total (N = 740)	
Number of Subjects	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Randomized	250	(100.0)	246	(100.0)	496	(100.0)	244	(100.0)	740	(100.0)
Completed Phase B	238	(95.2)	219	(89.0)	457	(92.1)	232	(95.1)	689	(93.1)

	Brexpiprazole									
	1 mg (N = 250)		2 mg (N = 246)		Total (N = 496)		Placebo (N = 244)		Total (N = 740)	
Number of Subjects	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Discontinued Phase B	12	(4.8)	27	(11.0)	39	(7.9)	12	(4.9)	51	(6.9)
Adverse Event	3	(1.2)	18	(7.3)	21	(4.2)	3	(1.2)	24	(3.2)
Withdrawal by Subject	5	(2.0)	1	(0.4)	6	(1.2)	1	(0.4)	7	(0.9)
Non-compliance With Study Drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
Protocol Deviation	3	(1.2)	8	(3.3)	11	(2.2)	5	(2.0)	16	(2.2)
Lost to Follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pregnancy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Study Terminated by Sponsor	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Site Terminated by Sponsor	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lack of Efficacy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Other	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.8)	3	(0.4)

Percentages are based on the number of subjects in treatment group.
＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-2.1＞

(b) 海外短期統合

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.4.1.2-3 に示した。

投与完了例の割合は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 90.7%（1215/1339 例），ブレクスピプラゾール全体（以下，全体）で 89.9%（1368/1521 例），プラセボ群で 92.6%（1049/1133 例）であった。中止例の割合は 1-3 mg 群で 9.3%（124/1339 例），全体で 10.1%（153/1521 例），プラセボ群で 7.4%（84/1133 例）であった。いずれの割合も群間で同程度であった。最も多かった中止理由は，1-3 mg 群及び全体では「有害事象」（1-3 mg 群 2.7%，全体 2.6%）であり，プラセボ群では「同意の撤回」で 2.9%であった。

表 2.7.4.1.2-3　　被験者の内訳及び中止理由：海外短期統合（RS）

Completion Status	**Number (%) of Subjects**				
	Brexpiprazole			**Placebo**	**QUET**
	<1 mg (N=182)	**1-3 mg (N=1339)**	**All (N=1521)**	**(N=1133)**	**(N=100)**
Completed	153 (84.1)	1215 (90.7)	1368 (89.9)	1049 (92.6)	86 (86.0)
Discontinued	29 (15.9)	124 (9.3)	153 (10.1)	84 (7.4)	14 (14.0)
Lost to Follow-up	1 (0.5)	11 (0.8)	12 (0.8)	5 (0.4)	2 (2.0)
Adverse Events	3 (1.6)	36 (2.7)	39 (2.6)	9 (0.8)	4 (4.0)
Met Protocol-specified Withdrawal Criteria	6 (3.3)	22 (1.6)	28 (1.8)	9 (0.8)	2 (2.0)
Withdrawn by Investigator	1 (0.5)	5 (0.4)	6 (0.4)	3 (0.3)	1 (1.0)
Withdrew Consent	5 (2.7)	32 (2.4)	37 (2.4)	33 (2.9)	3 (3.0)
Protocol Deviation	12 (6.6)	13 (1.0)	25 (1.6)	15 (1.3)	0 (0.0)

Completion Status	Number (%) of Subjects				
	Brexpiprazole			Placebo (N=1133)	QUET (N=100)
	<1 mg (N=182)	1-3 mg (N=1339)	All (N=1521)		
Lack of Efficacy	1 (0.5)	5 (0.4)	6 (0.4)	10 (0.9)	2 (2.0)

＜資料番号 5.3.5.3-01：CT-ST-2.1＞

海外短期固定用量統合では，いずれの用量群でも 90%を超える被験者が治験を完了した（91.3%～95.6%）（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-2.4 参照）。

(2) 長期試験

(a) 国内長期試験

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.4.1.2-4 及び表 2.7.4.1.2-5 に示した。

治験薬を投与された被験者 248 例のうち，安全性解析対象（ブレクスピプラゾール全体）は 247 例であった。ブレクスピプラゾール全体 247 例のうち，中止例の割合は 44.1%（109 例）であり，最も多かった中止理由は「有害事象」で 26.7%（66 例）であった。

国内短期試験からの継続例全体と新規例では，中止例の割合は，継続例全体で 38.9%（84/216 例），新規例で 80.6%（25/31 例）であり，新規例の方が高かった。いずれも最も多かった中止理由は「有害事象」であった。

表 2.7.4.1.2-4　　被験者の内訳：国内長期試験（ES）

	Rollover									
	Brexpiprazole (N = 143)		Placebo (N = 74)		Total (N = 217)		New Subjects (N = 32)		Total (N = 249)	
Number of Subjects	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Informed Consent Obtained	162	-	84	-	246	-	52	-	298	-
Investigational Medicinal Product Administered	142	(99.3)	74	(100.0)	216	(99.5)	32	(100.0)	248	(99.6)
Completed	82	(57.3)	50	(67.6)	132	(60.8)	6	(18.8)	138	(55.4)
Discontinued	61	(42.7)	24	(32.4)	85	(39.2)	26	(81.3)	111	(44.6)
Safety Analysis Set	142	(99.3)	74	(100.0)	216	(99.5)	31	(96.9)	247	(99.2)
Efficacy Analysis Set	142	(99.3)	74	(100.0)	216	(99.5)	31	(96.9)	247	(99.2)

Percentages are based on the number of enrolled subjects in treatment group.

Safety analysis set comprise subjects who have received at least 1 dose of IMP.

Efficacy analysis set comprise subjects who have received at least 1 dose of IMP, and from whom MADRS total scores have been obtained at baseline and at least 1 post baseline.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-1.1＞

表 2.7.4.1.2-5　　被験者の中止理由：国内長期試験

	Rollover Total (N = 216)		New Subjects (N = 31)		Total (N = 247)	
Number of Subjects	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigational Medicinal Product Administered	216	(100.0)	31	(100.0)	247	(100.0)
Completed	132	(61.1)	6	(19.4)	138	(55.9)
Discontinued	84	(38.9)	25	(80.6)	109	(44.1)
Adverse Event	48	(22.2)	18	(58.1)	66	(26.7)
Withdrawal by Subject	20	(9.3)	5	(16.1)	25	(10.1)
Non-compliance With Study Drug	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
Protocol Deviation	8	(3.7)	0	(0.0)	8	(3.2)
Lost to Follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pregnancy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Study Terminated by Sponsor	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Site Terminated by Sponsor	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lack of Efficacy	3	(1.4)	1	(3.2)	4	(1.6)
Other	4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)

Percentages are based on the number of treated subjects in treatment group.
＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-2.1＞

(b)　海外長期統合

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.4.1.2-6 に示した。

合計で 2240 例に治験薬が少なくとも 1 回投与された。ブレクスピプラゾール全体での中止例の割合は 54.7%（1226/2240 例）で，主な中止理由は，「被験者による同意撤回」が 15.5%，「有害事象」が 14.7%であった。

有害事象により中止した被験者の投与群ごとの割合は，7 例と少数であったクエチアピン群からの継続例を除くと，ブレクスピプラゾール群からの継続例が最も低く（11.1%），新規例が最も高かった（20.6%）。

表 2.7.4.1.2-6　　被験者の内訳及び中止理由：海外長期統合

Completion Status	**PRIOR PLACEBO (N=529)**	**PRIOR QUET (N=7)**	**PRIOR BREX (N=738)**	**PRIOR ADT (N=723)**	**DENOVO (N=243)**	**ALL BREX (N=2240)**
Number of Subjects	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Enrolled	529	7	738	723	243	2240
Completed	238 (44.99)	0 (0.00)	369 (50.00)	313 (43.29)	94 (38.68)	1014 (45.27)
Discontinued	291 (55.01)	7 (100.00)	369 (50.00)	410 (56.71)	149 (61.32)	1226 (54.73)
Lost To Follow-up	17 (3.21)	0 (0.00)	43 (5.83)	36 (4.98)	17 (7.00)	113 (5.04)
Adverse Events	74 (13.99)	3 (42.86)	82 (11.11)	121 (16.74)	50 (20.58)	330 (14.73)
Sponsor Discontinued Study	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Subject Met (Protocol Specified) Withdrawal Criteria	21 (3.97)	0 (0.00)	33 (4.47)	38 (5.26)	10 (4.12)	102 (4.55)

Completion Status	PRIOR PLACEBO (N=529)	PRIOR QUET (N=7)	PRIOR BREX (N=738)	PRIOR ADT (N=723)	DENOVO (N=243)	ALL BREX (N=2240)
Number of Subjects	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subject Was Withdrawn From Participation By The Investigator	8 (1.51)	0 (0.00)	7 (0.95)	12 (1.66)	0 (0.00)	27 (1.21)
Subject Withdrew Consent To Participate	89 (16.82)	3 (42.86)	101 (13.69)	120 (16.60)	34 (13.99)	347 (15.49)
Protocol Deviation	37 (6.99)	0 (0.00)	45 (6.10)	51 (7.05)	13 (5.35)	146 (6.52)
Lack Of Efficacy	45 (8.51)	1 (14.29)	58 (7.86)	32 (4.43)	25 (10.29)	161 (7.19)
Non-compliance With IMP	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Other	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

Note: Only subjects who rolled over from parent Trial 331-12-282 were active in Trial 331-10-238 as of the data cutoff date of [redacted] 20[redacted]. Here, subjects pooled from Trial 331-10-238 include only those with 52 weeks of trial duration.

Note: Prior Placebo = subject randomized to placebo in parent trial. Prior Brex = subject randomized to brexpiprazole in parent trial. Prior ADT = subject was in Phase A+ in parent trial (not randomized). De novo = subject with no prior exposure to brexpiprazole and with an inadequate response to ADT for their current episode.

＜資料番号 5.3.5.3-01：CT-LT-2.1.2＞

2.7.4.1.2.2　曝露状況

(1)　短期試験

(a)　国内短期試験

国内短期試験での治験薬の曝露期間別の割合を表 2.7.4.1.2-7 に，併用した SSRI 又は SNRI ごとの曝露期間別の割合を表 2.7.4.7.1-1 に示した。

ブレクスピプラゾール各用量群及びプラセボ群のいずれも，約 90%以上の被験者の投与期間が 36 日以上であった。

併用した SSRI 又は SNRI 別にみると，各用量群で 36 日以上治験薬を投与された被験者の割合は，2 mg 群のエスシタロプラム併用例（80.5%）を除き，用量ごと及び薬剤ごとに明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.4.1.2-7　　治験薬の曝露期間別の割合：国内短期試験

	Brexpiprazole							
	1 mg (N = 250)		2 mg (N = 246)		Total (N = 496)		Placebo (N = 244)	
Days[a]	n	(%)[b]	n	(%)[b]	n	(%)[b]	n	(%)[b]
1 - 7 Days	4	(1.6)	3	(1.2)	7	(1.4)	2	(0.8)
8 - 14 Days	4	(1.6)	7	(2.8)	11	(2.2)	0	(0.0)
15 - 21 Days	4	(1.6)	6	(2.4)	10	(2.0)	1	(0.4)
22 - 28 Days	0	(0.0)	6	(2.4)	6	(1.2)	4	(1.6)
29 - 35 Days	0	(0.0)	4	(1.6)	4	(0.8)	3	(1.2)
36 - 42 Days	203	(81.2)	189	(76.8)	392	(79.0)	204	(83.6)

	Brexpiprazole							
	1 mg (N = 250)		2 mg (N = 246)		Total (N = 496)		Placebo (N = 244)	
Days[a]	n	(%)[b]	n	(%)[b]	n	(%)[b]	n	(%)[b]
> 42 Days	35	(14.0)	31	(12.6)	66	(13.3)	30	(12.3)
Any Exposure	250	(100.0)	246	(100.0)	496	(100.0)	244	(100.0)

[a] Duration of exposure to brexpiprazole only. Exposure is calculated as study drug end date (Phase B) − study drug start date (Phase B) + 1.

[b] Percentages are based on the number of subjects in treatment group.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-7.1.1＞

(b) 海外短期統合

海外短期統合での治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1.2-8 に，投与状況を表 2.7.4.1.2-9 に示した。海外短期統合でのブレクスピプラゾールの平均投与日数（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 40.1 ± 7.2 日，全体で 39.9 ± 7.6 日，プラセボ群で 40.6 ± 6.5 日であった。42 日以上投与された被験者は，1-3 mg 群で 66.0%（883/1338 例），全体で 64.9%（987/1520 例），プラセボ群で 68.6%（777/1132 例）であった。

1-3 mg 群 1338 例での 1 日平均用量は 1.6 ± 0.5 mg であった。1-3 mg 群の最頻用量は 2 mg（51.9%，695 例），次いで 3 mg（26.3%，352 例）であった。

表 2.7.4.1.2-8　　治験薬の曝露状況：海外短期統合

Exposure Parameter	Brexpiprazole			Placebo	QUET
	<1 mg (N=182)	1-3 mg (N=1338)	All (N=1520)	(N=1132)	(N=100)
Treatment Duration (days)					
n	182	1338	1520	1132	100
Mean (SD)	38.5 (10.0)	40.1 (7.2)	39.9 (7.6)	40.6 (6.5)	38.9 (8.3)
Min, Max	5, 69	1, 54	1, 69	1, 51	1, 46
Treatment Duration, n (%)					
>=1 day	182 (100.0)	1338 (100.0)	1520 (100.0)	1132 (100.0)	100 (100.0)
>=7 days	180 (98.9)	1327 (99.2)	1507 (99.1)	1126 (99.5)	98 (98.0)
>=21 days	166 (91.2)	1277 (95.4)	1443 (94.9)	1095 (96.7)	94 (94.0)
>=42 days	104 (57.1)	883 (66.0)	987 (64.9)	777 (68.6)	53 (53.0)

Note: Duration of exposure = (last IMP date – first IMP date) + 1

＜資料番号 5.3.5.3-01：CT-ST-5.1.6，CT-ST-5.2.1＞

表 2.7.4.1.2-9　　治験薬の投与状況：海外短期統合

Dosing Summary	Brexpiprazole		
	<1 mg (N=182)	1-3 mg (N=1338)	All (N=1520)
Mean daily dose (mg)			
n	182	1338	1520
Mean (SD)	0.4 (0.2)	1.6 (0.5)	1.5 (0.6)
Min, Max	0.2, 0.6	0.5, 2.6	0.2, 2.6
Modal daily dose (mg), n (%)			
< 1	182 (100)	34 (2.5)	216 (14.2)
1	0 (0.0)	257 (19.2)	257 (16.9)
2	0 (0.0)	695 (51.9)	695 (45.7)
3	0 (0.0)	352 (26.3)	352 (23.2)
Final daily dose (mg), n (%)			
< 1	182 (100)	29 (2.2)	211 (13.9)
1	0 (0.0)	253 (18.9)	253 (16.6)
2	0 (0.0)	686 (51.3)	686 (45.1)
3	0 (0.0)	370 (27.7)	370 (24.3)

Note: Doses during uptitration were incorporated into the calculations of minimum and maximum doses.
Note: Modal dose is the dose most frequently taken by the subject; final dose is the last dose taken by the subject.
＜資料番号 5.3.5.3-01：CT-ST-5.2.2，CT-ST-5.2.3＞

短期固定用量統合では，42 日以上投与された被験者は，1 mg 群で 76.1%（172/226 例），2 mg 群で 69.5%（264/380 例），3 mg 群で 67.2%（154/229 例），プラセボ群で 72.6%（445/613 例）であった。平均投与日数は，1 mg 群で 41.2 ± 5.3 日，2 mg 群で 40.5 ± 6.4 日，3 mg 群で 40.2 ± 7.1 日，プラセボ群で 41.0 ± 5.6 日であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-5.3.1，CT-ST-5.1.7 参照）。

(2)　長期試験

(a)　国内長期試験

国内長期試験での治験薬の曝露期間別の割合を表 2.7.4.1.2-10 に，併用した抗うつ薬ごとの曝露期間別の割合を表 2.7.4.7.1-2 に示した。

ブレクスピプラゾール全体 247 例のうち，投与期間が 337 日以上であった被験者の割合は，半数を超えていた。

併用した抗うつ薬別にみると，ブレクスピプラゾール全体で投与期間が 337 日以上であった被験者の割合は，少数であったフルボキサミン併用例（9 例），及びミルタザピン併用例（7 例）を除き，薬剤ごとに明らかな違いはなかった。

表 2.7.4.1.2-10　　治験薬の曝露期間別の割合：国内長期試験

	Rollover Total (N = 216)		New Subjects (N = 31)		Total (N = 247)	
Days[a]	n	(%)[b]	n	(%)[b]	n	(%)[b]
1 - 7 Days	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
8 - 14 Days	5	(2.3)	1	(3.2)	6	(2.4)
15 - 28 Days	4	(1.9)	3	(9.7)	7	(2.8)
29 - 56 Days	9	(4.2)	7	(22.6)	16	(6.5)
57 - 84 Days	13	(6.0)	5	(16.1)	18	(7.3)
85 - 112 Days	12	(5.6)	4	(12.9)	16	(6.5)
113 - 140 Days	10	(4.6)	4	(12.9)	14	(5.7)
141 - 168 Days	6	(2.8)	0	(0.0)	6	(2.4)
169 - 196 Days	9	(4.2)	0	(0.0)	9	(3.6)
197 - 224 Days	6	(2.8)	1	(3.2)	7	(2.8)
225 - 252 Days	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
253 - 280 Days	5	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.0)
281 - 308 Days	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
309 - 336 Days	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
337 - 364 Days	97	(44.9)	6	(19.4)	103	(41.7)
> 364 Days	35	(16.2)	0	(0.0)	35	(14.2)
Any Exposure	216	(100.0)	31	(100.0)	247	(100.0)

[a] Duration of exposure to Brexpiprazole only. Exposure is calculated as study drug end date − study drug start date + 1.

[b] Percentages are based on the number of subjects in treatment group.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-7.1＞

(b)　海外長期統合

海外長期統合での治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1.2-11 に，投与状況を表 2.7.4.1.2-12 に示した。

1304 例が 26 週間（6 ヵ月間）以上，1122 例が 38 週間（9 ヵ月間）以上，1002 例が 52 週間（1 年）以上，ブレクスピプラゾールを投与された。平均投与日数（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は 229.5 ± 139.8 日であった。

ブレクスピプラゾール全体 2240 例での 1 日平均用量は 1.5 ± 0.7 mg であった。最頻用量は 1 mg（713 例，31.8%），次いで 2 mg（588 例，26.3%）であった。最終用量の割合は，1 mg が 29.2%（655 例），2 mg が 24.4%（546 例），3 mg が 26.5%（593 例）であった。

表 2.7.4.1.2-11　　治験薬の曝露状況：海外長期統合

Exposure Parameter	**BREX (N=2240)**
Treatment duration (days)	
n	2240
Mean (SD)	229.5 (139.8)
Min, Max	1, 385
Treatment duration, n (%)	

Exposure Parameter	BREX (N=2240)
>=1 day	2240 (100.0)
>=1 week	2211 (98.7)
>=4 weeks	2061 (92.0)
>=8 weeks	1884 (84.1)
>=14 weeks	1656 (73.9)
>=26 weeks	1304 (58.2)
>=38 weeks	1122 (50.0)
>=52 weeks	1002 (44.7)

Note: ≥ 52 weeks was defined as ≥ 360 days.
＜資料番号 5.3.5.3-01：CT-LT-5.1.1，CT-LT-5.1.6＞

表 2.7.4.1.2-12　　治験薬の投与状況：海外長期統合

Dosing Summary	BREX (N=2240)
Mean daily dose (mg)	
n	2240
Mean (SD)	1.5 (0.7)
Min, Max	0.3, 2.9
Modal daily dose (mg), n (%)	
< 1	424 (18.9)
1	713 (31.8)
2	588 (26.3)
3	515 (23.0)
Final daily dose (mg), n (%)	
< 1	446 (19.9)
1	655 (29.2)
2	546 (24.4)
3	593 (26.5)

Note: Doses during uptitration were incorporated into the calculations of minimum and maximum doses.
Note: Modal dose is the dose most frequently taken by the subject; final dose is the last dose taken by the subject.
＜資料番号 5.3.5.3-01：CT-LT-5.2，CT-LT-5.3＞

2.7.4.1.3　　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

(1)　短期試験

(a)　国内短期試験

国内短期試験での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3-1 に，精神医学的評価を表 2.7.4.1.3-2 に示した。

安全性解析対象例 740 例全体での平均年齢は，40.2 歳で，89.7%の被験者が 55 歳未満であった。性別は，男性が 55.9%であった。ベースライン時の体重及び BMI の平均値は，64.91 kg 及

び 23.54 kg/m^2 であった。全体の 87.6%が合併症を有していた。ブレクスピプラゾール各用量群とプラセボ群の人口統計学的及び他の基準値の特性は同様であった。

安全性解析対象例 740 例全体での大うつ病性障害の平均初発年齢は 35.0 歳，今回のエピソードの罹病期間の中央値は 7.0 ヵ月であった。DSM-5 診断名は単一エピソードが 38.6%（286 例），反復エピソードが 61.4%（454 例）であり，DSM-5 に基づく重症度では，最も被験者が多かったのは，中等症で 80.5%（596 例）であった。ベースライン時の精神医学的評価は，投与群間で特記すべき違いはなかった。

必須併用薬別で併用例数が多かった抗うつ薬は，いずれの投与群でもエスシタロプラム及びセルトラリンであり，群間で違いはなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-7.1.2 参照）。

表 2.7.4.1.3-1　　人口統計学的及び他の基準値の特性：国内短期試験

Demographic Characteristics		Brexpiprazole 1 mg (N = 250)	Brexpiprazole 2 mg (N = 246)	Brexpiprazole Total (N = 496)	Placebo (N = 244)	Total (N = 740)
Age (yrs)	N	250	246	496	244	740
	Mean	40.9	39.9	40.4	39.9	40.2
	SD	10.8	10.7	10.7	10.8	10.8
	Median	41.0	40.0	41.0	40.0	40.5
	Min	20	21	20	20	20
	Max	64	64	64	64	64
Age in Categories (%)	< 55	223 (89.2)	221 (89.8)	444 (89.5)	220 (90.2)	664 (89.7)
	≥ 55	27 (10.8)	25 (10.2)	52 (10.5)	24 (9.8)	76 (10.3)
Height (cm)	N	250	246	496	244	740
	Mean	165.19	166.54	165.86	165.29	165.67
	SD	8.56	8.08	8.35	9.03	8.57
	Median	165.00	167.00	166.20	166.00	166.20
	Min	144.3	145.4	144.3	139.5	139.5
	Max	185.5	185.6	185.6	184.1	185.6
Weight (kg) (Phase B Baseline)	N	250	246	496	244	740
	Mean	64.31	66.19	65.25	64.22	64.91
	SD	14.58	14.66	14.63	14.83	14.70
	Median	61.45	65.30	64.05	62.55	63.50
	Min	37.8	39.3	37.8	37.7	37.7
	Max	125.6	114.8	125.6	139.6	139.6
Waist CIR. (cm) (Phase B Baseline)	N	250	246	496	244	740
	Mean	83.0	84.0	83.5	82.6	83.2
	SD	11.9	12.4	12.1	12.2	12.1
	Median	83.0	84.5	84.0	82.0	83.0
	Min	56	58	56	55	55
	Max	126	118	126	136	136
BMI (kg/m^2)	N	250	246	496	244	740

Demographic Characteristics		Brexpiprazole 1 mg (N = 250)	Brexpiprazole 2 mg (N = 246)	Brexpiprazole Total (N = 496)	Placebo (N = 244)	Total (N = 740)
(Phase B Baseline)	Mean	23.43	23.78	23.61	23.42	23.54
	SD	4.23	4.59	4.41	4.58	4.47
	Median	22.72	23.27	23.05	22.87	22.94
	Min	15.1	15.8	15.1	15.2	15.1
	Max	37.3	36.9	37.3	44.5	44.5
Sex (%)	Male	132 (52.8)	143 (58.1)	275 (55.4)	139 (57.0)	414 (55.9)
	Female	118 (47.2)	103 (41.9)	221 (44.6)	105 (43.0)	326 (44.1)
Race (%)	Asian	250 (100.0)	246 (100.0)	496 (100.0)	244 (100.0)	740 (100.0)
Ethnicity (%)	Not Hispanic or Latino	250 (100.0)	246 (100.0)	496 (100.0)	244 (100.0)	740 (100.0)
Country (%)	JPN	250 (100.0)	246 (100.0)	496 (100.0)	244 (100.0)	740 (100.0)
Medical History (%)	Absent	205 (82.0)	208 (84.6)	413 (83.3)	200 (82.0)	613 (82.8)
	Present	45 (18.0)	38 (15.4)	83 (16.7)	44 (18.0)	127 (17.2)
Complications (%)	Absent	42 (16.8)	30 (12.2)	72 (14.5)	20 (8.2)	92 (12.4)
	Present	208 (83.2)	216 (87.8)	424 (85.5)	224 (91.8)	648 (87.6)
CYP2D6 Metabolism Status (%)	EM	176 (70.4)	175 (71.1)	351 (70.8)	-	-
	IM	58 (23.2)	52 (21.1)	110 (22.2)	-	-
	PM	2 (0.8)	3 (1.2)	5 (1.0)	-	-
	Unknown	13 (5.2)	13 (5.3)	26 (5.2)	-	-

Percentages are based on the number of subjects in treatment group.
＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-3.1.2.1＞

表 2.7.4.1.3-2　　精神医学的評価：国内短期試験

Baseline Disease Characteristics		Brexpiprazole 1 mg (N = 250)	Brexpiprazole 2 mg (N = 246)	Brexpiprazole Total (N = 496)	Placebo (N = 244)	Total (N = 740)
Duration of Current Episode (months)	N	250	246	496	244	740
	Mean	12.1	12.9	12.5	13.5	12.8
	SD	16.5	19.1	17.8	22.3	19.4
	Median	7.0	7.5	7.0	6.5	7.0
	Min	2	2	2	2	2
	Max	129	191	191	167	191
Age at the First Onset of Major Depressive Disorder (yrs)	N	250	246	496	244	740
	Mean	35.9	34.8	35.4	34.1	35.0
	SD	10.9	10.5	10.7	10.5	10.6
	Median	35.0	34.0	34.0	33.0	34.0
	Min	14	11	11	13	11

Baseline Disease Characteristics		Brexpiprazole 1 mg (N = 250)	Brexpiprazole 2 mg (N = 246)	Brexpiprazole Total (N = 496)	Placebo (N = 244)	Total (N = 740)
	Max	62	64	64	62	64
Duration of the First Onset of Major Depressive Disorder (months)	N	250	246	496	244	740
	Mean	66.3	69.2	67.8	76.7	70.7
	SD	69.1	71.3	70.1	82.9	74.6
	Median	39.0	45.0	42.0	47.0	44.0
	Min	2	2	2	2	2
	Max	333	417	417	421	421
MADRS Total Score (Phase A Baseline)	N	250	246	496	244	740
	Mean	30.1	30.3	30.2	30.6	30.3
	SD	5.8	5.7	5.8	5.7	5.8
	Median	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
	Min	16	13	13	17	13
	Max	48	44	48	46	48
MADRS Total Score (Phase B Baseline)	N	250	246	496	244	740
	Mean	26.7	26.9	26.8	27.4	27.0
	SD	6.4	6.9	6.6	6.2	6.5
	Median	26.0	26.5	26.0	27.0	26.5
	Min	11	8	8	13	8
	Max	44	52	52	46	52
HAM-D 17 Total Score (Phase A Baseline)	N	250	246	496	244	740
	Mean	22.8	23.0	22.9	23.2	23.0
	SD	3.5	3.1	3.3	3.4	3.3
	Median	22.0	23.0	22.0	23.0	22.0
	Min	18	18	18	18	18
	Max	34	33	34	34	34
HAM-D 17 Total Score (Phase B Baseline)	N	250	246	496	244	740
	Mean	20.6	20.8	20.7	21.2	20.9
	SD	4.0	3.9	3.9	3.8	3.9
	Median	20.0	21.0	20.0	21.0	20.0
	Min	14	14	14	14	14
	Max	35	32	35	33	35
CGI-S (Phase A Baseline)	N	250	246	496	244	740
	Mean	4.3	4.3	4.3	4.4	4.3
	SD	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6
	Median	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	Min	3	4	3	4	3
	Max	6	7	7	6	7
CGI-S (Phase B Baseline)	N	250	246	496	244	740
	Mean	4.1	4.2	4.1	4.1	4.1

Baseline Disease Characteristics		Brexpiprazole 1 mg (N = 250)	Brexpiprazole 2 mg (N = 246)	Brexpiprazole Total (N = 496)	Placebo (N = 244)	Total (N = 740)
	SD	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
	Median	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	Min	3	3	3	3	3
	Max	6	7	7	6	7
DSM-5 (Diagnosis) (%)	Single Episode	96 (38.4)	99 (40.2)	195 (39.3)	91 (37.3)	286 (38.6)
	Recurrent Episode	154 (61.6)	147 (59.8)	301 (60.7)	153 (62.7)	454 (61.4)
DSM-5 (Severity) (%)	Mild	8 (3.2)	6 (2.4)	14 (2.8)	4 (1.6)	18 (2.4)
	Moderate	205 (82.0)	198 (80.5)	403 (81.3)	193 (79.1)	596 (80.5)
	Severe	37 (14.8)	42 (17.1)	79 (15.9)	47 (19.3)	126 (17.0)
DSM-5 (Specific Terms) (%)	No	126 (50.4)	125 (50.8)	251 (50.6)	121 (49.6)	372 (50.3)
	Yes	124 (49.6)	121 (49.2)	245 (49.4)	123 (50.4)	368 (49.7)
	With Anxious Distress	66 (26.4)	65 (26.4)	131 (26.4)	71 (29.1)	202 (27.3)
	With Mixed Features	6 (2.4)	6 (2.4)	12 (2.4)	9 (3.7)	21 (2.8)
	With Melancholic Features	45 (18.0)	50 (20.3)	95 (19.2)	46 (18.9)	141 (19.1)
	With Atypical Features	4 (1.6)	1 (0.4)	5 (1.0)	0 (0.0)	5 (0.7)
	With Mood-congruent Psychotic Features	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	With Mood-incongruent Psychotic Features	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
	With Catatonia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	With Peripartum Onset	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	With Seasonal Pattern	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)
Frequency of Major Depressive Episodes (%)	1	96 (38.4)	99 (40.2)	195 (39.3)	91 (37.3)	286 (38.6)
	2	79 (31.6)	78 (31.7)	157 (31.7)	75 (30.7)	232 (31.4)
	3	36 (14.4)	43 (17.5)	79 (15.9)	46 (18.9)	125 (16.9)
	4	16 (6.4)	11 (4.5)	27 (5.4)	18 (7.4)	45 (6.1)
	≥ 5	23 (9.2)	15 (6.1)	38 (7.7)	14 (5.7)	52 (7.0)
Number of Courses of Adequate Antidepressant (%)	1	192 (76.8)	186 (75.6)	378 (76.2)	190 (77.9)	568 (76.8)
	2	50 (20.0)	48 (19.5)	98 (19.8)	43 (17.6)	141 (19.1)
	3	8 (3.2)	12 (4.9)	20 (4.0)	11 (4.5)	31 (4.2)

Percentages are based on the number of subjects in treatment group.

Duration of current episode (months) = (date of assessment - date of onset of current major depressive episode + 1)/30. Any unknown month or day of onset is imputed with June or 15, respectively.

Duration of the first onset of major depressive disorder (months) = (date of assessment - date of the first onset of major depressive disorder + 1)/30. Any unknown month or day of onset is imputed with June or 15, respectively.
＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-3.2.2.1＞

(b) 海外短期統合

海外短期統合での人口統計学的特性を表 2.7.4.1.3-3 に，精神医学的評価を表 2.7.4.7.2-1 に示した。人口統計学的特性に群間差はなかった。被験者の平均年齢はブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 44.3 歳，全体で 44.2 歳，プラセボ群で 43.7 歳であり，約 60%の被験者が 50 歳未満であった。被験者の大部分が白人（約 84%）で，女性（約 69%）であった。ベースライン時の BMI（平均値）は約 30 kg/m^2 であった。

ベースライン時の精神医学的評価は，群間で特筆すべき違いはなかった。大うつ病性障害の平均初発年齢は 1-3 mg 群で 33.0 歳，全体で 32.7 歳，プラセボ群で 32.5 歳であった。今回のエピソードの罹病期間の中央値は，1-3 mg 群で 9 ヵ月，全体で 10 ヵ月，プラセボ群で 9 ヵ月であった。

表 2.7.4.1.3-3　　人口統計学的特性：海外短期統合

Demographic Characteristic	Brexpiprazole			PLACEBO (N=1133)	QUET (N=100)
	< 1 mg (N=182)	1-3 mg (N=1339)	ALL (N=1521)		
Age (yrs)					
n	182	1339	1521	1133	100
Mean (SD)	43.9 (11.4)	44.3 (11.7)	44.2 (11.7)	43.7 (11.8)	44.6 (11.6)
Range	18, 64	18, 65	18, 65	18, 65	19, 64
Age Range [n (%)]					
< 50	115 (63.2)	809 (60.4)	924 (60.7)	723 (63.8)	57 (57.0)
50 - 64	67 (36.8)	520 (38.8)	587 (38.6)	402 (35.5)	43 (43.0)
>= 65	0 (0.0)	10 (0.7)	10 (0.7)	8 (0.7)	0 (0.0)
Sex [n (%)]					
Male	55 (30.2)	417 (31.1)	472 (31.0)	345 (30.5)	34 (34.0)
Female	127 (69.8)	922 (68.9)	1049 (69.0)	788 (69.5)	66 (66.0)
Race [n (%)]					
White	153 (84.1)	1125 (84.0)	1278 (84.0)	944 (83.3)	90 (90.0)
Black or African American	22 (12.1)	166 (12.4)	188 (12.4)	148 (13.1)	9 (9.0)
American Indian or Alaska Native	2 (1.1)	11 (0.8)	13 (0.9)	7 (0.6)	0 (0.0)
Asian	4 (2.2)	15 (1.1)	19 (1.2)	16 (1.4)	1 (1.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	20 (1.5)	20 (1.3)	17 (1.5)	0 (0.0)
Ethnicity [n (%)]					
Hispanic or Latino	18 (9.9)	93 (6.9)	111 (7.3)	81 (7.1)	5 (5.0)
Not Hispanic or Latino	162 (89.0)	1233 (92.1)	1395 (91.7)	1037 (91.5)	93 (93.0)

Demographic Characteristic	Brexpiprazole			PLACEBO (N=1133)	QUET (N=100)
	< 1 mg (N=182)	1-3 mg (N=1339)	ALL (N=1521)		
Unknown/Missing	2 (1.1)	13 (1.0)	15 (1.0)	15 (1.3)	2 (2.0)
Height (cm)					
n	182	1339	1521	1133	100
Mean (SD)	167.9 (9.5)	168.2 (8.9)	168.2 (9.0)	168.4 (8.9)	168.9 (8.4)
Range	149, 191	144, 200	144, 200	147, 201	153, 191
Weight (kg)					
n	182	1339	1521	1133	100
Mean (SD)	84.4 (21.5)	83.9 (20.7)	83.9 (20.8)	84.6 (21.2)	79.8 (23.2)
Range	45, 166	43, 170	43, 170	42, 193	46, 184
Waist Circumference (cm)					
n	182	1338	1520	1128	100
Mean (SD)	96.2 (16.6)	95.7 (16.6)	95.7 (16.6)	96.2 (17.6)	91.1 (18.4)
Range	61, 148	52, 165	52, 165	58, 168	56, 142
BMI (kg/m^2)					
n	182	1339	1521	1133	100
Mean (SD)	29.9 (7.1)	29.6 (6.9)	29.6 (6.9)	29.8 (7.3)	27.9 (7.3)
Range	17, 57	15, 63	15, 63	16, 59	17, 55

＜資料番号 5.3.5.3-01：CT-ST-3.1.1＞

海外短期固定用量統合での人口統計学的特性を表 2.7.4.7.2-2 に，ベースライン時の精神医学的評価を表 2.7.4.7.2-3 に示した。

海外短期固定用量統合での人口統計学的特性及び精神医学的評価に群間で特筆すべき違いはなかった。

(2) 長期試験

(a) 国内長期試験

国内長期試験での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3-4 に，精神医学的評価を表 2.7.4.1.3-5 に示した。

ブレクスピプラゾール全体 247 例での平均年齢は 44.4 歳，性別は，男性が 59.1%であった。ベースライン時の体重及び BMI の平均値は 65.66 kg 及び 23.74 kg/m^2 であった。全体の 92.3%が合併症を有していた。

大うつ病性障害の平均初発年齢は 38.7 歳，今回のエピソードの罹病期間の中央値は 6.0 ヵ月であった。DSM-5 診断名は単一エピソードが 34.0%（84 例），反復エピソードが 66.0%（163 例）であり，DSM-5 に基づく重症度では，最も被験者が多かったのは，中等症で 78.5%（194 例）であった。

ブレクスピプラゾール全体で併用例数が多かった必須併用薬は，セルトラリン及びエスシタロプラムであった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-7.2 参照）。

表 2.7.4.1.3-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性：国内長期試験

Demographic Characteristics		Rollover Total (N = 216)	New Subjects (N = 31)	Total (N = 247)
Age (yrs)[a]	N	216	31	247
	Mean	40.7	70.3	44.4
	SD	10.3	4.5	13.9
	Median	40.0	69.0	43.0
	Min	22	65	22
	Max	64	80	80
Height (cm)[a]	N	216	31	247
	Mean	166.61	160.19	165.80
	SD	8.50	7.04	8.58
	Median	166.85	157.40	166.30
	Min	144.4	148.2	144.4
	Max	185.5	175.5	185.5
Weight (kg)[b]	N	216	31	247
	Mean	66.79	57.82	65.66
	SD	15.11	10.24	14.87
	Median	64.50	58.30	63.40
	Min	40.0	38.6	38.6
	Max	128.3	84.4	128.3
Waist CIR. (cm)[b]	N	216	31	247
	Mean	84.4	83.5	84.3
	SD	12.2	10.3	12.0
	Median	84.0	83.0	84.0
	Min	56	60	56
	Max	131	106	131
BMI (kg/m^2)[b]	N	216	31	247
	Mean	23.93	22.43	23.74
	SD	4.32	2.97	4.20
	Median	23.47	22.01	23.26
	Min	15.9	16.2	15.9
	Max	41.9	29.3	41.9
Sex (%)[a]	Male	133 (61.6)	13 (41.9)	146 (59.1)
	Female	83 (38.4)	18 (58.1)	101 (40.9)
Race (%)[a]	Asian	216 (100.0)	31 (100.0)	247 (100.0)
Ethnicity (%)[a]	Not Hispanic or Latino	216 (100.0)	31 (100.0)	247 (100.0)
Country (%)[a]	JPN	216 (100.0)	31 (100.0)	247 (100.0)
Medical History (%)[c]	Absent	172 (79.6)	22 (71.0)	194 (78.5)
	Present	44 (20.4)	9 (29.0)	53 (21.5)

Demographic Characteristics		Rollover Total (N = 216)	New Subjects (N = 31)	Total (N = 247)
Complications (%)[c]	Absent	19 (8.8)	0 (0.0)	19 (7.7)
	Present	197 (91.2)	31 (100.0)	228 (92.3)

Percentages are based on the number of subjects in treatment group.

[a] For rollover subjects, screening of trial 331-102-00058.

[b] For rollover subjects, baseline of trial 331-102-00059.

[c] For rollover subjects, screening of trial 331-102-00058 and trial 331-102-00059.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-3.1.2.1＞

表 2.7.4.1.3-5　　精神医学的評価：国内長期試験

Baseline Disease Characteristics		Rollover Total (N = 216)	New Subjects (N = 31)	Total (N = 247)
Duration of Current Episode (months)[a]	N	216	31	247
	Mean	12.0	14.8	12.4
	SD	18.1	19.9	18.3
	Median	6.0	7.0	6.0
	Min	2	2	2
	Max	167	90	167
Age at the First Onset of Major Depressive Disorder (yrs)[a]	N	216	31	247
	Mean	35.1	63.5	38.7
	SD	10.5	9.4	13.9
	Median	34.0	63.0	36.0
	Min	15	31	15
	Max	64	77	77
Duration of the First Onset of Major Depressive Disorder (months)[a]	N	216	31	247
	Mean	69.5	90.7	72.1
	SD	70.6	85.5	72.8
	Median	46.0	65.0	49.0
	Min	2	13	2
	Max	421	428	428
MADRS Total Score[b]	N	216	31	247
	Mean	19.9	22.2	20.1
	SD	8.8	9.9	8.9
	Median	20.0	22.0	20.0
	Min	0	2	0
	Max	44	41	44
HAM-D 17 Total Score[b]	N	216	31	247
	Mean	15.6	16.5	15.7
	SD	6.0	7.3	6.1

Baseline Disease Characteristics		Rollover Total (N = 216)	New Subjects (N = 31)	Total (N = 247)
	Median	16.0	15.0	16.0
	Min	0	3	0
	Max	29	29	29
CGI-S[b]	N	216	31	247
	Mean	3.5	3.8	3.6
	SD	0.9	1.1	0.9
	Median	4.0	4.0	4.0
	Min	1	1	1
	Max	6	6	6
DSM-5 (Diagnosis) (%)[a]	Single Episode	77 (35.6)	7 (22.6)	84 (34.0)
	Recurrent Episode	139 (64.4)	24 (77.4)	163 (66.0)
DSM-5 (Severity) (%)[a]	Mild	6 (2.8)	9 (29.0)	15 (6.1)
	Moderate	173 (80.1)	21 (67.7)	194 (78.5)
	Severe	37 (17.1)	1 (3.2)	38 (15.4)
DSM-5 (Specific Terms) (%)[a]	No	111 (51.4)	14 (45.2)	125 (50.6)
	Yes	105 (48.6)	17 (54.8)	122 (49.4)
	With Anxious Distress	54 (25.0)	9 (29.0)	63 (25.5)
	With Mixed Features	8 (3.7)	1 (3.2)	9 (3.6)
	With Melancholic Features	43 (19.9)	8 (25.8)	51 (20.6)
	With Atypical Features	2 (0.9)	1 (3.2)	3 (1.2)
	With Mood-Congruent Psychotic Features	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	With Mood-Incongruent Psychotic Features	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	With Catatonia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	With Peripartum Onset	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	With Seasonal Pattern	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)
Frequency of Major Depressive Episodes (%)[a]	1	77 (35.6)	7 (22.6)	84 (34.0)
	2	70 (32.4)	14 (45.2)	84 (34.0)

Baseline Disease Characteristics		Rollover Total (N = 216)	New Subjects (N = 31)	Total (N = 247)
	3	39 (18.1)	7 (22.6)	46 (18.6)
	4	13 (6.0)	1 (3.2)	14 (5.7)
	≥ 5	17 (7.9)	2 (6.5)	19 (7.7)
Number of Courses of Adequate Antidepressant (%)[a]	1	153 (70.8)	24 (77.4)	177 (71.7)
	2	51 (23.6)	7 (22.6)	58 (23.5)
	3	12 (5.6)	0 (0.0)	12 (4.9)

Percentages are based on the number of subjects in treatment group.

Duration of current episode (months) = (date of assessment - date of onset of current major depressive episode + 1)/30. Any unknown month or day of onset is imputed with June or 15, respectively.

Duration of the first onset of major depressive disorder (months) = (date of assessment - date of the first onset of major depressive disorder + 1)/30. Any unknown month or day of onset is imputed with June or 15, respectively.

[a] For rollover subjects, screening of trial 331-102-00058

[b] For rollover subjects, baseline of trial 331-102-00059

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-3.2.2.1＞

(b) 海外長期統合

海外長期統合での人口統計学的特性を表 2.7.4.1.3-6 に示した。

ブレクスピプラゾール全体 2240 例の平均年齢は 44.7 歳で，61.1%の被験者が 50 歳未満であった。人種は 84.0%が白人で，性別は 68.5%が女性であった。ベースライン時の平均 BMI は 30.4 kg/m^2 であった。

表 2.7.4.1.3-6　　人口統計学的特性：海外長期統合

Demographic Characteristic	BREX (N=2240)
Age (yrs)	
n	2240
Mean (SD)	44.70 (11.50)
Range	18.00, 65.00
Weight (kg)	
n	2238
Mean (SD)	85.80 (21.30)
Range	40.00, 191.30
Height (cm)	
n	2238
Mean (SD)	168.10 (9.20)
Range	137.00, 203.00
Waist Circumference (cm)	
n	2235
Mean (SD)	97.00 (16.60)

Demographic Characteristic	BREX (N=2240)
Range	41.00, 180.00
Body Mass Index (kg/m²)	
n	2236
Mean (SD)	30.40 (7.10)
Range	16.20, 63.50
Age Range [n (%)]	
< 50	1369 (61.12)
50 - 64	858 (38.30)
>= 65	13 (0.58)
Sex [n (%)]	
Male	706 (31.52)
Female	1534 (68.48)
Race [n (%)]	
White	1881 (83.97)
Black or African American	283 (12.63)
American Indian or Alaska Native	13 (0.58)
Asian	27 (1.21)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	4 (0.18)
Other	32 (1.43)
Ethnicity [n (%)]	
Hispanic or Latino	178 (7.95)
Not Hispanic or Latino	2022 (90.27)
Unknown/Not Stated	40 (1.79)

＜資料番号 5.3.5.3-01：CT-LT-3.1.1＞

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

(1) 要約

(a) 短期試験

i) 国内短期試験

国内短期試験で発現した有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2.1-1 に示した。

有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 62.0%（155/250 例），2 mg 群で 74.0%（182/246 例），全体で 67.9%（337/496 例），プラセボ群で 59.0%（144/244 例）であった。副作用の発現割合は，1 mg 群で 33.6%（84/250 例），2 mg 群で 52.4%（129/246 例），全体で 42.9%（213/496 例），プラセボ群で 22.5%（55/244 例）であった。有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較して 1 mg 群では同程度で，2 mg 群では高く，副作用の発現

割合はいずれのブレクスピプラゾール群でもプラセボ群と比較して高かった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は，1 mg 群で 1.2%（3/250 例），2 mg 群で 1.2%（3/246 例），全体で 1.2%（6/496 例），プラセボ群で 0.8%（2/244 例）であり，投与群間で同程度であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は，1 mg 群で 0.8%（2/250 例），2 mg 群で 7.3%（18/246 例），全体で 4.0%（20/496 例），プラセボ群で 1.2%（3/244 例）であり，プラセボ群と比較して 1 mg 群では同程度で，2 mg 群では高かった。

表 2.7.4.2.1-1　　有害事象及び副作用の要約：国内短期試験

	Brexpiprazole							
	1 mg (N = 250)		2 mg (N = 246)		Total (N = 496)		Placebo (N = 244)	
Number of Subjects	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]
Subjects Treated	250	(100.0)	246	(100.0)	496	(100.0)	244	(100.0)
Subjects With Adverse Events	155	(62.0)	182	(74.0)	337	(67.9)	144	(59.0)
Subjects With TEAEs[b]	155	(62.0)	182	(74.0)	337	(67.9)	144	(59.0)
Subjects With TEAEs With an Outcome of Death	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subjects With Serious TEAEs	3	(1.2)	3	(1.2)	6	(1.2)	2	(0.8)
Subjects With Severe TEAEs	4	(1.6)	5	(2.0)	9	(1.8)	2	(0.8)
Subjects With Discontinuation of IMP Due to TEAEs	2	(0.8)	18	(7.3)	20	(4.0)	3	(1.2)
Subjects With Drug-related TEAEs	84	(33.6)	129	(52.4)	213	(42.9)	55	(22.5)
Subjects With Drug-related TEAEs With an Outcome of Death	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subjects With Serious Drug-related TEAEs	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subjects With Severe Drug-related TEAEs	1	(0.4)	3	(1.2)	4	(0.8)	0	(0.0)
Subjects With Discontinuation of IMP Due to Drug-related TEAEs	2	(0.8)	15	(6.1)	17	(3.4)	2	(0.8)

[a] Percentages are based on the number of subjects treated with double-blind study medication.

[b] All adverse events which started after start of double blind study drug treatment. Adverse events are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.1＞

ii)　海外短期統合

海外短期統合で発現した有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2.1-2 に示した。

海外短期統合での有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 61.4%（821/1338 例），全体で 61.6%（936/1520 例），プラセボ群で 52.7%（596/1132 例）であり，副作用の発現割合は，1-3 mg 群で 43.5%（582/1338 例），全体で 43.6%（663/1520 例），プラセボ群で 30.3%（343/1132 例）であった。有害事象及び副作用の発現割合は，1-3 mg 群及び全体でプラセボ群より高かった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は，1-3 mg 群で 0.5%（7/1338 例），全体で 0.5%（7/1520 例），プラセボ群で 0.6%（7/1132 例）であり，同程度であった。投与中

止に至った有害事象の発現割合は，1-3 mg 群で 2.5%（34/1338 例），全体で 2.4%（37/1520 例），プラセボ群で 0.7%（8/1132 例）であり，1-3 mg 群及び全体でプラセボ群より高かった。

表 2.7.4.2.1-2　　有害事象及び副作用の要約：海外統合（短期，長期）

TEAE Parameter	Number (%) of Subjects					
	Short-term, Controlled					Long-term, Open-label
	Brexpiprazole			Placebo (N=1132)	QUET (N=100)	BREX (N=2240)
	<1 mg (N=182)	1-3 mg (N=1338)	All (N=1520)			
Any TEAE	115 (63.2)	821 (61.4)	936 (61.6)	596 (52.7)	58 (58.0)	1849 (82.54)
Any severe TEAE	13 (7.1)	61 (4.6)	74 (4.9)	22 (1.9)	7 (7.0)	246 (10.98)
Any TEAE potentially related to IMP	81 (44.5)	582 (43.5)	663 (43.6)	343 (30.3)	42 (42.0)	1531 (68.35)
Any death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.22)
Any serious TEAE	0 (0.0)	7 (0.5)	7 (0.5)	7 (0.6)	1 (1.0)	75 (3.35)
Any TEAE leading to discontinuation of IMP	3 (1.6)	34 (2.5)	37 (2.4)	8 (0.7)	4 (4.0)	326 (14.55)

＜資料番号 5.3.5.3-01：CT-ST-6.1，CT-LT-6.1＞

(b)　長期試験

i)　国内長期試験

国内長期試験で発現した有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2.1-3 に示した。

ブレクスピプラゾール全体 247 例での有害事象の発現割合は 93.5%（231 例）で，副作用の発現割合は 72.1%（178 例）であった。

死亡は 0.4%（1 例）に認められ，重篤な有害事象は 3.6%（9 例）に発現した。投与中止に至った有害事象は，26.7%（66 例）に発現した。

表 2.7.4.2.1-3　　有害事象及び副作用の要約：国内長期試験

	Rollover Total (N = 216)		New Subjects (N = 31)		Total (N = 247)	
Number of Subjects	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]
Subjects Treated	216	(100.0)	31	(100.0)	247	(100.0)
Subjects With Adverse Events	202	(93.5)	30	(96.8)	232	(93.9)
Subjects With TEAEs[b]	201	(93.1)	30	(96.8)	231	(93.5)
Subjects With TEAEs With an Outcome of Death	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
Subjects With Serious TEAEs	8	(3.7)	1	(3.2)	9	(3.6)
Subjects With Severe TEAEs	8	(3.7)	4	(12.9)	12	(4.9)
Subjects With Discontinuation of IMP Due to TEAEs	48	(22.2)	18	(58.1)	66	(26.7)
Subjects With Drug-related TEAEs	151	(69.9)	27	(87.1)	178	(72.1)
Subjects With Drug-related TEAEs With an Outcome of Death	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subjects With Serious Drug-related TEAEs	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
Subjects With Severe Drug-related TEAEs	2	(0.9)	4	(12.9)	6	(2.4)

Number of Subjects	Rollover Total (N = 216) n	(%)[a]	New Subjects (N = 31) n	(%)[a]	Total (N = 247) n	(%)[a]
Subjects With Discontinuation of IMP Due to Drug-related TEAEs	37	(17.1)	16	(51.6)	53	(21.5)

[a] Percentages are based on the number of subjects treated with study medication.

[b] All adverse events which started after start of study drug treatment. Adverse events are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.1＞

ii) 海外長期統合

海外長期統合で発現した有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2.1-2 に示した。

ブレクスピプラゾール全体 2240 例での有害事象の発現割合は 82.5%（1849 例）で，副作用の発現割合は 68.4%（1531 例）であった。

死亡は 0.2%（5 例）に認められ，重篤な有害事象は 3.4%（75 例）に発現した。投与中止に至った有害事象は，14.6%（326 例）に発現した。

(2) 基本語別有害事象

(a) 短期試験

i) 国内短期試験

いずれかのブレクスピプラゾール群で 2%以上の被験者に発現し，かつプラセボ群より発現割合が高かった有害事象を表 2.7.4.2.1-4 に，すべての有害事象及び副作用を表 2.7.4.7.1-3 及び表 2.7.4.7.1-4 に示した。

有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 62.0%（155/250 例），2 mg 群で 74.0%（182/246 例），全体で 67.9%（337/496 例），プラセボ群で 59.0%（144/244 例）で，プラセボ群と比較して 1 mg 群では同程度で，2 mg 群では高かった。各投与群で発現割合が最も高かった有害事象は，1 mg 群では上咽頭炎 8.0%（20/250 例），2 mg 群ではアカシジア 24.4%（60/246 例），全体ではアカシジア 15.1%（75/496 例），プラセボ群では上咽頭炎 9.8%（24/244 例）であった。

いずれかのブレクスピプラゾール群で 5%以上に発現した有害事象は，アカシジア，上咽頭炎，体重増加，振戦，血中プロラクチン増加，高プロラクチン血症であった。このうち，発現割合がプラセボ群より 2 倍以上高かった事象は，1 mg 群では体重増加（7.2%，プラセボ群：2.5%）及びアカシジア（6.0%，プラセボ群：1.2%）で，2 mg 群ではアカシジア（24.4%），体重増加（7.7%），血中プロラクチン増加（6.1%，プラセボ群：2.5%），高プロラクチン血症（5.3%，プラセボ群：1.2%）であった。

副作用の発現割合は，1 mg 群 33.6%（84/250 例），2 mg 群 52.4%（129/246 例），全体 42.9%（213/496 例），プラセボ群 22.5%（55/244 例）で，いずれのブレクスピプラゾール群でもプラセボ群と比較して高かった。各投与群で発現割合が最も高かった副作用は，1 mg 群，2 mg 群及び全体ではアカシジア（1 mg 群：6.0%，15/250 例，2 mg 群：23.6%，58/246

例，全体：14.7%，73/496 例），プラセボ群では振戦（2.5%，6/244 例）であった。

いずれかのブレクスピプラゾール群で 5%以上に発現した副作用は，アカシジア，体重増加，振戦，血中プロラクチン増加であり，2 mg 群の振戦を除き，発現割合はプラセボ群より 2 倍以上高かった［アカシジア（1 mg 群：6.0%，2 mg 群：23.6%，プラセボ群：1.2%，以下同順），体重増加（5.6%，6.5%，1.6%），血中プロラクチン増加（2.4%，5.3%，1.2%），振戦（5.6%，4.5%，2.5%）］（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.7.2 参照）。

表 2.7.4.2.1-4　いずれかのブレクスピプラゾール群で 2%以上の被験者に発現し，かつプラセボ群より発現割合が高かった有害事象：国内短期試験

		Brexpiprazole							
		1 mg (N = 250)		2 mg (N = 246)		Total (N = 496)		Placebo (N = 244)	
System Organ class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		155	(62.0)	182	(74.0)	337	(67.9)	144	(59.0)
内分泌障害		3	(1.2)	13	(5.3)	16	(3.2)	4	(1.6)
	高プロラクチン血症	3	(1.2)	13	(5.3)	16	(3.2)	3	(1.2)
胃腸障害		26	(10.4)	38	(15.4)	64	(12.9)	28	(11.5)
	便秘	5	(2.0)	9	(3.7)	14	(2.8)	5	(2.0)
	悪心	1	(0.4)	8	(3.3)	9	(1.8)	6	(2.5)
	流涎過多	2	(0.8)	6	(2.4)	8	(1.6)	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		24	(9.6)	16	(6.5)	40	(8.1)	11	(4.5)
	倦怠感	1	(0.4)	7	(2.8)	8	(1.6)	2	(0.8)
	発熱	7	(2.8)	1	(0.4)	8	(1.6)	6	(2.5)
肝胆道系障害		5	(2.0)	10	(4.1)	15	(3.0)	6	(2.5)
	肝機能異常	3	(1.2)	8	(3.3)	11	(2.2)	6	(2.5)
臨床検査		52	(20.8)	64	(26.0)	116	(23.4)	42	(17.2)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	(3.2)	7	(2.8)	15	(3.0)	4	(1.6)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(2.4)	4	(1.6)	10	(2.0)	3	(1.2)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.8)	9	(3.7)	11	(2.2)	5	(2.0)
	血中インスリン増加	5	(2.0)	6	(2.4)	11	(2.2)	1	(0.4)
	血中プロラクチン増加	6	(2.4)	15	(6.1)	21	(4.2)	6	(2.5)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6	(2.4)	3	(1.2)	9	(1.8)	3	(1.2)
	体重増加	18	(7.2)	19	(7.7)	37	(7.5)	6	(2.5)

		Brexpiprazole							
		1 mg (N = 250)		2 mg (N = 246)		Total (N = 496)		Placebo (N = 244)	
System Organ class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害		16	(6.4)	22	(8.9)	38	(7.7)	14	(5.7)
	食欲亢進	3	(1.2)	6	(2.4)	9	(1.8)	1	(0.4)
筋骨格系および結合組織障害		11	(4.4)	15	(6.1)	26	(5.2)	13	(5.3)
	背部痛	2	(0.8)	5	(2.0)	7	(1.4)	4	(1.6)
	筋固縮	3	(1.2)	5	(2.0)	8	(1.6)	1	(0.4)
神経系障害		46	(18.4)	95	(38.6)	141	(28.4)	40	(16.4)
	アカシジア	15	(6.0)	60	(24.4)	75	(15.1)	3	(1.2)
	錐体外路障害	1	(0.4)	11	(4.5)	12	(2.4)	2	(0.8)
	傾眠	3	(1.2)	8	(3.3)	11	(2.2)	6	(2.5)
	振戦	16	(6.4)	12	(4.9)	28	(5.6)	9	(3.7)
精神障害		24	(9.6)	27	(11.0)	51	(10.3)	17	(7.0)
	不眠症	9	(3.6)	12	(4.9)	21	(4.2)	8	(3.3)
血管障害		9	(3.6)	7	(2.8)	16	(3.2)	2	(0.8)
	高血圧	8	(3.2)	6	(2.4)	14	(2.8)	0	(0.0)

All adverse events which started after start of study drug treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.7.1＞

ii) 海外短期統合

【海外短期統合】

ブレクスピプラゾール全体，プラセボ群，クエチアピン群のいずれかで 2%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4.2.1-5 に示し，すべての有害事象及び副作用を表 2.7.4.7.2-4 及び表 2.7.4.7.2-5 に示した。

有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 61.4%（821/1338 例），全体で 61.6%（936/1520 例），プラセボ群で 52.7%（596/1132 例）であった。発現割合が最も高かった有害事象は，1-3 mg 群及び全体ではアカシジア（1-3 mg 群 8.6%，全体 8.2%），プラセボ群では頭痛（6.8%）であった。

1-3 mg 群及び全体で 5%以上に発現した有害事象のうち，発現割合がプラセボ群より 2 倍以上高かった有害事象は，体重増加（1-3 mg 群 6.7%，全体 6.6%，プラセボ群 1.7%）及びアカシジア（1-3 mg 群 8.6%，全体 8.2%，プラセボ群 3.0%）であった。その他 5%以上に発現した事象で発現割合がプラセボ群より 2 倍以上高かった有害事象はなかった。

副作用の発現割合は，1-3 mg 群で 43.5%（582/1338 例），全体で 43.6%（663/1520 例），

プラセボ群で 30.3%（343/1132 例）であった。発現割合が最も高かった副作用は，1-3 mg 群及び全体ではアカシジア（1-3 mg 群 8.4%，全体 8.0%），プラセボ群では頭痛（3.7%）であった。

1-3 mg 群及び全体で 5%以上に発現した副作用のうち，発現割合がプラセボ群より 2 倍以上高かった副作用は，体重増加（1-3 mg 群 6.4%，全体 6.3%，プラセボ群 1.5%）及びアカシジア（1-3 mg 群 8.4%，全体 8.0%，プラセボ群 2.8%）であった。その他 5%以上に発現した副作用はなかった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-A-3 参照）。

表 2.7.4.2.1-5　ブレクスピプラゾール全体，プラセボ群，クエチアピン群のいずれかで 2%以上の被験者に発現した有害事象：海外短期統合

	Brexpiprazole									
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		Placebo (N=1132)		QUET (N=100)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects With at Least 1 TEAE in the Category	115	(63.2)	821	(61.4)	936	(61.6)	596	(52.7)	58	(58.0)
眼障害										
霧視	2	(1.1)	28	(2.1)	30	(2.0)	2	(0.2)	2	(2.0)
胃腸障害										
便秘	2	(1.1)	33	(2.5)	35	(2.3)	15	(1.3)	3	(3.0)
下痢	1	(0.5)	43	(3.2)	44	(2.9)	39	(3.4)	1	(1.0)
口内乾燥	5	(2.7)	30	(2.2)	35	(2.3)	15	(1.3)	6	(6.0)
嚥下障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(2.0)
悪心	7	(3.8)	24	(1.8)	31	(2.0)	36	(3.2)	2	(2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態										
無力症	0	(0.0)	5	(0.4)	5	(0.3)	3	(0.3)	2	(2.0)
疲労	1	(0.5)	46	(3.4)	47	(3.1)	21	(1.9)	4	(4.0)
感染症および寄生虫症										
上咽頭炎	10	(5.5)	59	(4.4)	69	(4.5)	34	(3.0)	2	(2.0)
上気道感染	14	(7.7)	43	(3.2)	57	(3.8)	52	(4.6)	3	(3.0)
臨床検査										
体重増加	10	(5.5)	90	(6.7)	100	(6.6)	19	(1.7)	4	(4.0)
代謝および栄養障害										
食欲亢進	5	(2.7)	50	(3.7)	55	(3.6)	15	(1.3)	5	(5.0)
筋骨格系および結合組織障害										
背部痛	2	(1.1)	24	(1.8)	26	(1.7)	16	(1.4)	2	(2.0)
神経系障害										
アカシジア	10	(5.5)	115	(8.6)	125	(8.2)	34	(3.0)	3	(3.0)
浮動性めまい	5	(2.7)	35	(2.6)	40	(2.6)	18	(1.6)	3	(3.0)
頭痛	14	(7.7)	75	(5.6)	89	(5.9)	77	(6.8)	1	(1.0)
過眠症	1	(0.5)	3	(0.2)	4	(0.3)	2	(0.2)	2	(2.0)

表 2.7.4.2.1-5　ブレクスピプラゾール全体，プラセボ群，クエチアピン群のいずれかで 2%以上の被験者に発現した有害事象：海外短期統合（続き）

	Brexpiprazole									
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		Placebo (N=1132)		QUET (N=100)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
鎮静	2	(1.1)	7	(0.5)	9	(0.6)	6	(0.5)	3	(3.0)
傾眠	2	(1.1)	56	(4.2)	58	(3.8)	14	(1.2)	18	(18.0)
振戦	7	(3.8)	36	(2.7)	43	(2.8)	19	(1.7)	2	(2.0)
精神障害										
不安	4	(2.2)	35	(2.6)	39	(2.6)	15	(1.3)	2	(2.0)
不眠症	7	(3.8)	45	(3.4)	52	(3.4)	27	(2.4)	3	(3.0)
中期不眠症	1	(0.5)	15	(1.1)	16	(1.1)	4	(0.4)	2	(2.0)
落ち着きのなさ	6	(3.3)	53	(4.0)	59	(3.9)	16	(1.4)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害										
多汗症	3	(1.6)	17	(1.3)	20	(1.3)	14	(1.2)	3	(3.0)

＜資料番号 5.3.5.3-05：CT-ST-A-2＞

【海外短期固定用量統合】

海外短期固定用量統合のブレクスピプラゾール全体で 2%以上の被験者に発現し，かつプラセボ群より多く発現した有害事象を表 2.7.4.7.2-6 に，すべての有害事象を表 2.7.4.7.2-7 に示した。

有害事象の発現割合は，1 mg 群で 54.9%（124/226 例），2 mg 群で 59.5%（226/380 例），3 mg 群で 63.3%（145/229 例），プラセボ群で 47.6%（292/613 例）であった。

各用量群で 5%以上に発現した有害事象は，いずれもプラセボ群の 2 倍以上に発現しており，1 mg 群では上咽頭炎（1 mg 群：6.6%，プラセボ群：2.9%）及び体重増加（1 mg 群：6.6%，プラセボ群：1.5%），2 mg 群では体重増加（2 mg 群：6.6%，プラセボ群：1.5%），アカシジア（2 mg 群：7.9%，プラセボ群：2.8%）及び落ち着きのなさ（2 mg 群：5.8%，プラセボ群：0.7%），3 mg 群では体重増加（3 mg 群：5.7%，プラセボ群：1.5%），アカシジア（3 mg 群：13.5%，プラセボ群：2.8%），傾眠（3 mg 群：5.7%，プラセボ群：1.3%），振戦（3 mg 群：5.2%，プラセボ群：1.6%）であった。

副作用の発現割合は，1 mg 群で 37.6%（85/226 例），2 mg 群で 44.5%（169/380 例），3 mg 群で 45.9%（105/229 例），プラセボ群で 28.2%（173/613 例）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.9.1.2 参照）。

各用量群で 5%以上に発現した副作用は，いずれもプラセボ群の 2 倍以上に発現しており，1 mg 群では体重増加（1 mg 群：6.2%，プラセボ群：1.1%），2 mg 群では体重増加（2 mg 群：6.3%，プラセボ群：1.1%），アカシジア（2 mg 群：7.6%，プラセボ群：2.4%），及び落ち着きのなさ（2 mg 群：5.8%，プラセボ群：0.7%），3 mg 群では体重増加（3 mg 群：5.2%，プラセボ群：1.1%），アカシジア（3 mg 群：13.1%，プラセボ群：2.4%），傾眠（3 mg 群：5.2%，プラセボ群：1.3%）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.3.4 参照）。

海外短期統合で最も発現割合が高かった有害事象であるアカシジアは，用量依存的な発現割合の増加が認められた。

(b) 長期試験

i) 国内長期試験

いずれかのグループで 2%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4.2.1-6 に，すべての有害事象及び副作用を表 2.7.4.7.1-5 及び表 2.7.4.7.1-6 に示した。

有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 247 例で 93.5%（231 例）であった。最も発現割合が高かった有害事象は，体重増加 33.2%（82 例），次いで，アカシジア 23.5%（58 例），上咽頭炎 21.1%（52 例）であった。その他にブレクスピプラゾール全体で 5%以上に発現した有害事象は，傾眠，不眠症，頭痛，振戦，食欲亢進，錐体外路障害，倦怠感，便秘，大うつ病であった。

副作用の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体で 72.1%（178 例）であった。最も発現割合が高かった副作用は体重増加 27.9%（69 例），次いでアカシジア 22.7%（56 例）であった。その他，5%以上に発現した副作用は，振戦，傾眠，食欲亢進，錐体外路障害であった。

表 2.7.4.2.1-6　いずれかのグループで 2%以上の被験者に発現した有害事象：国内長期試験

		Rollover Total (N = 216)		New Subjects (N = 31)		Total (N = 247)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		201	(93.1)	30	(96.8)	231	(93.5)
血液およびリンパ系障害		5	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.0)
	貧血	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
心臓障害		3	(1.4)	3	(9.7)	6	(2.4)
	動悸	2	(0.9)	3	(9.7)	5	(2.0)
耳および迷路障害		7	(3.2)	0	(0.0)	7	(2.8)
	回転性めまい	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
内分泌障害		13	(6.0)	1	(3.2)	14	(5.7)
	高プロラクチン血症	11	(5.1)	0	(0.0)	11	(4.5)
	甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	原発性性腺機能低下	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
眼障害		5	(2.3)	2	(6.5)	7	(2.8)
	眼精疲労	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	眼瞼浮腫	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
胃腸障害		58	(26.9)	5	(16.1)	63	(25.5)
	腹部不快感	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.6)

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Total (N = 216) n	(%)	New Subjects (N = 31) n	(%)	Total (N = 247) n	(%)
	便秘	11	(5.1)	3	(9.7)	14	(5.7)
	齲歯	7	(3.2)	0	(0.0)	7	(2.8)
	下痢	12	(5.6)	0	(0.0)	12	(4.9)
	口内乾燥	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
	舌痛	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	悪心	12	(5.6)	0	(0.0)	12	(4.9)
	流涎過多	4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		30	(13.9)	8	(25.8)	38	(15.4)
	疲労	4	(1.9)	2	(6.5)	6	(2.4)
	異常感	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	熱感	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	歩行障害	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	倦怠感	13	(6.0)	2	(6.5)	15	(6.1)
	浮腫	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	口渇	6	(2.8)	2	(6.5)	8	(3.2)
肝胆道系障害		6	(2.8)	0	(0.0)	6	(2.4)
	肝機能異常	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
感染症および寄生虫症		68	(31.5)	7	(22.6)	75	(30.4)
	アデノウイルス結膜炎	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	膀胱炎	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
	インフルエンザ	7	(3.2)	0	(0.0)	7	(2.8)
	上咽頭炎	47	(21.8)	5	(16.1)	52	(21.1)
	歯周炎	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
	感染性皮膚嚢腫	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
傷害、中毒および処置合併症		13	(6.0)	2	(6.5)	15	(6.1)
	靭帯捻挫	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
	挫傷	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
臨床検査		115	(53.2)	8	(25.8)	123	(49.8)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	(4.2)	0	(0.0)	9	(3.6)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(2.8)	0	(0.0)	6	(2.4)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)
	血中インスリン増加	5	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.0)
	血中プロラクチン増加	9	(4.2)	0	(0.0)	9	(3.6)
	血中トリグリセリド増加	8	(3.7)	0	(0.0)	8	(3.2)
	血中尿酸増加	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
	心電図 T 波逆転	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Total (N = 216) n	(%)	New Subjects (N = 31) n	(%)	Total (N = 247) n	(%)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)
	肝機能検査異常	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	体重減少	7	(3.2)	0	(0.0)	7	(2.8)
	体重増加	78	(36.1)	4	(12.9)	82	(33.2)
代謝および栄養障害		36	(16.7)	3	(9.7)	39	(15.8)
	高尿酸血症	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
	食欲亢進	17	(7.9)	1	(3.2)	18	(7.3)
	脂質異常症	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	食欲減退	3	(1.4)	1	(3.2)	4	(1.6)
	高脂血症	4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)
筋骨格系および結合組織障害		19	(8.8)	3	(9.7)	22	(8.9)
	関節痛	5	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.0)
	背部痛	6	(2.8)	1	(3.2)	7	(2.8)
	筋肉痛	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
	頚部痛	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
	関節周囲炎	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
神経系障害		107	(49.5)	25	(80.6)	132	(53.4)
	アカシジア	46	(21.3)	12	(38.7)	58	(23.5)
	運動緩慢	3	(1.4)	3	(9.7)	6	(2.4)
	注意力障害	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	浮動性めまい	9	(4.2)	2	(6.5)	11	(4.5)
	ジスキネジア	7	(3.2)	4	(12.9)	11	(4.5)
	ジストニア	5	(2.3)	3	(9.7)	8	(3.2)
	錐体外路障害	12	(5.6)	4	(12.9)	16	(6.5)
	頭部不快感	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	頭痛	22	(10.2)	1	(3.2)	23	(9.3)
	パーキンソニズム	1	(0.5)	2	(6.5)	3	(1.2)
	傾眠	24	(11.1)	2	(6.5)	26	(10.5)
	振戦	15	(6.9)	6	(19.4)	21	(8.5)
	下肢静止不能症候群	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
精神障害		57	(26.4)	7	(22.6)	64	(25.9)
	不安	5	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.0)
	うつ病	10	(4.6)	1	(3.2)	11	(4.5)
	不眠症	22	(10.2)	2	(6.5)	24	(9.7)
	睡眠障害	8	(3.7)	0	(0.0)	8	(3.2)
	大うつ病	10	(4.6)	4	(12.9)	14	(5.7)
	早朝覚醒型不眠症	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
腎および尿路障害		3	(1.4)	2	(6.5)	5	(2.0)
	出血性膀胱炎	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	頻尿	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Total (N = 216) n	(%)	New Subjects (N = 31) n	(%)	Total (N = 247) n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		5	(2.3)	3	(9.7)	8	(3.2)
	呼吸困難	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	アレルギー性鼻炎	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
	口腔咽頭痛	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
皮膚および皮下組織障害		16	(7.4)	3	(9.7)	19	(7.7)
	皮膚炎	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	接触皮膚炎	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	湿疹	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
	寝汗	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	そう痒症	5	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.0)
	発疹	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	皮膚亀裂	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
血管障害		10	(4.6)	2	(6.5)	12	(4.9)
	高血圧	4	(1.9)	2	(6.5)	6	(2.4)

All adverse events which started after start of study drug treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

国内短期試験からの継続例は Rollover Total として示したが，表中にはブレクスピプラゾール投与群からの継続例又はプラセボ投与群からの継続例で 2%以上に発現した事象も含めた。

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.7.1＞

ii) 海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体の 5%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4.2.1-7 に，すべての有害事象及び副作用を表 2.7.4.7.2-8 及び表 2.7.4.7.2-9 に示した。

有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 2240 例で 82.5%（1849 例）であった（表 2.7.4.2.1-2）。発現割合が最も高かった有害事象は，体重増加 24.5%（548 例）であり，次いでアカシジア 10.3%（230 例）であった。その他で 10%以上に発現した有害事象はなかった。

副作用の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体で 68.4%であった。ブレクスピプラゾール全体で 5%以上に発現した副作用は，体重増加（23.5%），アカシジア（10.1%），傾眠（8.8%），疲労（8.0%），食欲亢進（7.7%），不眠症（6.9%），落ち着きのなさ（5.4%），及び頭痛（5.0%）であった。

表 2.7.4.2.1-7　　ブレクスピプラゾール全体の 5%以上の被験者に発現した有害事象：海外長期統合

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)	COMPLETERS (N=1014) n	 (%)
胃腸障害	116	(5.18)	49	(4.83)
悪心	116	(5.18)	49	(4.83)
一般・全身障害および投与部位の状態	204	(9.11)	99	(9.76)
疲労	204	(9.11)	99	(9.76)
感染症および寄生虫症	251	(11.21)	157	(15.48)
上咽頭炎	123	(5.49)	76	(7.50)
上気道感染	133	(5.94)	85	(8.38)
臨床検査	548	(24.46)	296	(29.19)
体重増加	548	(24.46)	296	(29.19)
代謝および栄養障害	182	(8.13)	76	(7.50)
食欲亢進	182	(8.13)	76	(7.50)
神経系障害	631	(28.17)	308	(30.37)
アカシジア	230	(10.27)	102	(10.06)
浮動性めまい	111	(4.96)	65	(6.41)
頭痛	183	(8.17)	100	(9.86)
傾眠	207	(9.24)	97	(9.57)
精神障害	419	(18.71)	162	(15.98)
不安	161	(7.19)	52	(5.13)
不眠症	194	(8.66)	86	(8.48)
落ち着きのなさ	124	(5.54)	45	(4.44)

Note: For OPDC trials: TEAE is defined as all adverse events which started after start of study drug treatment; or if the event was continuous from baseline and was serious, study drug related, or resulted in death, discontinuation, interruption or reduction of study therapy.
＜資料番号 5.3.5.3-05：CT-LT-6.3＞

(3)　重症度別有害事象

(a)　短期試験

i)　国内短期試験

ブレクスピプラゾール各用量群又は全体，及びプラセボ群で発現した有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。重症度別有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 250 例では軽度 48.0%（120 例），中等度 12.4%（31 例），高度 1.6%（4 例），2 mg 群 246 例では軽度 54.1%（133 例），中等度 17.9%（44 例），高度 2.0%（5 例），全体 496 例では軽度 51.0%（253 例），中等度 15.1%（75 例），高度 1.8%（9 例），プラセボ群 244 例では軽度 48.0%（117 例），中等度 10.2%（25 例），高度 0.8%（2 例）

で，投与群間で大きな違いはなかった。

各投与群に発現した高度な有害事象は，1 mg 群で便秘，虫垂炎，アカシジア及び第３脳神経麻痺が各 1 例，2 mg 群で倦怠感及びアカシジアが各 2 例，耳鳴，乳房外パジェット病，浮動性めまい，振戦，大うつ病及び呼吸困難が各 1 例，プラセボ群で蜂巣炎及びくも膜下出血が各 1 例であった。2 mg 群の呼吸困難，浮動性めまい，耳鳴，アカシジア，振戦，倦怠感は同一被験者での発現であった。高度な有害事象のうち，いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象はアカシジア（2 mg 群 2 例）及び倦怠感（2 mg 群 2 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.3.1 参照）。

ii)　海外短期統合

【海外短期統合】

各投与群又はブレクスピプラゾール全体で発現した有害事象のほとんどが，重症度は軽度又は中等度であった。重症度別有害事象の発現割合は，1-3 mg 群 1338 例では軽度 26.2%（350 例），中等度 30.6%（410 例），高度 4.6%（61 例），全体 1520 例では，軽度 25.5%（388 例），中等度 31.2%（474 例），高度 4.9%（74 例），プラセボ群 1132 例では，軽度 23.7%（268 例），中等度 27.0%（306 例），高度 1.9%（22 例）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.2.2.1 参照）。

最も発現割合が高かった高度な有害事象は，1-3 mg 群及び全体では不眠症（1-3 mg 群 0.7%，全体 0.6%，プラセボ群 0.3%），プラセボ群では頭痛（1-3 mg 群 0.4%，全体 0.4%，プラセボ群 0.4%）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.2.2.2 参照）。

2.7.4.2.1.1(2)(a)ii) 海外短期統合で発現割合が高かったアカシジア及び体重増加に関して，高度と判断された例数は，アカシジアでは 1 例（1-3 mg 群），体重増加では 2 例（1-3 mg 群及びクエチアピン群の各 1 例）であった。

【海外短期固定用量統合】

海外短期固定用量統合の各用量群で発現した有害事象はほとんどが軽度又は中等度であった。高度と判定された有害事象の発現割合は，1 mg 群で 3.1%（7/226 例），2 mg 群で 3.9%（15/380 例），3 mg 群で 2.6%（6/229 例），プラセボ群で 1.6%（10/613 例）であった。高度な有害事象を発現した被験者の割合は，2 mg 群が最も高く，次いで 1 mg 群，3 mg 群，プラセボ群の順であった。各用量群で 2 例以上に発現した高度な有害事象は，2 mg 群の下痢，頭痛，不眠症（各 2 例，各 0.5%），3 mg 群の不安（2 例，0.9%），及びプラセボ群の頭痛（4 例，0.7%）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.2.2.4 参照）。

(b)　長期試験

i)　国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体 247 例での重症度別有害事象の発現割合は，軽度 51.8%（128 例），中等度 36.8%（91 例），高度 4.9%（12 例）であった。有害事象のほとんどは，軽度又は中等度であった。

高度な有害事象のうち 2 例以上に発現した事象は，アカシジア（4 例），うつ病及び大う

つ病（各 2 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.3.1 参照）。

ii)　海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体 2240 例での重症度別有害事象の発現割合は，軽度 22.1%（494 例），中等度 49.5%（1109 例），高度 11.0%（246 例）であった。有害事象の多くは，軽度又は中等度であった。

高度と判定された有害事象のうち，最も発現割合が高かったのは，不安及びうつ病（各 0.9%，各 20 例），次いで体重増加及び傾眠（各 0.8%，各 17 例）であった。

2.7.4.2.1.1(2)(b)ii) 海外長期統合で体重増加に加え，発現割合が高かったアカシジアでは，高度と判定されたのは 0.3%（7 例）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-LT-6.2.2.1 参照）。

(4)　発現時期別有害事象

(a)　短期試験

i)　国内短期試験

ブレクスピプラゾール 1 mg 群で有害事象の発現割合が最も高かった初回発現時期は，投与 1～7 日目で，発現割合は 22.0%（55/250 例）であった。投与 8～14 日目は 11.4%（28/246 例）で，投与 15～42 日目は 2.1%～9.9%で推移し，投与 43 日目以降は 5.4%（2/37 例）であった。投与初期（投与 14 日目まで）に発現した有害事象は，全期間での有害事象発現例 155 例中 83 例に認められ，最も多く認められた有害事象は，振戦（10 例）であった。

2 mg 群で有害事象の発現割合が最も高かった初回発現時期は，投与 1～7 日目で，発現割合は 27.2%（67/246 例）であった。投与 8～14 日目は 17.7%（43/243 例）で，投与 15～42 日目は 0.9%～12.7%で推移し，投与 43 日目以降は 0.0%（0/33 例）であった。投与初期（投与 14 日目まで）に発現した有害事象は，全期間での有害事象発現例 182 例中 110 例に認められ，最も多く認められた有害事象は，アカシジア（36 例）であった。

プラセボ群で有害事象の発現割合が最も高かった初回発現時期は，投与 1～7 日目で，発現割合は 23.0%（56/244 例）であった。投与 8～14 日目は 11.6%（28/242 例）で，投与 15～42 日目は 3.0%～6.6%で推移し，投与 43 日目以降は 3.2%（1/31 例）であった。投与初期（投与 14 日目まで）に発現した有害事象は，全期間での有害事象発現例 144 例中 84 例に認められ，最も多く認められた有害事象は，上咽頭炎（12 例）であった。

投与終了後に 1 mg 群及び 2 mg 群で新たに発現した有害事象で，2 例以上に発現した事象はいずれの用量群でも認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.8.1 参照）。

(b)　長期試験

i)　国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体で，有害事象の発現割合が最も高かった初回発現時期は，投与 29～56 日目であり，発現割合は 19.2%（45/234 例）であった。投与 1～7 日目及び投与 8～14 日目は 18.6%（46/247 例）で，投与 15～28 日目は 14.9%（36/241 例）であった。投与 57～

364 日目は 0.0%～7.3%で推移し，投与 365 日目以降では 0.0%（0/35 例）であった。

基本語別有害事象で発現割合が高かった体重増加，アカシジア，上咽頭炎のうち，アカシジアの多くは投与 84 日目までに発現し，かつ半数以上は投与 28 日目までに発現していた。体重増加は投与 29～56 日目及び投与 57～84 日目の発現が多かった。上咽頭炎は，特定の時期に集中して発現することはなかった。いずれの事象も投与期間に伴って発現割合が高くなる傾向はなかった。ブレクスピプラゾール全体で投与終了後に新たに発現した有害事象で，2 例以上に発現した事象はなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.8.1 参照）。

ii)　海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体で，有害事象の発現割合が最も高かった初回発現時期は，投与 8 週までで，発現割合は 68.5%（1535/2240 例）であった。以降の発現割合は，投与 8 週以降 14 週までが 29.2%（550/1885 例），投与 14 週以降 26 週までが 39.6%（655/1656 例），投与 26 週以降 52 週までが 45.1%（588/1304 例），投与 52 週以降が 10.6%（93/875 例）であった。いずれの事象も，投与期間に伴って発現割合が高くなる傾向はなかった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-LT-6.2.1.12 参照）。

(5)　年齢別有害事象

国内短期試験，海外短期統合及び海外長期統合では，55 歳未満と 55 歳以上の年齢層でサブグループ解析し，国内長期試験は国内短期試験からの継続例全体（65 歳未満）と新規例（65 歳以上）で比較した。

(a)　短期試験

i)　国内短期試験

国内短期試験での年齢別有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群では 55 歳未満で 61.9%（138/223 例），55 歳以上で 63.0%（17/27 例），2 mg 群では 55 歳未満で 74.2%（164/221 例），55 歳以上で 72.0%（18/25 例），全体では 55 歳未満で 68.0%（302/444 例），55 歳以上で 67.3%（35/52 例），プラセボ群では 55 歳未満で 58.6%（129/220 例），55 歳以上で 62.5%（15/24 例）であった。いずれの群でも，年齢別の発現割合に 10%を超える差はなかった。

ブレクスピプラゾール各用量群，全体の 55 歳以上の被験者で 10%以上に発現した有害事象のうち，55 歳未満と比較して 2 倍以上発現割合が高かった事象は，1 mg 群の高血圧（55 歳未満 2.2%，55 歳以上 11.1%），2 mg 群の便秘（55 歳未満 2.7%，55 歳以上 12.0%）及び上咽頭炎（55 歳未満 5.9%，55 歳以上 12.0%）であった。一方，55 歳未満の被験者で 10%以上に発現した有害事象のうち，55 歳以上と比較して 2 倍以上発現割合が高かった事象はなかった。

いずれかの年齢層で 10%以上に発現し，かつ他方の年齢層と比較して発現割合が 2 倍以上であった事象のうち，ブレクスピプラゾール各用量群で同様の傾向が認められた事象はなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.10.3 参照）。

ii)　海外短期統合

海外短期統合のブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で発現した年齢別有害事象の発現割合は，55 歳未満で 63.2%（659/1042 例），55 歳以上で 54.7%（162/296 例）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.8.3 参照）。2.7.4.2.1.1(2)(a)ii) 海外短期統合で発現割合が高かった体重増加及びアカシジアに関して，1-3 mg 群での年齢別発現割合は，いずれも 55 歳未満で高かったものの，55 歳以上の発現割合の 2 倍を超えなかった。

(b)　長期試験

i)　国内長期試験

国内長期試験では，ブレクスピプラゾール全体 247 例中に 65 歳以上の被験者は新規例として 31 例含まれていた。短期試験から移行したすべての被験者は 65 歳未満であった。年齢別有害事象の発現割合は，65 歳未満（国内短期試験からの継続例全体）216 例で 93.1%（201 例），65 歳以上（新規例）31 例で 96.8%（30 例）であり大きく異ならなかった。

65 歳以上の被験者で 10%以上に発現した有害事象のうち，65 歳未満と比較して 2 倍以上発現割合が高かった事象は，振戦（65 歳未満 6.9%，65 歳以上 19.4%），錐体外路障害（65 歳未満 5.6%，65 歳以上 12.9%），大うつ病（65 歳未満 4.6%，65 歳以上 12.9%），ジスキネジア（65 歳未満 3.2%，65 歳以上 12.9%）であった。一方，65 歳未満の被験者で 10%以上に発現した有害事象のうち，65 歳以上と比較して 2 倍以上発現割合が高かった事象は，体重増加（65 歳未満 36.1%，65 歳以上 12.9%），頭痛（65 歳未満 10.2%，65 歳以上 3.2%）であった（表 2.7.4.7.1-5）。

ii)　海外長期統合

海外長期統合で 55 歳未満又は 55 歳以上のいずれかで 5%以上に発現した有害事象のうち，55 歳未満で 55 歳以上より発現割合が高かったのは，体重増加（55 歳未満 26.0%，55 歳以上 19.1%）であった。その他の有害事象に関して，年齢別で意味のある発現割合の違いはなかった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-LT-6.8.3 参照）。

(6)　性別有害事象

(a)　短期試験

i)　国内短期試験

国内短期試験での性別有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群では男性で 60.6%（80/132 例），女性で 63.6%（75/118 例），2 mg 群では男性で 66.4%（95/143 例），女性で 84.5%（87/103 例），全体では男性で 63.6%（175/275 例），女性で 73.3%（162/221 例），プラセボ群では男性で 53.2%（74/139 例），女性で 66.7%（70/105 例）であった。2 mg 群及びプラセボ群では，女性の有害事象発現割合が男性より 10%以上高かった。

ブレクスピプラゾール各用量群，全体の男性で 10%以上に発現した有害事象のうち，女性と比較して 2 倍以上発現割合が高かった事象はなく，一方，女性で 10%以上に発現した有害

事象のうち，男性と比較して 2 倍以上発現割合が高かった事象は，1 mg 群の上咽頭炎（男性 5.3%，女性 11.0%）のみであり，2 mg 群では認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.10.2 参照）。

ii) 海外短期統合

海外短期統合のブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で発現した性別有害事象の発現割合は，男性で 58.4%（243/416 例），女性で 62.7%（578/922 例）であった。発現割合が 5%以上の有害事象のうち，男性で女性の 2 倍以上の発現割合であった事象はなく，女性で男性の 2 倍以上の発現割合であった事象もなかった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.8.1 参照）。

(b) 長期試験

i) 国内長期試験

国内長期試験のブレクスピプラゾール全体で発現した性別有害事象の発現割合は，男性で 92.5%（135/146 例），女性で 95.0%（96/101 例）であり，大きく異ならなかった。ブレクスピプラゾール全体で 10%以上に発現した有害事象のうち，男性が女性の 2 倍以上の発現割合であった事象はなく，女性が男性の 2 倍以上の発現割合であった事象もなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.10.2 参照）。

ii) 海外長期統合

海外長期統合で男性又は女性のいずれかで 5%以上に発現した有害事象のうち，女性で男性より発現割合が高かったのは，体重増加（女性 26.6%，男性 19.8%），食欲亢進（女性 9.5%，男性 5.1%）であった。その他の有害事象に関して，性別で意味のある発現割合の違いはなかった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-LT-6.8.1 参照）。

(7) 必須併用薬別有害事象

(a) 短期試験

i) 国内短期試験

ブレクスピプラゾール 1 mg 群での必須併用薬別有害事象の発現割合は，デュロキセチンで 67.4%（31/46 例），エスシタロプラムで 59.3%（48/81 例），フルボキサミンで 55.6%（5/9 例），ミルナシプランで 40.0%（2/5 例），パロキセチンで 81.8%（9/11 例），セルトラリンで 62.3%（48/77 例），ベンラファキシンで 57.1%（12/21 例）であった。

2 mg 群での必須併用薬別有害事象の発現割合は，デュロキセチンで 76.6%（36/47 例），エスシタロプラムで 76.6%（59/77 例），フルボキサミンで 90.0%（9/10 例），ミルナシプランで 60.0%（3/5 例），パロキセチンで 83.3%（10/12 例），セルトラリンで 66.2%（51/77 例），ベンラファキシンで 77.8%（14/18 例）であった。

各用量群での併用例の割合が少なかったフルボキサミン，ミルナシプラン，パロキセチンを除き，1 mg 群，2 mg 群のいずれでも必須併用薬別有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。

1 mg 群で発現した有害事象のうち，各併用薬別で最も発現割合が高かった事象は，デュロキセチンで上咽頭炎が 13.0%（6/46 例），エスシタロプラムでアカシジアが 13.6%（11/81 例），パロキセチンで体重増加が 27.3%（3/11 例），セルトラリンで上咽頭炎及び体重増加が各 7.8%（各 6/77 例），ベンラファキシンで振戦が 19.0%（4/21 例）であった。フルボキサミン及びミルナシプランでは，2 例以上に発現した事象はなかった。

2 mg 群で発現した有害事象のうち，各併用薬別で最も発現割合が高かった事象は，パロキセチンを除きいずれもアカシジアで，デュロキセチンで 19.1%（9/47 例），エスシタロプラムで 31.2%（24/77 例），フルボキサミンで 30.0%（3/10 例），ミルナシプランで 40.0%（2/5 例），セルトラリンで 19.5%（15/77 例），ベンラファキシンで 22.2%（4/18 例）であった。パロキセチンで最も発現割合が高かった事象は，体重増加 41.7%（5/12 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.10.1 参照）。

強い CYP2D6 阻害作用をもつパロキセチン併用例とその他の抗うつ薬併用例で有害事象を比較したところ，パロキセチン併用例では，重篤な事象，重症度が高度な事象，及び投与中止に至った事象はなかった。なお，アカシジアの発現割合は，その他の抗うつ薬併用例と同程度であった（資料番号 5.3.5.1-01，16.2.7 参照）。

プラセボ群でも，各用量群での併用例の割合が少なかったフルボキサミン，ミルナシプラン，パロキセチンを除き，必須併用薬別有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。

ii)　海外短期統合

【海外短期統合】

必須併用薬別有害事象の発現割合は，全 SSRI 群で 56.3%（945/1678 例），全 SNRI 群で 60.1%（645/1074 例）であった。2.7.4.2.1.1(2)(a)ii) 海外短期統合で発現割合が高かったアカシジア及び体重増加に関して，全 SSRI 群と全 SNRI 群で発現割合に臨床的に意味のある違いはなかった（アカシジア：全 SSRI 群 6.5%，全 SNRI 群 4.9%，体重増加：全 SSRI 群 4.3%，全 SNRI 群 4.7%）（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.2.1.8 及び CT-ST-6.2.1.9 参照）。強い CYP2D6 阻害作用をもつパロキセチン又はフルオキセチン併用例とその他の抗うつ薬併用例全体で有害事象の発現割合を比較したところ，大きな違いは認められなかった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.2.1.10 参照）。

【海外短期固定用量統合】

パロキセチン又はフルオキセチン併用例とその他の抗うつ薬併用例での有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群とプラセボ群で同程度であった（1 mg 群：パロキセチン ＋ フルオキセチン 55.3%，その他の抗うつ薬 54.7%，2 mg 群：パロキセチン ＋ フルオキセチン 60.3%，その他の抗うつ薬 59.1%，プラセボ群：パロキセチン ＋ フルオキセチン 48.1%，その他の抗うつ薬 47.5%）。3 mg 群では，パロキセチン又はフルオキセチン併用例がその他の抗うつ薬併用例より有害事象の発現割合が高かった（パロキセチン ＋ フルオキセチン 72.0%，その他の抗うつ薬 60.9%）。

各用量群でのアカシジアと体重増加に関して，パロキセチン又はフルオキセチン併用例とその他の抗うつ薬併用例で発現割合を比較したところ，体重増加に関しては同程度であっ

た。アカシジアの発現割合は，2 mg 群及び 3 mg 群では，パロキセチン又はフルオキセチン併用例がその他の抗うつ薬併用例より高かった（パロキセチン及びフルオキセチン併用例：1 mg 群 4.3%，2 mg 群 11.2%，3 mg 群 24.0%，その他の抗うつ薬併用例：1 mg 群 4.5%，2 mg 群 6.4%，3 mg 群 10.6%）。しかしながら，パロキセチン及びフルオキセチン併用例でアカシジアによる投与中止例が多くなるなどの偏りはなかったことから，強い CYP2D6 阻害作用を有する抗うつ薬との併用がブレクスピプラゾールの補助療法としての治療に影響を与えるとは考えられなかった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.2.1.11 参照）。

(b)　長期試験

i)　国内長期試験

国内長期試験のブレクスピプラゾール全体 247 例で発現した必須併用薬別有害事象の発現割合は，デュロキセチンで 86.8%（33/38 例），エスシタロプラムで 92.5%（62/67 例），フルボキサミンで 100.0%（9/9 例），ミルナシプランで 100.0%（8/8 例），パロキセチンで 94.1%（16/17 例），セルトラリンで 94.9%（74/78 例），ベンラファキシンで 95.7%（22/23 例），ミルタザピンで 100.0%（7/7 例）であった。

ブレクスピプラゾール全体で必須併用薬別有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。

各併用薬別で最も発現割合が高かった事象は，デュロキセチンでアカシジア 39.5%（15/38 例），エスシタロプラムで体重増加 22.4%（15/67 例），フルボキサミンで体重増加及びアカシジア各 44.4%（各 4/9 例），ミルナシプランで上咽頭炎及びアカシジア各 37.5%（各 3/8 例），パロキセチンで体重増加 41.2%（7/17 例），セルトラリンで体重増加 47.4%（37/78 例），ベンラファキシンで体重増加 34.8%（8/23 例），ミルタザピンで大うつ病 42.9%（3/7 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.10.1 参照）。

ii)　海外長期統合

海外長期統合のブレクスピプラゾール全体で発現した必須併用薬別有害事象の発現割合は，全 SSRI 群で 81.7%（1085/1328 例），全 SNRI 群で 83.6%（749/896 例）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-LT-6.2.1.10 及び CT-LT-6.2.1.11 参照）。

(8)　CYP2D6 表現型別有害事象

(a)　短期試験

i)　国内短期試験

国内短期試験での CYP2D6 表現型別有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群では IM 型被験者（以後 IM 型）で 70.7%（41/58 例），EM 型被験者（以後 EM 型）で 60.2%（106/176 例），2 mg 群では IM 型で 80.8%（42/52 例），EM 型で 71.4%（125/175 例）であった。各用量群の IM 型で 5%以上に認められた有害事象で，IM 型のみで認められた事象はなかった。IM 型で 5%以上かつ EM 型の 2 倍以上の発現割合であった事象は，1 mg 群では，発熱（IM 型：6.9%，EM 型：1.7%，以下同順），血中ブドウ糖増加（5.2%，0.6%），血中イ

ンスリン増加（5.2%，1.1%）で，2 mg 群では，血中プロラクチン増加（11.5%，5.1%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（9.6%，2.3%），アレルギー性鼻炎（5.8%，0.6%），及び高血圧（5.8%，1.7%）であった。各用量群の EM 型で 5%以上に発現した有害事象で，EM 型のみで認められた事象はなかった。アカシジアの発現割合は，1 mg 群では，EM 型で 5.7%，IM 型で 6.9%，2 mg 群では，EM 型で 23.4%，IM 型で 23.1%であり，表現型の違いによる大きな差はなかった。PM 型被験者（以後 PM 型）は少なく，評価はできなかった（1 mg 群 2 例，2 mg 群 3 例）。Unknown の被験者は 1 mg 群で 14 例，2 mg 群で 16 例であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.10.4 参照）。

ii)　海外短期統合

海外短期固定用量統合のうち，CYP2D6 表現型を検査した 2 試験（331-10-227 試験，331-10-228 試験）を併合したブレクスピプラゾール全体での CYP2D6 表現型別有害事象の発現割合は，PM 型で 76.0%（19/25 例），EM 型で 66.1%（156/236 例）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.8.6 参照）。PM 型で明らかに発現割合が高い，又は PM 型のみで認められた事象はなかった。EM 型で 5%以上に発現した有害事象のうち，体重増加及び傾眠は EM 型でのみ認められた。アカシジアは EM 型で 10.2%（24 例），PM 型で 12.0%（3 例）に発現した。浮動性めまいは EM 型で 3.0%（7 例），PM 型で 4.0%（1 例）に発現した。

海外短期統合全体での結果も海外短期固定用量統合の結果と類似していた。CYP2D6 表現型別有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群では，PM 型で 76.7%（23/30 例），EM 型で 67.8%（249/367 例），全体では，PM 型で 79.5%（31/39 例），EM 型で 66.6%（291/437 例）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.8.5 参照）。全体において，体重増加は 1 例を除いて，また，傾眠は 2 例を除いてすべて EM 型で発現した。浮動性めまいは EM 型で 2.3%（10 例），PM 型で 2.6%（1 例）に発現した。アカシジアは EM 型で 9.6%（42 例），PM 型で 15.4%（6 例）に発現した。

(9)　他の適応症で報告されている有害事象との比較

大うつ病性障害患者を対象とした国内試験で発現した有害事象と，現在，国内で効能取得している統合失調症患者を対象に実施した臨床試験で日本人に発現した有害事象との比較を行った。

大うつ病性障害患者を対象とした国内試験で発現した有害事象は，短期試験（331-102-00058）及び長期試験（331-102-00059）を統合して解析した。

統合失調症患者を対象とした臨床試験で発現した有害事象は，承認時の申請書添付資料概要から，国内短期試験と国内長期試験を統合した結果を用いた。統合失調症患者を対象とした臨床試験で発現した有害事象の読替えに用いた辞書は MedDRA/J ver. 16.0 であったが，本概要では，MedDRA/J version 24.0 を用いて読替え，再集計した。

大うつ病性障害患者を対象とした国内試験で発現したすべての有害事象及びすべての副作用を表 2.7.4.2.1-8 及び表 2.7.4.7.1-7 に，統合失調症患者を対象とした国内臨床試験計 2 試験で発現したすべての有害事象を表 2.7.4.7.1-8 に示した。

大うつ病性障害患者を対象とした国内試験のブレクスピプラゾール群で 5%以上に発現した有

害事象について，統合失調症患者を対象とした国内臨床試験のブレクスピプラゾール群で発現した有害事象と比較した。統合失調症患者と比較して大うつ病性障害患者で発現割合が 5%以上高かった事象は，アカシジア及び体重増加のみであり，大うつ病性障害患者で新たに注意喚起を必要とする事象の発現はなかった。

表 2.7.4.2.1-8　大うつ病性障害患者を対象とした国内試験でブレクスピプラゾールを投与された被験者に発現したすべての有害事象

		Brexpiprazole (N=601)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
Total[a]		483	(80.4)
血液およびリンパ系障害		13	(2.2)
	貧血	9	(1.5)
	鉄欠乏性貧血	1	(0.2)
	白血球減少症	1	(0.2)
	好中球減少症	1	(0.2)
	血小板増加症	2	(0.3)
心臓障害		18	(3.0)
	第一度房室ブロック	4	(0.7)
	徐脈	1	(0.2)
	冠動脈狭窄	1	(0.2)
	動悸	8	(1.3)
	上室性期外収縮	1	(0.2)
	頻脈	4	(0.7)
耳および迷路障害		13	(2.2)
	耳管開放	1	(0.2)
	耳鳴	4	(0.7)
	回転性めまい	6	(1.0)
	外耳道びらん	1	(0.2)
	耳閉	1	(0.2)
	内耳障害	1	(0.2)
内分泌障害		29	(4.8)
	高プロラクチン血症	26	(4.3)
	甲状腺機能亢進症	1	(0.2)
	低プロラクチン血症	1	(0.2)
	甲状腺機能低下症	1	(0.2)
	原発性性腺機能低下	1	(0.2)

表 2.7.4.2.1-8　大うつ病性障害患者を対象とした国内試験でブレクスピプラゾールを投与された被験者に発現したすべての有害事象（続き）

		Brexpiprazole (N=601)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
眼障害		16	(2.7)
	眼精疲労	3	(0.5)
	眼瞼痙攣	3	(0.5)
	白内障	1	(0.2)
	ドライアイ	2	(0.3)
	眼脂	1	(0.2)
	眼痛	1	(0.2)
	眼瞼浮腫	2	(0.3)
	眼瞼下垂	1	(0.2)
	角膜炎	1	(0.2)
	近視	1	(0.2)
	羞明	2	(0.3)
	霧視	1	(0.2)
胃腸障害		120	(20.0)
	腹部不快感	7	(1.2)
	腹部膨満	5	(0.8)
	腹痛	3	(0.5)
	上腹部痛	2	(0.3)
	口角口唇炎	3	(0.5)
	大腸炎	1	(0.2)
	便秘	28	(4.7)
	齲歯	13	(2.2)
	下痢	24	(4.0)
	口内乾燥	4	(0.7)
	十二指腸穿孔	1	(0.2)
	消化不良	2	(0.3)
	変色便	1	(0.2)
	胃炎	3	(0.5)
	胃食道逆流性疾患	4	(0.7)
	胃腸障害	3	(0.5)
	歯肉痛	1	(0.2)
	舌炎	1	(0.2)
	舌痛	2	(0.3)
	血便排泄	1	(0.2)
	痔核	1	(0.2)
	血栓性痔核	1	(0.2)

表 2.7.4.2.1-8　大うつ病性障害患者を対象とした国内試験でブレクスピプラゾールを投与された被験者に発現したすべての有害事象（続き）

		Brexpiprazole (N=601)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
胃腸障害	麻痺性イレウス	1	(0.2)
	過敏性腸症候群	4	(0.7)
	腰ヘルニア	1	(0.2)
	悪心	21	(3.5)
	口腔内不快感	1	(0.2)
	歯周病	2	(0.3)
	唾液変性	1	(0.2)
	流涎過多	13	(2.2)
	口内炎	3	(0.5)
	歯痛	3	(0.5)
	嘔吐	3	(0.5)
	大腸ポリープ	1	(0.2)
	心窩部不快感	1	(0.2)
	アルコール性膵炎	1	(0.2)
	軟便	1	(0.2)
	歯嚢胞	1	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		75	(12.5)
	無力症	3	(0.5)
	胸部不快感	1	(0.2)
	胸痛	2	(0.3)
	悪寒	1	(0.2)
	死亡	1	(0.2)
	薬剤離脱症候群	1	(0.2)
	疲労	9	(1.5)
	異常感	3	(0.5)
	熱感	1	(0.2)
	歩行障害	3	(0.5)
	注射部位疼痛	2	(0.3)
	注射部位そう痒感	1	(0.2)
	倦怠感	22	(3.7)
	浮腫	3	(0.5)
	疼痛	1	(0.2)
	発熱	11	(1.8)
	口渇	14	(2.3)
	注射部位腫脹	1	(0.2)
	ワクチン接種部位反応	1	(0.2)

表 2.7.4.2.1-8　大うつ病性障害患者を対象とした国内試験でブレクスピプラゾールを投与された被験者に発現したすべての有害事象（続き）

		Brexpiprazole (N=601)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	硬結	1	(0.2)
	異物感	2	(0.3)
肝胆道系障害		21	(3.5)
	肝機能異常	15	(2.5)
	脂肪肝	6	(1.0)
免疫系障害		2	(0.3)
	季節性アレルギー	2	(0.3)
感染症および寄生虫症		127	(21.1)
	急性副鼻腔炎	1	(0.2)
	アデノウイルス結膜炎	1	(0.2)
	虫垂炎	2	(0.3)
	気管支炎	2	(0.3)
	蜂巣炎	1	(0.2)
	結膜炎	2	(0.3)
	膀胱炎	4	(0.7)
	皮膚真菌感染	1	(0.2)
	胃腸炎	1	(0.2)
	アストルウイルス性胃腸炎	1	(0.2)
	単純ヘルペス	1	(0.2)
	帯状疱疹	2	(0.3)
	ＨＩＶ感染	1	(0.2)
	麦粒腫	1	(0.2)
	インフルエンザ	11	(1.8)
	上咽頭炎	86	(14.3)
	歯周炎	6	(1.0)
	咽頭炎	7	(1.2)
	歯髄炎	2	(0.3)
	鼻炎	1	(0.2)
	敗血症性ショック	1	(0.2)
	扁桃炎	2	(0.3)
	尿道炎	1	(0.2)
	尿路感染	1	(0.2)
	ヘリコバクター感染	1	(0.2)
	ウイルス性腸炎	1	(0.2)
	感染性皮膚嚢腫	1	(0.2)
	ＣＯＶＩＤ－１９	2	(0.3)

表 2.7.4.2.1-8　大うつ病性障害患者を対象とした国内試験でブレクスピプラゾールを投与された被験者に発現したすべての有害事象（続き）

		Brexpiprazole (N=601)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症		25	(4.2)
	節足動物刺傷	1	(0.2)
	腓骨骨折	1	(0.2)
	骨折	1	(0.2)
	手骨折	1	(0.2)
	熱疲労	1	(0.2)
	企図的過量投与	1	(0.2)
	靭帯捻挫	5	(0.8)
	脊椎圧迫骨折	1	(0.2)
	ワクチン接種合併症	1	(0.2)
	挫傷	4	(0.7)
	熱傷	2	(0.3)
	歯牙破折	1	(0.2)
	処置によるめまい	1	(0.2)
	熱中症	1	(0.2)
	爪損傷	1	(0.2)
	外傷後頚部症候群	1	(0.2)
	半月板損傷	1	(0.2)
臨床検査		219	(36.4)
	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2	(0.3)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24	(4.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16	(2.7)
	血中コレステロール増加	3	(0.5)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	16	(2.7)
	血中ブドウ糖増加	7	(1.2)
	血中インスリン異常	2	(0.3)
	血中インスリン増加	16	(2.7)
	血中乳酸脱水素酵素増加	2	(0.3)
	血中カリウム異常	1	(0.2)
	拡張期血圧上昇	2	(0.3)
	血圧上昇	3	(0.5)
	血中プロラクチン減少	1	(0.2)
	血中プロラクチン増加	30	(5.0)
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	(0.2)
	血中トリグリセリド増加	9	(1.5)
	血中尿素増加	2	(0.3)
	血中尿酸減少	1	(0.2)

表 2.7.4.2.1-8　大うつ病性障害患者を対象とした国内試験でブレクスピプラゾールを投与された被験者に発現したすべての有害事象（続き）

		Brexpiprazole (N=601)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
臨床検査	血中尿酸増加	7	(1.2)
	心電図ＱＴ延長	3	(0.5)
	心電図Ｔ波逆転	1	(0.2)
	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	14	(2.3)
	尿中ブドウ糖陽性	2	(0.3)
	グリコヘモグロビン増加	1	(0.2)
	心拍数増加	1	(0.2)
	高比重リポ蛋白増加	1	(0.2)
	眼圧上昇	1	(0.2)
	脂質異常	3	(0.5)
	肝機能検査異常	3	(0.5)
	尿ｐＨ上昇	1	(0.2)
	血小板数減少	1	(0.2)
	総蛋白減少	1	(0.2)
	体重減少	12	(2.0)
	体重増加	114	(19.0)
	白血球数減少	2	(0.3)
	白血球数増加	2	(0.3)
	尿潜血陽性	3	(0.5)
	尿中蛋白陽性	1	(0.2)
	尿中ケトン体陽性	3	(0.5)
	血中アルカリホスファターゼ増加	2	(0.3)
	肝酵素上昇	2	(0.3)
	ウエスト周囲径増加	3	(0.5)
	肝機能検査値上昇	8	(1.3)
代謝および栄養障害		75	(12.5)
	糖尿病	1	(0.2)
	痛風	1	(0.2)
	高コレステロール血症	6	(1.0)
	高血糖	5	(0.8)
	過食	2	(0.3)
	高トリグリセリド血症	4	(0.7)
	高尿酸血症	10	(1.7)
	低血糖	1	(0.2)
	低リン血症	1	(0.2)
	食欲亢進	26	(4.3)

表 2.7.4.2.1-8　大うつ病性障害患者を対象とした国内試験でブレクスピプラゾールを投与された被験者に発現したすべての有害事象（続き）

		Brexpiprazole (N=601)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
代謝および栄養障害	肥満	1	(0.2)
	脂質異常症	10	(1.7)
	高インスリン血症	2	(0.3)
	高インスリン症	1	(0.2)
	脂質代謝障害	1	(0.2)
	食欲減退	4	(0.7)
	高脂血症	7	(1.2)
	２型糖尿病	2	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害		47	(7.8)
	関節痛	7	(1.2)
	背部痛	15	(2.5)
	骨痛	1	(0.2)
	側腹部痛	1	(0.2)
	関節強直	1	(0.2)
	筋固縮	9	(1.5)
	筋痙縮	1	(0.2)
	筋力低下	1	(0.2)
	筋肉痛	2	(0.3)
	頚部痛	6	(1.0)
	四肢痛	2	(0.3)
	関節周囲炎	1	(0.2)
	顎関節症候群	1	(0.2)
	腱炎	2	(0.3)
	腱鞘炎	3	(0.5)
	筋骨格硬直	3	(0.5)
	脊椎すべり症	1	(0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		4	(0.7)
	結腸癌	1	(0.2)
	リンパ節転移	1	(0.2)
	皮膚乳頭腫	2	(0.3)
	肺の悪性新生物	1	(0.2)
	乳房外パジェット病	1	(0.2)
神経系障害		252	(41.9)
	アカシジア	129	(21.5)
	前向性健忘	2	(0.3)
	運動緩慢	11	(1.8)
	頚腕症候群	1	(0.2)

表 2.7.4.2.1-8　大うつ病性障害患者を対象とした国内試験でブレクスピプラゾールを投与された被験者に発現したすべての有害事象（続き）

		Brexpiprazole (N=601)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
神経系障害	概日リズム睡眠障害	1	(0.2)
	注意力障害	1	(0.2)
	浮動性めまい	20	(3.3)
	体位性めまい	4	(0.7)
	よだれ	2	(0.3)
	味覚不全	2	(0.3)
	ジスキネジア	17	(2.8)
	ジストニア	11	(1.8)
	てんかん	1	(0.2)
	錐体外路障害	26	(4.3)
	頭部不快感	2	(0.3)
	頭痛	32	(5.3)
	過眠症	1	(0.2)
	感覚鈍麻	2	(0.3)
	第３脳神経麻痺	1	(0.2)
	片頭痛	1	(0.2)
	ミオクローヌス	2	(0.3)
	末梢性ニューロパチー	1	(0.2)
	錯感覚	1	(0.2)
	パーキンソニズム	6	(1.0)
	失神寸前の状態	1	(0.2)
	坐骨神経痛	2	(0.3)
	傾眠	37	(6.2)
	失神	1	(0.2)
	緊張性頭痛	1	(0.2)
	振戦	47	(7.8)
	肋間神経痛	2	(0.3)
	下肢静止不能症候群	2	(0.3)
	起立不耐性	2	(0.3)
精神障害		113	(18.8)
	急性ストレス反応	1	(0.2)
	不安	7	(1.2)
	歯ぎしり	1	(0.2)
	うつ病	17	(2.8)
	入眠時幻覚	1	(0.2)
	軽躁	1	(0.2)

表 2.7.4.2.1-8　大うつ病性障害患者を対象とした国内試験でブレクスピプラゾールを投与された被験者に発現したすべての有害事象（続き）

		Brexpiprazole (N=601)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
精神障害	不眠症	44	(7.3)
	故意の自傷行為	1	(0.2)
	易刺激性	3	(0.5)
	リビドー減退	1	(0.2)
	気力低下	1	(0.2)
	躁病	2	(0.3)
	中期不眠症	1	(0.2)
	パニック発作	1	(0.2)
	落ち着きのなさ	2	(0.3)
	睡眠障害	12	(2.0)
	抑うつ症状	1	(0.2)
	感情不安定	1	(0.2)
	大うつ病	22	(3.7)
	睡眠の質低下	1	(0.2)
	知覚変容発作	1	(0.2)
	早朝覚醒型不眠症	2	(0.3)
	心因性偽失神	1	(0.2)
	離人感・現実感消失障害	1	(0.2)
	注意欠如・多動性障害	1	(0.2)
腎および尿路障害		10	(1.7)
	尿路結石	1	(0.2)
	出血性膀胱炎	1	(0.2)
	血尿	2	(0.3)
	腎結石症	1	(0.2)
	起立性蛋白尿症	1	(0.2)
	頻尿	4	(0.7)
	蛋白尿	1	(0.2)
生殖系および乳房障害		8	(1.3)
	月経困難症	1	(0.2)
	閉経期症状	1	(0.2)
	月経障害	1	(0.2)
	不規則月経	1	(0.2)
	性機能不全	1	(0.2)
	外陰腟不快感	1	(0.2)
	性器出血	1	(0.2)
	乳汁分泌障害	1	(0.2)
	重度月経出血	2	(0.3)

表 2.7.4.2.1-8　大うつ病性障害患者を対象とした国内試験でブレクスピプラゾールを投与された被験者に発現したすべての有害事象（続き）

		Brexpiprazole (N=601)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		26	(4.3)
	喘息	1	(0.2)
	咳嗽	2	(0.3)
	呼吸困難	4	(0.7)
	湿性咳嗽	1	(0.2)
	アレルギー性鼻炎	9	(1.5)
	鼻漏	1	(0.2)
	アレルギー性副鼻腔炎	1	(0.2)
	上気道の炎症	2	(0.3)
	咳喘息	1	(0.2)
	口腔咽頭痛	5	(0.8)
皮膚および皮下組織障害		35	(5.8)
	ざ瘡	2	(0.3)
	円形脱毛症	1	(0.2)
	皮膚炎	2	(0.3)
	接触皮膚炎	2	(0.3)
	湿疹	6	(1.0)
	皮下出血	1	(0.2)
	多汗症	6	(1.0)
	ケロイド瘢痕	1	(0.2)
	寝汗	5	(0.8)
	そう痒症	7	(1.2)
	発疹	3	(0.5)
	脂漏性皮膚炎	1	(0.2)
	皮膚亀裂	1	(0.2)
	蕁麻疹	1	(0.2)
血管障害		26	(4.3)
	高血圧	18	(3.0)
	低血圧	1	(0.2)
	起立性低血圧	5	(0.8)
	末梢循環不良	1	(0.2)
	動脈閉塞性疾患	1	(0.2)
製品の問題		2	(0.3)
	医療機器破損	1	(0.2)
	医療機器物理的性状の問題	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.
Adverse events are coded in MedDRA v24.0.
[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.
＜資料番号 5.3.5.3-03：Table-S1＞

2.7.4.2.1.2　死亡

(1)　国内試験

国内短期試験の Phase B 及び，Phase A 及び Phase A+で発現した死亡例の一覧を，表 2.7.4.2.1-9 及び表 2.7.4.7.1-9 に示した。国内長期試験での死亡例一覧を表 2.7.4.2.1-10 に示した。

国内短期試験での死亡の報告はなかった。国内長期試験で，死亡例が 1 例認められた。被験者は 4[redacted] 歳男性で，死亡に至った有害事象は死亡であり，死亡の要因となった事象は特定されなかった。死亡は治験薬投与中止後に発現した。治験薬との関連性はなしであった。

表 2.7.4.2.1-9　　死亡例一覧（Phase B）：国内短期試験

(NO ADVERSE EVENTS MEET THIS CRITERIA)
＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-9.1.1＞

表 2.7.4.2.1-10　　死亡例一覧：国内長期試験

SUBJECT	TREATMENT GROUP	ADT	AGE/ SEX/ RACE	AE(MEDDRA PT[a]/ VERBATIM TERM (AE #))	SYSTEM ORGAN CLASS	PERIOD	START/ END/ DURATION[b]	DAY[c]	STUDY DRUG CAUSALITY	SERIOUS[d]	SEVERITY	ACTION REGARDING STUDY DRUG	OUTCOME
[redacted]	ROLLOVER BREX	ESCITAL OPRAM	4[redacted]/ M/ ASIAN	*死亡/ UNKNOWN CAUSE OF DEATH (#2)	一般・全身障害および投与部位の状態		20[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]/ -		NOT RELATED	Y(1)	SEVERE	NOT APPLICABLE	FATAL

[a] Adverse events are coded in MedDRA v24.0. Asterisk before the MedDRA term indicate it is counted in these subsets of treatment-emergent adverse events.

[b] Duration = end date- start date+ 1.

[c] Study day = AE start date - study drug start date + 1.

[d] Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1 = death; 2 = life-threatening condition; 3 = persistent or significant disability/incapacity; 4 = hospitalization; 5 = congenital anomaly or birth defect; 6 = medically significant condition.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-9.1＞

(2) 海外試験

海外短期統合では，Phase B での死亡の報告はなかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-6.5.2 参照）。Phase A 又は Phase A+の死亡例の一覧は各試験の総括報告書に示した。海外長期統合で認められた死亡例の一覧を表 2.7.4.2.1-11 に示した。大うつ病性障害の高齢患者を対象とした可変用量での長期投与試験（16160A）で認められた死亡は「2.7.4.5.1.1(2)(d)ii) 死亡」に示した。

海外長期統合で死亡は 5 例（331-08-212 試験 1 例，331-10-238 試験 4 例）に認められた。死亡に至った有害事象の内訳は，自殺既遂が 2 例，穿孔性胃潰瘍，腹膜炎，遠隔転移を伴う悪性黒色腫，肺塞栓症が各 1 例であった。穿孔性胃潰瘍と腹膜炎は同一被験者に発現した。年齢は 44～57 歳で，女性 4 例，男性 1 例であった。ブレクスピプラゾールの用量は 0.5～3 mg であり，被験者間で偏りはなかった。自殺既遂の 1 例のみ，副作用と判断されたが，その他の事象は，既往症や合併症，家族歴に起因した事象や偶発的に起こった事象と考えられた。

表 2.7.4.2.1-11　　死亡例一覧：海外長期統合

sNDS TRT/ STDY TRT/ ADT GRP	SUBJECT ID	AGE/SEX/ RACE	SYSTEM ORGAN CLASS	AE (MedDRA PT[a]/ VERBATIM TERM)	AE STR/END[b] IMP STR/END	STDY DAY[c]	STUDY DRUG CAUSALITY	SERI-OUS§	SEVER-ITY	ACTION REGARDING STUDY DRUG	OUTCOME
BREX/ PRIOR BREX/ EFFXR	[redacted]	5[redacted]/ [redacted]	精神障害	自殺既遂 (ABCDF) / COMPLETED SUICIDE	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	80	POSSIBLY RELATED	YES(1)	SEV	DOSE NOT CHANGED	FATAL
BREX/ PRIOR BREX/ PAXCR	[redacted]	5[redacted]/ [redacted]	胃腸障害	舌潰瘍 (A) / DIME SIZE ULCER ON LEFT SIDE OF TONGUE	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	69	UNLIKELY RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			胃腸障害	舌潰瘍 / ULCER ON LEFT SIDE OF TONGUE	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	136	UNLIKELY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			胃腸障害	舌潰瘍 / ULCER ON RIGHT SIDE OF TONGUE	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	173	UNLIKELY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			胃腸障害	口腔粘膜紅斑 (A) / REDDENED INFLAMED AREA ON TOP OF PALATE	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	55	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			感染症および寄生虫症	上気道感染 (A) / UPPER RESPIRATORY INFECTION	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	53	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			神経系障害	頭痛 (AC) / WORSENING OF SEVERITY OF HEADACHE	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	27	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			精神障害	自殺既遂 (ABF) / COMPLETED SUICIDE	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	231	NOT RELATED	YES(1)	SEV	DOSE NOT CHANGED	FATAL
BREX/ PRIOR PLACEBO/ EFFXR	[redacted]	5[redacted]/ [redacted]	胃腸障害	下痢 (AC) / LOOSE STOOLS	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	95	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			胃腸障害	穿孔性胃潰瘍 (ABF) / PERFORATED GASTRIC ULCER	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	241	NOT RELATED	YES(1)	SEV	DOSE NOT CHANGED	FATAL
			感染症および寄生虫症	腹膜炎 (ABF) / PERITONITIS	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	241	NOT RELATED	YES(1)	SEV	DOSE NOT CHANGED	FATAL
			臨床検査	体重増加 (AC) / WEIGHT GAIN	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	56	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			神経系障害	浮動性めまい (AC) / LIGHTHEADEDNESS	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	15	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

表 2.7.4.2.1-11　　死亡例一覧：海外長期統合（続き）

sNDS TRT/ STDY TRT/ ADT GRP	SUBJECT ID	AGE/SEX/ RACE	SYSTEM ORGAN CLASS	AE (MedDRA PT[a]/ VERBATIM TERM)	AE STR/END[b] IMP STR/END	STDY DAY[c]	STUDY DRUG CAUSALITY	SERI-OUS§	SEVER-ITY	ACTION REGARDING STUDY DRUG	OUTCOME
BREX/ PRIOR PLACEBO/ LEXP	[redacted]	4[redacted]/	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）	遠隔転移を伴う悪性黒色腫 (ABF) / PROGRESSION OF METASTATIC MELANOMA	[redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted] 20[redacted]/[redacted]20[redacted]	76	NOT RELATED	YES(1,4)	SEV	DOSE NOT CHANGED	FATAL
BREX/ PRIOR PLACEBO/ LEXP	[redacted]	4[redacted]/	神経系障害	鎮静 (AC) / SEDATION	[redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted] 20[redacted]/[redacted]20[redacted]	9	RELATED	NO	MOD	DOSE REDUCED	RECOVERED/ RESOLVED
			神経系障害	鎮静 / SEDATION	[redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted] 20[redacted]/[redacted]20[redacted]	15	RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
BREX/ PRIOR PLACEBO/ PROZ	[redacted]	4[redacted]/	胃腸障害	流涎過多 (AC) / EXCESS SALVATION	[redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted] 20[redacted]/[redacted]20[redacted]	15	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			神経系障害	アカシジア (AC) / AKATHISIA	[redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted] 20[redacted]/[redacted]20[redacted]	31	RELATED	NO	MOD	DOSE REDUCED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			精神障害	不安 (AC) / ANXIETY	[redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted] 20[redacted]/[redacted]20[redacted]	79	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症 (ABEF) / PULMONARY EMBOLISM	[redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted] 20[redacted]/[redacted]20[redacted]	112	NOT RELATED	YES(1,2,4)	SEV	DRUG WITHDRAWN	FATAL

For OPDC trials: Letters in parentheses after the MedDRA term indicate it is counted in these subsets of treatment-emergent. Adverse events: A=All, B=Serious, C=Potentially drug-related, D=Serious and potentially drug-related, E=Study medication discontinuation, F=Death.

[a] Adverse events coded in MedDRA v24.0.

[b] Adverse event start/end date may be estimated.

[c] Study day=AE onset date-study drug start date+1.

§ Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1=Death, 2=Life-threatening condition, 3=Persistent or significant disability/incapacity, 4=Hospitalization, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Medically significant condition.

＜資料番号 5.3.5.3-05：CT-LT-6.5.2＞

(3) その他の試験

(a) 14570A

可変用量でのプラセボ対照二重盲検維持試験では，二重盲検期（Period B）での死亡の報告はなかった。抗うつ薬治療期（Period A）及び抗うつ薬反応例治療継続期（Period A+）に各 1 例の死亡が報告されたが，いずれの被験者も治験薬との関連性は否定された（資料番号 5.3.5.1-06，Listing 23 参照）。

Period A に死亡した 1 例は，4[redacted] 歳の[redacted]性であった。Day 53 に死亡が確認され，死亡に至った有害事象は「出血性卒中」であった。Period A+に死亡した 1 例は，4[redacted] 歳の[redacted]性であった。Day 136 に死亡が確認され，死亡に至った有害事象は「自殺既遂」及び「企図的過量投与」であった。

(b) 臨床薬理試験

臨床薬理試験で死亡の報告はなかった（資料番号 5.3.3.2-01，CT-9.1.1，資料番号 5.3.3.2-02，CT-9.1 参照）。

2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象

(1) 短期試験

(a) 国内短期試験

国内短期試験の Phase B で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1-12 に，一覧表を表 2.7.4.7.1-10 に示した。Phase A 及び Phase A+で発現した重篤な有害事象の一覧は表 2.7.4.7.1-11 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 1.2%（3/250 例），2 mg 群で 1.2%（3/246 例），全体で 1.2%（6/496 例），プラセボ群で 0.8%（2/244 例）で，投与群間で同程度であった（表 2.7.4.2.1-1）。

各投与群で発現した重篤な有害事象はいずれの事象も 1 例に発現した。ブレクスピプラゾール投与例に認められた企図的過量投与，アルコール性膵炎，てんかん，及び乳房外パジェット病は，最終投与日より後に発現した。すべての事象で治験薬との関連性は否定され，虫垂炎及び第 3 脳神経麻痺では，事象の偶発性や治験薬の投与期間が短期間であったこと，企図的過量投与，アルコール性膵炎，てんかん及び乳房外パジェット病では，治験薬の最終投与からの経過時間，臨床検査値，明らかな誘発因子，合併症等が判断の根拠であった。いずれの事象も転帰は回復又は軽快であった。

表 2.7.4.2.1-12　　重篤な有害事象：国内短期試験

		Brexpiprazole							
		1 mg (N = 250)		2 mg (N = 246)		Total (N = 496)		Placebo (N = 244)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		3	(1.2)	3	(1.2)	6	(1.2)	2	(0.8)
胃腸障害		0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	アルコール性膵炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症		1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.4)
	虫垂炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	蜂巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
傷害、中毒および処置合併症		1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	企図的過量投与	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	乳房外パジェット病	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
神経系障害		1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.4)
	てんかん	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	第３脳神経麻痺	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	くも膜下出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

All adverse events which started after start of study drug treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.5.1＞

(b)　海外短期統合

i)　海外短期統合

海外短期統合で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1-13 に，一覧表を表 2.7.4.7.2-10 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 0.5%（7/1338 例），全体で 0.5%（7/1520 例），プラセボ群で 0.6%（7/1132 例）であった。なお，全体で認められた重篤な有害事象はいずれも 1-3 mg 群で発現した事象であった。いずれの投与群でも 2 例以上に認められた事象はなく，副作用と判断されたのは 1-3 mg 群で発現した失神のみであった。失神による治験薬に対する処置はなく，転帰は回復したが後遺症ありであった。なお，原疾患である大うつ病性障害と関連すると考えられる，器官別大分類「精神障害」に分類される事

象はプラセボ群でのみ認められた。

表 2.7.4.2.1-13　　重篤な有害事象：海外短期統合

	Brexpiprazole									
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		Placebo (N=1132)		QUET (N=100)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	0	(0.0)	7	(0.5)	7	(0.5)	7	(0.6)	1	(1.0)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
心房細動	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
洞性徐脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
耳および迷路障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
橈骨骨折	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
尺骨骨折	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
粉砕骨折	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
悪性黒色腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
神経系障害	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
てんかん	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
失神	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
パニック発作	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腎腫瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
鎖骨下静脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.

＜資料番号 5.3.5.3-05：CT-ST-6.6.1＞

ii)　海外短期固定用量統合

海外短期固定用量統合で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.7.2-11 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 0.4%（1/226 例），2 mg 群で 0.8%（3/380 例），3 mg 群で 0.4%（1/229 例），プラセボ群で 0.3%（2/613 例）であった。原疾患である大うつ病性障害と関連すると考えられる，器官別大分類「精神障害」に分類される事象はなく，いずれの群でも 2 例以上に発現した事象はなかった。

(2)　長期試験

(a)　国内長期試験

国内長期試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1-14 に，一覧表を表 2.7.4.7.1-12 に示した。

ブレクスピプラゾール全体 247 例の 3.6%（9 例）に重篤な有害事象が発現し，いずれの事象も各 1 例（各 0.4%）の発現であった。このうち，結腸癌，リンパ節転移，肺の悪性新生物は同一被験者に発現し，十二指腸穿孔，敗血症性ショック，動脈閉塞性疾患も同一被験者に発現した。

ジスキネジアはブレクスピプラゾールの増量後に発現したこと，大うつ病は治験薬が増強因子となったことが否定できなかったことから，治験薬との関連性はありと判断された。その他の重篤な有害事象は，いずれも偶発的な事象や感染症に起因した事象であることや，治験薬投与開始からの時間的経過などから，治験薬との関連性は否定された。転帰に関しては，結腸癌，リンパ節転移，肺の悪性新生物（結腸癌以外はフォローアップ期に発現）は未回復，動脈閉塞性疾患は回復したが後遺症あり，HIV 感染は軽快であった。その他は回復が確認された。

表 2.7.4.2.1-14　　重篤な有害事象：国内長期試験

		Rollover Total (N = 216)		New Subjects (N = 31)		Total (N = 247)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		8	(3.7)	1	(3.2)	9	(3.6)
胃腸障害		1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	十二指腸穿孔	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	死亡	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
感染症および寄生虫症		3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	虫垂炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	HIV 感染	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	敗血症性ショック	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
傷害、中毒および処置合併症		1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Total (N = 216) n	(%)	New Subjects (N = 31) n	(%)	Total (N = 247) n	(%)
	靭帯捻挫	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	結腸癌	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	リンパ節転移	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	肺の悪性新生物	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
神経系障害		1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ジスキネジア	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
精神障害		1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
	うつ病	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	大うつ病	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
血管障害		1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	動脈閉塞性疾患	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

All adverse events which started after start of study drug treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.5.1＞

(b) 海外長期統合

海外長期統合で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1-15 に，一覧表を表 2.7.4.7.2-12 に示した。

ブレクスピプラゾール全体 2240 例での重篤な有害事象の発現割合は，3.4%（75 例）であった。このうち，原疾患である大うつ病性障害と関連すると考えられる，器官別大分類「精神障害」に分類される事象の発現割合は 1.3%であった。最も発現割合が高かった重篤な有害事象は，うつ病で 0.4%（9 例），次いで自殺企図で 0.3%（6 例）であった。副作用と判断されたのは，心電図 QT 延長，心室機能不全，2 型糖尿病，抑うつ症状，痙攣発作，自然流産，非心臓性胸痛，自殺念慮，自殺既遂，錐体外路障害，自殺企図，膵炎が各 1 例であった。

表 2.7.4.2.1-15　　重篤な有害事象：海外長期統合

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	75	(3.35)
血液およびリンパ系障害	1	(0.04)
鉄欠乏性貧血	1	(0.04)
心臓障害	2	(0.09)
大動脈弁閉鎖不全症	1	(0.04)
うっ血性心不全	1	(0.04)
心室機能不全	1	(0.04)
眼障害	1	(0.04)
網膜静脈血栓症	1	(0.04)
胃腸障害	3	(0.13)
クローン病	1	(0.04)
穿孔性胃潰瘍	1	(0.04)
膵炎	1	(0.04)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.09)
胸痛	1	(0.04)
非心臓性胸痛	1	(0.04)
肝胆道系障害	3	(0.13)
胆嚢炎	1	(0.04)
胆石症	2	(0.09)
急性肝炎	1	(0.04)
感染症および寄生虫症	7	(0.31)
気管支炎	1	(0.04)
蜂巣炎	1	(0.04)
胃腸炎	1	(0.04)
腹膜炎	1	(0.04)
肺炎	1	(0.04)
腎盂腎炎	1	(0.04)
上気道感染	1	(0.04)
傷害、中毒および処置合併症	5	(0.22)
転倒	1	(0.04)
企図的過量投与	3	(0.13)
膝蓋骨骨折	1	(0.04)
臨床検査	1	(0.04)
心電図QT延長	1	(0.04)
代謝および栄養障害	1	(0.04)
2型糖尿病	1	(0.04)

表 2.7.4.2.1-15　　重篤な有害事象：海外長期統合（続き）

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.09)
背部痛	1	(0.04)
椎間板突出	1	(0.04)
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）	7	(0.31)
子宮頚部腺癌	1	(0.04)
乳癌	1	(0.04)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1	(0.04)
卵巣癌	1	(0.04)
直腸腺癌	1	(0.04)
腎細胞癌	1	(0.04)
乳管内増殖性病変	1	(0.04)
神経系障害	8	(0.36)
脳血管発作	1	(0.04)
浮動性めまい	1	(0.04)
錐体外路障害	1	(0.04)
破裂性脳動脈瘤	1	(0.04)
坐骨神経痛	1	(0.04)
痙攣発作	1	(0.04)
腰髄神経根障害	1	(0.04)
脳神経麻痺	1	(0.04)
妊娠、産褥および周産期の状態	1	(0.04)
自然流産	1	(0.04)
精神障害	29	(1.29)
不安	2	(0.09)
自殺既遂	2	(0.09)
うつ病	9	(0.40)
希死念慮を有するうつ病	1	(0.04)
故意の自傷行為	1	(0.04)
躁病	1	(0.04)
自殺念慮	5	(0.22)
自殺企図	6	(0.27)
抑うつ症状	2	(0.09)
生殖系および乳房障害	1	(0.04)
骨盤癒着症	1	(0.04)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(0.31)
喘息	2	(0.09)
気胸	1	(0.04)
肺塞栓症	4	(0.18)

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
＜資料番号 5.3.5.3-05：CT-LT-6.6.1＞

(3) その他の試験

(a) 14570A

大うつ病性障害患者を対象とした可変用量でのプラセボ対照二重盲検維持試験（14570A）の Phase B で発現した重篤な有害事象は表 2.7.6.2.6-10 に示した。重篤な有害事象を発現した被験者一覧は治験総括報告書中に示した（資料番号 5.3.5.1-06，Listing 22 参照）。

Period B での重篤な有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 2.0%（9/444 例），プラセボ群で 2.9%（13/441 例）で同程度であった。1-3 mg 群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は，自殺念慮（0.5%，2/444 例）のみであり，プラセボ群では 3 例（0.7%，3/441 例）に認められた。

1-3 mg 群で認められた重篤な有害事象のうち，副作用と判断された事象は，痙攣発作，自殺念慮，意識消失及び循環虚脱が各 1 例であった。このうち，意識消失及び循環虚脱は同一被験者での発現であった。

(b) 臨床薬理試験

大うつ病性障害患者を対象とした高用量漸増反復投与試験（331-09-221）で，重篤な有害事象である高度な錐体外路障害が 1 例報告された。当該有害事象は副作用と判断された。重篤な有害事象を発現した被験者一覧は治験総括報告書中に示した（資料番号 5.3.3.2-01，CT-9.2.1 参照）。

大うつ病性障害の高齢患者を対象とした用量漸増反復投与試験（331-12-291）では，重篤な有害事象の報告はなかった（資料番号 5.3.3.2-02，CT-9.2 参照）。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を「その他の重要な有害事象」とした。

(1) 短期試験

(a) 国内短期試験

国内短期試験で発現した投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2.1-16 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 0.8%（2/250 例），2 mg 群で 7.3%（18/246 例），全体で 4.0%（20/496 例），プラセボ群で 1.2%（3/244 例）であり，プラセボ群と比較して 1 mg 群では同程度で，2 mg 群で高かった。2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は，1 mg 群及びプラセボ群では認められなかった。2 mg 群では，アカシジア（2.4%，6 例），倦怠感（1.2%，3 例）並びに錐体外路障害及び振戦（各 0.8%，各 2 例）で，その他は 1 例のみの発現であった。転帰は，多くの事象で回復又は軽快が確認され，2 例以上に発現した事象のうちでは，倦怠感（2 例）のみが未回復であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.3.1 参照）。

表 2.7.4.2.1-16　　投与中止に至った有害事象：国内短期試験

		Brexpiprazole							
		1 mg (N = 250)		2 mg (N = 246)		Total (N = 496)		Placebo (N = 244)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		2	(0.8)	18	(7.3)	20	(4.0)	3	(1.2)
耳および迷路障害		0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	耳鳴	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
胃腸障害		0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)	0	(0.0)
	齲歯	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	悪心	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		0	(0.0)	3	(1.2)	3	(0.6)	0	(0.0)
	悪寒	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	倦怠感	0	(0.0)	3	(1.2)	3	(0.6)	0	(0.0)
肝胆道系障害		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
感染症および寄生虫症		0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)	0	(0.0)
	歯周炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	ＣＯＶＩＤ－１９	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
臨床検査		0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	肝機能検査値上昇	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害		0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	筋固縮	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
神経系障害		1	(0.4)	9	(3.7)	10	(2.0)	0	(0.0)
	アカシジア	0	(0.0)	6	(2.4)	6	(1.2)	0	(0.0)
	浮動性めまい	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)
	よだれ	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	錐体外路障害	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)	0	(0.0)
	感覚鈍麻	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	振戦	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)	0	(0.0)
精神障害		1	(0.4)	4	(1.6)	5	(1.0)	2	(0.8)
	不安	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	不眠症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.4)
	躁病	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)
	落ち着きのなさ	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	大うつ病	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	知覚変容発作	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole 1 mg (N = 250) n	(%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 246) n	(%)	Brexpiprazole Total (N = 496) n	(%)	Placebo (N = 244) n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)

All adverse events which started after start of study drug treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.6.1＞

(b) 海外短期統合

i) 海外短期統合

海外短期統合で発現した投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2.1-17 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 2.5%（34/1338 例），全体で 2.4%（37/1520 例）であり，プラセボ群の 0.7%（8/1132 例）と比較して高かった。

全体で認められた投与中止に至った有害事象のうち，最も発現割合が高かった事象は，アカシジアが 0.5%（8 例），次いで不安及び落ち着きのなさが各 0.2%（各 3 例）で，いずれも 1-3 mg 群での発現であった。その他の事象はいずれも 2 例以下での発現であった。2.7.4.2.1.1(2)(a)ii) 海外短期統合で発現割合が高かった体重増加によって投与中止した被験者は認められなかった。

表 2.7.4.2.1-17　投与中止に至った有害事象：海外短期統合

System Organ Class / Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole < 1 mg (N=182) n	(%)	Brexpiprazole 1-3 mg (N=1338) n	(%)	Brexpiprazole All (N=1520) n	(%)	Placebo (N=1132) n	(%)	QUET (N=100) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	3	(1.6)	34	(2.5)	37	(2.4)	8	(0.7)	4	(4.0)
眼障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
霧視	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

表 2.7.4.2.1-17　　投与中止に至った有害事象：海外短期統合（続き）

	Brexpiprazole									
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		Placebo (N=1132)		QUET (N=100)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
疲労	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭部損傷	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
尺骨骨折	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球百分率数異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肝機能検査値上昇	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
変形性関節症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
悪性黒色腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
神経系障害	0	(0.0)	15	(1.1)	15	(1.0)	1	(0.1)	2	(2.0)
アカシジア	0	(0.0)	8	(0.6)	8	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
注意力障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
過眠症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
嗜眠	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
パーキンソニズム	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
鎮静	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
傾眠	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
精神障害	1	(0.5)	10	(0.7)	11	(0.7)	3	(0.3)	0	(0.0)
無オルガズム症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
不安	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
錯乱状態	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
不眠症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
躁病	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
落ち着きのなさ	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
緊張	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿失禁	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
乳房うっ滞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
丘疹性皮疹	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.4.2.1-17　　投与中止に至った有害事象：海外短期統合（続き）

	Brexpiprazole									
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		Placebo (N=1132)		QUET (N=100)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血圧	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.

＜資料番号 5.3.5.3-05：CT-ST-6.7.1＞

ii)　海外短期固定用量統合

海外短期固定用量統合で発現した投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.7.2-13 に示した。投与中止に至った有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 1.3%（3/226 例），2 mg 群で 2.6%（10/380 例），3 mg 群で 3.5%（8/229 例），プラセボ群で 0.7%（4/613 例）であった。3 mg 群で 5 例（2.2%）がアカシジアにより投与中止したが，その他にいずれの群でも 2 例以上で投与中止に至った事象はなかった。

(2)　長期試験

(a)　国内長期試験

国内長期試験で発現した投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2.1-18 に示した。

ブレクスピプラゾール全体 247 例での投与中止に至った有害事象の発現割合は，26.7%（66 例）であった。最も発現割合が高かった投与中止に至った有害事象は，アカシジアで 4.0%（10 例），次いで体重増加で 2.8%（7 例）であった。その他でブレクスピプラゾール全体の 5 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は，倦怠感，錐体外路障害，傾眠，大うつ病（各 5 例，各 2.0%）であった。投与中止に至った事象のうち，5 例以上に認められた事象の転帰は，多くが回復又は軽快であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.3 参照）。

表 2.7.4.2.1-18　　投与中止に至った有害事象：国内長期試験

		Rollover Total (N = 216)		New Subjects (N = 31)		Total (N = 247)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		48	(22.2)	18	(58.1)	66	(26.7)
血液およびリンパ系障害		1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	貧血	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼障害		1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	羞明	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Total (N = 216) n	(%)	New Subjects (N = 31) n	(%)	Total (N = 247) n	(%)
胃腸障害		2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	十二指腸穿孔	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	口腔内不快感	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		4	(1.9)	4	(12.9)	8	(3.2)
	疲労	0	(0.0)	2	(6.5)	2	(0.8)
	異常感	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	倦怠感	3	(1.4)	2	(6.5)	5	(2.0)
	口渇	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
感染症および寄生虫症		1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	HIV 感染	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
臨床検査		7	(3.2)	1	(3.2)	8	(3.2)
	心電図 QT 延長	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	体重増加	6	(2.8)	1	(3.2)	7	(2.8)
代謝および栄養障害		4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)
	食欲亢進	3	(1.4)	1	(3.2)	4	(1.6)
	食欲減退	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	結腸癌	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
神経系障害		21	(9.7)	12	(38.7)	33	(13.4)
	アカシジア	4	(1.9)	6	(19.4)	10	(4.0)
	運動緩慢	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	概日リズム睡眠障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	注意力障害	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	浮動性めまい	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	ジスキネジア	3	(1.4)	1	(3.2)	4	(1.6)
	ジストニア	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
	錐体外路障害	3	(1.4)	2	(6.5)	5	(2.0)
	頭部不快感	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	頭痛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	パーキンソニズム	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	傾眠	5	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.0)
	失神	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	振戦	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
	下肢静止不能症候群	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
精神障害		13	(6.0)	4	(12.9)	17	(6.9)
	不安	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Total (N = 216) n	(%)	New Subjects (N = 31) n	(%)	Total (N = 247) n	(%)
	うつ病	3	(1.4)	1	(3.2)	4	(1.6)
	不眠症	3	(1.4)	1	(3.2)	4	(1.6)
	気力低下	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	睡眠障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	大うつ病	3	(1.4)	2	(6.5)	5	(2.0)
	注意欠如・多動性障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
血管障害		1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
	高血圧	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	動脈閉塞性疾患	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

All adverse events which started after start of study drug treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.6.1＞

(b) 海外長期統合

海外長期統合で発現した投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2.1-19 に示した。

ブレクスピプラゾール全体 2240 例での投与中止に至った有害事象の発現割合は，14.6%（326 例）であった。最も発現割合が高かった投与中止に至った有害事象は，体重増加（3.8%，84 例），次いでうつ病（1.2%，26 例）であった。その他の事象でブレクスピプラゾール全体の 10 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は，アカシジア，疲労，傾眠，不安，自殺念慮であったが，発現割合はいずれも 1%未満であった。

表 2.7.4.2.1-19　投与中止に至った有害事象：海外長期統合

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	326	(14.55)
血液およびリンパ系障害	1	(0.04)
好中球減少症	1	(0.04)
心臓障害	2	(0.09)
大動脈弁閉鎖不全症	1	(0.04)
不整脈	1	(0.04)
心室機能不全	1	(0.04)

表 2.7.4.2.1-19　　投与中止に至った有害事象：海外長期統合（続き）

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
内分泌障害	3	(0.13)
高プロラクチン血症	1	(0.04)
甲状腺機能低下症	1	(0.04)
自己免疫性甲状腺炎	1	(0.04)
眼障害	3	(0.13)
ドライアイ	1	(0.04)
眼瞼下垂	1	(0.04)
緑内障	1	(0.04)
胃腸障害	13	(0.58)
腹部不快感	2	(0.09)
大腸炎	1	(0.04)
便秘	3	(0.13)
クローン病	1	(0.04)
下痢	2	(0.09)
胃食道逆流性疾患	1	(0.04)
悪心	1	(0.04)
嘔吐	1	(0.04)
顕微鏡的大腸炎	1	(0.04)
一般・全身障害および投与部位の状態	21	(0.94)
無力症	2	(0.09)
顔面浮腫	1	(0.04)
疲労	14	(0.63)
浮腫	1	(0.04)
末梢性浮腫	1	(0.04)
疼痛	1	(0.04)
末梢腫脹	1	(0.04)
感染症および寄生虫症	2	(0.09)
腎感染	1	(0.04)
細菌性上気道感染	1	(0.04)
傷害、中毒および処置合併症	3	(0.13)
企図的過量投与	2	(0.09)
膝蓋骨骨折	1	(0.04)
臨床検査	99	(4.42)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.13)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.04)
血中ブドウ糖増加	1	(0.04)
血圧上昇	1	(0.04)
血中トリグリセリド増加	1	(0.04)
心電図QT延長	2	(0.09)

表 2.7.4.2.1-19　　投与中止に至った有害事象：海外長期統合（続き）

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	(%)
心電図T波逆転	2	(0.09)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	4	(0.18)
グリコヘモグロビン増加	3	(0.13)
体重増加	84	(3.75)
抗甲状腺抗体陽性	1	(0.04)
肝機能検査値上昇	1	(0.04)
代謝および栄養障害	7	(0.31)
耐糖能障害	1	(0.04)
高血糖	1	(0.04)
食欲亢進	2	(0.09)
2型糖尿病	3	(0.13)
筋骨格系および結合組織障害	5	(0.22)
関節痛	1	(0.04)
筋固縮	1	(0.04)
変形性関節症	1	(0.04)
筋緊張	1	(0.04)
筋骨格硬直	1	(0.04)
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）	6	(0.27)
子宮頚部腺癌	1	(0.04)
乳癌	1	(0.04)
卵巣癌	1	(0.04)
直腸腺癌	1	(0.04)
腎細胞癌	1	(0.04)
乳管内増殖性病変	1	(0.04)
神経系障害	73	(3.26)
アカシジア	21	(0.94)
無動	1	(0.04)
注意力障害	3	(0.13)
浮動性めまい	3	(0.13)
ジスキネジア	1	(0.04)
錐体外路障害	7	(0.31)
頭痛	2	(0.09)
過眠症	2	(0.09)
嗜眠	2	(0.09)
ミオクローヌス	1	(0.04)
ナルコレプシー	1	(0.04)
パーキンソニズム	1	(0.04)
破裂性脳動脈瘤	1	(0.04)
坐骨神経痛	2	(0.09)
鎮静	5	(0.22)
痙攣発作	1	(0.04)

表 2.7.4.2.1-19　投与中止に至った有害事象：海外長期統合（続き）

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	(%)
傾眠	13	(0.58)
失神	2	(0.09)
振戦	1	(0.04)
認知障害	1	(0.04)
群発頭痛	1	(0.04)
安静時振戦	1	(0.04)
精神障害	80	(3.57)
不安	11	(0.49)
無感情	1	(0.04)
錯乱状態	1	(0.04)
うつ病	26	(1.16)
希死念慮を有するうつ病	1	(0.04)
感情の貧困	1	(0.04)
不眠症	5	(0.22)
易刺激性	1	(0.04)
リビドー消失	1	(0.04)
躁病	1	(0.04)
中期不眠症	1	(0.04)
オルガズム異常	1	(0.04)
パニック反応	1	(0.04)
落ち着きのなさ	5	(0.22)
自殺念慮	11	(0.49)
自殺企図	7	(0.31)
抑うつ症状	3	(0.13)
大うつ病	2	(0.09)
早朝覚醒型不眠症	1	(0.04)
むちゃ飲み	1	(0.04)
生殖系および乳房障害	2	(0.09)
性機能不全	1	(0.04)
勃起不全	1	(0.04)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(0.18)
咳嗽	1	(0.04)
呼吸困難	1	(0.04)
肺塞栓症	2	(0.09)
皮膚および皮下組織障害	4	(0.18)
皮膚乾燥	1	(0.04)
発疹	2	(0.09)
斑状丘疹状皮疹	1	(0.04)
血管障害	1	(0.04)
高血圧	1	(0.04)

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
＜資料番号 5.3.5.3-05：CT-LT-6.7.1＞

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

大うつ病性障害患者にブレクスピプラゾールを投与した際のリスクを特定するため，ブレクスピプラゾールの薬理作用に関連すると考えられる事象，対象被験者の原疾患又は内因性要因に関連すると考えられる事象，他の抗精神病薬などで注目されている事象，及び潜在的リスクを考慮し，次に示す事象に着目して分析した（定義：資料番号 5.3.5.1-01，16.1.9 参照）。

- 錐体外路症状
- 悪性症候群関連有害事象
- 横紋筋融解症
- 痙攣関連有害事象
- 起立性障害
- 自殺・自殺企図
- 過鎮静関連有害事象
- 過敏性症状関連有害事象
- 静脈血栓症関連有害事象
- 血液障害関連有害事象
- 糖，脂質代謝に及ぼす影響
- 体重に及ぼす影響
- QT 延長
- 躁転関連有害事象
- プロラクチンの上昇

(1)　錐体外路症状

錐体外路症状関連有害事象の発現状況及び錐体外路症状の評価スケールを用いた結果でブレクスピプラゾールの錐体外路症状に及ぼす影響を検討した。

(a)　錐体外路症状関連有害事象の発現状況

i)　国内短期試験

国内短期試験で発現した錐体外路症状関連有害事象を表 2.7.4.2.1-20 に示した。

錐体外路症状関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 14.8%（37/250 例），2 mg 群で 36.6%（90/246 例），全体で 25.6%（127/496 例）であり，プラセボ群の 7.4%（18/244 例）と比較していずれも高かった。

いずれかのブレクスピプラゾール群で 5%以上に発現し，かつ発現割合がプラセボ群の 2 倍

以上であった事象は，アカシジア（1 mg 群 6.0%，2 mg 群 24.4%，プラセボ群 1.2%）であった。

各投与群で発現した錐体外路症状関連有害事象は，すべて非重篤であった。重症度が高度と判定された事象はアカシジアが 3 例（1 mg 群 1 例及び 2 mg 群 2 例）及び振戦が 1 例（2 mg 群，高度なアカシジアと併発）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.3.1，16.2.7 参照）。投与中止に至った錐体外路症状関連有害事象は，1 mg 群ではよだれが 1 例（0.4%），2 mg 群ではアカシジアが 6 例（2.4%），錐体外路障害及び振戦が各 2 例（各 0.8%），筋固縮及び落ち着きのなさが各 1 例（各 0.4%）であった（表 2.7.4.2.1-16）。

抗コリン性パーキンソン病治療薬を使用した被験者の割合は，1 mg 群で 4.4%（11/250 例），2 mg 群で 19.9%（49/246 例），全体で 12.1%（60/496 例），プラセボ群では，1.2%（3/244 例）であった（資料番号 5.3.5.3-03，Table-S3 参照）。

表 2.7.4.2.1-20　　錐体外路症状関連有害事象：国内短期試験

		Brexpiprazole							
		1 mg (N = 250)		2 mg (N = 246)		Total (N = 496)		Placebo (N = 244)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		37	(14.8)	90	(36.6)	127	(25.6)	18	(7.4)
眼障害		1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.8)
	眼瞼痙攣	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.8)
胃腸障害		2	(0.8)	7	(2.8)	9	(1.8)	1	(0.4)
	唾液変性	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	流涎過多	2	(0.8)	6	(2.4)	8	(1.6)	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)	0	(0.0)
	歩行障害	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害		4	(1.6)	6	(2.4)	10	(2.0)	3	(1.2)
	筋固縮	3	(1.2)	5	(2.0)	8	(1.6)	1	(0.4)
	筋骨格硬直	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.8)
神経系障害		33	(13.2)	84	(34.1)	117	(23.6)	15	(6.1)
	アカシジア	15	(6.0)	60	(24.4)	75	(15.1)	3	(1.2)
	運動緩慢	2	(0.8)	3	(1.2)	5	(1.0)	0	(0.0)
	よだれ	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)
	ジスキネジア	3	(1.2)	3	(1.2)	6	(1.2)	0	(0.0)
	ジストニア	3	(1.2)	1	(0.4)	4	(0.8)	1	(0.4)
	錐体外路障害	1	(0.4)	11	(4.5)	12	(2.4)	2	(0.8)
	ミオクローヌス	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	パーキンソニズム	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)	0	(0.0)
	振戦	16	(6.4)	12	(4.9)	28	(5.6)	9	(3.7)

		Brexpiprazole							
		1 mg (N = 250)		2 mg (N = 246)		Total (N = 496)		Placebo (N = 244)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	下肢静止不能症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
精神障害		0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	落ち着きのなさ	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)

All adverse events which started after start of study drug treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.9.1＞

ii) 海外短期統合

【海外短期統合】

海外短期統合で発現した錐体外路症状関連有害事象を表 2.7.4.2.1-21 に示した。

錐体外路症状関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 19.2%（257/1338 例），全体で 18.8%（285/1520 例）であり，プラセボ群の 7.7%（87/1132 例）と比較して高かった。

いずれかのブレクスピプラゾール群又は全体で 5%以上に発現し，かつ発現割合がプラセボ群の 2 倍以上であった事象は，アカシジア（1-3 mg 群 8.6%，全体 8.2%，プラセボ群 3.0%）であった。

重症度が高度と判定された事象は，いずれも 1-3 mg 群で発現し，アカシジア，錐体外路障害，振戦，落ち着きのなさが各 1 例（各 0.1%）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.2.2.2 参照）。重篤な事象はなかった。投与中止に至った事象は，いずれも 1-3 mg 群で発現し，アカシジアが 8 例（0.6%），落ち着きのなさが 3 例（0.2%），パーキンソニズムが 1 例（0.1%）であった（表 2.7.4.2.1-17）。

錐体外路症状関連有害事象に対して，治療薬を使用した被験者の割合は，1-3 mg 群で 3.7%（50/1338 例），全体で 3.6%（54/1520 例），プラセボ群で 0.7%（8/1132 例）であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-4.2 参照）。

表 2.7.4.2.1-21　　錐体外路症状関連有害事象：海外短期統合

	Brexpiprazole									
	< 1 mg		1-3 mg		All		Placebo		QUET	
	(N=182)		(N=1338)		(N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
Eps Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	28	(15.4)	257	(19.2)	285	(18.8)	87	(7.7)	7	(7.0)
眼障害	0	(0.0)	8	(0.6)	8	(0.5)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼瞼痙攣	0	(0.0)	8	(0.6)	8	(0.5)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸障害	4	(2.2)	7	(0.5)	11	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
流涎過多	4	(2.2)	7	(0.5)	11	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
歩行障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	9	(4.9)	44	(3.3)	53	(3.5)	24	(2.1)	1	(1.0)
筋固縮	3	(1.6)	7	(0.5)	10	(0.7)	3	(0.3)	0	(0.0)
筋痙縮	2	(1.1)	16	(1.2)	18	(1.2)	7	(0.6)	0	(0.0)
筋攣縮	0	(0.0)	5	(0.4)	5	(0.3)	4	(0.4)	0	(0.0)
開口障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
筋緊張	0	(0.0)	11	(0.8)	11	(0.7)	5	(0.4)	1	(1.0)
筋骨格硬直	4	(2.2)	8	(0.6)	12	(0.8)	5	(0.4)	0	(0.0)
神経系障害	18	(9.9)	171	(12.8)	189	(12.4)	60	(5.3)	7	(7.0)
アカシジア	10	(5.5)	115	(8.6)	125	(8.2)	34	(3.0)	3	(3.0)
運動緩慢	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
舞踏病	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯車様固縮	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
よだれ	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)
構語障害	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
ジスキネジア	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	1	(1.0)
ジストニア	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
錐体外路障害	2	(1.1)	13	(1.0)	15	(1.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
筋緊張亢進	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
運動低下	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
企図振戦	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
不随意性筋収縮	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)
パーキンソニズム	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
精神運動亢進	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
振戦	7	(3.8)	36	(2.7)	43	(2.8)	19	(1.7)	2	(2.0)
パーキンソン歩行	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
パーキンソン病安静時振戦	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
眉間反射異常	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
下肢静止不能症候群	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	4	(0.4)	0	(0.0)
口下顎ジストニア	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
安静時振戦	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
動作時振戦	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
精神障害	6	(3.3)	53	(4.0)	59	(3.9)	16	(1.4)	0	(0.0)
落ち着きのなさ	6	(3.3)	53	(4.0)	59	(3.9)	16	(1.4)	0	(0.0)

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.

＜資料番号 5.3.5.3-05：CT-ST-7.5.1＞

【海外短期固定用量統合】

海外短期固定用量統合で発現した錐体外路症状関連有害事象を表 2.7.4.7.2-14 に示した。

錐体外路症状関連有害事象の発現割合は，1 mg 群で 12.8%（29/226 例），2 mg 群で 19.7%（75/380 例），3 mg 群で 24.5%（56/229 例），プラセボ群で 6.4%（39/613 例）であった。アカシジアの発現割合は，用量依存的であった（2.7.4.2.1.1(2)(a)ii)）が，その他の有害事象では各用量群とプラセボ群での発現割合に大きな違いはなかった。

錐体外路症状関連有害事象に対して，治療薬を使用した被験者の割合は，3 mg 群で最も高く 7.0%（16/229 例），次いで 2 mg 群で 3.9%（15/380 例），1 mg 群で 0.9%（2/226 例）の順であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-4.3 参照）。

iii) 国内長期試験

国内長期試験で発現した錐体外路症状関連有害事象を表 2.7.4.2.1-22 に示した。

ブレクスピプラゾール全体 247 例での錐体外路症状関連有害事象の発現割合は，39.7%（98 例）であった。最も発現割合が高かった事象は，アカシジア（23.5%，58 例），次いで振戦（8.5%，21 例）であった。その他で発現割合が 5%以上であった事象は，錐体外路障害（6.5%，16 例）であった。

重症度が高度と判定された事象は，アカシジアが 4 例（1.6%）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.3.1 参照）。重篤なジスキネジアが 1 例（0.4%）認められた（表 2.7.4.2.1-14）。投与中止に至った事象は，アカシジアが 10 例（4.0%），錐体外路障害が 5 例（2.0%），ジスキネジアが 4 例（1.6%），ジストニアが 3 例（1.2%），振戦が 2 例（0.8%），運動緩慢，パーキンソニズム，下肢静止不能症候群が各 1 例（各 0.4%）であった（表 2.7.4.2.1-18）。

抗コリン性パーキンソン病治療薬を使用した被験者の割合は，ブレクスピプラゾール全体で 21.9%（54/247 例），新規例で 19.4%（6/31 例）であった（資料番号 5.3.5.3-03，Table-S4 参照）。

表 2.7.4.2.1-22　錐体外路症状関連有害事象：国内長期試験

		Rollover Total (N = 216)		New Subjects (N = 31)		Total (N = 247)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		76	(35.2)	22	(71.0)	98	(39.7)
眼障害		1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	眼瞼痙攣	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃腸障害		4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)
	流涎過多	4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	歩行障害	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Total (N = 216) n	(%)	New Subjects (N = 31) n	(%)	Total (N = 247) n	(%)
筋骨格系および結合組織障害		2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	筋固縮	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	筋痙縮	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
神経系障害		75	(34.7)	22	(71.0)	97	(39.3)
	アカシジア	46	(21.3)	12	(38.7)	58	(23.5)
	運動緩慢	3	(1.4)	3	(9.7)	6	(2.4)
	ジスキネジア	7	(3.2)	4	(12.9)	11	(4.5)
	ジストニア	5	(2.3)	3	(9.7)	8	(3.2)
	錐体外路障害	12	(5.6)	4	(12.9)	16	(6.5)
	ミオクローヌス	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	パーキンソニズム	1	(0.5)	2	(6.5)	3	(1.2)
	振戦	15	(6.9)	6	(19.4)	21	(8.5)
	下肢静止不能症候群	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
精神障害		1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	落ち着きのなさ	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

All adverse events which started after start of study drug treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.9.1＞

iv) 海外長期統合

海外長期統合で発現した錐体外路症状関連有害事象を表 2.7.4.2.1-23 に示した。

ブレクスピプラゾール全体 2240 例での錐体外路症状関連有害事象の発現割合は，25.5%（570 例）であった。最も発現割合が高かった事象は，アカシジア（10.3%，230 例），次いで落ち着きのなさ（5.5%，124 例）であった。その他で発現割合が 5%以上の事象はなかった。

重症度が高度と判定された事象は，アカシジアが 7 例（0.3%），落ち着きのなさが 6 例（0.3%），錐体外路障害が 3 例（0.1%），振戦が 2 例（0.1%），筋痙縮，筋骨格硬直，下肢静止不能症候群が各 1 例（各 0.1%未満）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-LT-6.2.2.2 参照）。重篤な事象は高度な錐体外路障害が 1 例（0.1%未満）であり，本事象により治験薬の投与を中断し，その後回復した。投与中止に至った事象は，アカシジアが 21 例（0.9%），錐体外路障害が 7 例（0.3%，重篤な 1 例を含む），落ち着きのなさが 5 例（0.2%），筋固縮，筋緊張，筋骨格硬直，無動，ジスキネジア，ミオクローヌス，パーキンソニズム，振戦，安静時振戦が各 1 例（各 0.1%未満）であった（表 2.7.4.2.1-19）。

ブレクスピプラゾール全体で，錐体外路症状関連有害事象に対して治療薬を使用した被験者の割合は，3.8%（85 例）であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-4.2 参照）。

表 2.7.4.2.1-23　　錐体外路症状関連有害事象：海外長期統合

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	570	(25.45)
眼障害	5	(0.22)
眼瞼痙攣	5	(0.22)
胃腸障害	25	(1.12)
唾液変性	1	(0.04)
流涎過多	24	(1.07)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(0.13)
歩行障害	3	(0.13)
筋骨格系および結合組織障害	96	(4.29)
筋固縮	18	(0.80)
筋痙縮	25	(1.12)
筋攣縮	15	(0.67)
開口障害	6	(0.27)
筋緊張	15	(0.67)
筋骨格硬直	27	(1.21)
神経系障害	399	(17.81)
アカシジア	230	(10.27)
無動	1	(0.04)
運動緩慢	1	(0.04)
不器用	1	(0.04)
歯車様固縮	10	(0.45)
よだれ	4	(0.18)
構語障害	3	(0.13)
ジスキネジア	8	(0.36)
ジストニア	2	(0.09)
錐体外路障害	46	(2.05)
筋緊張亢進	2	(0.09)
企図振戦	1	(0.04)
運動障害	1	(0.04)
不随意性筋収縮	4	(0.18)
ミオクローヌス	4	(0.18)
パーキンソニズム	6	(0.27)
精神運動亢進	3	(0.13)
振戦	94	(4.20)
パーキンソン病安静時振戦	1	(0.04)
眉間反射異常	2	(0.09)
下肢静止不能症候群	19	(0.85)
ミオトニー	1	(0.04)
口下顎ジストニア	1	(0.04)
安静時振戦	4	(0.18)

表 2.7.4.2.1-23　　錐体外路症状関連有害事象：海外長期統合（続き）

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	(%)
精神障害	125	(5.58)
落ち着きのなさ	124	(5.54)
チック	1	(0.04)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(0.22)
発声障害	5	(0.22)

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
＜資料番号 5.3.5.3-05：CT-LT-7.5.1＞

(b)　アカシジア

錐体外路症状関連有害事象のうち，発現割合の高かったアカシジアの発現状況を分析した。

i)　国内短期試験

国内短期試験でのアカシジアの発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 6.0%（15/250 例），2 mg 群で 24.4%（60/246 例），全体で 15.1%（75/496 例），プラセボ群で 1.2%（3/244 例）であり，プラセボ群と比較してブレクスピプラゾール各用量群で高く，かつ 1 mg 群より 2 mg 群で高かった（表 2.7.4.2.1-20）。

各投与群で発現したアカシジアの重症度は，2 mg 群の 2 例及び 1 mg 群の 1 例が高度であったことを除き軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.3.1 参照）。重篤なアカシジアはなく，投与中止に至ったアカシジアは 6 例でいずれも 2 mg 群であった（表 2.7.4.2.1-16）。いずれの事象も転帰は回復又は軽快であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.3.1 参照）。初回発現時期別では，最も発現割合が高い時期は，1 mg 群では投与 1～7 日目，2 mg 群では 2 mg/日への増量後 1 週間以内に相当する投与 8～14 日目であり，いずれのブレクスピプラゾール群でも投与 14 日目までに全発現例数の半数以上が発現していた。投与終了後の発現は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.8.1 参照）。必須併用薬別で最も発現割合が高かったのは，1 mg 群及びプラセボ群ではエスシタロプラム併用例であった（1 mg 群 13.6%，11/81 例，プラセボ群 2.9%，2/69 例）。2 mg 群ではミルナシプラン併用例であった（40.0%，2/5 例）が，全体の例数は 5 例と少なく，次いで高かったのは，エスシタロプラム併用例であった（31.2%，24/77 例）（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.10.1 参照）。

ii)　海外短期統合

海外短期統合で発現したアカシジアの発現割合は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 8.6%（115/1338 例），全体で 8.2%（125/1520 例），プラセボ群で 3.0%（34/1132 例）であった（表 2.7.4.2.1-5）。全体で発現したアカシジアの重症度は，高度 1 例（0.1%，1-3 mg 群），

中等度 50 例（3.3%），軽度 74 例（4.9%）であり，ほとんどが軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.2.2.1 参照）。重篤なアカシジアはなく，1-3 mg 群の 8 例（0.6%）がアカシジアにより投与中止に至ったが，投与中止後にすべて回復した（表 2.7.4.2.1-17）。

海外短期固定用量統合では，アカシジアの発現割合に用量依存性が認められた（2.7.4.2.1.1(2)(a)ii)）。アカシジア持続時間の中央値は，各用量群で 19～21.5 日で，プラセボ群では 19 日であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-6.9.2 参照）。

iii)　国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体 247 例でのアカシジアの発現割合は，23.5%（58 例）であった（表 2.7.4.2.1-6）。重症度は，高度が 4 例認められたものの，多くが軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.3.1 参照）。重篤なアカシジアはなく，投与中止に至ったアカシジアは 10 例（4.0%）に認められた（表 2.7.4.2.1-18）。投与中止に至ったアカシジアの転帰は，2 例（高度及び中等度の各 1 例）を除き，回復又は軽快であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.3 参照）。初回発現時期別では，最も発現割合が高い時期は，投与 8～14 日目（5.3%，13 例）であった。アカシジアの多くは投与 84 日目までに発現し，かつ半数以上（29/58 例）は投与 28 日目までに発現していた。投与終了後の発現は 4 例（1.6%）で認められた（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.8.1 参照）。必須併用薬別の発現割合は，デュロキセチン併用例で 39.5%（15/38 例），エスシタロプラム併用例で 19.4%（13/67 例），フルボキサミン併用例で 44.4%（4/9 例），ミルナシプラン併用例で 37.5%（3/8 例），パロキセチン併用例で 35.3%（6/17 例），セルトラリン併用例で 15.4%（12/78 例），ベンラファキシン併用例で 13.0%（3/23 例），ミルタザピン併用例で 28.6%（2/7 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.10.1 参照）。

iv)　海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体 2240 例でのアカシジアの発現割合は，10.3%（230 例）であった（表 2.7.4.2.1-7）。重症度は，7 例が高度であったことを除き，軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-LT-6.2.2.1 参照）。重篤なアカシジアはなく，投与中止に至ったアカシジアは 21 例（0.9%）に認められた（表 2.7.4.2.1-19）。初回発現時期別では，最も発現割合が高い時期は，投与 8 週までで，2240 例中 149 例が発現しており，投与期間に伴って発現割合が高くなることはなかった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-LT-6.2.1.12 参照）。

(c)　遅発性ジスキネジア

i)　国内短期試験

国内短期試験では，遅発性ジスキネジアの発現はなかった（表 2.7.4.2.1-20）。

ii)　海外短期統合

海外短期統合のブレクスピプラゾール全体で，遅発性ジスキネジアは発現しなかった（表 2.7.4.2.1-21）。

iii)　国内長期試験

国内長期試験では，遅発性ジスキネジアの発現はなかった（表 2.7.4.2.1-22）。

iv)　海外長期統合

海外長期統合のブレクスピプラゾール全体で，遅発性ジスキネジアは発現しなかった（表 2.7.4.2.1-23）。ジスキネジアを発現した被験者のうち 1 例の症例報告書用語は Oral buccal tardive dyskinesia であったが，投与中止後に回復した（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-7.19.1 参照）。

(d)　錐体外路症状評価スケール

i)　国内短期試験

DIEPSS 合計スコア及び各項目，BARS の「アカシジアの包括的臨床評価」，AIMS 合計スコア及び各項目の投与後最悪時のベースラインからの変化量の平均値（最小二乗平均）のうち，DIEPSS 合計スコアは，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 1.2 であった。その他の項目に関しては，各投与群の変化量の平均値は 1 未満であり，群間で臨床的に意味のある違いはなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-13.1，CT-13.2，CT-13.3 参照）。

DIEPSS 各項目のスコアに関しては，投与後最悪時にスコア 4（重度）が認められた項目は，1 mg 群及び 2 mg 群のいずれもアカシジア及び概括重症度であった。また，スコア 3（中等度）が認められた項目は，1 mg 群では筋強剛，アカシジア及び概括重症度，2 mg 群では歩行，動作緩慢，筋強剛，アカシジア，振戦，ジスキネジア及び概括重症度，プラセボ群ではアカシジア及び概括重症度であった（資料番号 5.3.5.1-01，16.4 PDATA-11.1 参照）。

BARS の「アカシジアの包括的臨床評価」のスコアでは，2 mg 群の投与後最悪時に 5（重度のアカシジア）又は 4（顕著なアカシジア）となった被験者が各 1 例認められた（資料番号 5.3.5.1-01，16.4 PDATA-12.1 参照）。

AIMS 評価項目のうち総合判定の各項目「異常運動の重症度」，「異常運動による能力の減退」，「患者が異常運動を意識している程度」では，投与後最悪時にスコア 4（高度又は高度に苦痛）であった被験者はいなかった。2 mg 群の 1 例で，「患者が異常運動を意識している程度」がスコア 3（中等度に苦痛）であった（資料番号 5.3.5.1-01，16.4 PDATA-13.1 参照）。

ii)　海外短期統合

SAS 合計スコア，BARS の「アカシジアの包括的臨床評価」，及び AIMS 合計スコアは，いずれもベースラインの平均値はブレクスピプラゾール全体及びプラセボ群で同様であった。最終評価時での各スコアのベースラインからの変化量の平均値は，全体及びプラセボ群ともに小さく，同様であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-11.1.1，CT-ST-11.2.1，CT-ST-11.3.1 参照）。

海外短期固定用量統合でも各評価スケールのベースラインからの変化量に関して，同様の結果が認められており，ブレクスピプラゾールの用量間で臨床的に意味のある違いはなかっ

た（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-11.1.2，CT-ST-11.2.2，CT-ST-11.3.2 参照）。

iii)　国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体での DIEPSS 合計スコア及び各項目，BARS の「アカシジアの包括的臨床評価」，AIMS 合計スコア及び各項目の投与後最悪時のベースラインからの変化量の平均値のうち，DIEPSS 合計スコアが 1.2 であったものの，その他のいずれの項目でも臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-13.1，CT-13.2，CT-13.3 参照）。

DIEPSS 各項目のスコアに関しては，ブレクスピプラゾール全体で投与後最悪時にスコア 4（重度）が認められた項目は，アカシジア，概括重症度であった。また，スコア 3（中等度）が認められた項目は，動作緩慢，振戦，アカシジア，ジストニア，ジスキネジア，概括重症度であった（資料番号 5.3.5.2-01，16.4 PDATA-11 参照）。

ブレクスピプラゾール全体で BARS の「アカシジアの包括的臨床評価」のスコアが，投与後最悪時に 5（重度のアカシジア）又は 4（顕著なアカシジア）となった被験者が各 1 例認められた（資料番号 5.3.5.2-01，16.4 PDATA-12 参照）。

AIMS 評価項目のうち，ブレクスピプラゾール全体で総合判定の各項目「異常運動の重症度」，「異常運動による能力の減退」，「患者が異常運動を意識している程度」が，投与後最悪時にスコア 4（高度又は高度に苦痛）であった被験者はいなかった。「異常運動の重症度」及び「患者が異常運動を意識している程度」が，投与後最悪時にスコア 3（中等度又は中等度に苦痛）であった被験者は認められたものの，わずかであった（資料番号 5.3.5.2-01，16.4 PDATA-13 参照）。

iv)　海外長期統合

海外長期統合での SAS 合計スコア，BARS の「アカシジアの包括的臨床評価」，及び AIMS 合計スコアは，いずれも最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は小さく，投与期間中の変化もわずかであった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-11.1，CT-LT-11.2，CT-LT-11.3 参照）。

(2)　悪性症候群関連有害事象

(a)　国内短期試験

国内短期試験では，悪性症候群の発現は認められなかった。

悪性症候群関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 18.8%（47/250 例），2 mg 群で 21.5%（53/246 例），全体で 20.2%（100/496 例），プラセボ群で 13.1%（32/244 例）に発現した（表 2.7.4.7.1-13）。

各投与群で最も発現割合が高かった事象は，振戦であった（1 mg 群：6.4%，2 mg 群：4.9%，プラセボ群：3.7%）。重篤な事象はなく，重症度が高度と判定された事象は振戦が 1 例（2 mg 群）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.3.1 参照）。投与中止に至った有害事象はいずれも 2 mg 群で，振戦及び錐体外路障害が各 2 例（各 0.8%）並びに筋固縮が 1 例（0.4%）で

あった（表 2.7.4.2.1-16）。いずれかのブレクスピプラゾール群で発現した有害事象のうち，プラセボ群での発現がなかった事象は疲労，心拍数増加，白血球数増加，ジスキネジア，ミオクローヌス，パーキンソニズム，及び高血圧であった。

(b) 海外短期統合

海外短期統合では，悪性症候群の発現は認められなかった。

悪性症候群関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 13.8%（185/1338 例），全体で 13.9%（211/1520 例）に発現し，プラセボ群の 9.0%（102/1132 例）より高かった（表 2.7.4.7.2-15）。

各投与群で 5%以上に発現した事象はなく，最も発現割合が高かった事象は疲労（1-3 mg 群 3.4%，46 例，プラセボ群 1.9%，21 例）であった。高度と判定された事象は，1-3 mg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 3 例（0.2%），疲労，錐体外路障害，振戦，高血圧が各 1 例（各 0.1%），プラセボ群では疲労が 2 例（0.2%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び低血圧が各 1 例（各 0.1%）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.2.2.2 参照）。重篤な事象はプラセボ群でのみ認められ（低血圧 1 例），投与中止に至った有害事象は 1-3 mg 群のみで認められ，高血圧が 2 例（0.1%），疲労，パーキンソニズム，錯乱状態が各 1 例（各 0.1%）であった（表 2.7.4.2.1-13，表 2.7.4.2.1-17）。

(c) 国内長期試験

国内長期試験では，悪性症候群の発現は認められなかった。

ブレクスピプラゾール全体 247 例での悪性症候群関連有害事象の発現割合は，31.6%（78 例）であった（表 2.7.4.7.1-14）。5%以上の被験者に発現した事象は，錐体外路症状関連有害事象にも含まれる振戦（8.5%，21 例）及び錐体外路障害（6.5%，16 例）であった。

重篤なジスキネジアが 1 例認められたものの，重症度が高度な事象はなかった（表 2.7.4.2.1-14）。投与中止に至った有害事象は，錐体外路障害（2.0%，5 例），ジスキネジア（1.6%，4 例），ジストニア（1.2%，3 例），疲労及び振戦（各 0.8%，各 2 例），パーキンソニズム及び高血圧（各 0.4%，各 1 例）であった（表 2.7.4.2.1-18）。短期試験のブレクスピプラゾール全体で発現していない事象は，筋力低下，筋肉痛，及び低血圧であった（表 2.7.4.7.1-13）。

(d) 海外長期統合

海外長期統合では，悪性症候群の発現は認められなかった。

ブレクスピプラゾール全体 2240 例での悪性症候群関連有害事象の発現割合は，23.0%（514 例）であった（表 2.7.4.7.2-16）。最も発現割合が高かった事象は，疲労（9.1%，204 例），次いで振戦（4.2%，94 例）であった。重篤かつ高度な錐体外路障害が 1 例で発現し，本事象により治験薬の投与を中断後，回復した（表 2.7.4.7.2-12）。重症度が高度と判定された事象は，疲労が 12 例（0.5%），錐体外路障害が 3 例（0.1%，重篤 1 例を含む），振戦が 2 例（0.1%），動悸，筋肉痛，意識消失，錯乱状態，多汗症，高血圧が各 1 例（各 0.1%未満）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-LT-6.2.2.2 参照）。投与中止に至った有害事象は，疲労が 14

例（0.6%），錐体外路障害が 7 例（0.3%），血圧上昇，筋固縮，ミオクローヌス，ジスキネジア，パーキンソニズム，振戦，安静時振戦，錯乱状態，高血圧が各 1 例（各 0.1%未満）であった（表 2.7.4.2.1-19）。

(3) 横紋筋融解症

CK 値のベースラインからの変化量及び臨床的に重要な CK 値の変動，及び横紋筋融解症関連有害事象の発現状況を検討した。

(a) CK 値の経時的変化

i) 国内短期試験

国内短期試験でのベースライン時の CK 値の平均値は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 127.7 U/L，2 mg 群で 102.5 U/L，全体で 115.2 U/L，プラセボ群で 104.2 U/L であった。最終評価時のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は，1 mg 群で −5.9 ± 412.6 U/L，2 mg 群で 27.4 ± 170.3 U/L，全体で 10.7 ± 316.2 U/L，プラセボ群で 18.5 ± 187.2 U/L であった。ベースライン時の中央値は，1 mg 群で 82.0 U/L，2 mg 群で 88.5 U/L，全体で 85.0 U/L，プラセボ群で 82.0 U/L で，最終評価時の変化量の中央値は 1 mg 群で 7.0 U/L，2 mg 群で 11.0 U/L，全体で 9.0 U/L，プラセボ群で−1.0 U/L であった。いずれの投与群でも，臨床的に意味のある CK 値の変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.1.1 参照）。

ii) 海外短期統合

海外短期統合のベースライン時の CK 値の平均値は，各投与群で同程度であった。最終評価時のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は，1-3 mg 群で 14.29 ± 393.86 U/L，全体で 12.38 ± 371.02 U/L，プラセボ群で−1.10 ± 225.48 U/L であった。最終評価時の変化量の中央値は 1-3 mg 群で 6.00 U/L，全体で 5.00 U/L，プラセボ群で 1.00 U/L であった。いずれの群でも，臨床的に意味のある CK 値の変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.1.1 参照）。

海外短期固定用量統合の最終評価時の CK 値のベースラインからの変化量は，1 mg 群で 12.50 ± 114.39 U/L，2 mg 群で 16.48 ± 433.42 U/L，3 mg 群で 22.25 ± 185.57 U/L，全体で 16.97 ± 312.27 U/L，プラセボ群で−9.95 ± 146.28 U/L であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.1.6 参照）。

iii) 国内長期試験

国内長期試験のブレクスピプラゾール全体の最終評価時のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は−4.4 ± 102.9 U/L で，変化量の中央値は−8.5 U/L であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.1.1 参照）。臨床的に意味のある CK 値の変化は認められなかった。

iv) 海外長期統合

海外長期統合のブレクスピプラゾール全体での最終評価時のベースラインからの変化量

（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は−9.56 ± 289.36 U/L，変化量の中央値は−5.00 U/L で，ベースラインと比較して低下した（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-8.1.1 参照）。臨床的に意味のある CK 値の変化は認められなかった。

(b) 臨床的に重要な CK 値の変動

i) 国内短期試験

国内短期試験で臨床的に重要な CK 値の変動が認められた被験者の割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 1.2%（3/249 例），2 mg 群で 2.4%（6/246 例），全体で 1.8%（9/495 例），プラセボ群で 1.6%（4/243 例）であった（表 2.7.4.7.1-42）。

ブレクスピプラゾール全体で CK 値の上昇が認められた 9 例のうち 3 例（1 mg 群 2 例，2 mg 群 1 例）で，投与後のいずれかの 1 時点で 1000 U/L を超える CK 値が認められた。1 mg 群の 1 例のみ 4000 U/L を超えていたものの，その他の 2 例は 2500～3000 U/L の範囲内であった。プラセボ群では，4 例中 3 例に 1000 U/L を超える CK 値が認められた（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.3.2 参照）。

ii) 海外短期統合

海外短期統合で臨床的に重要な CK 値の変動が認められた被験者の割合は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 3.6%（47/1296 例），全体で 3.5%（52/1474 例），プラセボ群で 1.8%（20/1106 例）であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.2.1.1 参照）。1000 U/L を超える CK 値の上昇が認められた被験者は，全体 52 例中 20 例，プラセボ群 20 例中 12 例であった。さらに，全体及びプラセボ群の各 2 例で，CK 値が 5000 U/L を超えていた。1000 U/L を超えた被験者の CK 値は，全体では 1054～9563 U/L，プラセボ群では 1034～34788 U/L の範囲であり，被験者のほとんどが 1 時点でのみ上昇を認めていた（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.2.4 参照）。ブレクスピプラゾールの投与期間と CK 値の上昇に関連性は認められなかった。

CK 値が基準値上限の 5 倍以上となった被験者の割合は，1-3 mg 群で 1.8%（24 例），全体で 1.8%（28 例），プラセボ群で 1.2%（14 例），7 倍以上となった割合は，1-3 mg 群で 0.9%（12 例），全体及びプラセボ群で各 1.0%（全体 15 例，プラセボ群 11 例），10 倍以上となった割合は，1-3 mg 群で 0.5%（7 例），全体で 0.6%（9 例），プラセボ群で 0.8%（9 例）であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.2.7 参照）。

iii) 国内長期試験

国内長期試験のブレクスピプラゾール全体で臨床的に重要な CK 値の変動が認められた被験者の割合は，2.8%（7/247 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.3.1 参照）。

CK 値の上昇が認められた 7 例のうち 1 例で，投与後の 1 時点で 1000 U/L を超える CK 値（1267 U/L）が認められた（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.3.2 参照）。

ブレクスピプラゾールの投与期間と CK 値の上昇に関連性は認められなかった。

iv) 海外長期統合

海外長期統合のブレクスピプラゾール全体で臨床的に重要な CK 値の変動が認められた被

験者の割合は，4.9%（108/2205 例）であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-8.2.1.1 参照）。CK 値が基準値上限の 5 倍以上となった被験者の割合は，2.6%（59 例），7 倍以上となった割合は，1.5%（33 例），10 倍以上となった割合は，1.2%（27 例）であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-8.2.1.2 参照）。4 例の被験者で 5000 U/L を超える CK 値の上昇が認められた。1000 U/L を超えた被験者の CK 値は，1000～16062 U/L の範囲であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-8.2.4 参照）。1000 U/L を超えた CK 値は，ほとんどの被験者で 1 時点のみで認められ，ほとんどが異なる評価時点で認められたことから，ブレクスピプラゾールの投与期間と CK 値の上昇に関連性は認められなかった。

(c) 横紋筋融解症関連有害事象

i) 国内短期試験

国内短期試験では，横紋筋融解症の発現は認められなかった。

横紋筋融解症関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 0.8%（2/250 例），2 mg 群で 3.7%（9/246 例），全体で 2.2%（11/496 例），プラセボ群で 2.5%（6/244 例）に発現した（表 2.7.4.7.1-15）。

ブレクスピプラゾール各用量群で発現した事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加のみで，発現割合にプラセボ群との大きな違いはなかった。重篤と判断された事象，重症度が高度と判定された事象，及び投与中止に至った事象はなかった。

ii) 海外短期統合

海外短期統合では，横紋筋融解症の発現は認められなかった。

横紋筋融解症関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 2.2%（30/1338 例），全体で 2.2%（34/1520 例）であり，プラセボ群の 1.8%（20/1132 例）と同程度であった（表 2.7.4.7.2-17）。

各投与群で 5%以上に発現した事象はなく，最も発現割合が高かった事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1-3 mg 群 1.3%，17 例，全体 1.3%，19 例，プラセボ群 0.9%，10 例）であった。重症度が高度と判定された事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加で，1-3 mg 群の 3 例（0.2%）及びプラセボ群の 1 例（0.1%）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.2.2.2 参照）。重篤な事象及び投与中止に至った事象はなかった。

iii) 国内長期試験

国内長期試験では，横紋筋融解症の発現は認められなかった。

ブレクスピプラゾール全体 247 例での横紋筋融解症関連有害事象の発現割合は，3.2%（8 例）であった。全体で 5%以上に発現した事象はなく，最も発現割合が高かった事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2.0%，5 例）であった（表 2.7.4.7.1-16）。すべての事象が非重篤かつ重症度も軽度で，投与中止に至った事象もなかった。

iv) 海外長期統合

海外長期統合では，横紋筋融解症の発現は認められなかった。

ブレクスピプラゾール全体 2240 例での横紋筋融解症関連有害事象の発現割合は，2.9%（64 例）であった。最も発現割合が高かった横紋筋融解症関連有害事象は筋肉痛（1.3%，28 例），次いで血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1.0%，23 例）であった（表 2.7.4.7.2-18）。重症度が高度と判定された事象は筋肉痛が 1 例（0.1%未満）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-LT-6.2.2.2 参照）。重篤な事象及び投与中止に至った事象はなかった。

(4) 痙攣関連有害事象

(a) 国内短期試験

ブレクスピプラゾール 2 mg 群の 1 例（0.4%）に重篤なてんかんが発現した（表 2.7.4.2.1-12，表 2.7.4.7.1-17）。重症度は軽度で，治験薬の最終投与日より後に発現した。治験薬との関連性はなしと判断された（表 2.7.4.7.1-10）。

(b) 海外短期統合

ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群の 1 例（0.1%）に重篤な高度のてんかんが発現した（表 2.7.4.7.2-19）。本事象は治験薬の最終投与後 16 日目に発現した。治験薬との関連性はなしと判断された（表 2.7.4.2.1-13，表 2.7.4.7.2-10，資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.2.2.2 参照）。

(c) 国内長期試験

国内長期試験では，痙攣関連有害事象は発現しなかった（表 2.7.4.7.1-18）。

(d) 海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体 2240 例での痙攣関連有害事象の発現割合は，0.1%（2 例）であり，ナルコレプシーと痙攣発作が各 1 例であった（表 2.7.4.7.2-20）。このうち，痙攣発作は重篤かつ重症度が高度と判断され，治験薬の投与は中止された。本事象は投与中止後に回復した（表 2.7.4.7.2-12）。ナルコレプシーは非重篤かつ中等度な投与中止に至った事象であった（表 2.7.4.2.1-19，資料番号 5.3.5.3-05，CT-LT-6.2.2.1 参照）。

(5) 起立性障害

起立性障害関連有害事象の発現割合に加え，起立性低血圧に関連する検査値の変動を検討した。起立性障害に関連するバイタルサインの経時的変化の結果は「2.7.4.4.1 バイタルサインの評価」に記載した。

(a) 起立性低血圧に関連する検査値の変動

i) 国内短期試験

国内短期試験で起立性低血圧の基準に該当した被験者の割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 2.0%（5/250 例），2 mg 群で 0.4%（1/246 例），全体で 1.2%（6/496 例），プラセボ群で 1.2%（3/244 例）であった（表 2.7.4.7.1-44）。1 mg 群の 2 例を除くいずれの被験者も，基準に該当したのは投与後の 1 時点のみであり，時点の偏りもなかった（資料番号 5.3.5.1-01，

CT-11.3 参照）。

ii)　海外短期統合

海外短期統合で起立性低血圧の基準に該当した被験者の割合は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 0.4%（5/1327 例），全体で 0.4%（6/1507 例），プラセボ群で 0.3%（3/1123 例）であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-9.3.1.1 参照）。全体の 6 例すべてが，投与後の 1 時点のみ基準に該当した。基準に該当した時点は，6 例中 5 例で投与開始 2 週間以内であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-9.3.3.2 参照）。

iii)　国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体で起立性低血圧の基準に該当した被験者の割合は，2.4%（6/247 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-11.2 参照）。6 例中 2 例を除き，投与後の 1 時点のみ基準に該当し，時点の偏りもなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-11.3 参照）。

iv)　海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体で起立性低血圧の基準に該当した被験者の割合は，1.0%（22/2232 例）であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-9.3.1.1 参照）。22 例中 21 例が，投与後の 1 時点のみ基準に該当した（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-9.3.2.2 参照）。

(b)　起立性障害関連有害事象の発現状況

i)　国内短期試験

起立性障害関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 2.0%（5/250 例），2 mg 群で 4.1%（10/246 例），全体で 3.0%（15/496 例），プラセボ群で 3.3%（8/244 例）に発現した（表 2.7.4.7.1-19）。

各投与群で最も発現割合が高かった事象は，浮動性めまいであった（1 mg 群：1.6%，2 mg 群：2.0%，プラセボ群：2.5%）。

各投与群で発現した起立性障害関連有害事象のうち，重篤な事象はなく，重症度が高度と判定された事象は 2 mg 群の浮動性めまいが 1 例で，投与中止に至った（表 2.7.4.2.1-16，資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.3.1 参照）。その他に投与中止に至った事象は，1 mg 群の浮動性めまいが 1 例であった（表 2.7.4.2.1-16）。

ii)　海外短期統合

起立性障害関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 2.8%（38/1338 例），全体で 2.9%（44/1520 例），プラセボ群で 2.4%（27/1132 例）に発現した（表 2.7.4.7.2-21）。

最も発現割合が高かった事象は，いずれの群でも浮動性めまい（1-3 mg 群 2.6%，35 例，全体 2.6%，40 例，プラセボ群 1.6%，18 例）であった。

重症度が高度と判定された起立性障害関連有害事象は，1-3 mg 群では認められず，< 1 mg 群では浮動性めまいが 1 例，プラセボ群では失神及び低血圧が各 1 例であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.2.2.2 参照）。重篤な事象は 1-3 mg 群では失神が 1 例，プラセボ群では低

血圧が 1 例であった（表 2.7.4.2.1-13）。投与中止に至った事象は，1-3 mg 群の浮動性めまいが 1 例であり，投与中止後に回復した（表 2.7.4.2.1-17，表 2.7.4.7.2-10）。

iii)　国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体 247 例で発現した起立性障害関連有害事象の発現割合は 6.9%（17 例）であった（表 2.7.4.7.1-20）。全体で 5%以上に発現した事象はなく，最も発現割合が高かった事象は浮動性めまい（4.5%，11 例），次いで起立性低血圧（1.2%，3 例）であった。

重篤な事象及び重症度が高度と判定された事象はなかった。投与中止に至った事象は，浮動性めまい及び失神が各 1 例（各 0.4%）で，いずれも回復が確認された（表 2.7.4.2.1-18，資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.3 参照）。

iv)　海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体 2240 例での起立性障害関連有害事象の発現割合は，6.0%（134 例）であった。最も発現割合が高かった事象は，浮動性めまい（5.0%，111 例），次いで体位性めまい（0.4%，9 例）であった（表 2.7.4.7.2-22）。重篤な事象は浮動性めまいが 1 例（0.1%未満），投与中止に至った事象は浮動性めまいが 3 例（0.1%），失神が 2 例（0.1%）であった。重症度が高度と判定された事象は，浮動性めまいが 7 例（0.3%，重篤 1 例を含む），失神が 1 例（0.1%未満）であった（表 2.7.4.2.1-15，表 2.7.4.2.1-19，資料番号 5.3.5.3-05，CT-LT-6.2.2.2 参照）。

(6)　自殺・自殺企図

自殺・自殺企図関連有害事象の発現状況及び C-SSRS を検討した。

(a)　自殺・自殺企図関連有害事象の発現状況

i)　国内短期試験

ブレクスピプラゾール 1 mg 群では，企図的過量投与及び故意の自傷行為が各 1 例（各 0.4%）に発現した（表 2.7.4.7.1-21）。企図的過量投与は重篤な事象であった（表 2.7.4.2.1-12）。重症度は，故意の自傷行為が軽度，企図的過量投与が中等度であり，いずれも治験薬の投与終了後に発現した。治験薬との関連性はなしと判断された（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.2.1 参照）。2 mg 群及びプラセボ群では自殺・自殺企図関連有害事象は発現しなかった。

ii)　海外短期統合

自殺・自殺企図関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 0.2%（3/1338 例），全体で 0.2%（3/1520 例），プラセボ群で 0.1%（1/1132 例）に発現した（表 2.7.4.7.2-23）。

全体で認められた事象はいずれも 1-3 mg 群で発現しており，企図的過量投与が 1 例（0.1%），自殺念慮が 2 例（0.1%）であった。プラセボ群の 1 例（0.1%）に故意の自傷行為が認められた。いずれの投与群でも重症度が高度と判定された事象，重篤と判断された事

象，及び投与中止に至った事象はなかった。

iii)　国内長期試験

国内長期試験では，自殺・自殺企図関連有害事象は発現しなかった（表 2.7.4.7.1-22）。

iv)　海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体 2240 例での自殺・自殺企図関連有害事象の発現割合は，1.8%（41 例）であった。最も発現割合が高かった事象は，自殺念慮（1.1%，24 例），次いで自殺企図（0.4%，9 例）であった（表 2.7.4.7.2-24）。重篤と判断された事象は自殺企図が 6 例（0.3%，うち 3 例が高度），自殺念慮が 5 例（0.2%，うち 4 例が高度），企図的過量投与が 3 例（0.1%，うち 2 例が高度），自殺既遂が 2 例（0.1%，高度な事象），中等度な希死念慮を有するうつ病及び高度な故意の自傷行為が各 1 例（各 0.1%未満）であった。自殺既遂の 2 例の転帰が死亡であった以外は，いずれの事象も回復した。投与中止に至った事象は，自殺念慮が 11 例（0.5%，うち重篤が 5 例），自殺企図が 7 例（0.3%，うち重篤が 5 例），企図的過量投与が 2 例（0.1%，重篤な事象），希死念慮を有するうつ病が 1 例（0.1%未満，重篤な事象）であり，いずれも転帰は回復であった。重篤な有害事象を除いて，重症度が高度と判定された事象は，自殺念慮が 1 例であった（表 2.7.4.2.1-15，表 2.7.4.2.1-19，資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-7.6.2，資料番号 5.3.5.3-05，CT-LT-6.2.2.1 参照）。

(b)　C-SSRS

i)　国内短期試験

ベースライン時に「自殺行動」が認められた被験者はいなかった。

ベースライン時には「自殺行動」が認められず，Phase B 中に新たに「自殺行動」が認められた被験者の割合は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 0.4%（1/246 例），全体で 0.2%（1/496 例），1 mg 群及びプラセボ群で 0.0%であった。2 mg 群の 1 例で「自殺行動」が認められたのは後観察期で，その内容は，「自殺企図」，「中断された自殺企図」，「自殺行動」であったが，自殺・自殺企図関連有害事象とは判断されなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-14.2，16.2.7 参照）。

ベースライン時に「自殺念慮」が認められた被験者の割合は，1 mg 群で 14.8%（37/250 例），2 mg 群で 15.0%（37/246 例），全体で 14.9%（74/496 例），プラセボ群で 13.9%（34/244 例）であった。

Phase B 中に認められた「自殺念慮」の割合は，1 mg 群で 15.2%（38/250 例），2 mg 群で 19.5%（48/246 例），全体で 17.3%（86/496 例），プラセボ群で 17.6%（43/244 例）であり，投与群間で同程度であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-14.1 参照）。「自殺念慮」が認められた被験者のうち，最も該当した被験者が多かった内容は，「死んでしまいたいという願望」で，1 mg 群で 250 例中 38 例，2 mg 群で 246 例中 48 例，全体で 496 例中 86 例，プラセボ群で 244 例中 43 例であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-14.3 参照）。ベースライン時には「自殺念慮」が認められず，新たに「自殺念慮」が認められた被験者の割合は，1 mg 群で 3.2%

（8/250 例），2 mg 群で 6.1%（15/246 例），全体で 4.6%（23/496 例），プラセボ群で 6.1%（15/244 例）であり，投与群間で大きな差はなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-14.4 参照）。

ii)　海外短期統合

海外短期統合では，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群の 1 例で，Phase B 中に「自殺行動」の「予備行動」が認められた。

Phase B 中に認められた「自殺念慮」の割合は，1-3 mg 群で 10.2%（136/1338 例），全体で 10.5%（160/1520 例），プラセボ群で 12.2%（138/1132 例）であり，同程度であった。自殺念慮が認められた被験者のうち，最も該当した被験者数が多かった内容は，「死んでしまいたいという願望」で，1-3 mg 群で 136 例中 115 例，全体で 160 例中 136 例，プラセボ群で 138 例中 111 例であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-12.1.1 参照）。

iii)　国内長期試験

国内長期試験のブレクスピプラゾール全体 247 例で，ベースライン時及び投与期間中に「自殺行動」は認められなかった。

ブレクスピプラゾール全体 247 例で，ベースライン時に「自殺念慮」が認められた被験者の割合は 10.5%（26 例）であり，投与期間中に認められた「自殺念慮」の割合は，20.2%（50 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-14.1 参照）。

「自殺念慮」が認められた被験者のうち，最も該当した被験者が多かった内容は，「死んでしまいたいという願望」で，50 例，次いで「積極的な自殺念慮―具体性なし」で 6 例であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-14.3 参照）。

ベースライン時には「自殺念慮」が認められず，新たに「自殺念慮」が認められた被験者の割合は，9.7%（24 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-14.4 参照）。

iv)　海外長期統合

海外長期統合のブレクスピプラゾール全体では 0.7%（15/2240 例）の被験者で，投与期間中に「自殺行動」が認められた。「自殺行動」のうち，「自殺企図」が 10 例，「中断された自殺企図」が 2 例，「中断した自殺企図」が 2 例，「予備行動」が 1 例であった。15 例中 14 例が，自殺・自殺企図関連有害事象を発現していた。

投与期間中に認められた「自殺念慮」の割合は，12.5%（280/2240 例）であった。自殺念慮が認められた被験者のうち，最も該当した被験者数が多かった内容は，「死んでしまいたいという願望」で 195 例，次いで「積極的な自殺念慮―自殺方法の考えあり（計画はなし），実行する意思なし」で 37 例であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-12.1.1.1 参照）。

(7)　過鎮静関連有害事象

(a)　国内短期試験

国内短期試験で発現した過鎮静関連有害事象を表 2.7.4.2.1-24 に示した。

過鎮静関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 2.0%（5/250 例），2 mg 群で 6.1%

（15/246 例），全体で 4.0%（20/496 例），プラセボ群で 3.3%（8/244 例）に発現した。

いずれの投与群でも，最も発現割合が高かった事象は，傾眠（1 mg 群：1.2%，2 mg 群：3.3%，プラセボ群：2.5%）であった。

重篤な事象はなかった。投与中止に至った事象は 2 mg 群の倦怠感が 3 例であり，そのうち 2 例の重症度は高度であった（表 2.7.4.2.1-16，資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.3.1 参照）。

表 2.7.4.2.1-24　　過鎮静関連有害事象：国内短期試験

		Brexpiprazole							
		1 mg (N = 250)		2 mg (N = 246)		Total (N = 496)		Placebo (N = 244)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		5	(2.0)	15	(6.1)	20	(4.0)	8	(3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		3	(1.2)	8	(3.3)	11	(2.2)	2	(0.8)
	疲労	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)	0	(0.0)
	倦怠感	1	(0.4)	7	(2.8)	8	(1.6)	2	(0.8)
神経系障害		3	(1.2)	8	(3.3)	11	(2.2)	6	(2.5)
	傾眠	3	(1.2)	8	(3.3)	11	(2.2)	6	(2.5)

All adverse events which started after start of study drug treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.9.7＞

(b)　海外短期統合

海外短期統合で発現した過鎮静関連有害事象を表 2.7.4.2.1-25 に示した。

過鎮静関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 8.0%（107/1338 例），全体で 7.4%（113/1520 例），プラセボ群で 3.8%（43/1132 例）に発現した。

各投与群で 5%以上に発現した事象はなく，1-3 mg 群で最も発現割合が高かった事象は，傾眠（1-3 mg 群 4.2%，56/1338 例，全体 3.8%，58/1520 例，プラセボ群 1.2%，14/1132 例），次いで疲労（1-3 mg 群 3.4%，46/1338 例，全体 3.1%，47/1520 例，プラセボ群 1.9%，21/1132 例）であった。

重篤と判断された事象はなかった。重症度が高度と判定された事象は，傾眠（1-3 mg 群 2 例，0.1%），疲労（1-3 mg 群 1 例，0.1%及びプラセボ群 2 例，0.2%），過眠症（1-3 mg 群 1 例）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.2.2.2 参照）。投与中止に至った事象は，疲労，過眠症，傾眠が 1-3 mg 群の各 1 例で認められ，いずれも投与中止後に回復した（表 2.7.4.2.1-17，資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-7.19.1 参照）。

表 2.7.4.2.1-25　　過鎮静関連有害事象：海外短期統合

	Brexpiprazole									
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		Placebo (N=1132)		QUET (N=100)	
Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	6	(3.3)	107	(8.0)	113	(7.4)	43	(3.8)	25	(25.0)
疲労	1	(0.5)	46	(3.4)	47	(3.1)	21	(1.9)	4	(4.0)
倦怠感	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
過眠症	1	(0.5)	3	(0.2)	4	(0.3)	2	(0.2)	2	(2.0)
鎮静	2	(1.1)	7	(0.5)	9	(0.6)	6	(0.5)	3	(3.0)
傾眠	2	(1.1)	56	(4.2)	58	(3.8)	14	(1.2)	18	(18.0)

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.

＜資料番号 5.3.5.3-05：CT-ST-7.13.1＞

(c)　国内長期試験

国内長期試験で発現した過鎮静関連有害事象を表 2.7.4.2.1-26 に示した。

ブレクスピプラゾール全体 247 例で発現した過鎮静関連有害事象の発現割合は 18.2%（45 例）であった。最も発現割合が高かった事象は，傾眠（10.5%，26 例），次いで倦怠感（6.1%，15 例）であった。

重篤と判断された事象及び重症度が高度と判定された事象はなかった。投与中止に至った事象は，倦怠感，傾眠（各 2.0%，各 5 例），及び疲労（0.8%，2 例）であり（表 2.7.4.2.1-18），転帰は倦怠感の 1 例が未回復，疲労の 1 例が回復したが後遺症ありであったことを除き，その他の事象では回復が確認された（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.3 参照）。

表 2.7.4.2.1-26　　過鎮静関連有害事象：国内長期試験

		Rollover Total (N = 216)		New Subjects (N = 31)		Total (N = 247)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		39	(18.1)	6	(19.4)	45	(18.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		17	(7.9)	4	(12.9)	21	(8.5)
	疲労	4	(1.9)	2	(6.5)	6	(2.4)
	倦怠感	13	(6.0)	2	(6.5)	15	(6.1)
神経系障害		25	(11.6)	2	(6.5)	27	(10.9)
	過眠症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	傾眠	24	(11.1)	2	(6.5)	26	(10.5)

All adverse events which started after start of study drug treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.9.7＞

(d) 海外長期統合

海外長期統合で発現した過鎮静関連有害事象を表 2.7.4.2.1-27 に示した。

ブレクスピプラゾール全体 2240 例での過鎮静関連有害事象の発現割合は，21.5%（481 例）であった。最も発現割合が高かった事象は，傾眠（9.2%，207 例），次いで疲労（9.1%，204 例）であった。重篤と判断された事象はなかった。投与中止に至った事象は，疲労が 14 例（0.6%），傾眠が 13 例（0.6%），鎮静が 5 例（0.2%），過眠症が 2 例（0.1%）であった。重症度が高度と判定された事象は，傾眠が 17 例（0.8%），疲労が 12 例（0.5%），鎮静が 8 例（0.4%），過眠症が 5 例（0.2%）であった（表 2.7.4.2.1-19，資料番号 5.3.5.3-05，CT-LT-6.2.2.2 参照）。

表 2.7.4.2.1-27　　過鎮静関連有害事象：海外長期統合

	Brexpiprazole (N=2240)	
Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	481	(21.47)
疲労	204	(9.11)
過眠症	20	(0.89)
鎮静	88	(3.93)
傾眠	207	(9.24)

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.

＜資料番号 5.3.5.3-05：CT-LT-7.13.1＞

(8) 過敏性症状関連有害事象

(a) 国内短期試験

過敏性症状関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 3.2%（8/250 例），2 mg 群で 2.4%（6/246 例），全体で 2.8%（14/496 例），プラセボ群で 5.3%（13/244 例）に発現した（表 2.7.4.7.1-23）。

各投与群で最も発現割合が高かった事象は，1 mg 群及び 2 mg 群ではアレルギー性鼻炎（1 mg 群：0.8%，2 mg 群：1.6%），プラセボ群では，口内炎（1.2%）であった。重篤と判断された事象，重症度が高度と判定された事象，及び投与中止に至った事象はなかった。

(b) 海外短期統合

過敏性症状関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 3.1%（42/1338 例），全体で 3.0%（45/1520 例），プラセボ群で 2.3%（26/1132 例）に発現した（表 2.7.4.7.2-25）。

各投与群で 5%以上に発現した事象はなく，1-3 mg 群で最も発現割合が高かった事象は，発

疹（1-3 mg 群 0.8%，11/1338 例，全体 0.7%，11/1520 例，プラセボ群 0.4%，4/1132 例）であった。

重症度が高度と判定された事象は，喘息（< 1 mg 群 1 例，0.5%，1-3 mg 群 1 例，0.1%）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.2.2.2 参照）。重篤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。

(c) 国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体 247 例で発現した過敏性症状関連有害事象の発現割合は 8.9%（22 例）であった。全体で 5%以上に発現した事象はなく，最も発現割合が高かった事象は，そう痒症（2.0%，5 例）であった（表 2.7.4.7.1-24）。重篤と判断された事象，投与中止に至った事象，及び重症度が高度と判定された事象もなかった。

(d) 海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体 2240 例での過敏性症状関連有害事象の発現割合は，4.2%（94 例）であった。最も発現割合が高かった事象は，発疹（0.9%，19 例），次いでそう痒症（0.5%，12 例）であった（表 2.7.4.7.2-26）。重篤と判断されたのは喘息が 2 例（0.1%）であった。投与中止に至った事象は発疹が 2 例（0.1%），顔面浮腫及び斑状丘疹状皮疹が各 1 例（各 0.1%未満）で，斑状丘疹状皮疹を除き投与中止後に回復した（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-7.19.1 参照）。重症度が高度と判定された事象は，喘息が 3 例（0.1%），蕁麻疹及び薬物過敏症が各 1 例（各 0.1%未満）であった（表 2.7.4.2.1-15，表 2.7.4.2.1-19，資料番号 5.3.5.3-05，CT-LT-6.2.2.2 参照）。

(9) 静脈血栓症関連有害事象

(a) 国内短期試験

国内短期試験では，静脈血栓症関連有害事象は発現しなかった（表 2.7.4.7.1-25）。

(b) 海外短期統合

プラセボ群の 0.1%（1/1132 例）に鎖骨下静脈血栓症が発現した（表 2.7.4.7.2-27）。

本事象は重篤かつ高度な事象であった（表 2.7.4.2.1-13，資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.2.2.2 参照）。本事象により治験薬の投与が中断され，その後回復した（表 2.7.4.7.2-10）。

(c) 国内長期試験

国内長期試験では，静脈血栓症関連有害事象は発現しなかった（表 2.7.4.7.1-26）。

(d) 海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体 2240 例の静脈血栓症関連有害事象の発現割合は，0.2%（5 例）で，肺塞栓症が 4 例（0.2%）及び網膜静脈血栓症が 1 例（0.1%未満）であった（表 2.7.4.7.2-28）。すべての事象が重篤と判断され，中等度の肺塞栓症 1 例を除きすべて重症度は高度であった。高度な肺塞栓症の 2 例が治験薬の投与を中止した。転帰は投与中止に至った 1

例が死亡したが，その他の 4 例は回復であった（表 2.7.4.2.1-15，表 2.7.4.2.1-19，資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-7.16.2，資料番号 5.3.5.3-05，CT-LT-6.2.2.1 参照）。すべての事象は，各被験者の合併症や直近の手術に起因するものと考えられたため，治験薬との関連性はなしと判断された。

(10) 血液障害関連有害事象

好中球，好塩基球，好酸球，白血球数の経時的変化及び臨床的に重要な検査値の変動の結果は，臨床検査の項（2.7.4.3.3 その他の臨床検査項目）に記載した。

(a) 国内短期試験

血液障害関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 2.0%（5/250 例），2 mg 群で 2.4%（6/246 例），全体で 2.2%（11/496 例），プラセボ群で 1.6%（4/244 例）に発現した（表 2.7.4.7.1-27）。

各投与群で最も発現割合が高かった事象は，1 mg 群及び 2 mg 群では貧血（1 mg 群：0.8%，2 mg 群：1.2%）で，プラセボ群では貧血及び好酸球数増加（各 0.8%）であった。重篤と判断された事象，重症度が高度と判定された事象，及び投与中止に至った事象はなかった。

(b) 海外短期統合

血液障害関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 2.2%（29/1338 例），全体で 2.0%（31/1520 例），プラセボ群で 0.9%（10/1132 例）に発現した（表 2.7.4.7.2-29）。

各投与群で 5%以上に発現した事象はなく，1-3 mg 群で最も発現割合が高かった事象は，貧血及び白血球数増加（0.4%，5/1338 例）で，プラセボ群では活性化部分トロンボプラスチン時間延長が 3 例（0.3%，3/1132 例）で認められた。

重篤と判断された事象はなかった。重症度が高度と判定された事象は，1-3 mg 群の好中球減少症（1 例，0.1%）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.2.2.2 参照）。投与中止に至った事象は，白血球百分率数異常及びヘモグロビン減少でプラセボ群の各 1 例（各 0.1%）で発現した（表 2.7.4.2.1-17）。

(c) 国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体 247 例で発現した血液障害関連有害事象の発現割合は 3.6%（9 例）であった。最も発現割合が高かった事象は，貧血（1.6%，4 例）であった（表 2.7.4.7.1-28）。重篤かつ重症度も高度な事象は，リンパ節転移（0.4%，1 例）であった（表 2.7.4.2.1-14，資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.3.1 参照）。投与中止に至った貧血が 1 例認められたが，回復が確認された（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.3 参照）。

(d) 海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体 2240 例での血液障害関連有害事象の発現割合は，1.9%（42 例）であった。最も発現割合が高かった事象は，貧血（0.4%，9 例），次いでプロトロンビン時間延長（0.3%，6 例）であった（表 2.7.4.7.2-30）。重篤と判断された事象は，鉄欠乏性貧血が 1

例（0.1%未満），投与中止に至った事象は，好中球減少症が 1 例（0.1%未満），重症度が高度と判定された事象は，血小板減少症が 1 例（0.1%未満）であった（表 2.7.4.2.1-15，表 2.7.4.2.1-19，資料番号 5.3.5.3-05，CT-LT-6.2.2.2 参照）。転帰は，鉄欠乏性貧血は回復，好中球減少症は軽快，血小板減少症は未回復であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-7.19.1 参照）。

(11) 糖，脂質代謝に及ぼす影響

糖，脂質代謝関連パラメータのベースラインからの変化量，臨床的に重要な検査値の変動，及び糖，脂質代謝関連有害事象の発現状況を検討した。

(a) 糖，脂質代謝関連パラメータの経時的変化

i) 国内短期試験

糖，脂質代謝関連パラメータの最終評価時のベースラインからの変化量の平均値のうち，ブレクスピプラゾール各用量群でのインスリン及び 1 mg 群での空腹時トリグリセリドがベースライン値の 10%をわずかに超えたものの，その他のパラメータでは，ブレクスピプラゾール各用量群，全体，プラセボ群のいずれの群でも，各ベースライン値の±10%未満の範囲内にあり，いずれの投与群間でも注目すべき違いはなかった。また，各用量群で一定の傾向は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.1.1，CT-10.1.5 参照）。

ii) 海外短期統合

ブレクスピプラゾール各用量群でのベースラインの平均値は，群間で同様であった。1-3 mg 群及び全体での最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は，空腹時総コレステロール及びトリグリセリドでわずかに異なったことを除き，いずれのパラメータでもプラセボ群と同様であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.1.1 参照）。最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は，インスリンは 1-3 mg 群及び全体とプラセボ群で同様であり（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.1.4 参照），HbA1c は各投与群で同様であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.1.2 参照）。

海外短期固定用量統合では，プラセボ群を含むいずれの投与群でも最終評価時に空腹時総コレステロールのわずかな上昇が認められた。空腹時血糖及び空腹時トリグリセリドに関しては，ブレクスピプラゾールの用量と最終評価時の変化量に関連性は認められなかった。しかしながら，空腹時トリグリセリドの最終評価時の変化量の平均値は全体では上昇していたのに対し，プラセボ群では低下していた（全体 2.82 mg/dL，プラセボ群−0.85 mg/dL）（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.1.6 参照）。また，空腹時血糖の最終評価時の変化量の平均値は，全体では低下し，プラセボ群では上昇した（全体−0.20 mg/dL，プラセボ群 1.08 mg/dL）。インスリンと HbA1c では，最終評価時のベースラインからの変化量の平均値はブレクスピプラゾール各用量群とプラセボ群で同様であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.1.7，CT-ST-8.1.9 参照）。

iii) 国内長期試験

最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は，空腹時血糖が 2.2 mg/dL，空腹時 HDL コレステロールが−4.9 mg/dL，空腹時 LDL コレステロールが 0.7 mg/dL，空腹時総コレステロールが−2.2 mg/dL，空腹時トリグリセリドが 25.5 mg/dL であった。インスリン及び HbA1c の最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は，3.08 μU/L 及び 0.05%であった。いずれも臨床的に注目すべき変化ではなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.1.1，CT-10.1.5 参照）。

iv) 海外長期統合

糖，脂質代謝関連パラメータのうち，ブレクスピプラゾール全体での最終評価時のベースラインからの変化量は，空腹時トリグリセリドで平均値が 11.46 mg/dL（中央値 8.00 mg/dL）及びインスリンで 5.44 UIU/mL（中央値 1.57 UIU/mL）であったものの，臨床的に注目すべき変化ではなかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-8.1.1，CT-LT-8.1.4 参照）。HbA1c の最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は，0.03%で小さかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-8.1.2 参照）。

(b) 臨床的に重要な検査値の変動

i) 国内短期試験

国内短期試験の臨床的に重要な糖，脂質代謝関連パラメータの変動が認められた被験者の割合は，空腹時血糖がブレクスピプラゾール 1 mg 群で 19.3%（32/166 例），2 mg 群で 20.8%（33/159 例），全体で 20.0%（65/325 例），プラセボ群で 21.6%（37/171 例），空腹時 HDL コレステロール（男性）が 1 mg 群で 5.7%（7/122 例），2 mg 群で 4.9%（6/122 例），全体で 5.3%（13/244 例），プラセボ群で 8.0%（10/125 例），空腹時 HDL コレステロール（女性）が 1 mg 群で 7.0%（7/100 例），2 mg 群で 2.2%（2/89 例），全体で 4.8%（9/189 例），プラセボ群で 3.1%（3/96 例），空腹時 LDL コレステロールが 1 mg 群で 17.4%（31/178 例），2 mg 群で 11.7%（21/179 例），全体で 14.6%（52/357 例），プラセボ群で 11.6%（22/190 例），空腹時総コレステロールが 1 mg 群で 26.9%（46/171 例），2 mg 群で 17.8%（31/174 例），全体で 22.3%（77/345 例），プラセボ群で 14.4%（26/181 例），空腹時トリグリセリドが 1 mg 群で 18.8%（34/181 例），2 mg 群で 19.4%（34/175 例），全体で 19.1%（68/356 例），プラセボ群で 16.8%（31/185 例）であった。1 mg 群の空腹時総コレステロールを除き，ブレクスピプラゾール各用量群，全体，プラセボ群で大きな違いはなかった（表 2.7.4.7.1-42）。

ii) 海外短期統合

海外短期統合での臨床的に重要な糖，脂質代謝関連パラメータの変動が認められた被験者の割合は，空腹時トリグリセリドを除き，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群及び全体とプラセボ群で同様であった（空腹時トリグリセリド：1-3 mg 群 24.4%，218/893 例，全体 25.0%，252/1009 例，プラセボ群 16.9%，130/767 例）（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.2.1.1 参照）。

海外短期固定用量統合の各用量群で，臨床的に重要な空腹時血糖の変動が認められた被験者の割合が最も高かったのは，1 mg 群の 27.5%（44/160 例），次いで 3 mg 群の 27.3%（47/172 例）であった。プラセボ群では 27.2%（123/453 例）であった。空腹時 HDL コレステロールでは，3 mg 群の 14.9%（26/174 例），次いで 1 mg 群の 9.2%（16/173 例）であり，プラセボ群では 9.0%（42/465 例）であった。空腹時 LDL コレステロールでは，3 mg 群の 14.8%（27/182 例），次いで 1 mg 群の 10.6%（19/179 例）であり，プラセボ群では 11.1%（56/503 例）であった。空腹時総コレステロールでは，1 mg 群の 19.5%（34/174 例），次いで 3 mg 群の 16.3%（28/172 例）であり，プラセボ群では 13.6%（64/470 例）であった。空腹時トリグリセリドでは，3 mg 群の 28.5%（47/165 例），次いで 1 mg 群の 26.5%（41/155 例）であり，プラセボ群では 17.1%（72/421 例）であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.2.1.2 参照）。

iii)　国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体で臨床的に重要な糖，脂質代謝関連パラメータの変動が認められた被験者の割合は，空腹時血糖では，43.4%（69/159 例），空腹時トリグリセリドでは 40.9%（65/159 例），空腹時 HDL コレステロールでは男性が 31.9%（38/119 例），女性が 18.1%（15/83 例），空腹時総コレステロールでは 27.0%（40/148 例），空腹時 LDL コレステロールが 23.0%（37/161 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.3.1 参照）。

iv)　海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体で臨床的に重要な糖，脂質代謝関連パラメータの変動が認められた被験者の割合は，空腹時血糖では 41.1%（672/1636 例），空腹時トリグリセリドでは 39.6%（566/1431 例），空腹時 HDL コレステロールで 24.2%（379/1564 例），空腹時 LDL コレステロールで 19.4%（331/1707 例），空腹時総コレステロールで 23.0%（378/1646 例）であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-8.2.1.1）。

(c)　血糖値の変化

i)　国内短期試験

投与前に基準値又は軽度高値であった空腹時血糖が，投与後に高値に変化した被験者の割合は，ブレクスピプラゾール各用量群，全体，プラセボ群で 1.3%～4.3%であり，投与群間で大きな差はなかった。また，投与後に 1 回以上，空腹時血糖が 10 mg/dL 以上上昇した被験者の割合は，1 mg 群で 14.6%（35/240 例），2 mg 群で 14.3%（34/238 例），全体で 14.4%（69/478 例），プラセボ群で 10.0%（24/241 例）であった（表 2.7.4.7.1-29）。

ii)　海外短期統合

投与前に基準値又は軽度高値であった空腹時血糖が，投与後に高値に変化した被験者の割合は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群及び全体とプラセボ群で同程度であった（1-3 mg 群 3.4%，39/1141 例，全体 3.7%，48/1303 例，プラセボ群 3.1%，30/982 例）。また，投与後に 1 回以上，空腹時血糖が 10 mg/dL 以上上昇した被験者の割合は，1-3 mg 群で 26.8%

（314/1170 例），全体で 28.4%（379/1336 例），プラセボ群で 23.7%（238/1006 例）であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.5.1 参照）。

海外短期固定用量統合の結果では，ブレクスピプラゾールの用量と空腹時血糖の変化との間に関連性は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.5.3 参照）。

iii) 国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体での，投与前に軽度高値であった空腹時血糖が，投与後に高値に変化した被験者の割合は，4.7%（3/64 例）であった。また，投与後に 1 回以上，空腹時血糖が 10 mg/dL 以上上昇した被験者の割合は，29.6%（66/223 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.7.1 参照）。

iv) 海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体での，投与前に軽度高値であった空腹時血糖が，投与後に高値に変化した被験者の割合は，24.4%（94/386 例）であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-8.5.1 参照）。

(d) 脂質パラメータの変化

i) 国内短期試験

投与前に基準値だった脂質パラメータが，投与後に高値又は低値に変化した被験者の割合は，いずれの脂質パラメータでもブレクスピプラゾール各用量群，全体，プラセボ群で，大きな違いはなかった（表 2.7.4.7.1-30）。

ii) 海外短期統合

海外短期統合では，注目すべき脂質パラメータの変化は認められなかった。

海外短期固定用量統合の結果では，ブレクスピプラゾールの用量と脂質パラメータの変化との間に関連性は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.4.1.5，CT-ST-8.4.1.6，CT-ST-8.4.1.7，CT-ST-8.4.1.8 参照）。

iii) 国内長期試験

脂質パラメータが投与前に基準値だった被験者のうち，空腹時トリグリセリドが基準値から高値に変化した被験者の割合が高く 22.2%（35/158 例）であった。次いで，空腹時 HDL コレステロールが基準値から低値に変化した被験者が 19.6%（40/204 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.6.1 参照）。

iv) 海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体の脂質パラメータが投与前に基準値だった被験者のうち，空腹時トリグリセリドが基準値から高値に変化した被験者の割合が最も高く，17.3%（232/1344 例）であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-8.4.1.3 参照）。次いで，空腹時 HDL コレステロールが基準値から低値に変化した被験者が 13.3%（229/1722 例）であった（資料番号 5.3.5.3-

01，CT-LT-8.4.1.1，CT-LT-8.4.1.2，CT-LT-8.4.1.4 参照）。

(e) 糖代謝関連有害事象の発現状況

i) 国内短期試験

糖代謝関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 2.4%（6/250 例），2 mg 群で 2.8%（7/246 例），全体で 2.6%（13/496 例），プラセボ群で 3.3%（8/244 例）に発現した（表 2.7.4.7.1-31）。

各投与群で最も発現割合が高かった事象は，1 mg 群では血中ブドウ糖増加（1.6%）で，2 mg 群及びプラセボ群では高血糖（2 mg 群：1.2%，プラセボ群：1.6%）であった。すべての事象が非重篤で，重症度が高度と判定された事象，投与中止に至った事象も認められなかった。

ii) 海外短期統合

糖代謝関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 0.4%（5/1338 例），全体で 0.5%（7/1520 例），プラセボ群で 0.7%（8/1132 例）に発現した（表 2.7.4.7.2-31）。

各投与群で 5%以上に発現した事象はなく，最も発現割合が高かった事象は，1-3 mg 群で血中ブドウ糖増加（1-3 mg 群 0.2%，3/1338 例，全体 0.3%，4/1520 例，プラセボ群 0.4%，4/1132 例），プラセボ群でグリコヘモグロビン増加（1-3 mg 群 0.0%，全体 0.0%，プラセボ群 0.4%，5/1132 例）であった。

重症度が高度と判定された事象は，プラセボ群のグリコヘモグロビン増加 1 例（0.1%）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.2.2.2 参照）。重篤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。

iii) 国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体 247 例で発現した糖代謝関連有害事象の発現割合は 3.2%（8 例）であった（表 2.7.4.7.1-32）。最も発現割合が高かった事象は，血中ブドウ糖増加，尿中ケトン体陽性，高血糖（各 0.8%，各 2 例）であった。すべての事象が非重篤かつ重症度も軽度で，投与中止に至った事象もなかった。

iv) 海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体 2240 例での糖代謝関連有害事象の発現割合は，3.0%（66 例）であった。最も発現割合が高かった事象は，血中ブドウ糖増加（1.3%，29 例），次いで 2 型糖尿病（0.9%，20 例）であった（表 2.7.4.7.2-32）。重篤かつ高度な 2 型糖尿病が 1 例（0.1%未満）に発現した（表 2.7.4.2.1-15，資料番号 5.3.5.3-05，CT-LT-6.2.2.2 参照）。投与中止に至った事象は，グリコヘモグロビン増加及び 2 型糖尿病（重篤かつ高度な 1 例を含む）が 3 例（0.1%），血中ブドウ糖増加，耐糖能障害及び高血糖が各 1 例（各 0.1%未満）であった（表 2.7.4.2.1-19）。

(f)　脂質代謝関連有害事象の発現状況

i)　国内短期試験

脂質代謝関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 6.0%（15/250 例），2 mg 群で 4.1%（10/246 例），全体で 5.0%（25/496 例），プラセボ群で 2.5%（6/244 例）に発現した（表 2.7.4.7.1-33）。

各投与群で最も発現割合が高かった事象は，1 mg 群及び 2 mg 群では脂質異常症（1 mg 群：1.2%，2 mg 群：1.6%）で，プラセボ群では血中トリグリセリド増加（1.2%）であった。すべての事象が非重篤で，重症度が高度と判定された事象はなく，投与中止に至った事象もなかった。

ii)　海外短期統合

脂質代謝関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 1.7%（23/1338 例），全体で 1.6%（24/1520 例），プラセボ群で 0.6%（7/1132 例）に発現した（表 2.7.4.7.2-33）。

各投与群で 5%以上に発現した事象はなく，最も発現割合が高かった事象は，1-3 mg 群及びプラセボ群のいずれも血中コレステロール増加（1-3 mg 群 0.7%，9/1338 例，全体 0.6%，9/1520 例，プラセボ群 0.3%，3/1132 例）であった。重症度が高度と判定された事象，重篤と判断された事象及び投与中止に至った事象のいずれもなかった。

iii)　国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体 247 例で発現した脂質代謝関連有害事象の発現割合は 8.9%（22 例）であった（表 2.7.4.7.1-34）。最も発現割合が高かった事象は，血中トリグリセリド増加（3.2%，8 例），次いで高脂血症（2.0%，5 例）であった。血中トリグリセリド増加 1 例の重症度は高度であったが（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.3.1 参照），重篤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。

iv)　海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体 2240 例の脂質代謝関連有害事象の発現割合は，2.4%（53 例）であった。最も発現割合が高かった事象は，血中トリグリセリド増加（0.7%，16 例），次いで血中コレステロール増加及び高トリグリセリド血症（0.5%，10 例）であった（表 2.7.4.7.2-34）。重篤と判断された事象及び重症度が高度と判定された事象はなかった。投与中止に至った事象は血中トリグリセリド増加が 1 例（0.1%未満）で，転帰は未回復であった（表 2.7.4.2.1-19，資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-7.19.1 参照）。

(12) 体重に及ぼす影響

(a)　体重の経時的変化

i)　国内短期試験

各投与群での体重の最終評価時のベースラインからの変化量の平均値（最小二乗平均）

は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群が 2.01 kg，2 mg 群が 2.15 kg，全体が 2.08 kg，プラセボ群が 0.36 kg であり，プラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で大きかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-11.4 参照）。ウエスト周囲径及び BMI の最終評価時のベースラインからの変化量の平均値（最小二乗平均）も同様に，プラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で大きかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-11.5，CT-11.6 参照）。

ii)　海外短期統合

体重のベースラインからの変化量の平均値は，投与 6 週後及び最終評価時ともに，プラセボ群と比較してブレクスピプラゾール全体で大きかった（投与 6 週後及び最終評価時ともに全体 1.5 kg，プラセボ群 0.3 kg）。ウエスト周囲径，BMI のベースラインからの変化量の平均値も同様に，投与 6 週後及び最終評価時ともに，プラセボ群と比較して全体で大きかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-9.2.1.1，CT-ST-9.2.2.1，CT-ST-9.2.3.1 参照）。

海外短期固定用量統合の結果では，ブレクスピプラゾールの用量と体重等の変化に関連性は認められなかった。

iii)　国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体での体重の最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は 3.27 kg（246 例）であった。投与 52 週後では，4.15 kg（138 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-11.4 参照）。ウエスト周囲径の最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は 2.6 cm（246 例），BMI では 1.19 kg/m^2（246 例）であった［投与 52 週後：ウエスト周囲径 3.0 cm（138 例），BMI 1.51 kg/m^2（138 例）］（資料番号 5.3.5.2-01，CT-11.5，CT-11.6 参照）。体重，ウエスト周囲径，BMI のいずれも，最終評価時と比較して投与 52 週後の変化量が大きかった。

iv)　海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体での体重のベースラインからの変化量の平均値は，投与 52 週後で 3.2 kg（1013 例），最終評価時で 2.6 kg（2232 例）であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-9.2.1.1 参照）。ウエスト周囲径，BMI の投与 52 週後及び最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は，体重と同様に最終評価時と比較して投与 52 週後が大きかった［ウエスト周囲径：投与 52 週後 2.9 cm（1009 例），最終評価時 2.5 cm（2164 例），BMI：投与 52 週後 1.1 kg/m^2（1013 例），最終評価時 0.9 kg/m^2（2230 例）］（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-9.2.2，CT-LT-9.2.3 参照）。

海外長期統合で 52 週間以上ブレクスピプラゾールを投与された 1014 例のうち，32 例で 15 kg を超える体重増加が認められた（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-9.4 参照）。

(b)　臨床的に重要な体重の変動

i)　国内短期試験

ブレクスピプラゾール各用量群，全体，プラセボ群で投与後に 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合は，1 mg 群で 9.2%（23/250 例），2 mg 群で 12.2%（30/246 例），全体で

10.7%（53/496 例），プラセボ群で 0.8%（2/244 例）であった。ベースライン時の BMI カテゴリ別に 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合をみると，標準体重（18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満）が 1 mg 群で 11.1%（15/135 例），2 mg 群で 11.6%（14/121 例），プラセボ群で 0.7%（1/144 例），標準以上（25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満）が 1 mg 群で 1.4%（1/70 例），2 mg 群で 6.5%（4/62 例），プラセボ群で 0.0%，標準以下（18.5 kg/m^2 未満）が 1 mg 群で 20.0%（6/30 例），2 mg 群で 25.7%（9/35 例），プラセボ群で 3.7%（1/27 例），肥満（30 kg/m^2 以上）が 1 mg 群で 6.7%（1/15 例），2 mg 群で 10.7%（3/28 例），プラセボ群で 0.0%であった。標準以下の BMI カテゴリで，投与後に 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合が高かった。

ブレクスピプラゾール各用量群，全体，プラセボ群で投与後に 7%以上の体重減少が認められた被験者の割合は，1 mg 群，2 mg 群，及び全体で 0.0%，プラセボ群で 0.4%（1/244 例）であった。プラセボ群の 1 例の BMI カテゴリは標準以上（25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満）であった（表 2.7.4.7.1-35）。

ii)　海外短期統合

投与後に 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合は，ブレクスピプラゾール全体で 4.8%（72/1504 例），プラセボ群で 1.6%（18/1123 例）であった。全体で投与後に 7%以上の体重増加が認められた被験者 72 例のうち，34 例はベースライン時に標準体重（BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満）であり，19 例は標準以上（BMI が 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満），17 例は肥満（BMI が 30 kg/m^2 以上）であった。プラセボ群では，18 例中 9 例が標準体重，6 例が標準以上，3 例が肥満であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-9.3.2.1 参照）。

海外短期固定用量統合で投与後に 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合は，1 mg 群で 4.9%，2 mg 群で 4.5%，3 mg 群で 2.2%であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-9.3.2.2 参照）。

iii)　国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体で投与後に 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合は，44.5%（110/247 例）であった。ベースライン時の BMI カテゴリ別に 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合をみると，標準体重（18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満）が 49.3%（68/138 例），標準以上（25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満）が 38.0%（27/71 例），標準以下（18.5 kg/m^2 未満）が 57.1%（12/21 例），肥満（30 kg/m^2 以上）が 17.6%（3/17 例）であり，BMI カテゴリが標準以下の被験者の半数以上で，投与後に 7%以上の体重増加が認められた。

投与後に 7%以上の体重減少が認められた被験者の割合は 5.7%（14/247 例）であった。ベースライン時の BMI カテゴリ別に 7%以上の体重減少が認められた被験者の割合をみると，標準体重が 5.1%（7/138 例），標準以上が 7.0%（5/71 例），標準以下が 4.8%（1/21 例），肥満が 5.9%（1/17 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-11.7 参照）。

iv)　海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体で投与後に 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合は

29.3%（653/2232 例）であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-9.3.1.2 参照）。

(c) 体重関連有害事象の発現状況

i) 国内短期試験

国内短期試験で発現した体重関連有害事象を表 2.7.4.2.1-28 に示した。

体重関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 7.2%（18/250 例），2 mg 群で 8.1%（20/246 例），全体で 7.7%（38/496 例），プラセボ群で 2.5%（6/244 例）に発現した。

いずれかのブレクスピプラゾール群で 5%以上に発現し，かつ発現割合がプラセボ群の 2 倍以上であった事象は，体重増加であった（1 mg 群：7.2%，2 mg 群：7.7%，プラセボ群：2.5%）。ブレクスピプラゾールの用量間で発現割合に違いはなかった。重篤と判断された事象，重症度が高度と判定された事象，及び投与中止に至った事象はなかった。

表 2.7.4.2.1-28　体重関連有害事象：国内短期試験

		Brexpiprazole							
		1 mg (N = 250)		2 mg (N = 246)		Total (N = 496)		Placebo (N = 244)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		18	(7.2)	20	(8.1)	38	(7.7)	6	(2.5)
臨床検査		18	(7.2)	20	(8.1)	38	(7.7)	6	(2.5)
	体重増加	18	(7.2)	19	(7.7)	37	(7.5)	6	(2.5)
	ウエスト周囲径増加	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)

All adverse events which started after start of study drug treatment.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.
Adverse events are coded in MedDRA v24.0.
[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.
＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.9.13＞

ii) 海外短期統合

海外短期統合で発現した体重関連有害事象を表 2.7.4.2.1-29 に示した。

体重関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 6.7%（90/1338 例），全体で 6.6%（100/1520 例），プラセボ群で 1.8%（20/1132 例）に発現した。

いずれかのブレクスピプラゾール群で 5%以上に発現し，かつ発現割合がプラセボ群の 2 倍以上であった事象は，体重増加（1-3 mg 群 6.7%，90/1338 例，＜1 mg 群 5.5%，10/182 例，全体 6.6%，100/1520 例，プラセボ群 1.7%，19/1132 例）であった。

重症度が高度と判定された事象は，1-3 mg 群の体重増加が 1 例（0.1%）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.2.2.2 参照）。重篤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。

表 2.7.4.2.1-29　　体重関連有害事象：海外短期統合

	Brexpiprazole									
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		Placebo (N=1132)		QUET (N=100)	
Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	10	(5.5)	90	(6.7)	100	(6.6)	20	(1.8)	4	(4.0)
体重増加	10	(5.5)	90	(6.7)	100	(6.6)	19	(1.7)	4	(4.0)
ウエスト周囲径増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.

＜資料番号 5.3.5.3-05：CT-ST-7.2.1＞

iii)　国内長期試験

国内長期試験で発現した体重関連有害事象を表 2.7.4.2.1-30 に示した。

ブレクスピプラゾール全体 247 例で発現した体重関連有害事象の発現割合は 33.6%（83 例）であった。最も発現割合が高かった事象は，体重増加（33.2%，82 例）であった。重篤と判断された事象及び重症度が高度と判定された事象はなく，投与中止に至った事象は体重増加（2.8%，7 例）であった（表 2.7.4.2.1-18）。

表 2.7.4.2.1-30　　体重関連有害事象：国内長期試験

		Rollover Total (N = 216)		New Subjects (N = 31)		Total (N = 247)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		79	(36.6)	4	(12.9)	83	(33.6)
臨床検査		79	(36.6)	4	(12.9)	83	(33.6)
	体重増加	78	(36.1)	4	(12.9)	82	(33.2)
	ウエスト周囲径増加	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

All adverse events which started after start of study drug treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.9.13＞

iv)　海外長期統合

海外長期統合で発現した体重関連有害事象を表 2.7.4.2.1-31 に示した。

ブレクスピプラゾール全体 2240 例の体重関連有害事象の発現割合は，24.6%（550 例）であった。最も発現割合が高かった事象は，体重増加（24.5%，548 例）であった。重篤な事象はなかった。投与中止に至った事象及び重症度が高度と判定された事象は体重増加のみで，それぞれ 84 例（3.8%）及び 17 例（0.8%）であった（表 2.7.4.2.1-19，資料番号 5.3.5.3-05，CT-LT-6.2.2.2 参照）。

表 2.7.4.2.1-31　　体重関連有害事象：海外長期統合

Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	550	(24.55)
体重増加	548	(24.46)
異常体重増加	1	(0.04)
肥満	2	(0.09)

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.

＜資料番号 5.3.5.3-05：CT-LT-7.2.1＞

(13) QT 延長

QT 延長に関して検討した。本項では心電図パラメータの評価結果のうち，カテゴリカル QTc 解析結果を記載した。その他のパラメータの評価結果は「2.7.4.4.2 心電図の評価」に記載した。

(a)　国内短期試験

国内短期試験では，ブレクスピプラゾール各用量群，全体，プラセボ群のいずれでも，500 msec を超える QTcB，QTcF，及び QTcN の延長は認められなかった。投与後のいずれかの時点でのベースラインからの変化が 30 msec 超 60 msec 以下の増加であった被験者の割合は，QTcF では，1 mg 群で 1.6%（4/250 例），2 mg 群で 1.2%（3/246 例），全体で 1.4%（7/496 例），プラセボ群で 1.2%（3/244 例）であった。QTcB では各用量群及び全体が 3.6%～3.7%，プラセボ群で 3.3%，QTcN では各用量群及び全体が 2.0%～2.4%，プラセボ群で 1.6%であった。変化が 60 msec 超の増加であった被験者は，QTcB，QTcF，QTcN のいずれの投与群でも認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-12.3 参照）。

各投与群で発現した QT 延長関連有害事象は，1 mg 群で心電図 QT 延長が 1 例（0.4%），2 mg 群で心電図 QT 延長及び失神が各 1 例（各 0.4%），プラセボ群で心電図 QT 延長が 1 例（0.4%）であった（表 2.7.4.7.1-36）。すべての事象が非重篤かつ重症度も軽度で，投与中止に至った事象もなかった。

(b)　海外短期統合

海外短期統合では，いずれの投与群でも，500 msec を超える QTcB 及び QTcF の延長は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-10.3.1 参照）。投与後のいずれかの時点でのベースラインからの変化が 30 msec 超 60 msec 以下の増加であった被験者の割合は，QTcF では，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 4.2%（55/1304 例），全体で 4.7%（70/1484 例），プラセボ群で 4.2%（47/1106 例）であった。変化が 60 msec 超の増加であった被験者の割合は，QTcF で

は 1-3 mg 群で 0.3%（4/1304 例），全体で 0.3%（4/1484 例），プラセボ群で 0.2%（2/1106 例），QTcB では 1-3 mg 群で 0.6%（8/1304 例），全体で 0.7%（11/1484 例），プラセボ群で 0.6%（7/1106 例）であり，いずれの群でも同程度であった。QTcF の変化が 60 msec 超の増加であった全体の 4 例（いずれも 1-3 mg 群）のうち（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-10.3.2 参照），1 例が非重篤な心電図 QT 延長を発現した（表 2.7.4.7.2-35）。本事象による治験薬の投与中止はなかった。残りの 3 例は QT 延長関連有害事象を発現しなかった。

QT 延長関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 0.5%（7/1338 例），全体で 0.5%（7/1520 例），プラセボ群で 0.9%（10/1132 例）に発現した（表 2.7.4.7.2-35）。

各投与群で 5%以上に発現した事象はなく，最も発現割合が高かった事象は，1-3 mg 群及びプラセボ群のいずれも心電図 QT 延長（1-3 mg 群 0.4%，6/1338 例，プラセボ群 0.5%，6/1132 例）であった。

重症度が高度と判定された事象は，プラセボ群の失神 1 例（0.1%）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.2.2.2 参照）。重篤と判断された事象は 1-3 mg 群の失神 1 例（0.1%）であった（表 2.7.4.2.1-13）。投与中止に至った事象はなかった。

(c)　国内長期試験

国内長期試験のブレクスピプラゾール全体 247 例のうち，500 msec を超える QTcB の延長が 1 例（0.4%）に認められ，有害事象（事象名：心電図 QT 延長）と判断された。本被験者のベースラインの QTcB は 470 msec で，投与 16 週目に 503 msec となった（QTcF：ベースライン 443 msec，投与 16 週目 471 msec）。500 msec を超えたのは投与後の 1 時点（投与 16 週目）のみであった（資料番号 5.3.5.2-01，16.4 PDATA-9 参照）。ブレクスピプラゾール全体での，投与後のいずれかの時点でのベースラインからの変化が 30 msec 超 60 msec 以下の増加であった被験者の割合は，QTcF では 6.1%（15 例），QTcB では 17.4%（43 例），QTcN では 8.5%（21 例）であった。変化が 60 msec 超の増加であった被験者は QTcF では認められず，QTcB 及び QTcN では各 1 例（各 0.4%，同一の被験者）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-12.3 参照）。本被験者で 60 msec 超の QTcB 及び QTcN の変化が認められたのは投与後の 1 時点のみ（中止時）で，QT 延長関連有害事象は発現しなかった。

ブレクスピプラゾール全体 247 例で発現した QT 延長関連有害事象の発現割合は 0.8%（2 例）で，心電図 QT 延長及び失神が各 1 例（各 0.4%）であった（表 2.7.4.7.1-37）。いずれも非重篤かつ重症度も軽度であったが，投与中止に至った（表 2.7.4.2.1-18）。

(d)　海外長期統合

海外長期統合のブレクスピプラゾール全体 2240 例で，500 msec を超える QTcF の延長が 1 例（0.1%未満），QTcB の延長が 4 例（0.2%）に認められた（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-10.3.1 参照）。ブレクスピプラゾール全体での，投与後のいずれかの時点での QTcF のベースラインからの変化が 30 msec 超 60 msec 以下の増加であった被験者の割合は，8.7%（194/2226 例），60 msec 超の増加であった被験者の割合は，0.4%（9/2226 例）であった。QTcF のベースラインからの変化が 60 msec 超の増加であった 9 例のうち，8 例は投与後の 1 時点のみで 60 msec 超の変化を認めた（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-10.3.2 参照）。9 例のうち，いずれの

被験者も QT 延長関連有害事象を発現しなかった（表 2.7.4.7.2-36）。

ブレクスピプラゾール全体での QT 延長関連有害事象の発現割合は，1.0%（23 例）であった。最も発現割合が高かった事象は，心電図 QT 延長（0.8%，17 例）であった（表 2.7.4.7.2-36）。投与中止に至った事象は心電図 QT 延長及び失神が各 2 例（各 0.1%）で，そのうち 1 例は重篤な事象であったが，いずれも転帰は回復であった。重症度が高度と判定された事象は，心電図 QT 延長が 2 例（0.1%，いずれも投与中止に至った事象，うち 1 例は重篤な事象），意識消失及び失神が各 1 例（各 0.1%未満）であった（表 2.7.4.2.1-15，表 2.7.4.2.1-19，資料番号 5.3.5.3-05，CT-LT-6.2.2.2 参照）。

(14) 躁転関連有害事象

(a) 国内短期試験

各投与群で発現した躁転関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で軽躁及び躁病が各 1 例（各 0.4%），2 mg 群及びプラセボ群で躁病が各 1 例（各 0.4%）であった（表 2.7.4.7.1-38）。

すべての事象が非重篤で，重症度は軽度又は中等度であった。投与中止に至った事象は，1 mg 群及び 2 mg 群の躁病が各 1 例（各 0.4%）であった（表 2.7.4.2.1-16）。

(b) 海外短期統合

ブレクスピプラゾール ＜1 mg 群の 0.5%（1/182 例）に非重篤な高度の躁病が発現し，投与中止に至った。本事象は治験薬の投与中止後に回復した（表 2.7.4.2.1-17，表 2.7.4.7.2-37，資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-7.19.1，資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.2.2.2 参照）。

(c) 国内長期試験

国内長期試験では，躁転関連有害事象は発現しなかった（表 2.7.4.7.1-39）。

(d) 海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体 2240 例の躁転関連有害事象の発現割合は，0.1%（3 例）であった。発現が認められた事象は，軽躁が 2 例（0.1%）及び躁病が 1 例（0.1%未満）であった（表 2.7.4.7.2-38）。このうち，躁病は重篤かつ高度であり投与中止に至ったが，投与中止後に回復した（表 2.7.4.2.1-15，表 2.7.4.2.1-19，資料番号 5.3.5.3-05，CT-LT-6.2.2.2 参照）。

(15) プロラクチンの上昇

プロラクチンのベースラインからの変化量，臨床的に重要な検査値の変動，及びプロラクチン上昇関連有害事象の発現状況から，プロラクチンに及ぼす影響を検討した。

(a) ベースラインからの変化量

i) 国内短期試験

ブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群，及び全体では，女性で最終評価時にプロラクチ

ン値が上昇した。男性ではわずかに上昇した。最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は 1 mg 群では女性が 8.207 ng/mL，男性が 0.660 ng/mL，2 mg 群では女性が 11.954 ng/mL，男性が 0.892 ng/mL，全体では女性が 9.968 ng/mL，男性が 0.781 ng/mL であった。プラセボ群では，男女ともに最終評価時のプロラクチン値はベースライン値からわずかに減少した（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.1.4 参照）。各用量群，全体，及びプラセボ群のいずれでも最終評価時の平均値は男女ともに基準値内であり，臨床的に意味のある変化ではなかった。

ii)　海外短期統合

ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群及び全体では，男女ともに最終評価時にプロラクチン値が上昇した。最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は，1-3 mg 群では女性が 6.64 ng/mL，男性が 1.62 ng/mL，全体では女性が 6.22 ng/mL，男性が 1.59 ng/mL であり，プラセボ群より大きかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.1.5 参照）。いずれの投与群もベースラインからの変化量は小さく，臨床的に意味のある変化ではなかった。

海外短期固定用量統合でも海外短期統合と同様の結果が認められた。女性ではベースラインからの変化量の上昇が認められ，用量の増加に伴いその程度も大きくなっていた（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.1.10 参照）

iii)　国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体での最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は，女性では 2.265 ng/mL，男性では−0.053 ng/mL であった。いずれも最終評価時の平均値は男女ともに基準値範囲内であり，臨床的に意味のある変化ではなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.1.4 参照）。

iv)　海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体での最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は，女性では 1.86 ng/mL，男性では 0.50 ng/mL であった。いずれも，臨床的に意味のある変化ではなかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-8.1.5 参照）。

(b)　臨床的に重要なプロラクチン値の変動

i)　国内短期試験

投与後にプロラクチン値が基準値上限の 1 倍超となる変動が認められた被験者の割合は，女性では，ブレクスピプラゾール 1 mg 群が 22.9%（27/118 例），2 mg 群が 32.0%（33/103 例），全体が 27.1%（60/221 例），プラセボ群が 8.6%（9/105 例）であり，各用量群及び全体でプラセボ群より高かった。男性では，1 mg 群が 15.9%（21/132 例），2 mg 群が 24.5%（35/143 例），全体が 20.4%（56/275 例），プラセボ群が 14.4%（20/139 例）であり，1 mg 群でプラセボ群と同程度であった。なお，男女ともに基準値上限の 1 倍超となる変動が認められた被験者の割合は 1 mg 群より 2 mg 群で高かった。

投与後にプロラクチン値が基準値上限の 2 倍超となる変動が認められた被験者は，1 mg 群

で 1 例（女性），2 mg 群で 3 例（男性 1 例，女性 2 例），3 倍超となる変動が認められた被験者は 2 mg 群の女性 1 例及びプラセボ群の男女各 1 例であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.5.1 参照）。国内短期試験のブレクスピプラゾール投与例では，プロラクチン値の上昇が関連する乳汁漏出症などの有害事象は認められなかった。

ii)　海外短期統合

投与後にプロラクチン値が基準値上限の 1 倍超となる変動が認められた被験者の割合は，男女ともにプラセボ群よりブレクスピプラゾール全体で高かった。投与後にプロラクチン値が基準値上限の 2 倍又は 3 倍超となる変動が認められた被験者の割合は，いずれの投与群でも低く，男女間での違いも認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.3.1 参照）。

海外短期固定用量統合では，投与後にプロラクチン値が基準値上限の 1 倍超となる変動が認められた被験者の割合は，女性で 1 mg 群と比較して，2 mg 群及び 3 mg 群で高かった（1 mg 群 9.7%，2 mg 群 16.7%，3 mg 群 25.8%）が，男性では用量間で大きな違いはなかった（1 mg 群 17.6%，2 mg 群 14.7%，3 mg 群 22.2%）（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.3.2 参照）。

iii)　国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体での，投与後にプロラクチン値が基準値上限の 1 倍超となる変動が認められた被験者の割合は，女性では 27.7%（28/101 例），男性では 27.4%（40/146 例）であり，同程度であった。投与後にプロラクチン値が基準値上限の 2 倍超となる変動が認められた被験者は，男女各 1 例で，3 倍超となる変動が認められた被験者はいなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.5.1 参照）。

iv)　海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体での投与後にプロラクチン値が基準値上限の 1 倍超となる変動が認められた被験者の割合は，女性では 15.4%（235/1525 例），男性では 13.5%（95/703 例）であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-8.3.1 参照）。投与後にプロラクチン値が基準値上限の 2 倍超となる変動が認められた被験者の割合は，女性で 1.3%（19/1525 例），男性で 2.0%（14/703 例）であった。3 倍超となる変動が認められた被験者は，女性で 7 例（0.5%），男性で 6 例（0.9%）であり，そのうちの 8 例は投与後で 1 回のみ基準に合致していた（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-8.3.2 参照）。3 倍超となる変動が認められた被験者 13 例のいずれも，生殖系に関連する有害事象は発現しなかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-8.2.6 参照）。

(c)　プロラクチン上昇関連有害事象

i)　国内短期試験

プロラクチン上昇関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 4.0%（10/250 例），2 mg 群で 11.8%（29/246 例），全体で 7.9%（39/496 例），プラセボ群で 3.7%（9/244 例）に発現した（表 2.7.4.7.1-40）。

いずれかのブレクスピプラゾール群で 5%以上に発現し，かつ発現割合がプラセボ群の 2 倍

以上であった事象は，高プロラクチン血症（1 mg 群：1.2%，2 mg 群：5.3%，プラセボ群：1.2%，以下同順）及び血中プロラクチン増加（2.4%，6.1%，2.5%）であった。重篤と判断された事象，重症度が高度と判定された事象，及び投与中止に至った事象はなかった。

ii)　海外短期統合

プロラクチン上昇関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 2.7%（36/1338 例），全体で 2.6%（40/1520 例），プラセボ群で 0.8%（9/1132 例）に発現した（表 2.7.4.7.2-39）。

各投与群で 5%以上に発現した事象はなく，最も発現割合が高かった事象は，1-3 mg 群及び全体で血中プロラクチン増加（1-3 mg 群 1.2%，16/1338 例，全体 1.1%，16/1520 例，プラセボ群 0.1%，1/1132 例），プラセボ群でリビドー減退（1-3 mg 群 0.7%，9/1338 例，全体 0.7%，10/1520 例，プラセボ群 0.4%，5/1132 例）であった。

重篤と判断された事象はなかった。重症度が高度と判定された事象は，プラセボ群のリビドー減退 2 例（0.2%）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.2.2.2 参照）。1-3 mg 群の 1 例（0.1%）が無オルガズム症により治験薬の投与中止に至ったが，投与中止後に回復した（表 2.7.4.2.1-17，資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-7.19.1 参照）。

iii)　国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体 247 例で発現したプロラクチン上昇関連有害事象の発現割合は 8.9%（22 例）であった（表 2.7.4.7.1-41）。最も発現割合が高かった事象は，高プロラクチン血症（4.5%，11 例），次いで血中プロラクチン増加（3.6%，9 例）であった。すべての事象が非重篤かつ重症度も軽度で，投与中止に至った事象もなかった。

iv)　海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体 2240 例のプロラクチン上昇関連有害事象の発現割合は，4.5%（100 例）であった。最も発現割合が高かった事象は，リビドー減退（1.8%，40 例），次いで血中プロラクチン増加（1.2%，26 例）であった（表 2.7.4.7.2-40）。重篤と判断された事象はなかった。重症度が高度と判定された事象は，リビドー減退が 3 例（0.1%），無オルガズム症が 2 例（0.1%），血中プロラクチン増加及び勃起不全が各 1 例（各 0.1%未満）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-LT-6.2.2.2 参照）。投与中止に至った事象は，高プロラクチン血症，リビドー消失，オルガズム異常，性機能不全，勃起不全が各 1 例（各 0.1%未満）であり，勃起不全を除き回復した（表 2.7.4.2.1-19，資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-7.19.1 参照）。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

いずれの試験も，死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述は，各試験の総括報告書中に示した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　肝機能関連パラメータ

臨床検査項目のうち，肝機能関連パラメータとして ALT，AST，ALP，総ビリルビン，LDH，及び γ-GTP に着目した。

2.7.4.3.1.1　肝機能関連パラメータの経時的変化

(1)　国内短期試験

国内短期試験での肝機能関連パラメータのベースライン時の各値は，ブレクスピプラゾール各用量群，全体，プラセボ群で特記すべき違いはなかった。最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は投与群間で大きな違いはなく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.1.1 参照）。

(2)　海外短期統合

海外短期統合での肝機能関連パラメータのベースライン時の各値は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群，全体，及びプラセボ群で同程度であった。

1-3 mg 群及び全体での ALT，AST 及び LDH では，プラセボ群と比較して最終評価時のベースラインからの変化量の平均値が大きかった（ALT：1-3 mg 群 2.21 U/L，全体 2.32 U/L，プラセボ群 0.86 U/L，AST：1-3 mg 群 1.46 U/L，全体 1.41 U/L，プラセボ群 0.66 U/L，LDH：1-3 mg 群 4.71 U/L，全体 3.78 U/L，プラセボ群 1.78 U/L）。しかし，投与群間で肝機能関連パラメータの変化に臨床的に意味のある違いは認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.1.1 参照）。

海外固定用量統合では，全体とプラセボ群での肝機能関連パラメータのベースラインからの変化量の平均値は小さかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.1.6 参照）。

(3)　国内長期試験

国内長期試験のブレクスピプラゾール全体での肝機能関連各パラメータに関して，最終評価時のベースラインからの変化量の平均値はいずれも小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.1.1 参照）。

(4)　海外長期統合

海外長期統合のブレクスピプラゾール全体での肝機能関連各パラメータに関して，最終評価時のベースラインからの変化量の平均値はいずれも小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-8.1.1 参照）。

2.7.4.3.1.2　臨床的に重要な肝機能関連パラメータの変動

臨床的に重要な肝機能関連パラメータの変動が認められた被験者及び Hy’s Law の基準に該当する被験者の割合を検討した。

(1)　国内短期試験

国内短期試験での臨床的に重要な肝機能関連パラメータの変動を表 2.7.4.7.1-42 に示した。ALT が基準値上限の 3 倍以上となった被験者が 1 mg 群の 1.2%（3/248 例）及び 2 mg 群の 2.9%（7/245 例）に認められ，また，総ビリルビンが 2.0 mg/dL 以上となった被験者がプラセボ群の 2.1%（5/243 例）に認められた。その他の項目で変動が認められた被験者の割合は，各投与群で 1.0%未満であった。いずれの投与群でも ALP 及び LDH に臨床的に重要な変動を認めた被験者はいなかった。

国内短期試験では，Hy's Law の基準に該当する被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.4.1 参照）。

(2)　海外短期統合

海外短期統合のブレクスピプラゾール 1-3 mg 群，全体及びプラセボ群で臨床的に重要な肝機能関連パラメータの変動が認められた被験者の割合は，いずれの検査項目でも 1.0%以下であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.2.1.1 参照）。いずれの投与群でも，ALP に臨床的に重要な変動を認めた被験者はいなかった。

海外短期統合では，Hy's Law の基準に該当する被験者は認められなかった。基準値上限の 5 倍以上の ALT 値が，1-3 mg 群の 6/1325 例（0.5%），全体の 6/1507 例（0.4%）及びプラセボ群の 4/1128 例（0.4%）で認められ，基準値上限の 10 倍以上の ALT 値が，1-3 mg 群の 1/1325 例（0.1%），全体の 1/1507 例（0.1%）及びプラセボ群の 1/1128 例（0.1%）で認められた。基準値上限の 5 倍以上の AST 値が，1-3 mg 群の 4/1325 例（0.3%），全体の 4/1507 例（0.3%）及びプラセボ群の 3/1128 例（0.3%）で認められた（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.7.1 参照）。

(3)　国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体で臨床的に重要な肝機能関連パラメータの変動が認められた被験者の割合は，ALT が基準値上限の 3 倍以上となった被験者が 4.5%（11/247 例）であった。その他の項目では，変動が認められた被験者の割合は 1.0%未満であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.3.1 参照）。

国内長期試験では，Hy's Law の基準に該当する被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.4.1 参照）。

(4)　海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体で臨床的に重要な ALT の変動が認められた被験者の割合が 1.2%（26/2224 例）であったことを除き，その他のいずれの検査項目でも臨床的に重要な肝機能関連パラメータの変動が認められた被験者の割合は 1.0%以下であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-8.2.1.1 参照）。ALP に臨床的に重要な変動を認めた被験者はいなかった。

海外長期統合では，Hy's Law の基準に該当する被験者は認められなかった。基準値上限の 5 倍以上の ALT 値が 3 例の被験者で認められたが，基準値上限の 10 倍以上となった被験者は認められなかった。基準値上限の 5 倍以上の AST 値が 3 例の被験者で認められ，基準値上限の 10 倍以上の AST 値が 1 例で認められた。基準値上限の 2 倍以上の総ビリルビン値が 1 例の被験者

で認められた（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-8.7.1 参照）。

2.7.4.3.2　腎機能パラメータ

臨床検査項目のうち，腎機能関連パラメータとしてクレアチニン，尿素窒素，尿酸に着目した。

2.7.4.3.2.1　腎機能関連パラメータの経時的変化

(1)　国内短期試験

国内短期試験での腎機能関連パラメータのベースライン時の各値は，各投与群で特記すべき違いはなかった。最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は，いずれの群でも顕著ではなく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.1.1 参照）。

(2)　海外短期統合

海外短期統合での腎機能関連パラメータのベースライン時の各値は，いずれの投与群でも同様であった。最終評価時でのベースラインからの変化量の平均値は，いずれの腎機能関連パラメータもブレクスピプラゾール 1-3 mg 群，全体及びプラセボ群で同様であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.1.1 参照）。

海外短期固定用量統合でも同様の結果が認められた（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.1.6 参照）。

(3)　国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体での腎機能関連パラメータの最終評価時のベースラインからの変化量の平均値はいずれも小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.1.1 参照）。

(4)　海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体での，最終評価時の腎機能関連パラメータのベースラインからの変化量の平均値は，海外短期統合のブレクスピプラゾール全体と同程度であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-8.1.1 参照）。いずれのパラメータでも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.4.3.2.2　臨床的に重要な腎機能関連パラメータの変動

(1)　国内短期試験

国内短期試験での臨床的に重要な腎機能関連パラメータの変動を表 2.7.4.7.1-42 に示した。変動が認められた項目は，尿酸のみで，1 mg 群の 1 例（女性）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.3.1 参照）。

(2)　海外短期統合

海外短期統合のブレクスピプラゾール 1-3 mg 群，全体及びプラセボ群で臨床的に重要な腎機

能関連パラメータの変動が認められた被験者の割合は，いずれの検査項目でも 1.0%以下であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.2.1.1 参照）。ブレクスピプラゾール投与例に関しては，臨床的に重要な腎機能関連パラメータの変動が認められた被験者の半数が固定用量試験の被験者であった（尿素窒素の 8 例中 4 例及び尿酸の 13 例中 7 例）（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.2.1.2 参照）。いずれの検査項目もブレクスピプラゾール各用量群の 1 例以上で臨床的に重要な変動が認められたものの，ブレクスピプラゾールの用量との明確な関連性は認められなかった。

(3) 国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体で臨床的に重要な腎機能関連パラメータの変動が認められた項目は尿酸のみであり，男女各 1 例で認められた（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.3.1 参照）。

(4) 海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体での臨床的に重要な腎機能関連パラメータの変動が認められた被験者の割合は，いずれの検査項目でも 2.0%以下であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-8.2.1.1 参照）。

2.7.4.3.3 その他の臨床検査項目

肝機能及び腎機能パラメータ以外の臨床検査項目を検討した。

2.7.4.3.3.1 その他の臨床検査項目の経時的変化

(1) 国内短期試験

国内短期試験でのその他の臨床検査項目のベースライン時の各値は，ブレクスピプラゾール各用量群，ブレクスピプラゾール全体，及びプラセボ群で特記すべき違いはなかった。いずれの群でも各パラメータの最終評価時でのベースラインからの変化量の平均値は顕著なものではなく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.1.1，CT-10.1.2，CT-10.1.3，CT-10.1.5 参照）。

(2) 海外短期統合

海外短期統合でのその他の臨床検査項目のベースライン時の各値は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群，全体，プラセボ群で同程度であった。1-3 mg 群，全体，プラセボ群の各パラメータの最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は，いずれの群でもわずかであり，臨床的に意味のある変化ではなかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.1.1，CT-ST-8.1.2，CT-ST-8.1.3，CT-ST-8.1.4 参照）。

海外短期固定用量統合の結果も，海外短期統合と同様であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.1.6，CT-ST-8.1.7，CT-ST-8.1.8，CT-ST-8.1.9 参照）。

(3) 国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体でのその他の臨床検査項目の各パラメータの最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は，いずれの項目でも小さく，臨床的に意味のある変化は認めら

れなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.1.1，CT-10.1.2，CT-10.1.3，CT-10.1.5 参照）。

(4)　海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体でのその他の臨床検査項目の各パラメータの最終評価時のベースラインからの変化量の平均値はいずれも小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-8.1.1，CT-LT-8.1.2，CT-LT-8.1.3，CT-LT-8.1.4 参照）。

2.7.4.3.3.2　臨床的に重要なその他の臨床検査値の変動

(1)　国内短期試験

国内短期試験での臨床的に重要なその他の臨床検査値の変動を表 2.7.4.7.1-42 に示した。

血清電解質等パラメータのうち，臨床的に重要な変動が認められた項目は，血清カルシウムの低下が 1 mg 群で 1 例（0.4%）であった。血液学的検査及び凝固パラメータでは，ブレクスピプラゾール各用量群で臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合が高かったのは，いずれも好酸球の上昇で，1 mg 群が 3.3%（8/244 例），2 mg 群が 3.3%（8/244 例），プラセボ群が 0.8%（2/239 例）であった。その他の項目では，変動が認められた被験者がいずれの群でも 5 例以下であった。尿検査パラメータでは，尿蛋白の上昇（1 mg 群：3.2%，8/250 例，2 mg 群：2.8%，7/246 例，プラセボ群：4.9%，12/244 例）及び尿糖の上昇（1 mg 群：2.0%，5/250 例，2 mg 群：1.6%，4/246 例，プラセボ群：0.8%，2/244 例）が認められた。

(2)　海外短期統合

海外短期統合で，血清クロライド，血清カリウム，血清ナトリウムに対して臨床的に重要な血清電解質等パラメータの変動が認められた被験者の割合は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 0.2%以下，全体及びプラセボ群で 0.1%以下であった。血清カルシウムの低下が認められた被験者の割合は，1-3 mg 群，全体及びプラセボ群で同程度であった（1-3 mg 群 1.7%，22/1310 例，全体 1.5%，23/1491 例，プラセボ群 1.3%，14/1110 例，資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.2.1.1 参照）。血液学的検査及び凝固パラメータでは，1-3 mg 群，全体及びプラセボ群で臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合が最も高かった項目はヘマトクリットの低下であった（1-3 mg 群 2.9%，38/1292 例，全体 2.9%，42/1469 例，プラセボ群 1.6%，18/1102 例，資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.2.1.1 参照）。

海外短期固定用量統合に関しては，血清電解質等パラメータのうち血清カルシウムの低下が認められた被験者の割合は，1 mg 群で 1.8%（4/223 例），2 mg 群で 0.8%（3/373 例），3 mg 群で 1.3%（3/225 例）であり，プラセボ群では 0.5%（3/607 例）であった。また，血液学的検査及び凝固パラメータのうち，ヘマトクリットの低下が認められた被験者の割合は，1 mg 群で 2.3%（5/216 例），2 mg 群で 3.3%（12/365 例），3 mg 群で 4.0%（9/223 例）であり，プラセボ群では 2.5%（15/599 例）であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.2.1.2 参照）。その他の項目では臨床的に重要な変動が認められた被験者がいずれの群でも 6 例以下であった。

(3)　国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体で血清電解質等パラメータに臨床的に重要な変動が認められた項

目は，血清カルシウムの低下が 1 例（0.4%）であった。血液学的検査及び凝固パラメータでは，好酸球の上昇（4.5%，11/247 例），ヘマトクリットの低下（男性 2.1%，3/146 例，女性 4.0%，4/101 例），ヘモグロビンの減少（男性 0.7%，1/146 例，女性 2.0%，2/101 例），白血球数の低下（2.0%，5/246 例）が認められた。尿検査パラメータでは，尿蛋白の上昇（12.6%，31/247 例），尿糖の上昇（2.0%，5/247 例）が認められた（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.3.1 参照）。

(4) 海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体では，電解質等パラメータのうち，臨床的に重要な変動が認められた項目は，血清クロライド，血清カリウム，血清ナトリウムであった。いずれの項目も変動を認めた被験者の割合は 0.2%（5 例）以下であった。血清カルシウムの低下は 2.9%（65/2211 例）で認められた。血液学的検査及び凝固パラメータでは，ヘマトクリットの低下が 4.3%（93/2185 例）であった。その他の血液学的検査パラメータの変動の割合は，0.1%から 1.5%であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-8.2.1.1 参照）。

2.7.4.3.4 メタボリックシンドローム

ブレクスピプラゾールで注目すべき安全性の項目の 1 つとして，メタボリックシンドロームの状況を検討した。国内試験の基準は表 2.7.4.7.1-43 に示した。国内試験では，同一評価時点で，メタボリックシンドロームの 4 項目の基準のうち，肥満の項目に該当し，かつ他の 3 項目のうち 2 項目以上の基準に該当した被験者をメタボリックシンドロームとして集計した。海外短期統合及び海外長期統合の基準は SCS（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.6.1 参照）に示した。海外統合では，同一評価時点で，メタボリックシンドロームの 5 項目の基準のうち，3 項目以上に該当した被験者をメタボリックシンドロームとして集計した。

(1) 国内短期試験

国内短期試験で，投与後にメタボリックシンドロームの基準に合致した被験者の割合は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 0.5%（1/201 例）であった。

各項目のうち，投与後に合致した被験者の割合が最も高かった項目は，ブレクスピプラゾール各用量群では脂質異常の基準（1 mg 群：12.7%，22/173 例，2 mg 群：15.1%，25/166 例）で，プラセボ群では仰臥位血圧の基準（17.7%，28/158 例）であった（表 2.7.4.7.1-43）。ブレクスピプラゾール各用量群で各項目の基準に合致した被験者の割合で，プラセボ群と比べて 10%以上高い項目はなかった。

(2) 海外短期統合

海外短期統合で，投与後にメタボリックシンドロームの基準に合致した被験者の割合は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 0.7%（7/983 例），全体で 0.8%（9/1120 例），プラセボ群で 0.7%（6/847 例）であった。各項目のうち，合致した被験者の割合が最も高かった項目は，1-3 mg 群及び全体では，トリグリセリド（150 mg/dL 以上）で，1-3 mg 群では 22.6%（185/817 例），全体では 23.5%（218/928 例）あった。プラセボ群では，仰臥位血圧で 17.8%（175/983

例）であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.6.1 参照）。

海外短期固定用量統合で，メタボリックシンドロームの基準に合致した被験者の割合は，全体で 0.9%（6/634 例），プラセボ群で 0.6%（3/471 例）であった。用量別では，1 mg 群が 0.5%（1/184 例），2 mg 群が 1.1%（3/276 例），3 mg 群が 1.1%（2/174 例）であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.6.4 参照）。

(3) 国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体で，投与後にメタボリックシンドロームの基準に合致した被験者の割合は 2.7%（6/226 例）であった。メタボリックシンドロームの基準に合致した被験者は，投与後の 2 時点で基準に合致した 1 例を除いて，いずれも投与後の 1 時点でのみ基準に合致しており，投与期間中に継続していたわけではなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.8.2 参照）。各項目のうち，投与後に合致した被験者の割合が最も高かった項目は，脂質異常の基準で，44.3%（70/158 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.8.1 参照）。

(4) 海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体で，メタボリックシンドロームの基準に合致した被験者の割合は，3.1%（51/1667 例）であった。各項目のうち，合致した被験者の割合が最も高かった項目は，トリグリセリド（150 mg/dL 以上）で 38.8%（522/1344 例）であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-8.6.1 参照）。いずれの被験者も 1 時点のみでメタボリックシンドロームの基準に合致していた（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-8.6.3 参照）。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサインの評価

血圧，脈拍数，体温を評価した。

2.7.4.4.1.1 バイタルサインの経時的変化

(1) 国内短期試験

国内短期試験のバイタルサインのベースラインの各値は，ブレクスピプラゾール各用量群，全体，プラセボ群で特記すべき違いはなかった。最終評価時のベースラインからの変化量の平均値はいずれの群でも小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-11.1 参照）。

(2) 海外短期統合

海外短期統合でのバイタルサインの最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は，いずれも小さく，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群，全体，及びプラセボ群で同様であった。また仰臥位でのバイタルサインに関しても，ベースラインの各値及び最終評価時のベースラインからの変化量の平均値ともに，1-3 mg 群，全体及びプラセボ群で同様であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-9.1.1 参照）。海外短期固定用量統合の結果から，ブレクスピプラゾールの用量との

明らかな関連性は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-9.1.2 参照）。

(3)　国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体でのバイタルサインの最終評価時のベースラインからの変化量の平均値はいずれも小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-11.1 参照）。

(4)　海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体でのバイタルサインの最終評価時のベースラインからの変化量の平均値はいずれもわずかであり，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-9.1 参照）。

2.7.4.4.1.2　臨床的に重要なバイタルサインの変動

(1)　国内短期試験

国内短期試験での臨床的に重要なバイタルサインの変動が認められた被験者の割合は，各投与群のいずれの項目でも 5%未満であり，群間で大きな違いはなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-11.2 参照）。

(2)　海外短期統合

海外短期統合での臨床的に重要なバイタルサインの変動が認められた被験者の割合は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群，全体，及びプラセボ群のいずれでも 1.0%以下であり，各投与群で同程度であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-9.3.1.1 参照）。立位拡張期血圧の変動に関しては，1-3 mg 群で 0.7%（9/1327 例），全体で 0.7%（11/1507 例），プラセボ群で 0.4%（5/1123 例）であった。海外短期固定用量統合の結果から，ブレクスピプラゾールの用量との明らかな関連性は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-9.3.1.2 参照）。

(3)　国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体で臨床的に重要なバイタルサインの変動が認められた被験者の割合は，いずれの項目も 5%未満であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-11.2 参照）。

(4)　海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体で臨床的に重要なバイタルサインの変動が認められた被験者の割合は，いずれの項目でも 1.0%以下であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-9.3.1.1 参照）。

2.7.4.4.2　心電図の評価

2.7.4.4.2.1　心電図パラメータの経時的変化

(1)　国内短期試験

国内短期試験の心電図パラメータのベースラインの各値は，ブレクスピプラゾール各用量

群，全体，プラセボ群で特記すべき違いはなかった。最終評価時のベースラインからの変化量の平均値はいずれの群でも小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった。なお，QTcF の最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は，いずれの群でも−1.1～0.6 msec と小さかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-12.1 参照）。

(2) 海外短期統合

海外短期統合での心電図パラメータのベースラインの各値は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群，全体，プラセボ群で同様であった。最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は，RR 間隔を除きいずれも小さく，1-3 mg 群，全体，及びプラセボ群で同様であった。RR 間隔はいずれの群も短縮したものの，プラセボ群と比較して 1-3 mg 群及び全体で短縮の程度が大きかった。なお，QTcF の最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は，1-3 mg 群及び全体で短縮し，その程度はプラセボ群と同様であった。いずれの群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-10.1.1 参照）。海外短期固定用量統合の結果から，ブレクスピプラゾールの用量との明らかな関連性は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-10.1.2 参照）。

(3) 国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体での心電図パラメータの最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は，いずれも小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-12.1 参照）。

(4) 海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体での心電図パラメータの最終評価時のベースラインからの変化は，いずれも臨床的に意味のあるものではなかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-10.1 参照）。

2.7.4.4.2.2 臨床的に重要な心電図パラメータの変動

(1) 国内短期試験

臨床的に重要な心電図パラメータの変動が認められた項目は，QRS 間隔及び QTcF の延長であった。変動が認められた被験者の割合は，QRS 間隔の延長がブレクスピプラゾール 2 mg 群で 0.4%（1/246 例）及び全体で 0.2%（1/496 例），QTcF の延長が 1 mg 群で 1.6%（4/250 例），2 mg 群で 2.0%（5/246 例），全体で 1.8%（9/496 例），プラセボ群で 2.0%（5/244 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-12.4 参照）。

(2) 海外短期統合

いずれの投与群でも，心拍数異常に関する基準に該当する又は，急性又は亜急性の梗塞を示す心電図パラメータの変動が認められた被験者はいなかった。調律異常に関して，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群，全体，及びプラセボ群で変動が認められた被験者の割合が最も高かった項目は，上室性期外収縮（1-3 mg 群 1.1%，14 例，全体 1.1%，17 例，プラセボ群 1.0%，11 例），次いで心室性期外収縮（1-3 mg 群 1.1%，15 例，全体 1.0%，15 例，プラセボ群 1.1%，12

例）であった。心室頻拍に該当する被験者はいずれの群でも認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-10.2.1.1 参照）。海外短期固定用量統合の結果から，ブレクスピプラゾールの用量との明らかな関連性は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-10.2.1.2 参照）。

(3) 国内長期試験

ブレクスピプラゾール全体 247 例で臨床的に重要な心電図パラメータの変動が認められた被験者の割合が最も高かった項目は，QTcF の延長で，5.7%（14 例）であった。その他では，心拍数の減少が 1.6%（4 例），PR 間隔の延長が 0.4%（1 例）で認められた（資料番号 5.3.5.2-01，CT-12.4 参照）。

(4) 海外長期統合

ブレクスピプラゾール全体で心拍数異常に関する基準に該当する又は，急性又は亜急性の梗塞を示す変動が認められた被験者はいなかった。調律異常に関しては，変動が認められた被験者の割合が最も高かった項目は，心室性期外収縮で，2.9%（64/2226 例）であった。心室頻拍に該当する被験者は認められなかった。伝導障害に関しては，第 II 度又は第 III 度房室ブロック及び早期興奮症候群に該当する被験者は認められず，その他の伝導障害の発現割合は 0.3%以下であった。ST-T 波形異常に関しては，対称性 T 波逆転が 3.3%（74/2226 例），QTcF 延長が 8.0%（179/2226 例）に認められた（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-10.2.1 参照）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

内因性要因として，年齢，性別，人種，CYP2D6 表現型について有害事象の発現状況を検討し，それぞれ「2.7.4.2.1.1(5) 年齢別」，「2.7.4.2.1.1(6) 性別」，「2.7.4.5.1.2 人種」及び「2.7.4.2.1.1(8) CYP2D6 表現型別」に示した。高齢者での安全性を詳細に検討するため，「2.7.4.5.1.1 高齢者」では，国内長期試験の 65 歳以上の被験者での成績と大うつ病性障害の高齢者を対象とした可変用量での長期投与試験（16160A）の成績を提示した。

2.7.4.5.1.1 高齢者

(1) 国内長期試験（331-102-00059）

(a) 曝露状況

国内長期試験の安全性解析対象 247 例のうち，65 歳以上の被験者は 31 例で，すべて新規例であった。投与期間が 337 日以上であった被験者の割合は，19.4%（6/31 例）であった（表 2.7.4.1.2-10）。

(b) 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

65 歳以上の被験者 31 例の平均年齢は 70.3 歳，性別は女性が 58.1%であった。ベースライン時の体重及び BMI の平均値は 57.82 kg 及び 22.43 kg/m^2 であった。合併症を有していた被験者の割合は 100%であった（表 2.7.4.1.3-4）。大うつ病性障害の平均初発年齢は 63.5 歳，今回の

エピソードの罹病期間の中央値は 7.0 ヵ月であった。DSM-5 診断名は反復エピソードが多く，大うつ病性障害の重症度は中等症が最も多かった（表 2.7.4.1.3-5）。

(c) 有害事象

65 歳以上の被験者 31 例での有害事象の発現割合は，96.8%（30 例）であった。発現割合が 10%以上であった有害事象は，アカシジア（38.7%，12 例），振戦（19.4%，6 例），上咽頭炎（16.1%，5 例），体重増加，ジスキネジア，錐体外路障害及び大うつ病（各 12.9%，各 4 例）であった。65 歳以上で高度と判定された事象は，アカシジアが 4 例，心電図 T 波逆転及び大うつ病が各 1 例であった。死亡は認められず，重篤な有害事象は高度な大うつ病が 3.2%（1 例）で，治験薬の投与中止後に回復した。大うつ病は治験薬との関連性はありと判断された（表 2.7.4.2.1-14，資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.5.2 参照）。投与中止に至った有害事象は高齢者 31 例のうち 58.1%（18 例）で発現し，最も多かった事象はアカシジア（19.4%，6 例）であった。その他の投与中止に至った事象はいずれも 2 例以下での発現であった（表 2.7.4.2.1-18）。

ブレクスピプラゾール全体の 10%以上に発現した注目すべき有害事象のカテゴリは，錐体外路症状関連有害事象，悪性症候群関連有害事象，体重関連有害事象及び過鎮静関連有害事象であった。これらの関連有害事象の 65 歳以上での発現割合は，錐体外路症状関連有害事象が 71.0%（22/31 例），悪性症候群関連有害事象が 58.1%（18/31 例），体重関連有害事象が 12.9%（4/31 例），過鎮静関連有害事象が 19.4%（6/31 例）であった。なお，悪性症候群関連有害事象のうち，ジスキネジア，錐体外路障害及び振戦の発現割合が 10%を超えていたが，いずれも錐体外路症状関連有害事象に含まれる事象であった。また，悪性症候群，横紋筋融解症の発現はなかった（表 2.7.4.2.1-22，表 2.7.4.7.1-14，表 2.7.4.7.1-16，表 2.7.4.2.1-30）。

(2) 大うつ病性障害の高齢患者を対象とした可変用量での長期投与試験（16160A）

(a) 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.4.5.1-1 に示した。

組入れられた 132 例全例が治験薬を少なくとも 1 回投与された。中止例の割合は 33.3%（44/132 例）であり，最も多かった中止理由は「有害事象」で 18.2%，次いで「効果不十分」が 6.8%，「被験者による同意撤回」が 5.3%であった。

表 2.7.4.5.1-1　　被験者の内訳及び中止理由：16160A 試験

	BREX 1-3 MG (N=132)
Number of Subjects	**n (%)**
Completed	88 (66.7)
Discontinued	44 (33.3)
Adverse Events	24 (18.2)
Subject Withdrew Consent to Participate	7 (5.3)
Lack of Efficacy	9 (6.8)
Non-Compliance with IMP	1 (0.8)

	BREX 1-3 MG (N=132)
Number of Subjects	**n (%)**
Other	3 (2.3)

＜資料番号 5.3.5.3-01：CT-LE-2＞

(b) 曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.4.5.1-2 に示した。

14 週以上投与された被験者が 74.2%であったことから，多くの被験者が非盲検のブレクスピプラゾール 1～3 mg を少なくとも 3 ヵ月投与された。平均投与日数（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は，144 ± 59.7 日であった。

1 日平均用量は，1.8 ± 0.6 mg であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LE-5.2 参照）。最頻用量は，2 mg（76/132 例，57.6%），次いで 1 mg（28/132 例，21.2%）であった。大部分の被験者の最終用量は，2 mg（63/132 例，47.7%）と 1 mg（37/132 例，28.0%）であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LE-5.3 参照）。

表 2.7.4.5.1-2　　治験薬の投与期間及び曝露状況：16160A 試験

Exposure Parameter	BREX 1-3 MG (N=132)
Treatment duration (days)	
n	132
Mean (SD)	144 (59.7)
Min, Max	5, 191
Treatment duration, n (%)	
>=1 day	132 (100)
>=1 week	130 (98.5)
>=4 weeks	123 (93.2)
>=8 weeks	110 (83.3)
>=14 weeks	98 (74.2)
>=26 weeks	25 (18.9)

＜資料番号 5.3.5.3-01：CT-LE-5.1.1，CT-LE-5.1.2＞

(c) 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.4.5.1-3 に示した。ベースライン時の精神医学的評価は治験総括報告書に示した。

全高齢被験者の平均年齢は 71.4 歳で，73.5%の被験者が 65 歳以上 75 歳未満，26.5%の被験者が 75 歳以上であった。人種は 98.5%が白人で，性別は 81.1%が女性であった。ベースライン時の平均 BMI は 28.1 kg/m^2 であった。

表 2.7.4.5.1-3　　人口統計学的特性：16160A 試験

Demographic Characteristic	BREX 1-3 MG (N=132)
Age (yrs)	
n	132
Mean (SD)	71.4 (5.3)
Median	70.0
Range	65.0, 91.0
Weight (kg)	
n	132
Mean (SD)	75.0 (16.1)
Median	73.6
Range	45.8, 125.0
Height (cm)	
n	132
Mean (SD)	163.2 (9.1)
Median	161.3
Range	125.0, 190.0
Waist Circumference (cm)	
n	132
Mean (SD)	93.6 (13.1)
Median	92.7
Range	63.5, 129.5
Body Mass Index (kg/m^2)	
n	132
Mean (SD)	28.1 (5.4)
Median	27.4
Range	17.9, 46.1
Age Range [n (%)]	
>= 75	35 (26.5)
< 75	97 (73.5)
Sex [n (%)]	
Male	25 (18.9)
Female	107 (81.1)
Race [n (%)]	
White	130 (98.5)
Black or African American	2 (1.5)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)
Asian	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)
Other	0 (0.0)
Ethnicity [n (%)]	
Hispanic or Latino	11 (8.3)
Not Hispanic or Latino	110 (83.3)
Unknown	11 (8.3)

＜資料番号 5.3.5.2-03：Panel 12，Table 10＞

(d)　有害事象

i)　比較的よくみられる有害事象

全高齢被験者の 5%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4.5.1-4 に示した。すべての有害事象及び副作用を表 2.7.4.7.2-41 及び表 2.7.4.7.2-42 に示した。

全高齢被験者 132 例の 77.3%（102 例）が少なくとも 1 回以上有害事象を発現した。副作用は 70.5%（93 例）に認められた。重篤な有害事象は 4.5%（6 例）に認められ，18.9%（25 例）が有害事象によって治験を中止した。死亡は 1 例に認められた（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LE-6.1 参照）。

発現割合が高かった有害事象は，疲労（15.2%，20 例），次いで落ち着きのなさ（12.9%，17 例），食欲亢進（9.8%，13 例），体重増加及びアカシジア（各 8.3%，各 11 例），浮動性めまい及び不安（各 7.6%，各 10 例）であった。

表 2.7.4.5.1-4　　5%以上の被験者に発現した有害事象：16160A 試験

	Brexpiprazole 1-3 mg (N=132)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	20	(15.2)
疲労	20	(15.2)
感染症および寄生虫症	8	(6.1)
上咽頭炎	8	(6.1)
臨床検査	11	(8.3)
体重増加	11	(8.3)
代謝および栄養障害	13	(9.8)
食欲亢進	13	(9.8)
筋骨格系および結合組織障害	7	(5.3)
背部痛	7	(5.3)
神経系障害	29	(22.0)
アカシジア	11	(8.3)
浮動性めまい	10	(7.6)
頭痛	7	(5.3)
振戦	9	(6.8)
精神障害	29	(22.0)
不安	10	(7.6)
不眠症	7	(5.3)
落ち着きのなさ	17	(12.9)

<資料番号 5.3.5.3-05：CT-LE-6.3>

ii)　死亡

死亡一覧を表 2.7.4.5.1-5 に示した。本試験では 1 例で死亡が認められた。被験者は 7[redacted] 歳の[redacted]性で，死亡に至った有害事象は急性心筋梗塞及び心筋断裂であった。これらの事象は，ブレクスピプラゾール 2 mg を Day 182 に投与完了後，後観察期の Day 193 に発現した。いずれの事象も治験薬との関連性はなしであった。

表 2.7.4.5.1-5　　死亡例一覧：16160A 試験

sNDS TRT/ STDY TRT/ ADT GRP	SUBJECT ID	AGE/SEX/ RACE	SYSTEM ORGAN CLASS	AE (MEDDRA PT[a]/ VERBATIM TERM)	AE STR/END[b] IMP STR/END	STDY DAY[c]	STUDY DRUG CAUSALITY	SERI-OUS§	SEVER-ITY	ACTION REGARDING STUDY DRUG	OUTCOME
1-3 MG/ PROZ	[redacted]	7 / /	心臓障害	急性心筋梗塞 (#) / ANTERIOR CARDIAC WALL INFARCTION	[redacted] 20 / [redacted] 20 [redacted] 20 / [redacted] 20	193	NOT RELATED	YES(1,4)	SEV	NOT APPLICABLE	FATAL
			心臓障害	心筋断裂 (#) / CARDIAC RUPTURE	[redacted] 20 / [redacted] 20 [redacted] 20 / [redacted] 20	193	NOT RELATED	YES(1,4)	SEV	NOT APPLICABLE	FATAL
			心臓障害	上室性期外収縮 (#) / ATRIAL PREMATURE COMPELEXES	[redacted] 20 / /CONTINUING [redacted] 20 / [redacted] 20	182	NOT RELATED	NO	MOD	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			心臓障害	頻脈 (#) / TACHYCARDIA	[redacted] 20 / [redacted] 20 [redacted] 20 / [redacted] 20	15	RELATED	NO	MOD	DOSE REDUCED	RECOVERED/ RESOLVED
			内分泌障害	甲状腺腫 (#) / STRUMA	[redacted] 20 / /CONTINUING [redacted] 20 / [redacted] 20	50	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			胃腸障害	下痢 (#) / DIARRHEA	[redacted] 20 / [redacted] 20 [redacted] 20 / [redacted] 20	80	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			胃腸障害	口内乾燥 (#) / DRY MOUTH	[redacted] 20 /CONTINUING [redacted] 20 / [redacted] 20	14	RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			感染症および寄生虫症	気管支炎 (#) / BRONCHITIS	[redacted] 20 / [redacted] 20 [redacted] 20 / [redacted] 20	12	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮 / MUSCLE CRAMP IN THE LEG	[redacted] 20 / [redacted] 20 [redacted] 20 / [redacted] 20	-8	NOT RELATED	NO	MOD	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮 (#) / MUSCLE CRAMP IN THE LEG	[redacted] 20 / [redacted] 20 [redacted] 20 / [redacted] 20	2	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮 (#) / MUSCLE CRAMPS	[redacted] 20 /CONTINUING [redacted] 20 / [redacted] 20	6	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			神経系障害	アカシジア (#) / AKATHISIA	[redacted] 20 /CONTINUING [redacted] 20 / [redacted] 20	119	RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			神経系障害	口下顎ジストニア (#) / TONGUE DYSTONIA (SLIGHT INVOLUNTARY PROTRUDING PERIODICALLY)	[redacted] 20 /CONTINUING [redacted] 20 / [redacted] 20	119	RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

表 2.7.4.5.1-5　　死亡例一覧：16160A 試験（続き）

sNDS TRT/ STDY TRT/ ADT GRP	SUBJECT ID	AGE/SEX/ RACE	SYSTEM ORGAN CLASS	AE (MEDDRA PT[a]/ VERBATIM TERM)	AE STR/END[b] IMP STR/END	STDY DAY[c]	STUDY DRUG CAUSALITY	SERI-OUS§	SEVER-ITY	ACTION REGARDING STUDY DRUG	OUTCOME
			精神障害	不眠症 (#) / INSOMNIA	[redacted]20[redacted]/CONTINUING [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	16	RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			精神障害	落ち着きのなさ (#) / RESTLESSNESS	[redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	15	RELATED	NO	MOD	DOSE REDUCED	RECOVERED/ RESOLVED

# Indicates treatment-emergent adverse event.

[a] Adverse events coded in MedDRA v24.0.

[b] Adverse event start/end date may be estimated.

[c] Study day = AE onset date-study drug start date + 1.

§ Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1 = Death, 2 = Life-threatening condition, 3 = Persistent or significant disability/incapacity, 4 = Hospitalization, 5 = Congenital anomaly or birth defect, 6 = Medically significant condition.

＜資料番号 5.3.5.3-05：CT-LE-6.5.2＞

iii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.4.5.1-6 に，一覧表を表 2.7.4.7.2-43 に示した。

全高齢被験者での重篤な有害事象の発現割合は，4.5%（6/132 例）であり，2 例以上の被験者に認められた事象はなかった。重篤な副作用を発現した被験者は 2 例であり，顔面骨骨折，転倒，及び眼挫傷が同一被験者で，うつ病及び低血圧が同一被験者で発現した。重篤な有害事象のうち，急性心筋梗塞及び心筋断裂は死亡に至った有害事象であった（2.7.4.5.1.1(2)(d)ii)）。

表 2.7.4.5.1-6　　重篤な有害事象：16160A 試験

	Brexpiprazole 1-3 mg (N=132)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	6	(4.5)
心臓障害	1	(0.8)
急性心筋梗塞	1	(0.8)
心筋断裂	1	(0.8)
感染症および寄生虫症	1	(0.8)
術後創感染	1	(0.8)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.8)
顔面骨骨折	1	(0.8)
転倒	1	(0.8)
眼挫傷	1	(0.8)
神経系障害	1	(0.8)
一過性脳虚血発作	1	(0.8)
精神障害	3	(2.3)
うつ病	1	(0.8)
パニック発作	1	(0.8)
大うつ病	1	(0.8)
血管障害	1	(0.8)
低血圧	1	(0.8)

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.

＜資料番号 5.3.5.3-05：CT-LE-6.6.1＞

iv)　その他の重要な有害事象

全高齢被験者 132 例での投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.5.1-7 に示した。投与中止に至った有害事象の発現割合は，18.9%（25 例）であった。2 例以上に発現した有害事象は，疲

労が 4 例（3.0%），アカシジア及び振戦が 3 例（2.3%），不安及びうつ病が 2 例（1.5%）であった。

表 2.7.4.5.1-7　　投与中止に至った有害事象：16160A 試験

	Brexpiprazole 1-3 mg (N=132)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	25	(18.9)
胃腸障害	1	(0.8)
腹部不快感	1	(0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(4.5)
疲労	4	(3.0)
びくびく感	1	(0.8)
疼痛	1	(0.8)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.8)
顔面骨骨折	1	(0.8)
眼挫傷	1	(0.8)
臨床検査	1	(0.8)
血圧上昇	1	(0.8)
体重増加	1	(0.8)
代謝および栄養障害	1	(0.8)
食欲亢進	1	(0.8)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.8)
四肢痛	1	(0.8)
筋骨格硬直	1	(0.8)
神経系障害	7	(5.3)
アカシジア	3	(2.3)
鎮静	1	(0.8)
振戦	3	(2.3)
精神障害	6	(4.5)
不安	2	(1.5)
うつ病	2	(1.5)
落ち着きのなさ	1	(0.8)
抑うつ症状	1	(0.8)
大うつ病	1	(0.8)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.8)
脱毛症	1	(0.8)
血管障害	1	(0.8)
高血圧	1	(0.8)

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.

<資料番号 5.3.5.3-05：CT-LE-6.7.1>

v)　注目すべき有害事象

空腹時血糖及び脂質パラメータ，ウエスト周囲径や BMI を含む体重の変化の詳細は治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.2-03，10.4.4，10.4.5，10.6 参照）。

ベースライン以降にメタボリックシンドロームの評価が行われた被験者 89 例のうち，18 例が最終評価時にメタボリックシンドロームの基準に該当したが，8 例はベースライン時点から同基準に該当していた。また，ベースライン時点で同基準に該当していた 5 例は，最終評価時には基準に該当しなかった。投与前後で変化がなかった被験者は 66 例おり，ブレクスピプラゾールの長期投与に伴う変化に一貫性は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-03，10.4.5 参照）。

プロラクチン値の最終評価時のベースラインからの変化量は，主に女性で上昇が認められ，15.9%（20/126 例）の被験者に臨床的に重要なプロラクチン値の変動（増加）が認められた（資料番号 5.3.5.2-03，10.4.1 及び 10.4.2 参照）。

体重のベースラインからの変化量の平均値は，26 週後で 0.9 kg（89 例），最終評価時で 0.8 kg（130 例）であった。高齢被験者 130 例の 3.1%（4 例）が臨床的に重要な体重の減少を認め，12.3%（16 例）が臨床的に重要な体重の増加を認めた。臨床的に重要な体重の変動のうち，8 例（体重増加 7 例，体重減少 1 例）が有害事象として報告された（資料番号 5.3.5.2-03，10.6 参照）。体重増加の有害事象により，1 例が本試験を中止した（表 2.7.4.5.1-7）。

錐体外路症状評価スケール（SAS，BARS，AIMS）のスコアは全体的に低く，ベースラインからの変化量の平均値は小さかった（資料番号 5.3.5.2-03，10.8.2 参照）。錐体外路症状関連有害事象（資料番号 5.3.5.2-03，16.1.9 参照）は，全高齢被験者 132 例の 15.9%（21 例）に認められ，最も発現割合が高かった事象はアカシジア（8.3%，11 例），次いで振戦（6.8%，9 例）であった（資料番号 5.3.5.2-03，10.1.6 参照）。アカシジア及び振戦により，いずれも 3 例が投与中止に至った（表 2.7.4.5.1-7）。

全高齢被験者 132 例のうち，投与期間中に自殺念慮を認めた高齢被験者は 9 例であった。C-SSRS の評価で，意志や計画を伴う自殺念慮及び予備行動や中断した自殺企図又は自殺企図を伴う自殺行動を認めた被験者はいなかった（資料番号 5.3.5.2-03，10.8.1 参照）。

2.7.4.5.1.2　人種

国内で実施した試験は日本人を対象とした。このため，国内で実施した試験では人種別の解析は実施しなかった。

(1)　海外短期統合

海外短期統合では，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で発現した人種別有害事象の発現割合は，白人で 61.1%（687/1125 例），白人以外で 62.7%（133/212 例）であった。1-3 mg 群の白人又は白人以外のいずれかで 5%以上に発現した有害事象のうち，白人以外で発現割合が高かったのは，食欲亢進（白人以外 7.1%，白人 3.1%）及び頭痛（白人以外 10.8%，白人 4.6%）であっ

た。一方，白人で発現割合が高かったのは，アカシジア（白人 9.5%，白人以外 3.8%）であった。これらの事象の他，1-3 mg 群で発現した有害事象では，臨床的に意味のある人種間の違いはなかった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.8.2 参照）。

(2) 海外長期統合

海外長期統合で白人又は白人以外のいずれかで 5%以上に発現した有害事象のうち，白人以外で発現割合が高かった事象はなく，白人で発現割合が高かったのは，アカシジア（白人 11.2%，白人以外 5.3%）及び不安（白人 7.8%，白人以外 4.2%）であった。これらの事象の他，ブレクスピプラゾール全体で発現した有害事象では，臨床的に意味のある人種間の違いはなかった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-LT-6.8.2 参照）。

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因として，必須併用薬別に有害事象の発現状況を検討した。結果は「2.7.4.2.1.1(7) 必須併用薬別有害事象」に示した。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

ブレクスピプラゾールの薬物相互作用に関する情報は，2.7.2.3.2 に記載した。

国内短期試験では，パロキセチン併用例が少なく評価に限界があるものの，パロキセチン併用例では，重篤な事象，重症度が高度な事象及び投与中止に至った事象はなかった。なお，アカシジアの発現割合はその他の抗うつ薬併用例と同程度であった。国内長期試験では，パロキセチン併用例とその他の抗うつ薬併用例で認められた有害事象の発現割合又は種類に大きな違いはなかった。海外試験（短期統合，長期統合）のパロキセチン又はフルオキセチン併用例とその他の抗うつ薬併用例全体で認められた有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。海外短期固定用量統合で用量別の発現割合を比較したところ，ブレクスピプラゾール 2 mg 群及び 3 mg 群でパロキセチン又はフルオキセチン併用例でアカシジアの発現割合が高かったものの，投与中止に至った例数はその他の抗うつ薬併用例と同程度であった。以上より，これらの薬剤の併用による安全性の重大な懸念は認められなかった（2.7.4.2.1.1(7) 必須併用薬別有害事象）。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

非臨床試験では，妊娠ラット及び妊娠ウサギを用いた生殖発生毒性試験を実施した。ラット及びウサギの妊娠期間中にブレクスピプラゾールを経口投与した結果，催奇形性及び発生毒性のいずれも認められなかったが，ウサギでは胎児体重減少，骨化遅延が認められた。また，ラット乳汁中へのブレクスピプラゾール排泄が確認された［レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD 2.7.4.5.4 参照］。

臨床試験では，国内外を通じて，妊娠女性を対象とした試験は実施していない。

国内短期試験では，Phase B 期間中に 2 mg 群の 2 例に妊娠が認められ，うち 1 例の妊娠は治験薬投与終了 198 日後に異常妊娠（切迫早産）と判断された。国内長期試験では妊娠は認められなかった。

海外統合解析の成績では，ブレクスピプラゾールを投与された大うつ病性障害患者のうち，デ

ータカットオフ時点で 15 例に血清妊娠検査陽性が報告された。15 例の内訳は，短期統合で 3 例（331-10-228：1 例，331-12-282：2 例），長期統合で 12 例（331-08-212：2 例，331-10-238：10 例）であった。15 例のうち 14 例がブレクスピプラゾールを投与されており，1 例はプラセボ投与例（331-12-282：1 例）であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-8.2.3，CT-LT-8.2.3 参照）。データカットオフ時点で経過に関する情報が得られたのは 12 例であり，満期分娩 6 例，早産（妊娠 36 週）1 例，自然流産 3 例，人工妊娠中絶 2 例と報告された。満期分娩 6 例に関しては，出産時にいずれの乳児も合併症はなく，追跡調査でも異常は報告されなかった。残り 3 例の妊娠の経過は，不明であった。なお，短期試験（331-10-227）で，1 例のパートナーの妊娠が報告された。

14570A 試験では 5 例に血清妊娠検査陽性が報告された。5 例のうち 2 例はブレクスピプラゾールを投与されており，3 例はプラセボ投与例であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LC-8.2.3 参照）。妊娠の経過に関しては，ブレクスピプラゾール投与例 2 例は満期分娩で健康な乳児を出産した。プラセボ投与例の 3 例のうち 2 例は人工妊娠中絶，1 例は妊娠により試験を中止し，追跡不能となった。

妊娠及び授乳中の女性でのブレクスピプラゾールの安全な使用方法は確立していないことから，妊娠又は授乳中の女性，又は妊娠している可能性のある女性では，母体又は胎児などでリスクが生じる可能性に対しベネフィットが上回った場合にのみブレクスピプラゾールを使用すべきである。なお，現行のブレクスピプラゾールの添付文書には，これらの注意喚起を既に記載している。

2.7.4.5.5　過量投与

統合失調症患者を対象として実施した試験の結果から 12 mg/日までの反復投与での良好な忍容性が確認され，また，大うつ病性患者を対象として実施した試験の結果から 4 mg/日までの反復投与で良好な忍容性が確認された。

国内短期試験では，1 mg 群の 1 例に企図的過量投与が報告されたものの，併用薬（エスシタロプラムシュウ酸塩，フルニトラゼパム，ゾルピデム酒石酸塩）の過量投与であった。国内長期試験では，過量投与の有害事象は発現しなかった。国内短期試験及び国内長期試験では，各治験実施計画書で規定した用量を超えた使用が，治験実施計画書からの逸脱として報告された。国内短期試験の Phase B では，1 日に 4 mg を投与された被験者が 2 mg 群で 2 例認められたが，過量投与によると考えられる有害事象は発現しなかった（資料番号 5.3.5.1-01，16.2.5，16.2.7 参照）。国内長期試験では，1 日に 6 mg の使用が 1 例で報告されたが，過量投与によると考えられる有害事象は発現しなかった（資料番号 5.3.5.2-01，16.2.5，16.2.7 参照）。

海外短期統合では，1 日に 6 mg の使用が 2 例で報告されたものの，12 mg/日を超えた使用は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-5.5.1，CT-ST-5.5.2 参照）。また，企図的過量投与がブレクスピプラゾール 1-3 mg 群の 1 例で報告されたが，併用抗うつ薬（ロラゼパム 16 錠）の過量投与であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-ST-7.15.2 参照）。海外長期統合では，1 日に 6 mg の使用が 8 例で報告されたものの，12 mg/日を超えた使用は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-5.5.1，CT-LT-5.5.2 参照）。また，企図的過量投与が 3 例で報告されたが，いずれもブレクスピプラゾール以外の薬剤の過量投与であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-LT-7.15.2 参

照）。

なお，現行のブレクスピプラゾール添付文書には，過量投与に関する情報を既に記載している。

2.7.4.5.6　薬物乱用

ブレクスピプラゾールの非臨床試験の結果，ブレクスピプラゾールの乱用性を示唆する所見は認められなかった［レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD 2.7.4.5.6 参照］。国内及び海外共に，薬物乱用を観察することを目的とした臨床試験は実施しておらず，国内試験の安全性解析対象例及び海外短期統合では，多幸気分などの薬物乱用を示唆する有害事象の発現は認められていない。海外長期統合では，多幸気分，アルコール乱用，薬物乱用が各 1 例（各 0.1%未満）に発現している（表 2.7.4.7.2-8）。

また，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの市販後の使用経験でも，ブレクスピプラゾールによる薬物乱用を示唆する新たな安全性情報は報告されていない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

国内及び海外ともに，大うつ病性障害患者を対象としてブレクスピプラゾールの離脱症状及び反跳現象を観察することを目的とした臨床試験は実施していない。国内試験（短期試験，長期試験）及び海外試験（短期試験，長期試験）では，投与終了後 30 日まで安全性を評価した。ただし，ブレクスピプラゾールの投与が終了した後は，他の薬剤の使用を制限しなかった。

国内短期試験のブレクスピプラゾール群で，投与終了後に発現した有害事象のうち，治験薬投与期間中には認められず投与終了後に 2 例以上に発現した事象は，いずれの用量群でも認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.8.1 参照）。なお，2 mg 群の 1 例で薬剤離脱症候群が認められたものの，治験薬との関連性はなしであった（資料番号 5.3.5.1-01，16.2.7 参照）。

国内長期試験で，投与終了後に発現した有害事象のうち，治験薬投与期間中には認められず投与終了後に 2 例以上に発現した事象はなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.8.1 参照）。また，薬剤離脱症候群などの薬剤離脱に関連する有害事象は発現しなかった。

海外短期統合で，投与終了後 30 日調査期間に発現した有害事象の割合は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群で 7.1%（28/395 例），全体で 6.6%（29/439 例），プラセボ群で 9.5%（36/380 例）であった。1-3 mg 群及び全体で最も発現割合が高かった有害事象は，うつ病であり，それぞれの発現割合は 1-3 mg 群で 1.0%（4/395 例），全体で 0.9%（4/439 例）であり，プラセボ群では 0.0%（0/380 例）であった。次いで 1-3 mg 群及び全体で発現割合が高かった事象は上咽頭炎で，それぞれの発現割合は 1-3 mg 群で 0.8%（3/395 例），全体で 0.7%（3/439 例）であり，プラセボ群では 0.3%（1/380 例）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-ST-6.10 参照）。薬剤離脱症候群が 1 例認められたが，本被験者はプラセボ投与例であった。

海外長期統合 2233 例で，投与終了後 30 日調査期間に発現した有害事象の割合は，ブレクスピプラゾール全体で 4.9%（109 例）であった。5 例以上で発現した有害事象は，不安が 12 例（0.5%），うつ病が 11 例（0.5%），疲労及び頭痛が各 7 例（各 0.3%），浮動性めまいが 6 例（0.3%），悪心及び上気道感染が各 5 例（各 0.2%）であった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-LT-6.9 参照）。薬剤離脱症候群が 3 例（0.13%）で認められたが，いずれも併用抗うつ薬の中止に伴う

ものであった（資料番号 5.3.5.3-05，CT-LT-6.9，5.3.5.3-01，CT-LT-7.19.1 参照）。

また，20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日までの市販後の使用経験でも，ブレクスピプラゾールの離脱症状及び反跳現象を示唆する新たな安全性情報は報告されていない。

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

国内及び海外ともに，大うつ病性障害患者を対象としてブレクスピプラゾールの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を観察することを目的とした臨床試験は実施していない。

国内試験（短期試験，長期試験）及び海外試験（短期統合，長期統合）では，自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性のある，鎮静や傾眠などの過鎮静関連有害事象が発現した。

国内短期試験で認められた過鎮静関連有害事象の発現割合は，1 mg 群 250 例で 2.0%（5 例），2 mg 群 246 例で 6.1%（15 例），全体 496 例で 4.0%（20 例），プラセボ群 244 例で 3.3%（8 例）であった。いずれの群で発現した事象も重篤ではなかったが，2 mg 群 3 例に投与中止に至った倦怠感が発現した。国内長期試験で認められた過鎮静関連有害事象の発現割合は，全体 247 例で 18.2%（45 例）であった。重篤と判断された事象はなかったが，投与中止に至った事象として，倦怠感及び傾眠が各 5 例，疲労が 2 例に発現した。

海外短期統合で認められた過鎮静関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1-3 mg 群 1338 例で 8.0%（107 例），全体 1520 例で 7.4%（113 例），プラセボ群 1132 例で 3.8%（43 例）であった。いずれの群で発現した事象も重篤ではなかったが，1-3 mg 群の 3 例で投与中止に至った事象が発現した（疲労，過眠症，傾眠が各 1 例）。海外長期統合で認められた過鎮静関連有害事象の発現割合は，全体 2240 例で 21.5%（481 例）であった。重篤と判断された事象はなかったが，投与中止に至った事象として，疲労 14 例，傾眠 13 例，鎮静 5 例，過眠症 2 例が発現した（「2.7.4.2.1.5(7) 過鎮静関連有害事象」参照）。

さらに，同じく自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性のある，起立性障害関連有害事象の発現状況も確認した。

国内短期試験で認められた起立性障害関連有害事象の発現割合は，1 mg 群 250 例で 2.0%（5 例），2 mg 群 246 例で 4.1%（10 例），全体 496 例で 3.0%（15 例），プラセボ群 244 例で 3.3%（8 例）であった。いずれの群で発現した事象も重篤ではなかったが，1 mg 群及び 2 mg 群の各 1 例に投与中止に至った浮動性めまいが発現した。国内長期試験で認められた起立性障害関連有害事象の発現割合は，全体 247 例で 6.9%（17 例）であった。いずれの事象も重篤ではなく，投与中止に至った事象として浮動性めまい及び失神が各 1 例に発現した。

海外短期統合で認められた起立性障害関連有害事象の発現割合は，1-3 mg 群 1338 例で 2.8%（38 例），全体 1520 例で 2.9%（44 例），プラセボ群 1132 例で 2.4%（27 例）であった。重篤な失神が 1 例，投与中止に至った浮動性めまいが 1 例に発現し，いずれも 1-3 mg 群であった。海外長期統合で認められた起立性障害関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 2240 例で 6.0%（134 例）であった。そのうち，重篤な浮動性めまいが 1 例に発現し，投与中止に至った浮動性めまいが 3 例，失神が 2 例に発現した（「2.7.4.2.1.5(5)(b) 起立性障害関連有害事象の発現状況」参照）。

これらのことから，本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させな

いよう注意喚起する必要がある。

なお，現行のブレクスピプラゾール添付文書には，これらの注意喚起を既に記載している。

2.7.4.6　市販後データ

ブレクスピプラゾールの最初の承認は，2015 年 7 月 10 日（国際誕生日）に，統合失調症の治療及び大うつ病性障害の補助療法を適応として米国で取得された。本項の推定曝露患者数及び得られた知見に対する見解は，20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日から 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日までに収集した安全性情報を取りまとめたブレクスピプラゾールの PSUR 第 [redacted]版を引用して示した。

ブレクスピプラゾールの開発国際誕生日は 2008 年 4 月 18 日である。

2.7.4.6.1　推定曝露患者数

20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日現在，累積で 20,869 人がブレクスピプラゾールの臨床試験プログラムに組入れられ，このうち 15,309 人の被験者にブレクスピプラゾールが投与された（資料番号 5.3.6-01，Table 5.1-1 参照）。当該 PSUR の調査単位期間（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日から 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）に販売されたブレクスピプラゾール錠剤の使用患者数は，20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日の販売データを基に全世界で市販されたブレクスピプラゾール錠剤の各規格（0.25～4 mg/日，以下同様）数を 365 で除した値を合計し，約 343,987.05 人/年と推定した。各規格の合計は 125,555,270 錠であった（資料番号 5.3.6-01，Table 5.2.1.1-1 参照）。

2.7.4.6.2　国内及び海外で報告された重篤な副作用

重篤な副作用は，自発報告では 522 件，市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告では 138 件であった。このうち，報告が多かった重篤な副作用は，自発報告では，遅発性ジスキネジアが 55 件，自殺念慮が 18 件，ジストニアが 14 件，悪性症候群が 12 件，幻聴及び痙攣発作が各 11 件，心電図 QT 延長が 10 件，市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告では，死亡が 19 件，自殺念慮が 12 件であった（資料番号 5.3.6-01，Appendix 21.3 参照）。

2.7.4.7　付録

2.7.4.7.1　国内試験の図表

表 2.7.4.7.1-1
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00058

CT-7.1.2
Extent of Exposure to ADT During Phase B
(Safety Analysis Set)

TREATMENT GROUP	DAYS[a]	DULOXETINE (N=132) n (%)[b]	ESCITALOPRAM (N=227) n (%)[b]	FLUVOXAMINE (N=29) n (%)[b]	MILNACIPRAN (N=18) n (%)[b]	PAROXETINE (N=39) n (%)[b]	SERTRALINE (N=226) n (%)[b]	VENLAFAXINE (N=69) n (%)[b]	TOTAL (N=740) n (%)[b]
BREX 1 mg	1 - 7 DAYS	3 (6.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)
	8 - 14 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.2)	0 (0.0)	4 (1.6)
	15 - 21 DAYS	0 (0.0)	3 (3.7)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)
	22 - 28 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	29 - 35 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	36 - 42 DAYS	40 (87.0)	65 (80.2)	6 (66.7)	5 (100.0)	9 (81.8)	60 (77.9)	18 (85.7)	203 (81.2)
	> 42 DAYS	3 (6.5)	12 (14.8)	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (18.2)	13 (16.9)	3 (14.3)	35 (14.0)
	ANY EXPOSURE	46 (100.0)	81 (100.0)	9 (100.0)	5 (100.0)	11 (100.0)	77 (100.0)	21 (100.0)	250 (100.0)
BREX 2 mg	1 - 7 DAYS	1 (2.1)	1 (1.3)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)
	8 - 14 DAYS	0 (0.0)	4 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	6 (2.4)
	15 - 21 DAYS	1 (2.1)	3 (3.9)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	7 (2.8)
	22 - 28 DAYS	0 (0.0)	5 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	6 (2.4)
	29 - 35 DAYS	2 (4.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)
	36 - 42 DAYS	38 (80.9)	57 (74.0)	9 (90.0)	3 (60.0)	11 (91.7)	59 (76.6)	13 (72.2)	190 (77.2)
	> 42 DAYS	5 (10.6)	5 (6.5)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (8.3)	13 (16.9)	5 (27.8)	30 (12.2)
	ANY EXPOSURE	47 (100.0)	77 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	12 (100.0)	77 (100.0)	18 (100.0)	246 (100.0)

[a] DURATION OF EXPOSURE TO ADT ONLY. EXPOSURE IS CALCULATED AS ADT END DATE (PHASE B) - ADT START DATE (PHASE B) + 1.
[b] PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN ADT.

331_102_00058_ct_7_1_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 14:14

CT-7.1.2
Extent of Exposure to ADT During Phase B
(Safety Analysis Set)

TREATMENT GROUP	DAYS[a]	DULOXETINE (N=132) n (%)[b]	ESCITALOPRAM (N=227) n (%)[b]	FLUVOXAMINE (N=29) n (%)[b]	MILNACIPRAN (N=18) n (%)[b]	PAROXETINE (N=39) n (%)[b]	SERTRALINE (N=226) n (%)[b]	VENLAFAXINE (N=69) n (%)[b]	TOTAL (N=740) n (%)[b]
TOTAL BREX	1 - 7 DAYS	4 (4.3)	2 (1.3)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.4)
	8 - 14 DAYS	0 (0.0)	4 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.9)	0 (0.0)	10 (2.0)
	15 - 21 DAYS	1 (1.1)	6 (3.8)	1 (5.3)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	11 (2.2)
	22 - 28 DAYS	0 (0.0)	5 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	6 (1.2)
	29 - 35 DAYS	2 (2.2)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)
	36 - 42 DAYS	78 (83.9)	122 (77.2)	15 (78.9)	8 (80.0)	20 (87.0)	119 (77.3)	31 (79.5)	393 (79.2)
	> 42 DAYS	8 (8.6)	17 (10.8)	2 (10.5)	1 (10.0)	3 (13.0)	26 (16.9)	8 (20.5)	65 (13.1)
	ANY EXPOSURE	93 (100.0)	158 (100.0)	19 (100.0)	10 (100.0)	23 (100.0)	154 (100.0)	39 (100.0)	496 (100.0)
PLACEBO	1 - 7 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
	8 - 14 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	15 - 21 DAYS	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	22 - 28 DAYS	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.2)
	29 - 35 DAYS	1 (2.6)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	3 (4.2)	0 (0.0)	6 (2.5)
	36 - 42 DAYS	31 (79.5)	55 (79.7)	10 (100.0)	8 (100.0)	13 (81.3)	60 (83.3)	28 (93.3)	205 (84.0)
	> 42 DAYS	6 (15.4)	11 (15.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	7 (9.7)	2 (6.7)	27 (11.1)
	ANY EXPOSURE	39 (100.0)	69 (100.0)	10 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)	72 (100.0)	30 (100.0)	244 (100.0)

[a] DURATION OF EXPOSURE TO ADT ONLY. EXPOSURE IS CALCULATED AS ADT END DATE (PHASE B) - ADT START DATE (PHASE B) + 1.
[b] PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN ADT.

331_102_00058_ct_7_1_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 14:14
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-7.1.2＞

表 2.7.4.7.1-2
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00059

CT-7.2
Extent of Exposure to ADT
(Safety Analysis Set)

TREATMENT GROUP	DAYS[a]	DULOXETINE (N=38) n (%)[b]	ESCITALOPRAM (N=67) n (%)[b]	FLUVOXAMINE (N=9) n (%)[b]	MILNACIPRAN (N=8) n (%)[b]	PAROXETINE (N=17) n (%)[b]	SERTRALINE (N=78) n (%)[b]	VENLAFAXINE (N=23) n (%)[b]	MIRTAZAPINE (N=7) n (%)[b]	TOTAL (N=247) n (%)[b]
ROLLOVER BREX	1 - 7 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
	8 - 14 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (4.0)	0 (0.0)	-	3 (2.1)
	15 - 28 DAYS	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	-	2 (1.4)
	29 - 56 DAYS	1 (4.3)	5 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	-	8 (5.6)
	57 - 84 DAYS	1 (4.3)	5 (12.5)	1 (16.7)	1 (33.3)	1 (11.1)	2 (4.0)	0 (0.0)	-	11 (7.7)
	85 - 112 DAYS	1 (4.3)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	-	5 (3.5)
	113 - 140 DAYS	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (4.0)	2 (18.2)	-	6 (4.2)
	141 - 168 DAYS	2 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	-	3 (2.1)
	169 - 196 DAYS	1 (4.3)	1 (2.5)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.0)	0 (0.0)	-	8 (5.6)
	197 - 224 DAYS	1 (4.3)	1 (2.5)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	-	5 (3.5)
	225 - 252 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	-	1 (0.7)
	253 - 280 DAYS	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (27.3)	-	5 (3.5)
	281 - 308 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (0.7)
	309 - 336 DAYS	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	2 (1.4)
	337 - 364 DAYS	11 (47.8)	18 (45.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	5 (55.6)	25 (50.0)	3 (27.3)	-	64 (45.1)
	> 364 DAYS	4 (17.4)	5 (12.5)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	6 (12.0)	2 (18.2)	-	18 (12.7)
	ANY EXPOSURE	23 (100.0)	40 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)	50 (100.0)	11 (100.0)	-	142 (100.0)

[a] DURATION OF EXPOSURE TO ADT ONLY. EXPOSURE IS CALCULATED AS ADT END DATE - ADT START DATE + 1.
[b] PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN ADT.

331_102_00059_ct_7_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 19:16

CT-7.2
Extent of Exposure to ADT
(Safety Analysis Set)

TREATMENT GROUP	DAYS[a]	DULOXETINE (N=38) n (%)[b]	ESCITALOPRAM (N=67) n (%)[b]	FLUVOXAMINE (N=9) n (%)[b]	MILNACIPRAN (N=8) n (%)[b]	PAROXETINE (N=17) n (%)[b]	SERTRALINE (N=78) n (%)[b]	VENLAFAXINE (N=23) n (%)[b]	MIRTAZAPINE (N=7) n (%)[b]	TOTAL (N=247) n (%)[b]
ROLLOVER PLACEBO	1 - 7 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
	8 - 14 DAYS	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	-	2 (2.7)
	15 - 28 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	-	1 (1.4)
	29 - 56 DAYS	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	-	2 (2.7)
	57 - 84 DAYS	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	2 (2.7)
	85 - 112 DAYS	0 (0.0)	2 (10.5)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.5)	0 (0.0)	-	6 (8.1)
	113 - 140 DAYS	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (4.2)	2 (22.2)	-	5 (6.8)
	141 - 168 DAYS	1 (11.1)	1 (5.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	3 (4.1)
	169 - 196 DAYS	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (1.4)
	197 - 224 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	-	1 (1.4)
	225 - 252 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	-	1 (1.4)
	253 - 280 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
	281 - 308 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
	309 - 336 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
	337 - 364 DAYS	2 (22.2)	9 (47.4)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (42.9)	12 (50.0)	5 (55.6)	-	34 (45.9)
	> 364 DAYS	3 (33.3)	5 (26.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (28.6)	4 (16.7)	1 (11.1)	-	16 (21.6)
	ANY EXPOSURE	9 (100.0)	19 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	24 (100.0)	9 (100.0)	-	74 (100.0)

[a] DURATION OF EXPOSURE TO ADT ONLY. EXPOSURE IS CALCULATED AS ADT END DATE - ADT START DATE + 1.
[b] PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN ADT.

331_102_00059_ct_7_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 19:16

CT-7.2
Extent of Exposure to ADT
(Safety Analysis Set)

TREATMENT GROUP	DAYS[a]	DULOXETINE (N=38) n (%)[b]	ESCITALOPRAM (N=67) n (%)[b]	FLUVOXAMINE (N=9) n (%)[b]	MILNACIPRAN (N=8) n (%)[b]	PAROXETINE (N=17) n (%)[b]	SERTRALINE (N=78) n (%)[b]	VENLAFAXINE (N=23) n (%)[b]	MIRTAZAPINE (N=7) n (%)[b]	TOTAL (N=247) n (%)[b]
ROLLOVER TOTAL	1 - 7 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
	8 - 14 DAYS	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (2.7)	1 (5.0)	-	5 (2.3)
	15 - 28 DAYS	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	-	3 (1.4)
	29 - 56 DAYS	2 (6.3)	5 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (2.7)	0 (0.0)	-	10 (4.6)
	57 - 84 DAYS	2 (6.3)	5 (8.5)	1 (11.1)	1 (16.7)	2 (12.5)	2 (2.7)	0 (0.0)	-	13 (6.0)
	85 - 112 DAYS	1 (3.1)	4 (6.8)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.8)	0 (0.0)	-	11 (5.1)
	113 - 140 DAYS	1 (3.1)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	3 (4.1)	4 (20.0)	-	11 (5.1)
	141 - 168 DAYS	3 (9.4)	1 (1.7)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	-	6 (2.8)
	169 - 196 DAYS	1 (3.1)	2 (3.4)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.8)	0 (0.0)	-	9 (4.2)
	197 - 224 DAYS	1 (3.1)	1 (1.7)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.1)	0 (0.0)	-	6 (2.8)
	225 - 252 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (5.0)	-	2 (0.9)
	253 - 280 DAYS	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (15.0)	-	5 (2.3)
	281 - 308 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (0.5)
	309 - 336 DAYS	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	2 (0.9)
	337 - 364 DAYS	13 (40.6)	27 (45.8)	3 (33.3)	2 (33.3)	8 (50.0)	37 (50.0)	8 (40.0)	-	98 (45.4)
	> 364 DAYS	7 (21.9)	10 (16.9)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (12.5)	10 (13.5)	3 (15.0)	-	34 (15.7)
	ANY EXPOSURE	32 (100.0)	59 (100.0)	9 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)	74 (100.0)	20 (100.0)	-	216 (100.0)

[a] DURATION OF EXPOSURE TO ADT ONLY. EXPOSURE IS CALCULATED AS ADT END DATE - ADT START DATE + 1.
[b] PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN ADT.

331_102_00059_ct_7_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 19:16

CT-7.2
Extent of Exposure to ADT
(Safety Analysis Set)

TREATMENT GROUP	DAYS[a]	DULOXETINE (N=38) n (%)[b]	ESCITALOPRAM (N=67) n (%)[b]	FLUVOXAMINE (N=9) n (%)[b]	MILNACIPRAN (N=8) n (%)[b]	PAROXETINE (N=17) n (%)[b]	SERTRALINE (N=78) n (%)[b]	VENLAFAXINE (N=23) n (%)[b]	MIRTAZAPINE (N=7) n (%)[b]	TOTAL (N=247) n (%)[b]
NEW SUBJECTS	1 - 7 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 - 14 DAYS	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
	15 - 28 DAYS	1 (16.7)	1 (12.5)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)
	29 - 56 DAYS	1 (16.7)	3 (37.5)	0 (-)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	8 (25.8)
	57 - 84 DAYS	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (-)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (42.9)	5 (16.1)
	85 - 112 DAYS	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (42.9)	4 (12.9)
	113 - 140 DAYS	1 (16.7)	2 (25.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	4 (12.9)
	141 - 168 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	169 - 196 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	197 - 224 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
	225 - 252 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	253 - 280 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	281 - 308 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	309 - 336 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	337 - 364 DAYS	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (25.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	6 (19.4)
	> 364 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ANY EXPOSURE	6 (100.0)	8 (100.0)	0 (-)	2 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	31 (100.0)

[a] DURATION OF EXPOSURE TO ADT ONLY. EXPOSURE IS CALCULATED AS ADT END DATE - ADT START DATE + 1.
[b] PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN ADT.

331_102_00059_ct_7_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 19:16

CT-7.2
Extent of Exposure to ADT
(Safety Analysis Set)

TREATMENT GROUP	DAYS[a]	DULOXETINE (N=38) n (%)[b]	ESCITALOPRAM (N=67) n (%)[b]	FLUVOXAMINE (N=9) n (%)[b]	MILNACIPRAN (N=8) n (%)[b]	PAROXETINE (N=17) n (%)[b]	SERTRALINE (N=78) n (%)[b]	VENLAFAXINE (N=23) n (%)[b]	MIRTAZAPINE (N=7) n (%)[b]	TOTAL (N=247) n (%)[b]
TOTAL	1 - 7 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 - 14 DAYS	0 (0.0)	2 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	2 (2.6)	1 (4.3)	0 (0.0)	6 (2.4)
	15 - 28 DAYS	1 (2.6)	2 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.0)
	29 - 56 DAYS	3 (7.9)	8 (11.9)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (5.9)	4 (5.1)	1 (4.3)	0 (0.0)	18 (7.3)
	57 - 84 DAYS	3 (7.9)	5 (7.5)	1 (11.1)	2 (25.0)	2 (11.8)	2 (2.6)	0 (0.0)	3 (42.9)	18 (7.3)
	85 - 112 DAYS	1 (2.6)	5 (7.5)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.4)	0 (0.0)	3 (42.9)	15 (6.1)
	113 - 140 DAYS	2 (5.3)	3 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)	3 (3.8)	4 (17.4)	1 (14.3)	15 (6.1)
	141 - 168 DAYS	3 (7.9)	1 (1.5)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.4)
	169 - 196 DAYS	1 (2.6)	2 (3.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (3.6)
	197 - 224 DAYS	1 (2.6)	1 (1.5)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.8)
	225 - 252 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (4.3)	0 (0.0)	2 (0.8)
	253 - 280 DAYS	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (13.0)	0 (0.0)	5 (2.0)
	281 - 308 DAYS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	309 - 336 DAYS	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	337 - 364 DAYS	15 (39.5)	27 (40.3)	3 (33.3)	2 (25.0)	9 (52.9)	38 (48.7)	10 (43.5)	0 (0.0)	104 (42.1)
	> 364 DAYS	7 (18.4)	10 (14.9)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (11.8)	10 (12.8)	3 (13.0)	0 (0.0)	34 (13.8)
	ANY EXPOSURE	38 (100.0)	67 (100.0)	9 (100.0)	8 (100.0)	17 (100.0)	78 (100.0)	23 (100.0)	7 (100.0)	247 (100.0)

[a] DURATION OF EXPOSURE TO ADT ONLY. EXPOSURE IS CALCULATED AS ADT END DATE - ADT START DATE + 1.
[b] PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN ADT.

331_102_00059_ct_7_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 19:16
＜資料番号5.3.5.2-01：CT-7.2＞

表 2.7.4.7.1-3
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00058

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs During Phase B by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	BREX 1 mg (N=250) n	(%)	BREX 2 mg (N=246) n	(%)	TOTAL BREX (N=496) n	(%)	PLACEBO (N=244) n	(%)
TOTAL[a]		155	(62.0)	182	(74.0)	337	(67.9)	144	(59.0)
血液およびリンパ系障害		4	(1.6)	4	(1.6)	8	(1.6)	3	(1.2)
	貧血	2	(0.8)	3	(1.2)	5	(1.0)	2	(0.8)
	鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.4)
	白血球減少症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	リンパ節症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血小板増加症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
心臓障害		4	(1.6)	8	(3.3)	12	(2.4)	8	(3.3)
	第一度房室ブロック	1	(0.4)	3	(1.2)	4	(0.8)	1	(0.4)
	徐脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	冠動脈狭窄	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	動悸	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)	4	(1.6)
	上室性期外収縮	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	頻脈	1	(0.4)	3	(1.2)	4	(0.8)	1	(0.4)
	心室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
耳および迷路障害		4	(1.6)	3	(1.2)	7	(1.4)	4	(1.6)
	感音性難聴	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:51

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs During Phase B by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
耳および迷路障害	耳痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	耳鳴	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)	0	(0.0)
	回転性めまい	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.8)
	耳閉	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.4)
	内耳障害	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
内分泌障害		3	(1.2)	13	(5.3)	16	(3.2)	4	(1.6)
	高プロラクチン血症	3	(1.2)	13	(5.3)	16	(3.2)	3	(1.2)
	男性化	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼障害		1	(0.4)	8	(3.3)	9	(1.8)	2	(0.8)
	眼精疲労	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)	0	(0.0)
	眼瞼痙攣	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.8)
	ドライアイ	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	眼瞼下垂	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	角膜炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	近視	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	羞明	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	霧視	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:51

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs During Phase B by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害		26	(10.4)	38	(15.4)	64	(12.9)	28	(11.5)
	腹部不快感	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)	1	(0.4)
	腹部膨満	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)
	腹痛	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.8)
	上腹部痛	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.8)
	口角口唇炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	便秘	5	(2.0)	9	(3.7)	14	(2.8)	5	(2.0)
	齲歯	3	(1.2)	4	(1.6)	7	(1.4)	1	(0.4)
	下痢	6	(2.4)	7	(2.8)	13	(2.6)	7	(2.9)
	口内乾燥	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.8)
	消化不良	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
	変色便	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	胃ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胃炎	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.4)
	びらん性胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)	0	(0.0)
	胃腸障害	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)	0	(0.0)
	歯肉痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	舌炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	血便排泄	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:51

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs During Phase B by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	痔核	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.4)
	裂孔ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	過敏性腸症候群	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.8)
	悪心	1	(0.4)	8	(3.3)	9	(1.8)	6	(2.5)
	口腔内不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	歯周病	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	唾液変性	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	流涎過多	2	(0.8)	6	(2.4)	8	(1.6)	1	(0.4)
	口内炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(1.2)
	歯痛	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.4)
	嘔吐	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.4)
	異所性胃粘膜	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	大腸ポリープ	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	アルコール性膵炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	歯嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		24	(9.6)	16	(6.5)	40	(8.1)	11	(4.5)
	無力症	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)	0	(0.0)
	胸痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	悪寒	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:51

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs During Phase B by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	薬剤離脱症候群	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	疲労	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)	0	(0.0)
	異常感	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	歩行障害	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)	0	(0.0)
	注射部位疼痛	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
	注射部位そう痒感	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	倦怠感	1	(0.4)	7	(2.8)	8	(1.6)	2	(0.8)
	浮腫	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
	疼痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	発熱	7	(2.8)	1	(0.4)	8	(1.6)	6	(2.5)
	口渇	4	(1.6)	2	(0.8)	6	(1.2)	1	(0.4)
	末梢腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	注射部位腫脹	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	ワクチン接種部位反応	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	硬結	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	異物感	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
肝胆道系障害		5	(2.0)	10	(4.1)	15	(3.0)	6	(2.5)
	肝機能異常	3	(1.2)	8	(3.3)	11	(2.2)	6	(2.5)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:51

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs During Phase B by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	脂肪肝	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症		30	(12.0)	31	(12.6)	61	(12.3)	36	(14.8)
	虫垂炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	気管支炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.4)
	蜂巣炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.4)
	結膜炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	胃腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	単純ヘルペス	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	帯状疱疹	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)	0	(0.0)
	麦粒腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	インフルエンザ	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)	1	(0.4)
	上咽頭炎	20	(8.0)	16	(6.5)	36	(7.3)	24	(9.8)
	歯周炎	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)	1	(0.4)
	咽頭炎	2	(0.8)	4	(1.6)	6	(1.2)	3	(1.2)
	鼻炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.8)
	扁桃炎	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)	0	(0.0)
	尿路感染	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	ヘリコバクター感染	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	クラミジア感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:51

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs During Phase B by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	ウイルス性腸炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	ウイルス性耳下腺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ＣＯＶＩＤ－１９	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症		5	(2.0)	5	(2.0)	10	(2.0)	6	(2.5)
	転倒	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	企図的過量投与	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	靭帯捻挫	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.4)
	ワクチン接種合併症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	挫傷	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.8)
	創傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	熱傷	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.4)
	四肢損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	歯牙破折	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	骨亀裂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	皮膚擦過傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	処置によるめまい	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	熱中症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:51

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs During Phase B by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査		52	(20.8)	64	(26.0)	116	(23.4)	42	(17.2)
	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	(3.2)	7	(2.8)	15	(3.0)	4	(1.6)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(2.4)	4	(1.6)	10	(2.0)	3	(1.2)
	血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	血中コレステロール増加	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.8)	9	(3.7)	11	(2.2)	5	(2.0)
	血中ブドウ糖増加	4	(1.6)	1	(0.4)	5	(1.0)	0	(0.0)
	血中インスリン増加	5	(2.0)	6	(2.4)	11	(2.2)	1	(0.4)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.4)
	血中カリウム減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血圧低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	拡張期血圧上昇	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	血圧上昇	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.4)
	血中プロラクチン増加	6	(2.4)	15	(6.1)	21	(4.2)	6	(2.5)
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.4)
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	血中トリグリセリド増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(1.2)
	血中尿素増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	血中尿酸増加	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)	2	(0.8)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:51

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs During Phase B by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	心電図ＱＴ延長	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.4)
	好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6	(2.4)	3	(1.2)	9	(1.8)	3	(1.2)
	尿中ブドウ糖陽性	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)
	グリコヘモグロビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	心拍数増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	高比重リポ蛋白増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	脂質異常	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	肝機能検査異常	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.4)
	体重減少	3	(1.2)	2	(0.8)	5	(1.0)	4	(1.6)
	体重増加	18	(7.2)	19	(7.7)	37	(7.5)	6	(2.5)
	白血球数減少	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	白血球数増加	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	尿潜血陽性	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	尿中蛋白陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	尿中ケトン体陽性	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.4)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)
	肝酵素上昇	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	ウエスト周囲径増加	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:51

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs During Phase B by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	肝機能検査値上昇	3	(1.2)	4	(1.6)	7	(1.4)	0	(0.0)
代謝および栄養障害		16	(6.4)	22	(8.9)	38	(7.7)	14	(5.7)
	糖尿病	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	耐糖能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	痛風	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	高コレステロール血症	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)	1	(0.4)
	高血糖	0	(0.0)	3	(1.2)	3	(0.6)	4	(1.6)
	過食	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	高トリグリセリド血症	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)	0	(0.0)
	高尿酸血症	2	(0.8)	4	(1.6)	6	(1.2)	4	(1.6)
	低リン血症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	食欲亢進	3	(1.2)	6	(2.4)	9	(1.8)	1	(0.4)
	インスリン抵抗性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	脂質異常症	3	(1.2)	4	(1.6)	7	(1.4)	2	(0.8)
	高インスリン血症	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.8)
	脂質代謝障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	高脂血症	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)	0	(0.0)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:51

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs During Phase B by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	２型糖尿病	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害		11	(4.4)	15	(6.1)	26	(5.2)	13	(5.3)
	関節痛	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)
	関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	背部痛	2	(0.8)	5	(2.0)	7	(1.4)	4	(1.6)
	骨痛	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	側腹部痛	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	関節強直	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	筋固縮	3	(1.2)	5	(2.0)	8	(1.6)	1	(0.4)
	筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	頚部痛	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)	1	(0.4)
	四肢痛	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
	顎関節症候群	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	腱炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	腱鞘炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	椎間板突出	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	筋骨格硬直	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.8)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:51

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs During Phase B by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	乳房外パジェット病	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
神経系障害		46	(18.4)	95	(38.6)	141	(28.4)	40	(16.4)
	アカシジア	15	(6.0)	60	(24.4)	75	(15.1)	3	(1.2)
	運動緩慢	2	(0.8)	3	(1.2)	5	(1.0)	0	(0.0)
	頚腕症候群	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	浮動性めまい	4	(1.6)	5	(2.0)	9	(1.8)	6	(2.5)
	体位性めまい	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)	1	(0.4)
	よだれ	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)
	ジスキネジア	3	(1.2)	3	(1.2)	6	(1.2)	0	(0.0)
	ジストニア	3	(1.2)	1	(0.4)	4	(0.8)	1	(0.4)
	てんかん	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	錐体外路障害	1	(0.4)	11	(4.5)	12	(2.4)	2	(0.8)
	頭部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	頭痛	6	(2.4)	3	(1.2)	9	(1.8)	11	(4.5)
	感覚鈍麻	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
	第３脳神経麻痺	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	片頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:51

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs During Phase B by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	ミオクローヌス	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	末梢性ニューロパチー	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	錯感覚	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	パーキンソニズム	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)	0	(0.0)
	失神寸前の状態	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	坐骨神経痛	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)
	傾眠	3	(1.2)	8	(3.3)	11	(2.2)	6	(2.5)
	くも膜下出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	失神	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	緊張性頭痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	振戦	16	(6.4)	12	(4.9)	28	(5.6)	9	(3.7)
	肋間神経痛	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	固有感覚の欠如	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	下肢静止不能症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	起立不耐性	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)
精神障害		24	(9.6)	27	(11.0)	51	(10.3)	17	(7.0)
	急性ストレス反応	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	不安	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)	0	(0.0)
	うつ病	2	(0.8)	4	(1.6)	6	(1.2)	3	(1.2)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:51

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs During Phase B by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	入眠時幻覚	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	軽躁	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	不眠症	9	(3.6)	12	(4.9)	21	(4.2)	8	(3.3)
	故意の自傷行為	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	易刺激性	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)	0	(0.0)
	躁病	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.4)
	中期不眠症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.4)
	パニック発作	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	落ち着きのなさ	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	睡眠障害	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)	1	(0.4)
	無為	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	大うつ病	3	(1.2)	4	(1.6)	7	(1.4)	2	(0.8)
	睡眠の質低下	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	知覚変容発作	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	早朝覚醒型不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	心因性偽失神	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
腎および尿路障害		1	(0.4)	4	(1.6)	5	(1.0)	0	(0.0)
	尿路結石	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	血尿	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:51

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs During Phase B by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	頻尿	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	蛋白尿	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害		1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)	1	(0.4)
	性機能不全	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	子宮出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	性器出血	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	乳汁分泌障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		6	(2.4)	12	(4.9)	18	(3.6)	7	(2.9)
	喘息	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.8)
	咳嗽	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.4)
	呼吸困難	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)	0	(0.0)
	アレルギー性鼻炎	2	(0.8)	4	(1.6)	6	(1.2)	0	(0.0)
	鼻漏	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	上気道の炎症	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)	0	(0.0)
	口腔咽頭痛	0	(0.0)	3	(1.2)	3	(0.6)	4	(1.6)
皮膚および皮下組織障害		9	(3.6)	7	(2.8)	16	(3.2)	9	(3.7)
	ざ瘡	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:51

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs During Phase B by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	アトピー性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	接触皮膚炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	湿疹	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)	2	(0.8)
	多汗症	3	(1.2)	2	(0.8)	5	(1.0)	2	(0.8)
	汗疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	寝汗	1	(0.4)	3	(1.2)	4	(0.8)	0	(0.0)
	そう痒症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.4)
	蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
血管障害		9	(3.6)	7	(2.8)	16	(3.2)	2	(0.8)
	高血圧	8	(3.2)	6	(2.4)	14	(2.8)	0	(0.0)
	起立性低血圧	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.8)
製品の問題		1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)
	医療機器破損	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	医療機器物理的性状の問題	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:51
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-8.2.1＞

表 2.7.4.7.1-4
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00058

CT-8.2.2
Incidence of Drug-related TEAEs During Phase B by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		84	(33.6)	129	(52.4)	213	(42.9)	55	(22.5)
血液およびリンパ系障害		4	(1.6)	0	(0.0)	4	(0.8)	2	(0.8)
	貧血	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.8)
	白血球減少症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	血小板増加症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
心臓障害		2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)	3	(1.2)
	第一度房室ブロック	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	動悸	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.8)
	頻脈	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.4)
耳および迷路障害		1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	3	(1.2)
	耳鳴	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)
	回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	耳閉	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
内分泌障害		2	(0.8)	10	(4.1)	12	(2.4)	1	(0.4)
	高プロラクチン血症	2	(0.8)	10	(4.1)	12	(2.4)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_2_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:51

CT-8.2.2
Incidence of Drug-related TEAEs During Phase B by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害		0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)	1	(0.4)
	眼瞼痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	眼瞼下垂	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	羞明	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
胃腸障害		7	(2.8)	16	(6.5)	23	(4.6)	8	(3.3)
	腹部不快感	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	腹部膨満	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	上腹部痛	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.4)
	便秘	2	(0.8)	5	(2.0)	7	(1.4)	3	(1.2)
	下痢	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	3	(1.2)
	口内乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	消化不良	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	胃炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	胃腸障害	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	歯肉痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	悪心	0	(0.0)	3	(1.2)	3	(0.6)	0	(0.0)
	唾液変性	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_2_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:51

CT-8.2.2
Incidence of Drug-related TEAEs During Phase B by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	流涎過多	1	(0.4)	5	(2.0)	6	(1.2)	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		5	(2.0)	7	(2.8)	12	(2.4)	2	(0.8)
	無力症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	悪寒	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	疲労	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	歩行障害	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)	0	(0.0)
	倦怠感	0	(0.0)	4	(1.6)	4	(0.8)	1	(0.4)
	浮腫	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	口渇	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.4)
	異物感	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
肝胆道系障害		0	(0.0)	6	(2.4)	6	(1.2)	1	(0.4)
	肝機能異常	0	(0.0)	4	(1.6)	4	(0.8)	1	(0.4)
	脂肪肝	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)	0	(0.0)
臨床検査		34	(13.6)	43	(17.5)	77	(15.5)	17	(7.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(1.6)	4	(1.6)	8	(1.6)	2	(0.8)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.2)	2	(0.8)	5	(1.0)	2	(0.8)
	血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_2_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:51

CT-8.2.2
Incidence of Drug-related TEAEs During Phase B by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	6	(2.4)	6	(1.2)	2	(0.8)
	血中ブドウ糖増加	3	(1.2)	1	(0.4)	4	(0.8)	0	(0.0)
	血中インスリン増加	2	(0.8)	4	(1.6)	6	(1.2)	0	(0.0)
	血圧上昇	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)
	血中プロラクチン増加	6	(2.4)	13	(5.3)	19	(3.8)	3	(1.2)
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	血中尿酸増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	心電図ＱＴ延長	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.4)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(1.2)	1	(0.4)	4	(0.8)	1	(0.4)
	尿中ブドウ糖陽性	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)
	心拍数増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	肝機能検査異常	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	体重減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	体重増加	14	(5.6)	16	(6.5)	30	(6.0)	4	(1.6)
	血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	肝酵素上昇	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	ウエスト周囲径増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	肝機能検査値上昇	3	(1.2)	4	(1.6)	7	(1.4)	0	(0.0)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_2_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:51

CT-8.2.2
Incidence of Drug-related TEAEs During Phase B by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害		6	(2.4)	10	(4.1)	16	(3.2)	5	(2.0)
	高コレステロール血症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	高血糖	0	(0.0)	3	(1.2)	3	(0.6)	3	(1.2)
	高トリグリセリド血症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	低リン血症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	食欲亢進	3	(1.2)	5	(2.0)	8	(1.6)	0	(0.0)
	脂質異常症	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)
	高インスリン血症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.4)
	食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	高脂血症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害		3	(1.2)	6	(2.4)	9	(1.8)	3	(1.2)
	筋固縮	3	(1.2)	5	(2.0)	8	(1.6)	1	(0.4)
	頚部痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.4)
	筋骨格硬直	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
神経系障害		35	(14.0)	87	(35.4)	122	(24.6)	21	(8.6)
	アカシジア	15	(6.0)	58	(23.6)	73	(14.7)	3	(1.2)
	運動緩慢	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)	0	(0.0)
	浮動性めまい	3	(1.2)	4	(1.6)	7	(1.4)	3	(1.2)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_2_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:51

CT-8.2.2
Incidence of Drug-related TEAEs During Phase B by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	体位性めまい	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.4)
	よだれ	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)
	ジスキネジア	2	(0.8)	3	(1.2)	5	(1.0)	0	(0.0)
	ジストニア	3	(1.2)	1	(0.4)	4	(0.8)	1	(0.4)
	錐体外路障害	1	(0.4)	11	(4.5)	12	(2.4)	2	(0.8)
	頭部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	頭痛	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(1.2)
	感覚鈍麻	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	錯感覚	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	パーキンソニズム	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)	0	(0.0)
	傾眠	2	(0.8)	7	(2.8)	9	(1.8)	3	(1.2)
	失神	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	緊張性頭痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	振戦	14	(5.6)	11	(4.5)	25	(5.0)	6	(2.5)
	起立不耐性	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)
精神障害		8	(3.2)	14	(5.7)	22	(4.4)	6	(2.5)
	不安	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	軽躁	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_2_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:51

CT-8.2.2
Incidence of Drug-related TEAEs During Phase B by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	不眠症	4	(1.6)	7	(2.8)	11	(2.2)	3	(1.2)
	易刺激性	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	躁病	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)
	中期不眠症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.4)
	落ち着きのなさ	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	睡眠障害	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	大うつ病	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)	0	(0.0)
	睡眠の質低下	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	知覚変容発作	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	早朝覚醒型不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
生殖系および乳房障害		1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.4)
	子宮出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	乳汁分泌障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	(0.0)	3	(1.2)	3	(0.6)	0	(0.0)
	呼吸困難	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)	0	(0.0)
	口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害		3	(1.2)	3	(1.2)	6	(1.2)	3	(1.2)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_2_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:51

CT-8.2.2
Incidence of Drug-related TEAEs During Phase B by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	アトピー性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	多汗症	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)	2	(0.8)
	寝汗	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)
血管障害		4	(1.6)	2	(0.8)	6	(1.2)	2	(0.8)
	高血圧	3	(1.2)	2	(0.8)	5	(1.0)	0	(0.0)
	起立性低血圧	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.8)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_2_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:51
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-8.2.2＞

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		133	(93.7)	68	(91.9)	201	(93.1)	30	(96.8)	231	(93.5)
血液およびリンパ系障害		2	(1.4)	3	(4.1)	5	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.0)
	貧血	1	(0.7)	3	(4.1)	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
	好中球減少症	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血小板増加症	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
心臓障害		2	(1.4)	1	(1.4)	3	(1.4)	3	(9.7)	6	(2.4)
	徐脈	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	動悸	1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	3	(9.7)	5	(2.0)
耳および迷路障害		6	(4.2)	1	(1.4)	7	(3.2)	0	(0.0)	7	(2.8)
	耳管開放	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	耳鳴	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	回転性めまい	4	(2.8)	0	(0.0)	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
	外耳道びらん	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
内分泌障害		5	(3.5)	8	(10.8)	13	(6.0)	1	(3.2)	14	(5.7)
	高プロラクチン血症	5	(3.5)	6	(8.1)	11	(5.1)	0	(0.0)	11	(4.5)
	甲状腺機能亢進症	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:56

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
内分泌障害	低プロラクチン血症	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	甲状腺機能低下症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	原発性性腺機能低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
眼障害		2	(1.4)	3	(4.1)	5	(2.3)	2	(6.5)	7	(2.8)
	眼精疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	眼瞼痙攣	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	白内障	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ドライアイ	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	眼脂	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	眼痛	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	眼瞼浮腫	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
	羞明	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃腸障害		32	(22.5)	26	(35.1)	58	(26.9)	5	(16.1)	63	(25.5)
	腹部不快感	4	(2.8)	0	(0.0)	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
	腹部膨満	2	(1.4)	1	(1.4)	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	腹痛	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	上腹部痛	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	口角口唇炎	1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:56

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	大腸炎	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	便秘	5	(3.5)	6	(8.1)	11	(5.1)	3	(9.7)	14	(5.7)
	齲歯	4	(2.8)	3	(4.1)	7	(3.2)	0	(0.0)	7	(2.8)
	下痢	9	(6.3)	3	(4.1)	12	(5.6)	0	(0.0)	12	(4.9)
	口内乾燥	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
	十二指腸穿孔	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胃炎	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胃食道逆流性疾患	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	胃腸障害	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	舌痛	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	血栓性痔核	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	麻痺性イレウス	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	過敏性腸症候群	2	(1.4)	1	(1.4)	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	腰ヘルニア	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	悪心	9	(6.3)	3	(4.1)	12	(5.6)	0	(0.0)	12	(4.9)
	口腔内不快感	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	歯周病	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	流涎過多	1	(0.7)	3	(4.1)	4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)
	口内炎	1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	嘔吐	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:56

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	心窩部不快感	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	軟便	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	歯嚢胞	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		18	(12.7)	12	(16.2)	30	(13.9)	8	(25.8)	38	(15.4)
	胸部不快感	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胸痛	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	死亡	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	疲労	3	(2.1)	1	(1.4)	4	(1.9)	2	(6.5)	6	(2.4)
	異常感	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	熱感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	歩行障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	倦怠感	8	(5.6)	5	(6.8)	13	(6.0)	2	(6.5)	15	(6.1)
	浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	発熱	2	(1.4)	1	(1.4)	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	口渇	4	(2.8)	2	(2.7)	6	(2.8)	2	(6.5)	8	(3.2)
肝胆道系障害		2	(1.4)	4	(5.4)	6	(2.8)	0	(0.0)	6	(2.4)
	肝機能異常	1	(0.7)	3	(4.1)	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.6)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:56

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	脂肪肝	1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
免疫系障害		2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	季節性アレルギー	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
感染症および寄生虫症		49	(34.5)	19	(25.7)	68	(31.5)	7	(22.6)	75	(30.4)
	急性副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	アデノウイルス結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	虫垂炎	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	気管支炎	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	結膜炎	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	膀胱炎	2	(1.4)	2	(2.7)	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
	皮膚真菌感染	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ＨＩＶ感染	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	麦粒腫	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	インフルエンザ	4	(2.8)	3	(4.1)	7	(3.2)	0	(0.0)	7	(2.8)
	上咽頭炎	36	(25.4)	11	(14.9)	47	(21.8)	5	(16.1)	52	(21.1)
	歯周炎	2	(1.4)	2	(2.7)	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
	咽頭炎	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	歯髄炎	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:56

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	尿道炎	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	感染性皮膚嚢腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
傷害、中毒および処置合併症		8	(5.6)	5	(6.8)	13	(6.0)	2	(6.5)	15	(6.1)
	節足動物刺傷	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	腓骨骨折	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	骨折	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	手骨折	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	熱疲労	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	靭帯捻挫	1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
	脊椎圧迫骨折	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	挫傷	1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
	爪損傷	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	外傷後頚部症候群	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	半月板損傷	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
臨床検査		72	(50.7)	43	(58.1)	115	(53.2)	8	(25.8)	123	(49.8)
	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(2.8)	5	(6.8)	9	(4.2)	0	(0.0)	9	(3.6)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:56

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.4)	4	(5.4)	6	(2.8)	0	(0.0)	6	(2.4)
	血中コレステロール増加	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(1.4)	2	(2.7)	4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)
	血中ブドウ糖増加	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	血中インスリン異常	1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	血中インスリン増加	2	(1.4)	3	(4.1)	5	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.0)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中カリウム異常	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	拡張期血圧上昇	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中プロラクチン減少	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中プロラクチン増加	4	(2.8)	5	(6.8)	9	(4.2)	0	(0.0)	9	(3.6)
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中トリグリセリド増加	4	(2.8)	4	(5.4)	8	(3.7)	0	(0.0)	8	(3.2)
	血中尿素増加	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中尿酸減少	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中尿酸増加	3	(2.1)	1	(1.4)	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
	心電図ＱＴ延長	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	心電図Ｔ波逆転	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(2.1)	1	(1.4)	4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)
	グリコヘモグロビン増加	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:56

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	眼圧上昇	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	脂質異常	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	肝機能検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	尿ｐＨ上昇	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血小板数減少	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	総蛋白減少	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	体重減少	5	(3.5)	2	(2.7)	7	(3.2)	0	(0.0)	7	(2.8)
	体重増加	46	(32.4)	32	(43.2)	78	(36.1)	4	(12.9)	82	(33.2)
	白血球数減少	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	白血球数増加	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	尿潜血陽性	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	尿中蛋白陽性	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	尿中ケトン体陽性	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	肝酵素上昇	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ウエスト周囲径増加	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	肝機能検査値上昇	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
代謝および栄養障害		24	(16.9)	12	(16.2)	36	(16.7)	3	(9.7)	39	(15.8)
	高コレステロール血症	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	高血糖	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:56

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	過食	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	高トリグリセリド血症	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	高尿酸血症	4	(2.8)	0	(0.0)	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
	低血糖	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	食欲亢進	11	(7.7)	6	(8.1)	17	(7.9)	1	(3.2)	18	(7.3)
	脂質異常症	1	(0.7)	2	(2.7)	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	高インスリン症	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	食欲減退	1	(0.7)	2	(2.7)	3	(1.4)	1	(3.2)	4	(1.6)
	高脂血症	3	(2.1)	1	(1.4)	4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)
	２型糖尿病	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
筋骨格系および結合組織障害		12	(8.5)	7	(9.5)	19	(8.8)	3	(9.7)	22	(8.9)
	関節痛	2	(1.4)	3	(4.1)	5	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.0)
	背部痛	5	(3.5)	1	(1.4)	6	(2.8)	1	(3.2)	7	(2.8)
	筋固縮	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	筋痙縮	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	筋力低下	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	筋肉痛	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
	頚部痛	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
	関節周囲炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:56

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	腱炎	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	腱鞘炎	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	脊椎すべり症	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
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）		2	(1.4)	1	(1.4)	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	結腸癌	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	リンパ節転移	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	皮膚乳頭腫	1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	肺の悪性新生物	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
神経系障害		60	(42.3)	47	(63.5)	107	(49.5)	25	(80.6)	132	(53.4)
	アカシジア	24	(16.9)	22	(29.7)	46	(21.3)	12	(38.7)	58	(23.5)
	前向性健忘	1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	運動緩慢	0	(0.0)	3	(4.1)	3	(1.4)	3	(9.7)	6	(2.4)
	概日リズム睡眠障害	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	注意力障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	浮動性めまい	4	(2.8)	5	(6.8)	9	(4.2)	2	(6.5)	11	(4.5)
	体位性めまい	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	味覚不全	1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:56

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	ジスキネジア	3	(2.1)	4	(5.4)	7	(3.2)	4	(12.9)	11	(4.5)
	ジストニア	4	(2.8)	1	(1.4)	5	(2.3)	3	(9.7)	8	(3.2)
	錐体外路障害	4	(2.8)	8	(10.8)	12	(5.6)	4	(12.9)	16	(6.5)
	頭部不快感	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	頭痛	12	(8.5)	10	(13.5)	22	(10.2)	1	(3.2)	23	(9.3)
	過眠症	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	感覚鈍麻	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	片頭痛	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ミオクローヌス	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	パーキンソニズム	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(6.5)	3	(1.2)
	傾眠	12	(8.5)	12	(16.2)	24	(11.1)	2	(6.5)	26	(10.5)
	失神	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	振戦	11	(7.7)	4	(5.4)	15	(6.9)	6	(19.4)	21	(8.5)
	肋間神経痛	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	下肢静止不能症候群	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
精神障害		32	(22.5)	25	(33.8)	57	(26.4)	7	(22.6)	64	(25.9)
	不安	2	(1.4)	3	(4.1)	5	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.0)
	歯ぎしり	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	うつ病	6	(4.2)	4	(5.4)	10	(4.6)	1	(3.2)	11	(4.5)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:56

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	不眠症	12	(8.5)	10	(13.5)	22	(10.2)	2	(6.5)	24	(9.7)
	リビドー減退	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	気力低下	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	落ち着きのなさ	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	睡眠障害	4	(2.8)	4	(5.4)	8	(3.7)	0	(0.0)	8	(3.2)
	抑うつ症状	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	感情不安定	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	大うつ病	7	(4.9)	3	(4.1)	10	(4.6)	4	(12.9)	14	(5.7)
	早朝覚醒型不眠症	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
	離人感・現実感消失障害	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	注意欠如・多動性障害	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
腎および尿路障害		2	(1.4)	1	(1.4)	3	(1.4)	2	(6.5)	5	(2.0)
	出血性膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	腎結石症	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	起立性蛋白尿症	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	頻尿	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
生殖系および乳房障害		4	(2.8)	1	(1.4)	5	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.0)
	月経困難症	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:56

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害	閉経期症状	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	不規則月経	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	外陰腟不快感	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	重度月経出血	1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2	(1.4)	3	(4.1)	5	(2.3)	3	(9.7)	8	(3.2)
	呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	湿性咳嗽	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
	アレルギー性副鼻腔炎	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	咳喘息	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
皮膚および皮下組織障害		9	(6.3)	7	(9.5)	16	(7.4)	3	(9.7)	19	(7.7)
	ざ瘡	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	円形脱毛症	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	接触皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	湿疹	1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
	皮下出血	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:56

CT-8.2.1
Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	多汗症	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ケロイド瘢痕	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	寝汗	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	そう痒症	3	(2.1)	2	(2.7)	5	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.0)
	発疹	1	(0.7)	2	(2.7)	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	脂漏性皮膚炎	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	皮膚亀裂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	蕁麻疹	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
血管障害		7	(4.9)	3	(4.1)	10	(4.6)	2	(6.5)	12	(4.9)
	高血圧	3	(2.1)	1	(1.4)	4	(1.9)	2	(6.5)	6	(2.4)
	低血圧	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	起立性低血圧	2	(1.4)	1	(1.4)	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	末梢循環不良	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	動脈閉塞性疾患	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:56
＜資料番号5.3.5.2-01：CT-8.2.1＞

表 2.7.4.7.1-6
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00059

CT-8.2.2
Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		90	(63.4)	61	(82.4)	151	(69.9)	27	(87.1)	178	(72.1)
血液およびリンパ系障害		1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	貧血	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	好中球減少症	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
心臓障害		1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
	徐脈	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	動悸	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
耳および迷路障害		1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	耳鳴	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	回転性めまい	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
内分泌障害		5	(3.5)	8	(10.8)	13	(6.0)	1	(3.2)	14	(5.7)
	高プロラクチン血症	5	(3.5)	6	(8.1)	11	(5.1)	0	(0.0)	11	(4.5)
	甲状腺機能亢進症	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	低プロラクチン血症	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	甲状腺機能低下症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_2_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:56

CT-8.2.2
Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
内分泌障害	原発性性腺機能低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
眼障害		2	(1.4)	1	(1.4)	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	眼瞼痙攣	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	眼瞼浮腫	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	羞明	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃腸障害		8	(5.6)	11	(14.9)	19	(8.8)	3	(9.7)	22	(8.9)
	腹部不快感	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	腹部膨満	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	上腹部痛	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	便秘	2	(1.4)	3	(4.1)	5	(2.3)	2	(6.5)	7	(2.8)
	下痢	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	口内乾燥	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	悪心	1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	口腔内不快感	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	流涎過多	1	(0.7)	3	(4.1)	4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)
	嘔吐	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		5	(3.5)	8	(10.8)	13	(6.0)	8	(25.8)	21	(8.5)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_2_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:56

CT-8.2.2
Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(6.5)	3	(1.2)
	異常感	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	熱感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	歩行障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	倦怠感	3	(2.1)	5	(6.8)	8	(3.7)	2	(6.5)	10	(4.0)
	浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	口渇	1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	2	(6.5)	4	(1.6)
肝胆道系障害		0	(0.0)	3	(4.1)	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	肝機能異常	0	(0.0)	3	(4.1)	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
臨床検査		53	(37.3)	34	(45.9)	87	(40.3)	6	(19.4)	93	(37.7)
	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.4)	3	(4.1)	5	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	血中コレステロール増加	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
	血中ブドウ糖増加	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	血中インスリン異常	1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	血中インスリン増加	1	(0.7)	2	(2.7)	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_2_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:56

CT-8.2.2
Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	拡張期血圧上昇	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中プロラクチン減少	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中プロラクチン増加	3	(2.1)	4	(5.4)	7	(3.2)	0	(0.0)	7	(2.8)
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中トリグリセリド増加	4	(2.8)	2	(2.7)	6	(2.8)	0	(0.0)	6	(2.4)
	血中尿素増加	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中尿酸減少	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中尿酸増加	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	心電図ＱＴ延長	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
	グリコヘモグロビン増加	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	総蛋白減少	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	体重減少	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	体重増加	37	(26.1)	28	(37.8)	65	(30.1)	4	(12.9)	69	(27.9)
	白血球数減少	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	尿潜血陽性	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	尿中蛋白陽性	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	尿中ケトン体陽性	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ウエスト周囲径増加	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_2_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:56

CT-8.2.2
Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	肝機能検査値上昇	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
代謝および栄養障害		16	(11.3)	10	(13.5)	26	(12.0)	2	(6.5)	28	(11.3)
	高コレステロール血症	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	高血糖	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	過食	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	高トリグリセリド血症	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	高尿酸血症	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	食欲亢進	11	(7.7)	5	(6.8)	16	(7.4)	1	(3.2)	17	(6.9)
	脂質異常症	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	高インスリン症	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	食欲減退	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	高脂血症	2	(1.4)	1	(1.4)	3	(1.4)	1	(3.2)	4	(1.6)
	２型糖尿病	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
筋骨格系および結合組織障害		0	(0.0)	2	(2.7)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	筋固縮	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	筋力低下	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
神経系障害		46	(32.4)	39	(52.7)	85	(39.4)	24	(77.4)	109	(44.1)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_2_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:56

CT-8.2.2
Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	アカシジア	24	(16.9)	20	(27.0)	44	(20.4)	12	(38.7)	56	(22.7)
	運動緩慢	0	(0.0)	3	(4.1)	3	(1.4)	3	(9.7)	6	(2.4)
	注意力障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	浮動性めまい	2	(1.4)	2	(2.7)	4	(1.9)	2	(6.5)	6	(2.4)
	ジスキネジア	3	(2.1)	4	(5.4)	7	(3.2)	4	(12.9)	11	(4.5)
	ジストニア	4	(2.8)	1	(1.4)	5	(2.3)	3	(9.7)	8	(3.2)
	錐体外路障害	4	(2.8)	8	(10.8)	12	(5.6)	4	(12.9)	16	(6.5)
	頭部不快感	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	頭痛	1	(0.7)	4	(5.4)	5	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.0)
	感覚鈍麻	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	パーキンソニズム	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(6.5)	3	(1.2)
	傾眠	7	(4.9)	10	(13.5)	17	(7.9)	2	(6.5)	19	(7.7)
	失神	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	振戦	10	(7.0)	4	(5.4)	14	(6.5)	6	(19.4)	20	(8.1)
	下肢静止不能症候群	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
精神障害		9	(6.3)	13	(17.6)	22	(10.2)	2	(6.5)	24	(9.7)
	不安	1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	うつ病	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	不眠症	5	(3.5)	7	(9.5)	12	(5.6)	0	(0.0)	12	(4.9)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_2_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:56

CT-8.2.2
Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	リビドー減退	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	気力低下	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	落ち着きのなさ	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	睡眠障害	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	感情不安定	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	大うつ病	1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
	早朝覚醒型不眠症	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
	離人感・現実感消失障害	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
腎および尿路障害		0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
	起立性蛋白尿症	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
生殖系および乳房障害		1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	不規則月経	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	重度月経出血	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚および皮下組織障害		2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	湿疹	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_2_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:56

CT-8.2.2
Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	発疹	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
血管障害		5	(3.5)	2	(2.7)	7	(3.2)	1	(3.2)	8	(3.2)
	高血圧	3	(2.1)	1	(1.4)	4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)
	低血圧	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	起立性低血圧	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	末梢循環不良	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_2_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:56
＜資料番号5.3.5.2-01：CT-8.2.2＞

表 2.7.4.7.1-7

PROTOCOL 331-102-00058, 331-102-00059

Table-S2

Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=601)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
Total[a]		349	(58.1)
血液およびリンパ系障害		6	(1.0)
	貧血	3	(0.5)
	白血球減少症	1	(0.2)
	好中球減少症	1	(0.2)
	血小板増加症	1	(0.2)
心臓障害		7	(1.2)
	第一度房室ブロック	1	(0.2)
	徐脈	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-102-00058, 331-102-00059

Table-S2

Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=601)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
心臓障害	動悸	4	(0.7)
	頻脈	1	(0.2)
耳および迷路障害		3	(0.5)
	耳鳴	3	(0.5)
	回転性めまい	1	(0.2)
内分泌障害		25	(4.2)
	高プロラクチン血症	22	(3.7)
	甲状腺機能亢進症	1	(0.2)
	低プロラクチン血症	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-102-00058, 331-102-00059

Table-S2

Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=601)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
内分泌障害	甲状腺機能低下症	1	(0.2)
	原発性性腺機能低下	1	(0.2)
眼障害		5	(0.8)
	眼瞼痙攣	1	(0.2)
	眼瞼浮腫	1	(0.2)
	眼瞼下垂	1	(0.2)
	羞明	2	(0.3)
胃腸障害		45	(7.5)
	腹部不快感	3	(0.5)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-102-00058, 331-102-00059

Table-S2

Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=601) n	(%)
胃腸障害	腹部膨満	2	(0.3)
	上腹部痛	2	(0.3)
	便秘	14	(2.3)
	下痢	3	(0.5)
	口内乾燥	1	(0.2)
	消化不良	1	(0.2)
	胃炎	1	(0.2)
	胃食道逆流性疾患	1	(0.2)
	胃腸障害	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-102-00058, 331-102-00059

Table-S2

Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=601) n	(%)
胃腸障害	歯肉痛	1	(0.2)
	悪心	5	(0.8)
	口腔内不快感	1	(0.2)
	唾液変性	1	(0.2)
	流涎過多	11	(1.8)
	嘔吐	1	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		32	(5.3)
	無力症	1	(0.2)
	悪寒	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-102-00058, 331-102-00059

Table-S2

Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=601) n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	4	(0.7)
	異常感	2	(0.3)
	熱感	1	(0.2)
	歩行障害	3	(0.5)
	倦怠感	14	(2.3)
	浮腫	2	(0.3)
	口渇	6	(1.0)
	異物感	1	(0.2)
肝胆道系障害		9	(1.5)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-102-00058, 331-102-00059

Table-S2

Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=601)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
肝胆道系障害	肝機能異常	7	(1.2)
	脂肪肝	2	(0.3)
臨床検査		160	(26.6)
	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	(0.2)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13	(2.2)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	(1.2)
	血中コレステロール増加	1	(0.2)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8	(1.3)
	血中ブドウ糖増加	6	(1.0)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-102-00058, 331-102-00059

Table-S2

Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=601) n	(%)
臨床検査	血中インスリン異常	2	(0.3)
	血中インスリン増加	9	(1.5)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.2)
	拡張期血圧上昇	1	(0.2)
	血圧上昇	2	(0.3)
	血中プロラクチン減少	1	(0.2)
	血中プロラクチン増加	26	(4.3)
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	(0.2)
	血中トリグリセリド増加	6	(1.0)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-102-00058, 331-102-00059

Table-S2

Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=601) n	(%)
臨床検査	血中尿素増加	1	(0.2)
	血中尿酸減少	1	(0.2)
	血中尿酸増加	1	(0.2)
	心電図ＱＴ延長	2	(0.3)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6	(1.0)
	尿中ブドウ糖陽性	2	(0.3)
	グリコヘモグロビン増加	1	(0.2)
	心拍数増加	1	(0.2)
	肝機能検査異常	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-102-00058, 331-102-00059

Table-S2

Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=601) n	(%)
臨床検査	総蛋白減少	1	(0.2)
	体重減少	1	(0.2)
	体重増加	96	(16.0)
	白血球数減少	1	(0.2)
	尿潜血陽性	2	(0.3)
	尿中蛋白陽性	1	(0.2)
	尿中ケトン体陽性	1	(0.2)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.2)
	肝酵素上昇	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-102-00058, 331-102-00059

Table-S2

Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=601)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
臨床検査	ウエスト周囲径増加	2	(0.3)
	肝機能検査値上昇	8	(1.3)
代謝および栄養障害		43	(7.2)
	高コレステロール血症	2	(0.3)
	高血糖	4	(0.7)
	過食	1	(0.2)
	高トリグリセリド血症	2	(0.3)
	高尿酸血症	2	(0.3)
	低リン血症	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-102-00058, 331-102-00059

Table-S2

Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=601)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
代謝および栄養障害	食欲亢進	24	(4.0)
	脂質異常症	4	(0.7)
	高インスリン血症	1	(0.2)
	高インスリン症	1	(0.2)
	食欲減退	1	(0.2)
	高脂血症	5	(0.8)
	２型糖尿病	1	(0.2)
筋骨格系および結合組織障害		11	(1.8)
	筋固縮	9	(1.5)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-102-00058, 331-102-00059

Table-S2

Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=601)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	1	(0.2)
	頚部痛	1	(0.2)
神経系障害		215	(35.8)
	アカシジア	125	(20.8)
	運動緩慢	10	(1.7)
	注意力障害	1	(0.2)
	浮動性めまい	13	(2.2)
	体位性めまい	1	(0.2)
	よだれ	2	(0.3)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-102-00058, 331-102-00059

Table-S2

Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=601) n	(%)
神経系障害	ジスキネジア	16	(2.7)
	ジストニア	11	(1.8)
	錐体外路障害	26	(4.3)
	頭部不快感	1	(0.2)
	頭痛	6	(1.0)
	感覚鈍麻	2	(0.3)
	錯感覚	1	(0.2)
	パーキンソニズム	6	(1.0)
	傾眠	28	(4.7)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-102-00058, 331-102-00059

Table-S2

Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=601)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
神経系障害	失神	1	(0.2)
	緊張性頭痛	1	(0.2)
	振戦	43	(7.2)
	下肢静止不能症候群	1	(0.2)
	起立不耐性	2	(0.3)
精神障害		45	(7.5)
	不安	3	(0.5)
	うつ病	1	(0.2)
	軽躁	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-102-00058, 331-102-00059

Table-S2

Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=601) n	(%)
精神障害	不眠症	22	(3.7)
	易刺激性	1	(0.2)
	リビドー減退	1	(0.2)
	気力低下	1	(0.2)
	躁病	2	(0.3)
	中期不眠症	1	(0.2)
	落ち着きのなさ	2	(0.3)
	睡眠障害	3	(0.5)
	感情不安定	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-102-00058, 331-102-00059

Table-S2

Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=601)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
精神障害	大うつ病	6	(1.0)
	睡眠の質低下	1	(0.2)
	知覚変容発作	1	(0.2)
	早朝覚醒型不眠症	2	(0.3)
	離人感・現実感消失障害	1	(0.2)
腎および尿路障害		2	(0.3)
	起立性蛋白尿症	1	(0.2)
	頻尿	1	(0.2)
生殖系および乳房障害		2	(0.3)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-102-00058, 331-102-00059

Table-S2

Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=601) n	(%)
生殖系および乳房障害	不規則月経	1	(0.2)
	乳汁分泌障害	1	(0.2)
	重度月経出血	1	(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3	(0.5)
	呼吸困難	2	(0.3)
	口腔咽頭痛	1	(0.2)
皮膚および皮下組織障害		8	(1.3)
	湿疹	1	(0.2)
	多汗症	4	(0.7)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-102-00058, 331-102-00059

Table-S2

Incidence of Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=601)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	寝汗	2	(0.3)
	発疹	1	(0.2)
血管障害		13	(2.2)
	高血圧	9	(1.5)
	低血圧	1	(0.2)
	起立性低血圧	2	(0.3)
	末梢循環不良	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

＜資料番号5.3.5.3-03：Table-S2＞

表 2.7.4.7.1-8

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
Total[a]		456	(78.9)
血液およびリンパ系障害		4	(0.7)
	貧血	1	(0.2)
	好酸球増加症	1	(0.2)
	鉄欠乏性貧血	1	(0.2)
	白血球増加症	1	(0.2)
心臓障害		17	(2.9)
	不整脈	1	(0.2)
	第一度房室ブロック	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578) n	(%)
心臓障害	徐脈	1	(0.2)
	右脚ブロック	1	(0.2)
	ＱＴ延長症候群	1	(0.2)
	動悸	4	(0.7)
	洞性徐脈	5	(0.9)
	上室性期外収縮	1	(0.2)
	頻脈	2	(0.3)
	心室性期外収縮	1	(0.2)
耳および迷路障害		7	(1.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
耳および迷路障害	耳鳴	2	(0.3)
	回転性めまい	4	(0.7)
	耳垢栓塞	1	(0.2)
	外耳痛	1	(0.2)
内分泌障害		11	(1.9)
	副腎皮質機能亢進症	1	(0.2)
	高プロラクチン血症	8	(1.4)
	甲状腺機能低下症	2	(0.3)
眼障害		20	(3.5)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578) n	(%)
眼障害	眼精疲労	2	(0.3)
	眼瞼炎	2	(0.3)
	白内障	1	(0.2)
	アレルギー性結膜炎	2	(0.3)
	ドライアイ	2	(0.3)
	眼痛	1	(0.2)
	眼瞼下垂	1	(0.2)
	緑内障	1	(0.2)
	角膜炎	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
眼障害	眼球回転発作	2	(0.3)
	網膜静脈閉塞	1	(0.2)
	視力障害	1	(0.2)
	結膜充血	1	(0.2)
	衝動性眼球運動	1	(0.2)
	瞬目過多	1	(0.2)
胃腸障害		176	(30.4)
	腹部不快感	11	(1.9)
	腹部膨満	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
胃腸障害	腹痛	8	(1.4)
	上腹部痛	11	(1.9)
	裂肛	1	(0.2)
	痔瘻	1	(0.2)
	口角口唇炎	3	(0.5)
	口唇炎	1	(0.2)
	慢性胃炎	1	(0.2)
	便秘	40	(6.9)
	齲歯	22	(3.8)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578) n	(%)
胃腸障害	下痢	27	(4.7)
	消化不良	4	(0.7)
	嚥下障害	1	(0.2)
	腸炎	1	(0.2)
	出血性胃潰瘍	1	(0.2)
	胃炎	4	(0.7)
	びらん性胃炎	1	(0.2)
	胃食道逆流性疾患	2	(0.3)
	胃腸出血	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
胃腸障害	歯肉出血	1	(0.2)
	歯肉痛	2	(0.3)
	歯肉腫脹	1	(0.2)
	吐血	1	(0.2)
	血便排泄	1	(0.2)
	痔核	4	(0.7)
	過敏性腸症候群	1	(0.2)
	口唇乾燥	1	(0.2)
	悪心	29	(5.0)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578) n	(%)
胃腸障害	歯周病	1	(0.2)
	直腸炎	1	(0.2)
	流涎過多	9	(1.6)
	口内炎	8	(1.4)
	歯痛	9	(1.6)
	嘔吐	30	(5.2)
	口唇のひび割れ	1	(0.2)
	痔出血	1	(0.2)
	根尖肉芽腫	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
胃腸障害	肛門失禁	1	(0.2)
	歯の知覚過敏	1	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		45	(7.8)
	石灰沈着症	1	(0.2)
	胸痛	3	(0.5)
	不快感	1	(0.2)
	疲労	3	(0.5)
	異常感	1	(0.2)
	熱感	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	歩行障害	4	(0.7)
	倦怠感	10	(1.7)
	浮腫	1	(0.2)
	末梢性浮腫	2	(0.3)
	発熱	14	(2.4)
	口渇	6	(1.0)
	注入部位紅斑	1	(0.2)
	末梢腫脹	3	(0.5)
肝胆道系障害		13	(2.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
肝胆道系障害	肝機能異常	9	(1.6)
	脂肪肝	1	(0.2)
	高ビリルビン血症	2	(0.3)
	肝障害	1	(0.2)
免疫系障害		6	(1.0)
	季節性アレルギー	5	(0.9)
	節足動物刺傷アレルギー	1	(0.2)
感染症および寄生虫症		164	(28.4)
	気管支炎	7	(1.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578) n	(%)
感染症および寄生虫症	蜂巣炎	1	(0.2)
	結膜炎	10	(1.7)
	ウイルス性結膜炎	1	(0.2)
	膀胱炎	1	(0.2)
	感染性皮膚炎	1	(0.2)
	爪の皮膚糸状菌症	2	(0.3)
	せつ	1	(0.2)
	胃腸炎	7	(1.2)
	ウイルス性胃腸炎	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578) n	(%)
感染症および寄生虫症	歯肉炎	3	(0.5)
	帯状疱疹	1	(0.2)
	麦粒腫	3	(0.5)
	インフルエンザ	12	(2.1)
	無菌性髄膜炎	1	(0.2)
	上咽頭炎	108	(18.7)
	外耳炎	4	(0.7)
	中耳炎	1	(0.2)
	爪囲炎	2	(0.3)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
感染症および寄生虫症	歯周炎	1	(0.2)
	咽頭炎	2	(0.3)
	副鼻腔炎	1	(0.2)
	皮下組織膿瘍	1	(0.2)
	足部白癬	11	(1.9)
	上気道感染	2	(0.3)
	尿道炎	1	(0.2)
	尿路感染	2	(0.3)
	外陰部腟カンジダ症	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
感染症および寄生虫症	歯肉膿瘍	1	(0.2)
	皮膚細菌感染	1	(0.2)
	感染性小腸結腸炎	1	(0.2)
	白癬感染	2	(0.3)
	レンサ球菌感染	1	(0.2)
	細菌性結膜炎	2	(0.3)
	ウイルス性腸炎	1	(0.2)
	化膿	1	(0.2)
	口腔ヘルペス	2	(0.3)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
感染症および寄生虫症	感染性皮膚嚢腫	1	(0.2)
	カンジダ感染	1	(0.2)
	大腸感染	1	(0.2)
傷害、中毒および処置合併症		66	(11.4)
	節足動物咬傷	1	(0.2)
	節足動物刺傷	3	(0.5)
	鎖骨骨折	1	(0.2)
	外傷性難聴	1	(0.2)
	転倒	2	(0.3)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578) n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	足骨折	1	(0.2)
	手骨折	1	(0.2)
	頭部損傷	1	(0.2)
	企図的過量投与	1	(0.2)
	靭帯捻挫	4	(0.7)
	過量投与	1	(0.2)
	橈骨骨折	1	(0.2)
	挫傷	23	(4.0)
	創傷出血	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	熱傷	4	(0.7)
	皮膚裂傷	4	(0.7)
	靭帯損傷	1	(0.2)
	歯牙破折	5	(0.9)
	皮膚擦過傷	10	(1.7)
	熱中症	3	(0.5)
	爪損傷	1	(0.2)
	外傷後頚部症候群	1	(0.2)
	眼挫傷	2	(0.3)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	閉鎖性眼球損傷	1	(0.2)
	鎮静合併症	3	(0.5)
臨床検査		112	(19.4)
	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2	(0.3)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(0.9)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.5)
	血中ビリルビン増加	1	(0.2)
	血中コルチコトロピン減少	1	(0.2)
	血中コルチコトロピン増加	2	(0.3)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	23	(4.0)
	血中ブドウ糖増加	1	(0.2)
	血中インスリン増加	3	(0.5)
	血中カリウム減少	1	(0.2)
	血中カリウム増加	1	(0.2)
	血圧上昇	6	(1.0)
	血中プロラクチン減少	2	(0.3)
	血中プロラクチン増加	18	(3.1)
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	3	(0.5)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
臨床検査	血中甲状腺刺激ホルモン増加	4	(0.7)
	血中トリグリセリド増加	3	(0.5)
	血中尿酸増加	3	(0.5)
	心電図異常	1	(0.2)
	心電図ＱＴ延長	9	(1.6)
	脳波異常	1	(0.2)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.3)
	肝機能検査異常	1	(0.2)
	リンパ球数減少	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
臨床検査	好中球数増加	1	(0.2)
	血小板数減少	2	(0.3)
	体重減少	7	(1.2)
	体重増加	22	(3.8)
	白血球数減少	2	(0.3)
	白血球数増加	6	(1.0)
	尿潜血陽性	2	(0.3)
	遊離サイロキシン減少	2	(0.3)
	遊離サイロキシン増加	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
臨床検査	尿中ケトン体陽性	1	(0.2)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.2)
代謝および栄養障害		29	(5.0)
	脱水	5	(0.9)
	糖尿病	1	(0.2)
	高カリウム血症	2	(0.3)
	高トリグリセリド血症	1	(0.2)
	高尿酸血症	2	(0.3)
	低カリウム血症	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	1	(0.2)
	食欲亢進	3	(0.5)
	脂質異常症	1	(0.2)
	高インスリン血症	1	(0.2)
	食欲減退	13	(2.2)
	２型糖尿病	1	(0.2)
筋骨格系および結合組織障害		67	(11.6)
	関節痛	12	(2.1)
	関節炎	2	(0.3)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	25	(4.3)
	骨痛	1	(0.2)
	腱付着部症	1	(0.2)
	筋膜炎	1	(0.2)
	側腹部痛	1	(0.2)
	筋固縮	3	(0.5)
	筋痙縮	4	(0.7)
	筋肉痛	8	(1.4)
	頚部痛	4	(0.7)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	骨炎	1	(0.2)
	四肢痛	13	(2.2)
	顎痛	1	(0.2)
	椎間板突出	1	(0.2)
	筋骨格硬直	2	(0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1	(0.2)
	子宮平滑筋腫	1	(0.2)
神経系障害		164	(28.4)
	アカシジア	40	(6.9)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
神経系障害	運動緩慢	3	(0.5)
	浮動性めまい	19	(3.3)
	体位性めまい	3	(0.5)
	構語障害	1	(0.2)
	味覚不全	1	(0.2)
	ジスキネジア	6	(1.0)
	構音障害	1	(0.2)
	ジストニア	1	(0.2)
	錐体外路障害	19	(3.3)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
神経系障害	頭部不快感	1	(0.2)
	頭痛	45	(7.8)
	知覚過敏	1	(0.2)
	過眠症	1	(0.2)
	筋緊張亢進	1	(0.2)
	感覚鈍麻	2	(0.3)
	意識消失	1	(0.2)
	記憶障害	1	(0.2)
	片頭痛	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
神経系障害	パーキンソニズム	7	(1.2)
	精神運動亢進	2	(0.3)
	傾眠	22	(3.8)
	振戦	21	(3.6)
	パーキンソン歩行	1	(0.2)
	頭部動揺	1	(0.2)
精神障害		187	(32.4)
	不安	5	(0.9)
	強迫行為	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578) n	(%)
精神障害	妄想	1	(0.2)
	遺尿	1	(0.2)
	幻覚	1	(0.2)
	幻聴	2	(0.3)
	頭を激しくぶっつける	1	(0.2)
	衝動行為	1	(0.2)
	不眠症	32	(5.5)
	故意の自傷行為	7	(1.2)
	リビドー減退	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578) n	(%)
精神障害	中期不眠症	1	(0.2)
	落ち着きのなさ	1	(0.2)
	統合失調症	143	(24.7)
	睡眠障害	1	(0.2)
	自殺念慮	8	(1.4)
	抜毛癖	1	(0.2)
	無為	1	(0.2)
	精神症状	1	(0.2)
	早朝覚醒型不眠症	3	(0.5)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578) n	(%)
腎および尿路障害		11	(1.9)
	排尿困難	3	(0.5)
	血尿	2	(0.3)
	緊張性膀胱	2	(0.3)
	頻尿	1	(0.2)
	多尿	1	(0.2)
	尿閉	2	(0.3)
生殖系および乳房障害		20	(3.5)
	月経困難症	6	(1.0)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
生殖系および乳房障害	性器発疹	1	(0.2)
	性器潰瘍形成	1	(0.2)
	血精液症	1	(0.2)
	月経中間期出血	2	(0.3)
	月経障害	1	(0.2)
	不規則月経	3	(0.5)
	陰部そう痒症	1	(0.2)
	子宮脱	1	(0.2)
	外陰部出血	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
生殖系および乳房障害	外陰腟痛	2	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		34	(5.9)
	窒息	1	(0.2)
	誤嚥	1	(0.2)
	喘息	3	(0.5)
	息詰まり感	2	(0.3)
	咳嗽	2	(0.3)
	呼吸困難	1	(0.2)
	鼻出血	5	(0.9)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	1	(0.2)
	アレルギー性鼻炎	3	(0.5)
	鼻漏	1	(0.2)
	扁桃肥大	1	(0.2)
	上気道の炎症	7	(1.2)
	アレルギー性気管支炎	1	(0.2)
	口腔咽頭痛	7	(1.2)
皮膚および皮下組織障害		85	(14.7)
	ざ瘡	8	(1.4)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	水疱	3	(0.5)
	皮膚嚢腫	2	(0.3)
	皮膚炎	2	(0.3)
	アトピー性皮膚炎	1	(0.2)
	接触皮膚炎	5	(0.9)
	おむつ皮膚炎	1	(0.2)
	皮膚乾燥	6	(1.0)
	異汗性湿疹	2	(0.3)
	湿疹	18	(3.1)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	皮脂欠乏性湿疹	1	(0.2)
	紅斑	4	(0.7)
	皮下出血	2	(0.3)
	過角化	7	(1.2)
	そう痒症	8	(1.4)
	発疹	9	(1.6)
	脂漏性皮膚炎	6	(1.0)
	皮膚びらん	5	(0.9)
	皮膚亀裂	5	(0.9)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	皮膚刺激	1	(0.2)
	皮膚潰瘍	1	(0.2)
	蕁麻疹	2	(0.3)
	逆むけ	1	(0.2)
	皮脂欠乏症	2	(0.3)
社会環境		1	(0.2)
	性的活動亢進	1	(0.2)
外科および内科処置		2	(0.3)
	歯肉手術	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

PROTOCOL 331-10-002, 331-10-003

Table-S5

Incidence of TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term

Safety Analysis Set

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
外科および内科処置	爪手術	1	(0.2)
血管障害		14	(2.4)
	高血圧	9	(1.6)
	低血圧	1	(0.2)
	起立性低血圧	2	(0.3)
	深部静脈血栓症	1	(0.2)
	出血	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Adverse events are coded in MedDRA v24.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

＜資料番号5.3.5.3-03：Table-S5＞

表 2.7.4.7.1-9
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00058

CT-9.1.2
Listing of Deaths During Phase A and Phase A Plus

(NO ADVERSE EVENTS MEET THIS CRITERIA)

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_9_1_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:55
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-9.1.2＞

CT-9.2.1
Listing of Serious Adverse Events During Phase B

SUBJECT	TREATMENT GROUP	ADT	PHASE	AGE/ SEX/ RACE	AE(MEDDRA PT[a]/ VERBATIM TERM (AE #))	SYSTEM ORGAN CLASS	START/ END/ DURATION[b]	DAY ADT/ DB[c]	STUDY DRUG CAUSALITY	SERIOUS[d]	SEVERITY	ACTION REGARDING STUDY DRUG	OUTCOME
[redacted]	BREX 1 mg	ESCITALOPRAM	B	4[redacted]/ F/ ASIAN	*第３脳神経麻痺/ SUSPECTED OCULOMOTOR PARALYSIS NO FURTHER INFORMATION (#3)	神経系障害	20[redacted]/ 20[redacted]/ 46	67/ 11	NOT RELATED	Y(4)	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]	PLACEBO	ESCITALOPRAM	B	4[redacted]/ M/ ASIAN	*蜂巣炎/ CELLULITIS (#5)	感染症および寄生虫症	20[redacted]/ ONGOING/ -	74/ 18	NOT RELATED	Y(4)	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
[redacted]	BREX 2 mg	SERTRALINE	FU	3[redacted]/ M/ ASIAN	*てんかん/ EPILEPTIC SEIZURE (#5)	神経系障害	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1	104/ 48	NOT RELATED	Y(3)	MILD	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]	BREX 2 mg	ESCITALOPRAM	FU	4[redacted]/ M/ ASIAN	*アルコール性膵炎/ ACUTE ALCOHOLIC PANCREATITIS (#10)	胃腸障害	20[redacted]/ 20[redacted]/ 56	103/ 48	NOT RELATED	Y(4)	MILD	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]	PLACEBO	SERTRALINE	FU	3[redacted]/ F/ ASIAN	*くも膜下出血/ TRAUMATIC SUBARACHNOID HEMORRHAGE (#3)	神経系障害	20[redacted]/ 20[redacted]/ 11	101/ 45	NOT RELATED	Y(4)	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED

[a] ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0. ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THESE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
[b] DURATION = END DATE- START DATE+ 1.
[c] ADT STUDY DAY = AE START DATE - STUDY DRUG START DATE + 1/DB STUDY DAY = AE START DATE - DOUBLE BLIND TREATMENT START DATE + 1.
[d] NUMBERS IN PARENTHESES INDICATE THE SERIOUS CRITERIA MET: 1 = DEATH; 2 = LIFE-THREATENING CONDITION; 3 = PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY/INCAPACITY; 4 = HOSPITALIZATION; 5 = CONGENITAL ANOMALY OR BIRTH DEFECT; 6 = MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_9_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:55

CT-9.2.1
Listing of Serious Adverse Events During Phase B

SUBJECT	TREATMENT GROUP	ADT	PHASE	AGE/ SEX/ RACE	AE(MEDDRA PT[a]/ VERBATIM TERM (AE #))	SYSTEM ORGAN CLASS	START/ END/ DURATION[b]	DAY ADT/ DB[c]	STUDY DRUG CAUSALITY	SERIOUS[d]	SEVERITY	ACTION REGARDING STUDY DRUG	OUTCOME
[redacted]	BREX 1 mg	DULOXETINE	B	4[redacted]/ F/ ASIAN	*虫垂炎/ ACUTE APPENDICITIS (#5)	感染症および寄生虫症	20[redacted]/ 20[redacted]/ 57	58/ 2	NOT RELATED	Y(4)	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]	BREX 2 mg	SERTRALINE	FU	4[redacted]/ M/ ASIAN	*乳房外パジェット病/ EXTRAMAMMARY PAGET'S DISEASE (#3)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	20[redacted]/ 20[redacted]/ 71	118/ 62	NOT RELATED	Y(2)	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]	BREX 1 mg	ESCITALOPRAM	FU	2[redacted]/ M/ ASIAN	*企図的過量投与/ DELIBERATE OVERDOSE (#2)	傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/ 20[redacted]/ 3	110/ 54	NOT RELATED	Y(4)	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED

[a] ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0. ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THESE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
[b] DURATION = END DATE- START DATE+ 1.
[c] ADT STUDY DAY = AE START DATE - STUDY DRUG START DATE + 1/DB STUDY DAY = AE START DATE - DOUBLE BLIND TREATMENT START DATE + 1.
[d] NUMBERS IN PARENTHESES INDICATE THE SERIOUS CRITERIA MET: 1 = DEATH; 2 = LIFE-THREATENING CONDITION; 3 = PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY/INCAPACITY; 4 = HOSPITALIZATION; 5 = CONGENITAL ANOMALY OR BIRTH DEFECT; 6 = MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_9_2_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:55
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-9.2.1＞

CT-9.2.2
Listing of Serious Adverse Events During Phase A and Phase A Plus

SUBJECT	ADT	PHASE	AGE/ SEX/ RACE	AE(MEDDRA PT[a]/ VERBATIM TERM (AE #))	SYSTEM ORGAN CLASS	START/ END/ DURATION[b]	DAY ADT/ APLUS[c]	STUDY DRUG CAUSALITY	SERIOUS[d]	SEVERITY	ACTION REGARDING STUDY DRUG	OUTCOME
[redacted]	PAROXETINE	APLUS	3[redacted]/ F/ ASIAN	偶発的過量投与/ ACCIDENTAL OVER DOSE (#5)	傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 2	93/ 37	NOT RELATED	Y(4)	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]	ESCITALOPRAM	A	2[redacted]/ M/ ASIAN	挫傷/ BRUISE OF BACK (#3)	傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 29	7	NOT RELATED	Y(4)	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
		A	2[redacted]/ M/ ASIAN	靭帯捻挫/ SPRAINED BACK (#2)	傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 29	7	NOT RELATED	Y(4)	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
		A	2[redacted]/ M/ ASIAN	靭帯捻挫/ NECK SPRAIN (#1)	傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 29	7	NOT RELATED	Y(4)	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]	VENLAFAXINE	A	6[redacted]/ M/ ASIAN	胃癌/ EARLY GASTRIC CANCER (#1)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ ONGOING/ -	46	NOT RELATED	Y(2)	MILD	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
[redacted]	ESCITALOPRAM	A	3[redacted]/ F/ ASIAN	薬剤離脱症候群/ DRUG WITHDRAWAL SYNDROME (#2)	一般・全身障害および投与部位の状態	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 82	2	NOT RELATED	Y(4)	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

[a] ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0. ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THESE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
[b] DURATION = END DATE- START DATE+ 1.
[c] ADT STUDY DAY = AE START DATE - STUDY DRUG START DATE + 1/ APLUS STUDY DAY = AE START DATE - APLUS TREATMENT START DATE + 1.
[d] NUMBERS IN PARENTHESES INDICATE THE SERIOUS CRITERIA MET: 1 = DEATH; 2 = LIFE-THREATENING CONDITION; 3 = PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY/INCAPACITY; 4 = HOSPITALIZATION; 5 = CONGENITAL ANOMALY OR BIRTH DEFECT; 6 = MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_9_2_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:55

CT-9.2.2
Listing of Serious Adverse Events During Phase A and Phase A Plus

SUBJECT	ADT	PHASE	AGE/ SEX/ RACE	AE(MEDDRA PT[a]/ VERBATIM TERM (AE #))	SYSTEM ORGAN CLASS	START/ END/ DURATION[b]	DAY ADT/ APLUS[c]	STUDY DRUG CAUSALITY	SERIOUS[d]	SEVERITY	ACTION REGARDING STUDY DRUG	OUTCOME
[redacted]	SERTRALINE	A	3[redacted]/ M/ ASIAN	アクティベーション症候群/ ACTIVATION SYNDROME (#1)	精神障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 5	6	NOT RELATED	Y(4)	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

[a] ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0. ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THESE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
[b] DURATION = END DATE- START DATE+ 1.
[c] ADT STUDY DAY = AE START DATE - STUDY DRUG START DATE + 1/ APLUS STUDY DAY = AE START DATE - APLUS TREATMENT START DATE + 1.
[d] NUMBERS IN PARENTHESES INDICATE THE SERIOUS CRITERIA MET: 1 = DEATH; 2 = LIFE-THREATENING CONDITION; 3 = PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY/INCAPACITY; 4 = HOSPITALIZATION; 5 = CONGENITAL ANOMALY OR BIRTH DEFECT; 6 = MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_9_2_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:55
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-9.2.2＞

表 2.7.4.7.1-12
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00059

CT-9.2
Listing of Serious Adverse Events

SUBJECT	TREATMENT GROUP	ADT	AGE/ SEX/ RACE	AE(MEDDRA PT[a]/ VERBATIM TERM (AE #))	SYSTEM ORGAN CLASS	PERIOD	START/ END/ DURATION[b]	DAY[c]	STUDY DRUG CAUSALITY	SERIOUS[d]	SEVERITY	ACTION REGARDING STUDY DRUG	OUTCOME
[redacted]	ROLLOVER BREX	ESCITALOPRAM	4[redacted]/ M/ ASIAN	*靭帯捻挫/ NECK SPRAIN (#3)	傷害、中毒および処置合併症	TREATMENT	20[redacted]/ 20[redacted]/ 20	335	NOT RELATED	Y(4)	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]	ROLLOVER BREX	SERTRALINE	5[redacted]/ M/ ASIAN	*虫垂炎/ APPENDICITIS (#4)	感染症および寄生虫症	TREATMENT	20[redacted]/ 20[redacted]/ 4	168	NOT RELATED	Y(4)	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]	ROLLOVER BREX	SERTRALINE	4[redacted]/ M/ ASIAN	*ＨＩＶ感染/ HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (#2)	感染症および寄生虫症	TREATMENT	20[redacted]/ ONGOING/ -	173	NOT RELATED	Y(6)	MILD	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
[redacted]	ROLLOVER BREX	SERTRALINE	4[redacted]/ M/ ASIAN	*結腸癌/ COLON CANCER (#8)	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）	TREATMENT	20[redacted]/ ONGOING/ -	197	NOT RELATED	Y(6)	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
				*リンパ節転移/ CANCER METASTASIS TO LYMPH (#12)	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）	FOLLOW-UP	20[redacted]/ ONGOING/ -	203	NOT RELATED	Y(6)	SEVERE	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

[a] ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0. ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THESE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
[b] DURATION = END DATE- START DATE+ 1.
[c] STUDY DAY = AE START DATE - STUDY DRUG START DATE + 1.
[d] NUMBERS IN PARENTHESES INDICATE THE SERIOUS CRITERIA MET: 1 = DEATH; 2 = LIFE-THREATENING CONDITION; 3 = PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY/INCAPACITY; 4 = HOSPITALIZATION; 5 = CONGENITAL ANOMALY OR BIRTH DEFECT; 6 = MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_9_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 12:06

CT-9.2
Listing of Serious Adverse Events

SUBJECT	TREATMENT GROUP	ADT	AGE/ SEX/ RACE	AE(MEDDRA PT[a]/ VERBATIM TERM (AE #))	SYSTEM ORGAN CLASS	PERIOD	START/ END/ DURATION[b]	DAY[c]	STUDY DRUG CAUSALITY	SERIOUS[d]	SEVERITY	ACTION REGARDING STUDY DRUG	OUTCOME
[redacted]	ROLLOVER BREX	SERTRALINE	4[redacted]/ M/ ASIAN	*肺の悪性新生物/ LUNG CANCER (#11)	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）	FOLLOW-UP	20[redacted]/ ONGOING/ -	203	NOT RELATED	Y(6)	SEVERE	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
[redacted]	NEW SUBJECTS	DULOXETINE	6[redacted]/ F/ ASIAN	*大うつ病/ WORSENING MAJOR DEPRESSIVE DISORDER (#4)	精神障害	TREATMENT	20[redacted]/ 20[redacted]/ 74	130	RELATED	Y(4)	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]	ROLLOVER PLACEBO	VENLAFAXINE	2[redacted]/ F/ ASIAN	*ジスキネジア/ SYSTEMIC INVOLUNTARY MOVEMENT (#2)	神経系障害	TREATMENT	20[redacted]/ 20[redacted]/ 5	11	RELATED	Y(4)	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]	ROLLOVER BREX	ESCITALOPRAM	5[redacted]/ M/ ASIAN	*敗血症性ショック/ SEPTIC SHOCK (#5)	感染症および寄生虫症	TREATMENT	20[redacted]/ 20[redacted]/ 5	318	NOT RELATED	Y(2, 4)	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
				*十二指腸穿孔/ DUODENAL PERFORATION (#4)	胃腸障害	TREATMENT	20[redacted]/ 20[redacted]/ 37	318	NOT RELATED	Y(4)	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
				*動脈閉塞性疾患/ LEFT LOWER LIMB ACUTE ARTERIAL OBSTRUCTION (#3)	血管障害	TREATMENT	20[redacted]/ 20[redacted]/ 11	320	NOT RELATED	Y(3, 4)	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE

[a] ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0. ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THESE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
[b] DURATION = END DATE- START DATE+ 1.
[c] STUDY DAY = AE START DATE - STUDY DRUG START DATE + 1.
[d] NUMBERS IN PARENTHESES INDICATE THE SERIOUS CRITERIA MET: 1 = DEATH; 2 = LIFE-THREATENING CONDITION; 3 = PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY/INCAPACITY; 4 = HOSPITALIZATION; 5 = CONGENITAL ANOMALY OR BIRTH DEFECT; 6 = MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_9_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 12:06

CT-9.2
Listing of Serious Adverse Events

SUBJECT	TREATMENT GROUP	ADT	AGE/ SEX/ RACE	AE(MEDDRA PT[a]/ VERBATIM TERM (AE #))	SYSTEM ORGAN CLASS	PERIOD	START/ END/ DURATION[b]	DAY[c]	STUDY DRUG CAUSALITY	SERIOUS[d]	SEVERITY	ACTION REGARDING STUDY DRUG	OUTCOME
[redacted]	ROLLOVER BREX	ESCITALOPRAM	4[redacted]/ M/ ASIAN	*死亡/ UNKNOWN CAUSE OF DEATH (#2)	一般・全身障害および投与部位の状態		20[redacted]/ 20[redacted]/ -		NOT RELATED	Y(1)	SEVERE	NOT APPLICABLE	FATAL
[redacted]	ROLLOVER BREX	SERTRALINE	4[redacted]/ M/ ASIAN	*うつ病/ WORSNING OF DEPRESSION (#2)	精神障害	TREATMENT	20[redacted]/ 20[redacted]/ 38	268	NOT RELATED	Y(4)	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

[a] ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0. ASTERISK BEFORE THE MEDDRA TERM INDICATE IT IS COUNTED IN THESE SUBSETS OF TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS.
[b] DURATION = END DATE- START DATE+ 1.
[c] STUDY DAY = AE START DATE - STUDY DRUG START DATE + 1.
[d] NUMBERS IN PARENTHESES INDICATE THE SERIOUS CRITERIA MET: 1 = DEATH; 2 = LIFE-THREATENING CONDITION; 3 = PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY/INCAPACITY; 4 = HOSPITALIZATION; 5 = CONGENITAL ANOMALY OR BIRTH DEFECT; 6 = MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_9_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 12:06
＜資料番号5.3.5.2-01：CT-9.2＞

表 2.7.4.7.1-13
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00058

CT-8.9.2
Incidence of TEAEs During Phase B for Neuroleptic Malignant Syndrome
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		47	(18.8)	53	(21.5)	100	(20.2)	32	(13.1)
心臓障害		2	(0.8)	5	(2.0)	7	(1.4)	5	(2.0)
	動悸	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)	4	(1.6)
	頻脈	1	(0.4)	3	(1.2)	4	(0.8)	1	(0.4)
胃腸障害		2	(0.8)	6	(2.4)	8	(1.6)	1	(0.4)
	流涎過多	2	(0.8)	6	(2.4)	8	(1.6)	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		9	(3.6)	2	(0.8)	11	(2.2)	6	(2.5)
	疲労	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)	0	(0.0)
	発熱	7	(2.8)	1	(0.4)	8	(1.6)	6	(2.5)
臨床検査		5	(2.0)	11	(4.5)	16	(3.2)	8	(3.3)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.8)	9	(3.7)	11	(2.2)	5	(2.0)
	血圧低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	血圧上昇	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.4)
	心拍数増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	白血球数増加	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害		3	(1.2)	5	(2.0)	8	(1.6)	3	(1.2)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_9_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:53

CT-8.9.2
Incidence of TEAEs During Phase B for Neuroleptic Malignant Syndrome
(Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	BREX 1 mg (N=250) n	(%)	BREX 2 mg (N=246) n	(%)	TOTAL BREX (N=496) n	(%)	PLACEBO (N=244) n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	筋固縮	3	(1.2)	5	(2.0)	8	(1.6)	1	(0.4)
	筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
神経系障害		22	(8.8)	28	(11.4)	50	(10.1)	12	(4.9)
	ジスキネジア	3	(1.2)	3	(1.2)	6	(1.2)	0	(0.0)
	ジストニア	3	(1.2)	1	(0.4)	4	(0.8)	1	(0.4)
	錐体外路障害	1	(0.4)	11	(4.5)	12	(2.4)	2	(0.8)
	ミオクローヌス	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	パーキンソニズム	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)	0	(0.0)
	振戦	16	(6.4)	12	(4.9)	28	(5.6)	9	(3.7)
皮膚および皮下組織障害		3	(1.2)	2	(0.8)	5	(1.0)	2	(0.8)
	多汗症	3	(1.2)	2	(0.8)	5	(1.0)	2	(0.8)
血管障害		8	(3.2)	6	(2.4)	14	(2.8)	0	(0.0)
	高血圧	8	(3.2)	6	(2.4)	14	(2.8)	0	(0.0)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_9_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:53
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-8.9.2＞

CT-8.9.2
Incidence of TEAEs for Neuroleptic Malignant Syndrome
(Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	ROLLOVER BREX (N=142) n	(%)	ROLLOVER PLACEBO (N=74) n	(%)	ROLLOVER TOTAL (N=216) n	(%)	NEW SUBJECTS (N=31) n	(%)	TOTAL (N=247) n	(%)
TOTAL[a]		34	(23.9)	26	(35.1)	60	(27.8)	18	(58.1)	78	(31.6)
心臓障害		1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	3	(9.7)	5	(2.0)
	動悸	1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	3	(9.7)	5	(2.0)
胃腸障害		1	(0.7)	3	(4.1)	4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)
	流涎過多	1	(0.7)	3	(4.1)	4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		5	(3.5)	2	(2.7)	7	(3.2)	2	(6.5)	9	(3.6)
	疲労	3	(2.1)	1	(1.4)	4	(1.9)	2	(6.5)	6	(2.4)
	発熱	2	(1.4)	1	(1.4)	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
臨床検査		2	(1.4)	3	(4.1)	5	(2.3)	1	(3.2)	6	(2.4)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(1.4)	2	(2.7)	4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)
	白血球数増加	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
筋骨格系および結合組織障害		1	(0.7)	2	(2.7)	3	(1.4)	1	(3.2)	4	(1.6)
	筋固縮	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	筋力低下	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_9_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 12:05

CT-8.9.2
Incidence of TEAEs for Neuroleptic Malignant Syndrome
CT-8.9.2 (Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
神経系障害		21	(14.8)	18	(24.3)	39	(18.1)	14	(45.2)	53	(21.5)
	ジスキネジア	3	(2.1)	4	(5.4)	7	(3.2)	4	(12.9)	11	(4.5)
	ジストニア	4	(2.8)	1	(1.4)	5	(2.3)	3	(9.7)	8	(3.2)
	錐体外路障害	4	(2.8)	8	(10.8)	12	(5.6)	4	(12.9)	16	(6.5)
	ミオクローヌス	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	パーキンソニズム	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(6.5)	3	(1.2)
	振戦	11	(7.7)	4	(5.4)	15	(6.9)	6	(19.4)	21	(8.5)
皮膚および皮下組織障害		1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	多汗症	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
血管障害		4	(2.8)	1	(1.4)	5	(2.3)	2	(6.5)	7	(2.8)
	高血圧	3	(2.1)	1	(1.4)	4	(1.9)	2	(6.5)	6	(2.4)
	低血圧	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_9_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 12:05
＜資料番号5.3.5.2-01：CT-8.9.2＞

表 2.7.4.7.1-15
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00058

CT-8.9.3
Incidence of TEAEs During Phase B for Rhabdomyolysis and CPK Elevation
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		2	(0.8)	9	(3.7)	11	(2.2)	6	(2.5)
臨床検査		2	(0.8)	9	(3.7)	11	(2.2)	5	(2.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.8)	9	(3.7)	11	(2.2)	5	(2.0)
筋骨格系および結合組織障害		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_9_3.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:53
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-8.9.3＞

表 2.7.4.7.1-16
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00059

CT-8.9.3
Incidence of TEAEs for Rhabdomyolysis and CPK Elevation
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		3	(2.1)	3	(4.1)	6	(2.8)	2	(6.5)	8	(3.2)
臨床検査		2	(1.4)	2	(2.7)	4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(1.4)	2	(2.7)	4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)
筋骨格系および結合組織障害		1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
	筋力低下	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	筋肉痛	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_9_3.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 12:05
＜資料番号5.3.5.2-01：CT-8.9.3＞

表 2.7.4.7.1-17
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00058

CT-8.9.4
Incidence of TEAEs During Phase B for Seizures
(Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	BREX 1 mg (N=250) n	(%)	BREX 2 mg (N=246) n	(%)	TOTAL BREX (N=496) n	(%)	PLACEBO (N=244) n	(%)
TOTAL[a]		0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
神経系障害		0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	てんかん	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_9_4.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:53
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-8.9.4＞

表 2.7.4.7.1-18
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00059

CT-8.9.4
Incidence of TEAEs for Seizures
(Safety Analysis Set)

(NO ADVERSE EVENTS MEET THIS CRITERIA)

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_9_4.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 12:05
＜資料番号5.3.5.2-01：CT-8.9.4＞

表 2.7.4.7.1-19
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00058

CT-8.9.5
Incidence of TEAEs During Phase B for Orthostatic Hypotension, Dizziness, and Syncope
(Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	BREX 1 mg (N=250) n	(%)	BREX 2 mg (N=246) n	(%)	TOTAL BREX (N=496) n	(%)	PLACEBO (N=244) n	(%)
TOTAL[a]		5	(2.0)	10	(4.1)	15	(3.0)	8	(3.3)
神経系障害		4	(1.6)	9	(3.7)	13	(2.6)	7	(2.9)
	浮動性めまい	4	(1.6)	5	(2.0)	9	(1.8)	6	(2.5)
	体位性めまい	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)	1	(0.4)
	失神寸前の状態	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	失神	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
血管障害		1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.8)
	起立性低血圧	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.8)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_9_5.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:53
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-8.9.5＞

表 2.7.4.7.1-20
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00059

CT-8.9.5
Incidence of TEAEs for Orthostatic Hypotension, Dizziness, and Syncope
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		9	(6.3)	6	(8.1)	15	(6.9)	2	(6.5)	17	(6.9)
神経系障害		7	(4.9)	5	(6.8)	12	(5.6)	2	(6.5)	14	(5.7)
	浮動性めまい	4	(2.8)	5	(6.8)	9	(4.2)	2	(6.5)	11	(4.5)
	体位性めまい	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	失神	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
血管障害		3	(2.1)	1	(1.4)	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
	低血圧	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	起立性低血圧	2	(1.4)	1	(1.4)	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_9_5.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 12:05
＜資料番号5.3.5.2-01：CT-8.9.5＞

表 2.7.4.7.1-21
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00058

CT-8.9.6
Incidence of TEAEs During Phase B for Suicidality
(Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	BREX 1 mg (N=250) n	(%)	BREX 2 mg (N=246) n	(%)	TOTAL BREX (N=496) n	(%)	PLACEBO (N=244) n	(%)
TOTAL[a]		2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症		1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	企図的過量投与	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
精神障害		1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	故意の自傷行為	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_9_6.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:53
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-8.9.6＞

CT-8.9.6
Incidence of TEAEs for Suicidality
(Safety Analysis Set)

(NO ADVERSE EVENTS MEET THIS CRITERIA)

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_9_6.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 12:05
＜資料番号5.3.5.2-01：CT-8.9.6＞

表 2.7.4.7.1-23
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00058

CT-8.9.8
Incidence of TEAEs During Phase B for Hypersensitivity
(Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	BREX 1 mg (N=250) n	(%)	BREX 2 mg (N=246) n	(%)	TOTAL BREX (N=496) n	(%)	PLACEBO (N=244) n	(%)
TOTAL[a]		8	(3.2)	6	(2.4)	14	(2.8)	13	(5.3)
胃腸障害		1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(1.2)
	口内炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(1.2)
感染症および寄生虫症		1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	結膜炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
臨床検査		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3	(1.2)	4	(1.6)	7	(1.4)	2	(0.8)
	喘息	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.8)
	アレルギー性鼻炎	2	(0.8)	4	(1.6)	6	(1.2)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害		4	(1.6)	2	(0.8)	6	(1.2)	6	(2.5)
	皮膚炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	アトピー性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	接触皮膚炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	湿疹	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)	2	(0.8)
	そう痒症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_9_8.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:53

CT-8.9.8
Incidence of TEAEs During Phase B for Hypersensitivity
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_9_8.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:53
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-8.9.8＞

表 2.7.4.7.1-24
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00059

CT-8.9.8
Incidence of TEAEs for Hypersensitivity
(Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	ROLLOVER BREX (N=142) n	(%)	ROLLOVER PLACEBO (N=74) n	(%)	ROLLOVER TOTAL (N=216) n	(%)	NEW SUBJECTS (N=31) n	(%)	TOTAL (N=247) n	(%)
TOTAL[a]		9	(6.3)	9	(12.2)	18	(8.3)	4	(12.9)	22	(8.9)
眼障害		1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
	眼瞼浮腫	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
胃腸障害		1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	口内炎	1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
免疫系障害		2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	季節性アレルギー	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
感染症および寄生虫症		0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	結膜炎	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	(0.7)	2	(2.7)	3	(1.4)	1	(3.2)	4	(1.6)
	アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
	アレルギー性副鼻腔炎	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	咳喘息	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚および皮下組織障害		5	(3.5)	6	(8.1)	11	(5.1)	2	(6.5)	13	(5.3)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_9_8.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 12:05

CT-8.9.8
Incidence of TEAEs for Hypersensitivity
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	接触皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	湿疹	1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
	そう痒症	3	(2.1)	2	(2.7)	5	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.0)
	発疹	1	(0.7)	2	(2.7)	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	蕁麻疹	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_9_8.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 12:05
＜資料番号5.3.5.2-01：CT-8.9.8＞

表 2.7.4.7.1-25
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00058

CT-8.9.9
Incidence of TEAEs During Phase B for VTE (Thrombotic and Embolic Events)
(Safety Analysis Set)

(NO ADVERSE EVENTS MEET THIS CRITERIA)

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_9_9.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:53
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-8.9.9＞

表 2.7.4.7.1-26
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00059

CT-8.9.9
Incidence of TEAEs for VTE (Thrombotic and Embolic Events)
(Safety Analysis Set)

(NO ADVERSE EVENTS MEET THIS CRITERIA)

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_9_9.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 12:05
＜資料番号5.3.5.2-01：CT-8.9.9＞

表 2.7.4.7.1-27
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00058

CT-8.9.10
Incidence of TEAEs During Phase B for Haematopoietic/Leukopenia
(Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	BREX 1 mg (N=250) n	(%)	BREX 2 mg (N=246) n	(%)	TOTAL BREX (N=496) n	(%)	PLACEBO (N=244) n	(%)
TOTAL[a]		5	(2.0)	6	(2.4)	11	(2.2)	4	(1.6)
血液およびリンパ系障害		4	(1.6)	4	(1.6)	8	(1.6)	3	(1.2)
	貧血	2	(0.8)	3	(1.2)	5	(1.0)	2	(0.8)
	鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.4)
	白血球減少症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	リンパ節症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血小板増加症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
臨床検査		1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)	2	(0.8)
	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	白血球数減少	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	白血球数増加	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_9_10.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:53
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-8.9.10＞

表 2.7.4.7.1-28
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00059

CT-8.9.10
Incidence of TEAEs for Haematopoietic/Leukopenia
(Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	ROLLOVER BREX (N=142) n	(%)	ROLLOVER PLACEBO (N=74) n	(%)	ROLLOVER TOTAL (N=216) n	(%)	NEW SUBJECTS (N=31) n	(%)	TOTAL (N=247) n	(%)
TOTAL[a]		5	(3.5)	4	(5.4)	9	(4.2)	0	(0.0)	9	(3.6)
血液およびリンパ系障害		2	(1.4)	3	(4.1)	5	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.0)
	貧血	1	(0.7)	3	(4.1)	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
	好中球減少症	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血小板増加症	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
臨床検査		3	(2.1)	1	(1.4)	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血小板数減少	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	白血球数減少	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	白血球数増加	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	リンパ節転移	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_9_10.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 12:05
＜資料番号5.3.5.2-01：CT-8.9.10＞

表 2.7.4.7.1-29
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00058

CT-10.7.1
Incidence of Treatment-emergent Significant Change in Glucose During Phase B
(Safety Analysis Set)

			BREX 1 mg (N=250)			BREX 2 mg (N=246)			TOTAL BREX (N=496)			PLACEBO (N=244)		
GLUCOSE PARAMETERS	BASELINE	ANYTIME POST BASELINE	Ne[a]	n[b]	(%)[b]	Ne[a]	n[b]	(%)[b]	Ne[a]	n[b]	(%)[b]	Ne[a]	n[b]	(%)[b]
GLUCOSE FASTING, SERUM (MG/DL)	NORMAL < 100	HIGH >= 126	164	3	(1.8)	157	1	(0.6)	321	4	(1.2)	170	2	(1.2)
	IMPAIRED 100 -< 126	HIGH >= 126	72	4	(5.6)	73	9	(12.3)	145	13	(9.0)	68	1	(1.5)
	NORMAL/IMPAIRED < 126	HIGH >= 126	236	7	(3.0)	230	10	(4.3)	466	17	(3.6)	238	3	(1.3)
	ANY VALUE	INCREASED >= 10	240	35	(14.6)	238	34	(14.3)	478	69	(14.4)	241	24	(10.0)

[a] Ne IS THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO MET THE BASELINE CRITERIA AND HAD A POST-BASELINE RESULT FOR THE GIVEN LAB TEST.
[b] n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH POTENTIAL CLINICALLY RELEVANT SHIFT; THE DENOMINATOR FOR PERCENTAGE CALCULATION IS Ne.

331_102_00058_ct_10_7_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 13:22
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-10.7.1＞

表 2.7.4.7.1-30
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00058

CT-10.6.1
Incidence of Treatment-emergent Significant Change in Lipids During Phase B
(Safety Analysis Set)

			BREX 1 mg (N=250)			BREX 2 mg (N=246)			TOTAL BREX (N=496)			PLACEBO (N=244)		
LIPIDS PARAMETERS	BASELINE	ANYTIME POST BASELINE	Ne[a]	n[b]	(%)[b]	Ne[a]	n[b]	(%)[b]	Ne[a]	n[b]	(%)[b]	Ne[a]	n[b]	(%)[b]
LDL CHOLESTEROL, FASTING (MG/DL)	BORDERLINE 100 -< 160	HIGH >= 160	136	29	(21.3)	137	20	(14.6)	273	49	(17.9)	139	22	(15.8)
	NORMAL/BORDERLINE < 160	HIGH >= 160	176	29	(16.5)	177	20	(11.3)	353	49	(13.9)	189	22	(11.6)
	NORMAL < 100	BORDERLINE/HIGH >= 100	40	17	(42.5)	40	20	(50.0)	80	37	(46.3)	50	18	(36.0)
	ANY VALUE	INCREASED >= 30	241	33	(13.7)	239	29	(12.1)	480	62	(12.9)	241	24	(10.0)
HDL CHOLESTEROL, FASTING (MG/DL)	NORMAL >= 40	LOW < 40	229	9	(3.9)	220	7	(3.2)	449	16	(3.6)	229	10	(4.4)
	ANY VALUE	DECREASED >= 20	241	0	(0.0)	239	0	(0.0)	480	0	(0.0)	241	2	(0.8)
TRIGLYCERIDES, FASTING (MG/DL)	NORMAL < 150	HIGH 200 -< 500	179	12	(6.7)	173	14	(8.1)	352	26	(7.4)	184	8	(4.3)
	BORDERLINE 150 -< 200	HIGH 200 -< 500	26	11	(42.3)	36	14	(38.9)	62	25	(40.3)	34	10	(29.4)
	NORMAL/BORDERLINE < 200	HIGH 200 -< 500	205	23	(11.2)	209	28	(13.4)	414	51	(12.3)	218	18	(8.3)
	NORMAL < 150	BORDERLINE/HIGH/VERY HIGH >= 150	179	33	(18.4)	173	34	(19.7)	352	67	(19.0)	184	31	(16.8)
	NORMAL/BORDERLINE/HIGH < 500	VERY HIGH >= 500	239	5	(2.1)	237	3	(1.3)	476	8	(1.7)	239	5	(2.1)
	ANY VALUE	INCREASED >= 50	241	53	(22.0)	239	51	(21.3)	480	104	(21.7)	241	43	(17.8)

[a] Ne IS THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO MET THE BASELINE CRITERIA AND HAD A POST-BASELINE RESULT FOR THE GIVEN LAB TEST.
[b] n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH POTENTIAL CLINICALLY RELEVANT SHIFT; THE DENOMINATOR FOR PERCENTAGE CALCULATION IS Ne.

331_102_00058_ct_10_6_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 13:22
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-10.6.1＞

表 2.7.4.7.1-31
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00058

CT-8.9.11
Incidence of TEAEs During Phase B for Effect on Glucose
(Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	BREX 1 mg (N=250) n	(%)	BREX 2 mg (N=246) n	(%)	TOTAL BREX (N=496) n	(%)	PLACEBO (N=244) n	(%)
TOTAL[a]		6	(2.4)	7	(2.8)	13	(2.6)	8	(3.3)
臨床検査		5	(2.0)	3	(1.2)	8	(1.6)	2	(0.8)
	血中ブドウ糖増加	4	(1.6)	1	(0.4)	5	(1.0)	0	(0.0)
	尿中ブドウ糖陽性	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)
	グリコヘモグロビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	尿中ケトン体陽性	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.4)
代謝および栄養障害		1	(0.4)	4	(1.6)	5	(1.0)	6	(2.5)
	糖尿病	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	耐糖能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	高血糖	0	(0.0)	3	(1.2)	3	(0.6)	4	(1.6)
	インスリン抵抗性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	２型糖尿病	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_9_11.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:53
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-8.9.11＞

表 2.7.4.7.1-32
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00059

CT-8.9.11
Incidence of TEAEs for Effect on Glucose
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		7	(4.9)	1	(1.4)	8	(3.7)	0	(0.0)	8	(3.2)
臨床検査		4	(2.8)	1	(1.4)	5	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.0)
	血中ブドウ糖増加	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	グリコヘモグロビン増加	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	尿中ケトン体陽性	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
代謝および栄養障害		3	(2.1)	0	(0.0)	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	高血糖	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	２型糖尿病	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_9_11.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 12:05
＜資料番号5.3.5.2-01：CT-8.9.11＞

表 2.7.4.7.1-33
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00058

CT-8.9.12
Incidence of TEAEs During Phase B for Effect on Lipids
(Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	BREX 1 mg (N=250) n	(%)	BREX 2 mg (N=246) n	(%)	TOTAL BREX (N=496) n	(%)	PLACEBO (N=244) n	(%)
TOTAL[a]		15	(6.0)	10	(4.1)	25	(5.0)	6	(2.5)
肝胆道系障害		2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)	0	(0.0)
	脂肪肝	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)	0	(0.0)
臨床検査		3	(1.2)	1	(0.4)	4	(0.8)	3	(1.2)
	血中コレステロール増加	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
	血中トリグリセリド増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(1.2)
	高比重リポ蛋白増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	脂質異常	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
代謝および栄養障害		10	(4.0)	8	(3.3)	18	(3.6)	3	(1.2)
	高コレステロール血症	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)	1	(0.4)
	高トリグリセリド血症	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)	0	(0.0)
	脂質異常症	3	(1.2)	4	(1.6)	7	(1.4)	2	(0.8)
	脂質代謝障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	高脂血症	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)	0	(0.0)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_9_12.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:53
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-8.9.12＞

表 2.7.4.7.1-34
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00059

CT-8.9.12
Incidence of TEAEs for Effect on Lipids
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		13	(9.2)	8	(10.8)	21	(9.7)	1	(3.2)	22	(8.9)
肝胆道系障害		1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	脂肪肝	1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
臨床検査		7	(4.9)	4	(5.4)	11	(5.1)	0	(0.0)	11	(4.5)
	血中コレステロール増加	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中トリグリセリド増加	4	(2.8)	4	(5.4)	8	(3.7)	0	(0.0)	8	(3.2)
	脂質異常	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
代謝および栄養障害		6	(4.2)	4	(5.4)	10	(4.6)	1	(3.2)	11	(4.5)
	高コレステロール血症	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	高トリグリセリド血症	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	脂質異常症	1	(0.7)	2	(2.7)	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	高脂血症	3	(2.1)	1	(1.4)	4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_9_12.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 12:05
＜資料番号5.3.5.2-01：CT-8.9.12＞

表 2.7.4.7.1-35
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00058

CT-11.7
Incidence of Potentially Clinically Relevant Weight Gain or Loss by Baseline BMI
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)			BREX 2 mg (N=246)			TOTAL BREX (N=496)			PLACEBO (N=244)		
CRITERIA	CATEGORY[d]	N[a]	n[b]	(%)[c]	N[a]	n[b]	(%)[c]	N[a]	n[b]	(%)[c]	N[a]	n[b]	(%)[c]
WEIGHT DECREASE OF >= 7 %		250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	244	1	(0.4)
	BMI < 18.5 KG/M^2	30	0	(0.0)	35	0	(0.0)	65	0	(0.0)	27	0	(0.0)
	BMI >= 18.5 KG/M^2 - < 25 KG/M^2	135	0	(0.0)	121	0	(0.0)	256	0	(0.0)	144	0	(0.0)
	BMI >= 25 KG/M^2 - < 30 KG/M^2	70	0	(0.0)	62	0	(0.0)	132	0	(0.0)	58	1	(1.7)
	BMI >= 30 KG/M^2	15	0	(0.0)	28	0	(0.0)	43	0	(0.0)	15	0	(0.0)
WEIGHT INCREASE OF >=7 %		250	23	(9.2)	246	30	(12.2)	496	53	(10.7)	244	2	(0.8)
	BMI < 18.5 KG/M^2	30	6	(20.0)	35	9	(25.7)	65	15	(23.1)	27	1	(3.7)
	BMI >= 18.5 KG/M^2 - < 25 KG/M^2	135	15	(11.1)	121	14	(11.6)	256	29	(11.3)	144	1	(0.7)
	BMI >= 25 KG/M^2 - < 30 KG/M^2	70	1	(1.4)	62	4	(6.5)	132	5	(3.8)	58	0	(0.0)
	BMI >= 30 KG/M^2	15	1	(6.7)	28	3	(10.7)	43	4	(9.3)	15	0	(0.0)

[a] N = NUMBER OF SAFETY SUBJECTS WHO HAD AT LEAST ONE POST BASELINE NUMERICAL RESULT FOR THE GIVEN TEST.
[b] n = NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST BASELINE POTENTIALLY CLINICALLY RELEVANT TEST ABNORMALITY OBSERVATION.
[c] PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS WHO HAD AT LEAST ONE POST BASELINE NUMERICAL RESULT FOR THE GIVEN TEST.
[d] BMI VALUE AT BASELINE.

331_102_00058_ct_11_7.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 15:54
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-11.7＞

表 2.7.4.7.1-36
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00058

CT-8.9.14
Incidence of TEAEs During Phase B for QT Prolongation
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)	1	(0.4)
臨床検査		1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.4)
	心電図ＱＴ延長	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.4)
神経系障害		0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	失神	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_9_14.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:53
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-8.9.14＞

表 2.7.4.7.1-37
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00059

CT-8.9.14
Incidence of TEAEs for QT Prolongation
(Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	ROLLOVER BREX (N=142) n	(%)	ROLLOVER PLACEBO (N=74) n	(%)	ROLLOVER TOTAL (N=216) n	(%)	NEW SUBJECTS (N=31) n	(%)	TOTAL (N=247) n	(%)
TOTAL[a]		2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
臨床検査		1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	心電図ＱＴ延長	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
神経系障害		1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	失神	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_9_14.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 12:05
＜資料番号5.3.5.2-01：CT-8.9.14＞

表 2.7.4.7.1-38
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00058

CT-8.9.15
Incidence of TEAEs During Phase B for Manic Switch
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.4)
精神障害		2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)	1	(0.4)
	軽躁	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
	躁病	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_9_15.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:53
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-8.9.15＞

表 2.7.4.7.1-39
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00059

CT-8.9.15
Incidence of TEAEs for Manic Switch
(Safety Analysis Set)

(NO ADVERSE EVENTS MEET THIS CRITERIA)

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_9_15.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 12:05
＜資料番号5.3.5.2-01：CT-8.9.15＞

表 2.7.4.7.1-40
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00058

CT-8.9.16
Incidence of TEAEs During Phase B for Effect on Prolactin
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		TOTAL BREX (N=496)		PLACEBO (N=244)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		10	(4.0)	29	(11.8)	39	(7.9)	9	(3.7)
内分泌障害		3	(1.2)	13	(5.3)	16	(3.2)	3	(1.2)
	高プロラクチン血症	3	(1.2)	13	(5.3)	16	(3.2)	3	(1.2)
臨床検査		6	(2.4)	15	(6.1)	21	(4.2)	6	(2.5)
	血中プロラクチン増加	6	(2.4)	15	(6.1)	21	(4.2)	6	(2.5)
生殖系および乳房障害		1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)
	性機能不全	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
	乳汁分泌障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00058_ct_8_9_16.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 11:53
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-8.9.16＞

表 2.7.4.7.1-41
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00059

CT-8.9.16
Incidence of TEAEs for Effect on Prolactin
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=142)		ROLLOVER PLACEBO (N=74)		ROLLOVER TOTAL (N=216)		NEW SUBJECTS (N=31)		TOTAL (N=247)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		10	(7.0)	12	(16.2)	22	(10.2)	0	(0.0)	22	(8.9)
内分泌障害		5	(3.5)	6	(8.1)	11	(5.1)	0	(0.0)	11	(4.5)
	高プロラクチン血症	5	(3.5)	6	(8.1)	11	(5.1)	0	(0.0)	11	(4.5)
臨床検査		4	(2.8)	5	(6.8)	9	(4.2)	0	(0.0)	9	(3.6)
	血中プロラクチン増加	4	(2.8)	5	(6.8)	9	(4.2)	0	(0.0)	9	(3.6)
精神障害		0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	リビドー減退	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
生殖系および乳房障害		1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	不規則月経	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V24.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

331_102_mdd_ctd_jpn_00059_ct_8_9_16.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 12:05
＜資料番号5.3.5.2-01：CT-8.9.16＞

CT-10.3.1
Incidence of Laboratory Test Values With Potential Clinical Relevance During Phase B
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)			BREX 2 mg (N=246)			TOTAL BREX (N=496)			PLACEBO (N=244)		
	TEST[a]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]
CHEMISTRY	AST (SGOT) >= 3 X UPPER LIMIT OF NORMAL (ULN)	249	0	(0.0)	246	1	(0.4)	495	1	(0.2)	243	2	(0.8)
	ALT (SGPT) >=3 X ULN	248	3	(1.2)	245	7	(2.9)	493	10	(2.0)	244	1	(0.4)
	ALKALINE PHOSPHATASE >= 3 X ULN	250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	244	0	(0.0)
	BILIRUBIN (TOTAL) >= 2.0 MG/DL	248	0	(0.0)	246	0	(0.0)	494	0	(0.0)	243	5	(2.1)
	BUN >= 30 MG/DL	250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	243	0	(0.0)
	CPK >= 3 X ULN	249	3	(1.2)	246	6	(2.4)	495	9	(1.8)	243	4	(1.6)
	CREATININE >= 2.0 MG/DL	250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	244	0	(0.0)
	LDH >= 3 X ULN	250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	244	0	(0.0)
	URIC ACID, MALE >= 10.5 MG/DL	132	0	(0.0)	143	0	(0.0)	275	0	(0.0)	139	0	(0.0)
	URIC ACID, FEMALE >= 8.5 MG/DL	118	1	(0.8)	103	0	(0.0)	221	1	(0.5)	104	0	(0.0)
ENDOCRINOLOGY	PROLACTIN > ULN	214	49	(22.9)	214	72	(33.6)	428	121	(28.3)	212	31	(14.6)
HEMATOLOGY	ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNT =< 1,000 /MM^3	250	1	(0.4)	245	0	(0.0)	495	1	(0.2)	244	0	(0.0)
	EOSINOPHILS >= 10 %	244	8	(3.3)	244	8	(3.3)	488	16	(3.3)	239	2	(0.8)
	HEMATOCRIT, MALE =< 37 % AND DECREASE OF >= 3 PERCENTAGE POINTS FROM BASELINE	132	0	(0.0)	143	0	(0.0)	275	0	(0.0)	139	0	(0.0)
	HEMATOCRIT, FEMALE =< 32 % AND DECREASE OF >= 3 PERCENTAGE POINTS FROM BASELINE	118	0	(0.0)	103	0	(0.0)	221	0	(0.0)	105	3	(2.9)
	HEMOGLOBIN, MALE =< 11.5 G/DL	132	0	(0.0)	143	0	(0.0)	275	0	(0.0)	139	0	(0.0)

[a] TESTS ARE INCLUDED ONLY IF THEY HAVE CRITERIA FOR LABORATORY TEST VALUES WITH POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.
[b] Ne IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN LAB TEST AND THE BASELINE VALUE DID NOT MEET THE CRITERIA FOR POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.
[c] n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH A POTENTIALLY CLINICALLY RELEVANT LABORATORY TEST ABNORMALITY; THE DENOMINATOR FOR PERCENTAGE CALCULATION IS Ne.

331_102_00058_ct_10_3_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 13:21

CT-10.3.1
Incidence of Laboratory Test Values With Potential Clinical Relevance During Phase B
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)			BREX 2 mg (N=246)			TOTAL BREX (N=496)			PLACEBO (N=244)		
	TEST[a]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]
HEMATOLOGY	HEMOGLOBIN, FEMALE =< 9.5 G/DL	115	0	(0.0)	101	0	(0.0)	216	0	(0.0)	105	2	(1.9)
	NEUTROPHILS =< 15%	250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	244	0	(0.0)
	PLATELET COUNT =< 75,000 /MM^3	250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	244	0	(0.0)
	PLATELET COUNT >= 700,000 /MM^3	250	1	(0.4)	246	0	(0.0)	496	1	(0.2)	244	0	(0.0)
	WHITE BLOOD COUNT =< 2,800 /MM^3	249	1	(0.4)	246	4	(1.6)	495	5	(1.0)	243	1	(0.4)
	WHITE BLOOD COUNT >= 16,000 /MM^3	250	0	(0.0)	245	0	(0.0)	495	0	(0.0)	244	0	(0.0)
URINALYSIS	GLUCOSE INCREASE OF >= 2 UNITS	250	5	(2.0)	246	4	(1.6)	496	9	(1.8)	244	2	(0.8)
	PROTEIN INCREASE OF >= 2 UNITS	250	8	(3.2)	246	7	(2.8)	496	15	(3.0)	244	12	(4.9)
ADDITIONAL CRITERIA	CALCIUM =< 8.2 MG/DL	249	1	(0.4)	246	0	(0.0)	495	1	(0.2)	244	0	(0.0)
	CALCIUM >= 12 MG/DL	250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	244	0	(0.0)
	CHLORIDE =< 90 MEQ/L	250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	244	0	(0.0)
	CHLORIDE >= 118 MEQ/L	250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	244	0	(0.0)
	GLUCOSE, FASTING >= 100 MG/DL	166	32	(19.3)	159	33	(20.8)	325	65	(20.0)	171	37	(21.6)
	GLUCOSE, NON-FASTING >= 200 MG/DL	100	1	(1.0)	103	0	(0.0)	203	1	(0.5)	88	0	(0.0)
	HDL CHOLESTEROL, FASTING, MALE < 40 MG/DL	122	7	(5.7)	122	6	(4.9)	244	13	(5.3)	125	10	(8.0)
	HDL CHOLESTEROL, FASTING, FEMALE < 50 MG/DL	100	7	(7.0)	89	2	(2.2)	189	9	(4.8)	96	3	(3.1)

[a] TESTS ARE INCLUDED ONLY IF THEY HAVE CRITERIA FOR LABORATORY TEST VALUES WITH POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.
[b] Ne IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN LAB TEST AND THE BASELINE VALUE DID NOT MEET THE CRITERIA FOR POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.
[c] n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH A POTENTIALLY CLINICALLY RELEVANT LABORATORY TEST ABNORMALITY; THE DENOMINATOR FOR PERCENTAGE CALCULATION IS Ne.

331_102_00058_ct_10_3_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 13:21

CT-10.3.1
Incidence of Laboratory Test Values With Potential Clinical Relevance During Phase B
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)			BREX 2 mg (N=246)			TOTAL BREX (N=496)			PLACEBO (N=244)		
	TEST[a]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]
ADDITIONAL CRITERIA	LDL CHOLESTEROL, FASTING >= 160 MG/DL	178	31	(17.4)	179	21	(11.7)	357	52	(14.6)	190	22	(11.6)
	POTASSIUM =< 2.5 MEQ/L	250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	244	0	(0.0)
	POTASSIUM >= 6.5 MEQ/L	250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	244	0	(0.0)
	SODIUM =< 126 MEQ/L	250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	244	0	(0.0)
	SODIUM >= 156 MEQ/L	250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	244	0	(0.0)
	TOTAL CHOLESTEROL, FASTING >= 240 MG/DL	171	46	(26.9)	174	31	(17.8)	345	77	(22.3)	181	26	(14.4)
	TRIGLYCERIDES, FASTING >= 150 MG/DL	181	34	(18.8)	175	34	(19.4)	356	68	(19.1)	185	31	(16.8)

[a] TESTS ARE INCLUDED ONLY IF THEY HAVE CRITERIA FOR LABORATORY TEST VALUES WITH POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.
[b] Ne IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN LAB TEST AND THE BASELINE VALUE DID NOT MEET THE CRITERIA FOR POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.
[c] n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH A POTENTIALLY CLINICALLY RELEVANT LABORATORY TEST ABNORMALITY; THE DENOMINATOR FOR PERCENTAGE CALCULATION IS Ne.

331_102_00058_ct_10_3_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 13:21
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-10.3.1＞

表 2.7.4.7.1-43
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00058

CT-10.8.1
Incidence of Treatment-emergent Metabolic Syndrome During Phase B
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)			BREX 2 mg (N=246)			TOTAL BREX (N=496)			PLACEBO (N=244)		
DESCRIPTION	METABOLIC SYNDROME CRITERIA	Ne[a]	n[b]	(%)[b]	Ne[a]	n[b]	(%)[b]	Ne[a]	n[b]	(%)[b]	Ne[a]	n[b]	(%)[b]
CENTRAL OBESITY	WAIST CIRCUMFERENCE >= 85 CM (MALE), >= 90 CM (FEMALE)	150	14	(9.3)	137	12	(8.8)	287	26	(9.1)	156	12	(7.7)
DYSLIPIDEMIA	TRIGLYCERIDES >= 150 MG/DL AND/OR HDL < 40 MG/DL	173	22	(12.7)	166	25	(15.1)	339	47	(13.9)	176	23	(13.1)
SUPINE BLOOD PRESSURE	SYSTOLIC >= 130 MMHG AND/OR DIASTOLIC >= 85 MMHG	169	18	(10.7)	167	14	(8.4)	336	32	(9.5)	158	28	(17.7)
GLUCOSE FASTING, SERUM	>= 110 MG/DL	213	7	(3.3)	206	7	(3.4)	419	14	(3.3)	216	9	(4.2)
METABOLIC SYNDROME	MET OF CENTRAL OBESITY CRITERIA AND 2 OF 3 OTHER CRITERIA AT A VISIT	213	0	(0.0)	201	1	(0.5)	414	1	(0.2)	215	0	(0.0)

[a] Ne IS THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO DID NOT MEET THE CRITERIA AT BASELINE AND HAD A POST-BASELINE RESULT.
[b] n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WHO MET THE CRITERIA; THE DENOMINATOR FOR PERCENTAGE CALCULATION IS Ne.

331_102_00058_ct_10_8_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 13:23
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-10.8.1＞

CT-11.2
Incidence of Potentially Clinically Relevant Abnormalities in Vital Signs During Phase B
(Safety Analysis Set)

			BREX 1 mg (N=250)			BREX 2 mg (N=246)			TOTAL BREX (N=496)			PLACEBO (N=244)		
TEST (UNITS)	POSITION	CRITERIA	N[a]	n[b]	(%)[c]	N[a]	n[b]	(%)[c]	N[a]	n[b]	(%)[c]	N[a]	n[b]	(%)[c]
PULSE RATE (BEATS/MIN)	SUPINE	< 50 BPM AND DECREASE OF >= 15 BPM	250	0	(0.0)	246	1	(0.4)	496	1	(0.2)	244	1	(0.4)
		> 120 BPM AND INCREASE OF >= 15 BPM	250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	244	1	(0.4)
	SITTING	< 50 BPM AND DECREASE OF >= 15 BPM	250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	244	1	(0.4)
		> 120 BPM AND INCREASE OF >= 15 BPM	250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	244	1	(0.4)
	STANDING	< 50 BPM AND DECREASE OF >= 15 BPM	250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	244	1	(0.4)
		> 120 BPM AND INCREASE OF >= 15 BPM	250	5	(2.0)	246	5	(2.0)	496	10	(2.0)	244	5	(2.0)
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE (MMHG)	SUPINE	< 90 MMHG AND DECREASE OF >= 20 MMHG	250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	244	0	(0.0)
		> 180 MMHG AND INCREASE OF >= 20 MMHG	250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	244	0	(0.0)
	SITTING	< 90 MMHG AND DECREASE OF >= 20 MMHG	250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	244	0	(0.0)
		> 180 MMHG AND INCREASE OF >= 20 MMHG	250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	244	0	(0.0)
	STANDING	< 90 MMHG AND DECREASE OF >= 20 MMHG	250	1	(0.4)	246	2	(0.8)	496	3	(0.6)	244	1	(0.4)
		> 180 MMHG AND INCREASE OF >= 20 MMHG	250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	244	0	(0.0)
DIASTOLIC BLOOD PRESSURE (MMHG)	SUPINE	< 50 MMHG AND DECREASE OF >= 15 MMHG	250	1	(0.4)	246	1	(0.4)	496	2	(0.4)	244	0	(0.0)
		> 105 MMHG AND INCREASE OF >= 15 MMHG	250	0	(0.0)	246	2	(0.8)	496	2	(0.4)	244	0	(0.0)
	SITTING	< 50 MMHG AND DECREASE OF >= 15 MMHG	250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	244	0	(0.0)
		> 105 MMHG AND INCREASE OF >= 15 MMHG	250	2	(0.8)	246	2	(0.8)	496	4	(0.8)	244	2	(0.8)
	STANDING	< 50 MMHG AND DECREASE OF >= 15 MMHG	250	0	(0.0)	246	1	(0.4)	496	1	(0.2)	244	0	(0.0)
		> 105 MMHG AND INCREASE OF >= 15 MMHG	250	7	(2.8)	246	2	(0.8)	496	9	(1.8)	244	2	(0.8)
ORTHOSTATIC HYPOTENSION		>= 20 MMHG DECREASE IN SYSTOLIC BLOOD PRESSURE AND A >= 25 BPM INCREASE IN PULSE RATE FROM SUPINE TO SITTING/STANDING	250	5	(2.0)	246	1	(0.4)	496	6	(1.2)	244	3	(1.2)

[a] N = NUMBER OF SAFETY SUBJECTS WHO HAD AT LEAST ONE POST BASELINE NUMERICAL RESULT FOR THE GIVEN TEST. FOR ORTHOSTATIC HYPOTENSION, N DOES NOT INCLUDE SUBJECTS WHO HAD SUPINE MEASUREMENTS PERFORMED AFTER SITTING/STANDING.
[b] n = NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST BASELINE POTENTIALLY CLINICALLY RELEVANT TEST ABNORMALITY OBSERVATION.
[c] PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS WHO HAD AT LEAST ONE POST BASELINE NUMERICAL RESULT FOR THE GIVEN TEST.

331_102_00058_ct_11_2.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 15:51
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-11.2＞

表 2.7.4.7.1-45
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00058

CT-12.4
Incidence of Potentially Clinically Relevant Abnormalities in ECG Evaluations During Phase B
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=250)			BREX 2 mg (N=246)			TOTAL BREX (N=496)			PLACEBO (N=244)		
TEST	CRITERIA	N[a]	n[b]	(%)[c]	N[a]	n[b]	(%)[c]	N[a]	n[b]	(%)[c]	N[a]	n[b]	(%)[c]
HEART RATE	>= 120 BEATS/MIN AND INCREASE OF >= 15 BEATS/MIN	250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	244	0	(0.0)
	=< 50 BEATS/MIN AND DECREASE OF >= 15 BEATS/MIN	250	0	(0.0)	246	0	(0.0)	496	0	(0.0)	244	0	(0.0)
PR	>= 200 MSEC AND INCREASE OF 50 MSEC	250	0	(0.0)	245	0	(0.0)	495	0	(0.0)	244	0	(0.0)
QRS	>= 120 MSEC AND INCREASE OF 20 MSEC	250	0	(0.0)	246	1	(0.4)	496	1	(0.2)	244	0	(0.0)
QTcF	> 450 MSEC	250	4	(1.6)	246	5	(2.0)	496	9	(1.8)	244	5	(2.0)

[a] N = NUMBER OF SAFETY SUBJECTS WHO HAD AT LEAST ONE POST BASELINE NUMERICAL RESULT FOR THE GIVEN TEST.
[b] n = NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST BASELINE POTENTIALLY CLINICALLY RELEVANT TEST ABNORMALITY OBSERVATION.
[c] PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS WHO HAD AT LEAST ONE POST BASELINE NUMERICAL RESULT FOR THE GIVEN TEST.

331_102_00058_ct_12_4.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 16:01
＜資料番号5.3.5.1-01：CT-12.4＞