2.7.4.7.2　　海外試験の図表

表 2.7.4.7.2-1

BREXPIPRAZOLE 1 OF 1
sNDS

CT-ST-3.2
Psychiatric History
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Randomized Sample

PSYCHIATRIC HISTORY[1]		BREX < 1 mg (N=182)	BREX 1-3 mg (N=1339)	BREX ALL (N=1521)	PLACEBO (N=1133)	QUET (N=100)
AGE OF FIRST DIAGNOSIS (YEARS)	N	182	306	488	313	0
	MEAN	32.2	33	32.7	32.5	
	SD	12.6	12.4	12.5	11.9	
	MEDIAN	33	33	33	32	
	MIN	4	8	4	9	
	MAX	57	64	64	60	
DURATION OF CURRENT EPISODE (EST. MO.)	N	182	1339	1521	1133	100
	MEAN	28.6	18.1	19.4	19	14.3
	SD	35.3	31.4	32.1	36.2	19.1
	MEDIAN	18	9	10	9	7
	MIN	2	1	1	2	2
	MAX	273	557	557	505	118

TRIALS: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.
AGE OF FIRST DIAGNOSIS IS NOT AVAILABLE IN STUDIES P33110227, P33110228 OR P33112282.
[1]VALUES MAY BE ESTIMATED.
FILE: ADDM2B.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 07:41; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 07:16
PROGRAM: K:\OPC34712\NDS\SNDS\PROGRAM.DEV\ST\ADDM2.SAS
OPDC, sNDS BREXPIPRAZOLE CT-ST-3.2 FINAL

＜資料番号5.3.5.3-01：CT-ST-3.2＞

表 2.7.4.7.2-2

BREXPIPRAZOLE 1 OF 3
sNDS

CT-ST-3.1.4
Key Demographic and Baseline Characteristics in Fixed Dose Trials
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Randomized Sample

DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS		BREX 1mg (N=226)	BREX 2mg (N=380)	BREX 3mg (N=230)	PLACEBO (N=614)
AGE (YEARS)	N	226	380	230	614
	MEAN	45.7	43.6	44.5	44.9
	SD	11.6	12.2	11.2	11.7
	MEDIAN	48	44	46	46
	MIN	19	18	18	18
	MAX	65	65	64	65
WEIGHT (KG)	N	226	380	230	614
	MEAN	83	83.7	84.9	84.1
	SD	20.7	20.7	20.6	21
	MEDIAN	81	80.8	84.1	81.8
	MIN	45.1	46.2	43	45
	MAX	167	170	163.2	193.4
HEIGHT (CM)	N	226	380	230	614
	MEAN	167.8	167.9	168.4	168.4
	SD	9.6	8.4	9.2	8.7
	MEDIAN	166	167	167.5	168
	MIN	147	147	151	150
	MAX	200	198	194	198
BODY MASS INDEX (KG/M^2)	N	226	380	230	614

TRIALS: 33110227, 33110228, 33113214.
BODY MASS INDEX = WEIGHT (KG)/HEIGHT(M)^2.

FILE: ADDM2CG.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 07:41; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 07:16
PROGRAM: K:\OPC34712\NDS\SNDS\PROGRAM.DEV\ST\ADDM2.SAS
OPDC, sNDS BREXPIPRAZOLE CT-ST-3.1.4 FINAL

CT-ST-3.1.4
Key Demographic and Baseline Characteristics in Fixed Dose Trials
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Randomized Sample

DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS		BREX 1mg (N=226)	BREX 2mg (N=380)	BREX 3mg (N=230)	PLACEBO (N=614)
BODY MASS INDEX (KG/M^2)	MEAN	29.4	29.7	29.9	29.6
	SD	6.7	6.9	6.9	7
	MEDIAN	28	28.7	29.3	28.5
	MIN	18	17.5	15.8	17.6
	MAX	54.1	58.6	63	54.3
WAIST CIRCUMFERENCE (CM)	N	225	380	230	611
	MEAN	94.7	96.1	97.1	96.3
	SD	15.6	16.4	16.6	17.1
	MEDIAN	94	95.5	97	96
	MIN	52	61	63	58
	MAX	155	163	165	168

TRIALS: 33110227, 33110228, 33113214.
BODY MASS INDEX = WEIGHT (KG)/HEIGHT(M)^2.

FILE: ADDM2CG.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 07:41; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 07:16
PROGRAM: K:\OPC34712\NDS\SNDS\PROGRAM.DEV\ST\ADDM2.SAS
OPDC, sNDS BREXPIPRAZOLE CT-ST-3.1.4 FINAL

BREXPIPRAZOLE 3 OF 3
sNDS

CT-ST-3.1.4
Key Demographic and Baseline Characteristics in Fixed Dose Trials
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Randomized Sample

DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS		BREX 1mg (N=226) n	(%)[1]	BREX 2mg (N=380) n	(%)[1]	BREX 3mg (N=230) n	(%)[1]	PLACEBO (N=614) n	(%)[1]
AGE RANGE	< 50	130	(57.5)	231	(60.8)	140	(60.9)	367	(59.8)
	50 - 64	95	(42.0)	147	(38.7)	90	(39.1)	241	(39.3)
	>= 65	1	(0.4)	2	(0.5)	0	(0.0)	6	(1.0)
SEX	MALE	68	(30.1)	103	(27.1)	74	(32.2)	187	(30.5)
	FEMALE	158	(69.9)	277	(72.9)	156	(67.8)	427	(69.5)
RACE	WHITE	183	(81.0)	327	(86.1)	201	(87.4)	525	(85.5)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	34	(15.0)	41	(10.8)	23	(10.0)	74	(12.1)
	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	1	(0.4)	1	(0.3)	3	(1.3)	4	(0.7)
	ASIAN	6	(2.7)	1	(0.3)	0	(0.0)	6	(1.0)
	NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
	OTHER	2	(0.9)	8	(2.1)	3	(1.3)	4	(0.7)
ETHNICITY	HISPANIC OR LATINO	13	(5.8)	31	(8.2)	14	(6.1)	43	(7.0)
	NOT HISPANIC OR LATINO	213	(94.2)	343	(90.3)	214	(93.0)	565	(92.0)
	UNKNOWN/MISSING	0	(0.0)	6	(1.6)	2	(0.9)	6	(1.0)

TRIALS: 33110227, 33110228, 33113214.
[1] PERCENTAGES BASED ON NUMBER OF RANDOMIZED SUBJECTS.

FILE: ADDM2CG.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 07:41; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 07:16
PROGRAM: K:\OPC34712\NDS\SNDS\PROGRAM.DEV\ST\ADDM2.SAS
OPDC, sNDS BREXPIPRAZOLE CT-ST-3.1.4 FINAL

＜資料番号5.3.5.3-01：CT-ST-3.1.4＞

表 2.7.4.7.2-3

BREXPIPRAZOLE 1 OF 1
sNDS

CT-ST-3.3
Psychiatric History in Fixed Dose Trials
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Randomized Sample

PSYCHIATRIC HISTORY[1]		BREX 1mg (N=226)	BREX 2mg (N=380)	BREX 3mg (N=230)	PLACEBO (N=614)
DURATION OF CURRENT EPISODE (EST. MO.)	N	226	380	230	614
	MEAN	18.7	13.4	17.4	16.7
	SD	43	14.2	33	35.4
	MEDIAN	8.5	9	8.5	8
	MIN	2	2	2	2
	MAX	557	98	334	505

TRIALS: 33110227, 33110228, 33113214.
AGE OF FIRST DIAGNOSIS IS NOT AVAILABLE IN STUDIES P33110227, P33110228 OR P33112282.
[1]VALUES MAY BE ESTIMATED.
FILE: ADDM2DA.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 07:41; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 07:16
PROGRAM: K:\OPC34712\NDS\SNDS\PROGRAM.DEV\ST\ADDM2.SAS
OPDC, sNDS BREXPIPRAZOLE CT-ST-3.3 FINAL

＜資料番号5.3.5.3-01:CT-ST-3.3＞

表 2.7.4.7.2-4

CT-ST-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	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]	115	(63.2)	821	(61.4)	936	(61.6)	596	(52.7)	58	(58.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	16	(1.2)	16	(1.1)	3	(0.3)	1	(1.0)
貧血	0	(0.0)	5	(0.4)	5	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
好酸球増加症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
内出血発生の増加傾向	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
白血球減少症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
リンパ節症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球減少症	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
正球性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血小板減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血小板増加症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
出血性素因	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	27	(2.0)	27	(1.8)	13	(1.1)	1	(1.0)
狭心症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
心房細動	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
第一度房室ブロック	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
左脚ブロック	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
動悸	0	(0.0)	12	(0.9)	12	(0.8)	4	(0.4)	0	(0.0)
洞性徐脈	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
洞性頻脈	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
上室性期外収縮	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
頻脈	0	(0.0)	6	(0.4)	6	(0.4)	7	(0.6)	1	(1.0)
心室性期外収縮	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	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	(%)
耳および迷路障害	3	(1.6)	23	(1.7)	26	(1.7)	11	(1.0)	1	(1.0)
耳痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
聴覚過敏	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳漏	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳鳴	1	(0.5)	6	(0.4)	7	(0.5)	3	(0.3)	0	(0.0)
鼓膜穿孔	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
回転性めまい	2	(1.1)	12	(0.9)	14	(0.9)	7	(0.6)	1	(1.0)
耳閉	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
耳不快感	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
内分泌障害	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
副腎皮質機能亢進症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
高プロラクチン血症	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	3	(1.6)	48	(3.6)	51	(3.4)	7	(0.6)	2	(2.0)
調節障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼瞼炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼瞼痙攣	0	(0.0)	8	(0.6)	8	(0.5)	1	(0.1)	0	(0.0)
結膜浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
複視	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
ドライアイ	1	(0.5)	3	(0.2)	4	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)
眼瞼浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
緑内障	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
流涙増加	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
羞明	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
瞳孔不同	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
霧視	2	(1.1)	28	(2.1)	30	(2.0)	2	(0.2)	2	(2.0)
硝子体浮遊物	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼そう痒症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼窩周囲腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸障害	25	(13.7)	197	(14.7)	222	(14.6)	151	(13.3)	14	(14.0)
腹部不快感	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	5	(0.4)	0	(0.0)
腹部膨満	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.3)	4	(0.4)	0	(0.0)
腹痛	1	(0.5)	11	(0.8)	12	(0.8)	5	(0.4)	0	(0.0)
下腹部痛	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
上腹部痛	3	(1.6)	7	(0.5)	10	(0.7)	6	(0.5)	0	(0.0)
腹部圧痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
大腸炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
便秘	2	(1.1)	33	(2.5)	35	(2.3)	15	(1.3)	3	(3.0)
クローン病	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
齲歯	1	(0.5)	4	(0.3)	5	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)
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)
消化不良	1	(0.5)	12	(0.9)	13	(0.9)	12	(1.1)	0	(0.0)
嚥下障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(2.0)
おくび	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
変色便	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
鼓腸	1	(0.5)	14	(1.0)	15	(1.0)	9	(0.8)	0	(0.0)
食中毒	2	(1.1)	1	(0.1)	3	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
排便回数増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃食道逆流性疾患	2	(1.1)	3	(0.2)	5	(0.3)	4	(0.4)	0	(0.0)
消化器痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
歯肉出血	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯肉痛	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯肉退縮	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
舌炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
吐血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
痔核	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
口唇乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
口腔内潰瘍形成	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	7	(3.8)	24	(1.8)	31	(2.0)	36	(3.2)	2	(2.0)
口腔内痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	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)
舌障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯痛	2	(1.1)	17	(1.3)	19	(1.3)	9	(0.8)	1	(1.0)
嘔吐	2	(1.1)	9	(0.7)	11	(0.7)	9	(0.8)	0	(0.0)
大腸ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
口の感覚鈍麻	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸音異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
軟便	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)
肛門失禁	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
歯の知覚過敏	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(4.9)	86	(6.4)	95	(6.3)	46	(4.1)	8	(8.0)
無力症	0	(0.0)	5	(0.4)	5	(0.3)	3	(0.3)	2	(2.0)
胸部不快感	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胸痛	1	(0.5)	5	(0.4)	6	(0.4)	2	(0.2)	0	(0.0)
悪寒	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
泣き	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
薬剤離脱症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
疲労	1	(0.5)	46	(3.4)	47	(3.1)	21	(1.9)	4	(4.0)
異常感	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
冷感	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
熱感	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
びくびく感	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.3)	3	(0.3)	0	(0.0)
歩行障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
空腹	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
低体温	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
倦怠感	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮腫	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢性浮腫	1	(0.5)	2	(0.1)	3	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
疼痛	1	(0.5)	6	(0.4)	7	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
発熱	1	(0.5)	2	(0.1)	3	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
不活発	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
顔面腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
予想外の治療反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
口渇	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	3	(0.3)	0	(0.0)
離脱症候群	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
活力増進	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢腫脹	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.4)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	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	(%)
小結節	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.0)
温度変化不耐症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(1.0)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胆石症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
免疫系障害	0	(0.0)	5	(0.4)	5	(0.3)	8	(0.7)	1	(1.0)
動物アレルギー	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
食物アレルギー	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
過敏症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
季節性アレルギー	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	5	(0.4)	1	(1.0)
節足動物刺傷アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
節足動物咬傷アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	33	(18.1)	196	(14.6)	229	(15.1)	178	(15.7)	12	(12.0)
口腔膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
急性副鼻腔炎	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
細菌性膣症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
乳房膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
気管支炎	1	(0.5)	12	(0.9)	13	(0.9)	8	(0.7)	1	(1.0)
蜂巣炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
結膜炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)
膀胱炎	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳感染	0	(0.0)	6	(0.4)	6	(0.4)	3	(0.3)	0	(0.0)
蓄膿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	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	(%)
エンテロウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼感染	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼瞼感染	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
毛包炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
真菌感染	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)
せつ	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸炎	1	(0.5)	5	(0.4)	6	(0.4)	5	(0.4)	1	(1.0)
ウイルス性胃腸炎	1	(0.5)	5	(0.4)	6	(0.4)	4	(0.4)	1	(1.0)
歯肉炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
ヘルペスウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
帯状疱疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
膿痂疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
インフルエンザ	4	(2.2)	7	(0.5)	11	(0.7)	9	(0.8)	1	(1.0)
限局性感染	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
乳腺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
上咽頭炎	10	(5.5)	59	(4.4)	69	(4.5)	34	(3.0)	2	(2.0)
外耳炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)
中耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
爪囲炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
咽頭炎	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	6	(0.5)	0	(0.0)
レンサ球菌性咽頭炎	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	3	(0.3)	0	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
術後創感染	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯髄炎	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
膿尿	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
鼻炎	2	(1.1)	2	(0.1)	4	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)
副鼻腔炎	1	(0.5)	11	(0.8)	12	(0.8)	11	(1.0)	0	(0.0)
皮膚感染	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮下組織膿瘍	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
歯膿瘍	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
上気道感染	14	(7.7)	43	(3.2)	57	(3.8)	52	(4.6)	3	(3.0)
尿路感染	0	(0.0)	20	(1.5)	20	(1.3)	8	(0.7)	0	(0.0)
腟感染	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.3)	0	(0.0)
ウイルス感染	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)
ウイルス性上気道感染	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	7	(0.6)	0	(0.0)
歯感染	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.3)	2	(0.2)	1	(1.0)
膿創	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
ブドウ球菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
白癬感染	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス性気道感染	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	2	(0.2)	1	(1.0)
気道感染	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(1.0)
ダニ皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
外陰腟真菌感染	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.4)	0	(0.0)
ウイルス性消化管感染	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	6	(3.3)	41	(3.1)	47	(3.1)	26	(2.3)	2	(2.0)
アルコール中毒	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
動物咬傷	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
節足動物咬傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	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	(%)
節足動物刺傷	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
第2度熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
化学熱傷	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
角膜擦過傷	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
転倒	1	(0.5)	2	(0.1)	3	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
足骨折	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
頭部損傷	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
熱疲労	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
企図的過量投与	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
靭帯捻挫	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	3	(0.3)	0	(0.0)
橈骨骨折	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
交通事故	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
軟部組織損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ストレス骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腱断裂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
尺骨骨折	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
肉離れ	1	(0.5)	10	(0.7)	11	(0.7)	4	(0.4)	1	(1.0)
挫傷	2	(1.1)	2	(0.1)	4	(0.3)	5	(0.4)	0	(0.0)
創傷	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(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)
熱傷	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
口唇損傷	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
脳振盪後症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚裂傷	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
関節損傷	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
下肢骨折	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
歯牙破折	0	(0.0)	6	(0.4)	6	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
処置による疼痛	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.3)	0	(0.0)
皮膚擦過傷	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
靭帯断裂	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
筋挫傷	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
外傷後頚部症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼挫傷	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	27	(14.8)	183	(13.7)	210	(13.8)	82	(7.2)	5	(5.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.3)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	7	(0.5)	7	(0.5)	4	(0.4)	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)	8	(0.6)	8	(0.5)	1	(0.1)	0	(0.0)
好塩基球数増加	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中コレステロール増加	0	(0.0)	9	(0.7)	9	(0.6)	3	(0.3)	0	(0.0)
血中コルチコトロピン減少	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(1.1)	17	(1.3)	19	(1.3)	10	(0.9)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	1	(0.5)	3	(0.2)	4	(0.3)	4	(0.4)	0	(0.0)
血中インスリン増加	2	(1.1)	3	(0.2)	5	(0.3)	7	(0.6)	0	(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.5)	4	(0.3)	5	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
拡張期血圧上昇	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
血圧上昇	3	(1.6)	7	(0.5)	10	(0.7)	5	(0.4)	0	(0.0)
収縮期血圧上昇	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中プロラクチン増加	0	(0.0)	16	(1.2)	16	(1.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中トリグリセリド増加	1	(0.5)	8	(0.6)	9	(0.6)	2	(0.2)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	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	(%)
血中尿素増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中尿酸増加	1	(0.5)	2	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
心雑音	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
コルチゾール減少	0	(0.0)	14	(1.0)	14	(0.9)	4	(0.4)	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)
心電図QT延長	0	(0.0)	6	(0.4)	6	(0.4)	6	(0.5)	0	(0.0)
心電図T波振幅減少	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
心電図T波逆転	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	6	(0.4)	7	(0.5)	3	(0.3)	1	(1.0)
グリコヘモグロビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
ヘマトクリット減少	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)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
心拍数増加	2	(1.1)	2	(0.1)	4	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)
高比重リポ蛋白増加	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
国際標準比増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
脂質増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
低比重リポ蛋白増加	0	(0.0)	5	(0.4)	5	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)
リンパ球数減少	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
リンパ球数増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球数減少	1	(0.5)	2	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球数増加	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)
血小板数減少	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
プロトロンビン時間延長	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
尿中赤血球陽性	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重減少	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	10	(0.9)	0	(0.0)
体重増加	10	(5.5)	90	(6.7)	100	(6.6)	19	(1.7)	4	(4.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
白血球数減少	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数増加	0	(0.0)	5	(0.4)	5	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)
尿中白血球陽性	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿沈渣陽性	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板数増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
トランスアミナーゼ上昇	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
心筋虚血の心電図所見	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
細菌検査陽性	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿量増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃内pH低下	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝酵素上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
尿検査異常	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
カルシウム･リン積増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウエスト周囲径増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肝機能検査値上昇	1	(0.5)	3	(0.2)	4	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)
尿潜血	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	7	(3.8)	70	(5.2)	77	(5.1)	28	(2.5)	5	(5.0)
体液貯留	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
痛風	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
高コレステロール血症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
高血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
高カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
過食	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
高尿酸血症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	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	(%)
低血糖	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
低カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
低脂血症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲亢進	5	(2.7)	50	(3.7)	55	(3.6)	15	(1.3)	5	(5.0)
ビタミンD欠乏	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
食物渇望	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	3	(0.3)	0	(0.0)
脂質異常症	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
高インスリン血症	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
食欲減退	1	(0.5)	5	(0.4)	6	(0.4)	3	(0.3)	0	(0.0)
高脂血症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
2型糖尿病	1	(0.5)	2	(0.1)	3	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	21	(11.5)	115	(8.6)	136	(8.9)	91	(8.0)	6	(6.0)
関節痛	4	(2.2)	25	(1.9)	29	(1.9)	19	(1.7)	0	(0.0)
関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
背部痛	2	(1.1)	24	(1.8)	26	(1.7)	16	(1.4)	2	(2.0)
肋軟骨炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
側腹部痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
鼡径部痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節硬直	1	(0.5)	2	(0.1)	3	(0.2)	4	(0.4)	0	(0.0)
関節腫脹	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
中足骨痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
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)
筋力低下	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	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	(%)
筋骨格痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.3)	0	(0.0)
筋肉痛	2	(1.1)	11	(0.8)	13	(0.9)	6	(0.5)	1	(1.0)
筋炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
頚部痛	1	(0.5)	4	(0.3)	5	(0.3)	6	(0.5)	0	(0.0)
変形性関節症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	1	(1.0)
骨粗鬆症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
四肢痛	0	(0.0)	10	(0.7)	10	(0.7)	8	(0.7)	0	(0.0)
足底筋膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
関節リウマチ	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
肩回旋筋腱板症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
変形性脊椎症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
滑液嚢腫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
顎関節症候群	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
腱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
開口障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
線維筋痛	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋緊張	0	(0.0)	11	(0.8)	11	(0.7)	5	(0.4)	1	(1.0)
筋骨格系胸痛	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格硬直	4	(2.2)	8	(0.6)	12	(0.8)	5	(0.4)	0	(0.0)
椎間板圧迫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
四肢不快感	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節過伸展	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
脛骨内側過労性症候群	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)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
脂肪腫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	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	(%)
悪性黒色腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
腎新生物	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	47	(25.8)	341	(25.5)	388	(25.5)	207	(18.3)	31	(31.0)
アカシジア	10	(5.5)	115	(8.6)	125	(8.2)	34	(3.0)	3	(3.0)
失語症	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
運動緩慢	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
灼熱感	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	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)
注意力障害	2	(1.1)	11	(0.8)	13	(0.9)	7	(0.6)	0	(0.0)
浮動性めまい	5	(2.7)	35	(2.6)	40	(2.6)	18	(1.6)	3	(3.0)
体位性めまい	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.4)	1	(1.0)
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)
味覚不全	1	(0.5)	2	(0.1)	3	(0.2)	1	(0.1)	1	(1.0)
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)
電気ショック様感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
てんかん	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
錐体外路障害	2	(1.1)	13	(1.0)	15	(1.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
頭部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
頭痛	14	(7.7)	75	(5.6)	89	(5.9)	77	(6.8)	1	(1.0)
反射亢進	1	(0.5)	0	(0.0)	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)
筋緊張亢進	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感覚鈍麻	2	(1.1)	6	(0.4)	8	(0.5)	4	(0.4)	1	(1.0)
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)
嗜眠	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.3)	4	(0.4)	0	(0.0)
記憶障害	3	(1.6)	2	(0.1)	5	(0.3)	3	(0.3)	0	(0.0)
片頭痛	1	(0.5)	4	(0.3)	5	(0.3)	7	(0.6)	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)
神経系障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼性片頭痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
錯感覚	1	(0.5)	6	(0.4)	7	(0.5)	4	(0.4)	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)
嗅覚錯誤	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
精神運動亢進	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
反射異常	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
坐骨神経痛	1	(0.5)	3	(0.2)	4	(0.3)	3	(0.3)	0	(0.0)
鎮静	2	(1.1)	7	(0.5)	9	(0.6)	6	(0.5)	3	(3.0)
感覚障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
傾眠	2	(1.1)	56	(4.2)	58	(3.8)	14	(1.2)	18	(18.0)
失神	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	4	(0.4)	0	(0.0)
緊張性頭痛	0	(0.0)	7	(0.5)	7	(0.5)	9	(0.8)	0	(0.0)
振戦	7	(3.8)	36	(2.7)	43	(2.8)	19	(1.7)	2	(2.0)
平衡障害	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
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)
認知障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	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	(%)
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	30	(16.5)	215	(16.1)	245	(16.1)	124	(11.0)	8	(8.0)
異常な夢	2	(1.1)	16	(1.2)	18	(1.2)	20	(1.8)	0	(0.0)
激越	1	(0.5)	10	(0.7)	11	(0.7)	2	(0.2)	0	(0.0)
怒り	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
無オルガズム症	2	(1.1)	4	(0.3)	6	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
不安	4	(2.2)	35	(2.6)	39	(2.6)	15	(1.3)	2	(2.0)
無感情	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
歯ぎしり	2	(1.1)	3	(0.2)	5	(0.3)	3	(0.3)	0	(0.0)
錯乱状態	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
うつ病	0	(0.0)	8	(0.6)	8	(0.5)	5	(0.4)	0	(0.0)
現実感消失	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
摂食障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
感情の貧困	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
感情の平板化	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
覚醒時幻覚	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
衝動行為	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
初期不眠症	5	(2.7)	10	(0.7)	15	(1.0)	9	(0.8)	0	(0.0)
不眠症	7	(3.8)	45	(3.4)	52	(3.4)	27	(2.4)	3	(3.0)
故意の自傷行為	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
易刺激性	3	(1.6)	15	(1.1)	18	(1.2)	16	(1.4)	1	(1.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
リビドー減退	1	(0.5)	9	(0.7)	10	(0.7)	5	(0.4)	0	(0.0)
言葉もれ	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
リビドー消失	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(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)
中期不眠症	1	(0.5)	15	(1.1)	16	(1.1)	4	(0.4)	2	(2.0)
神経過敏	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪夢	0	(0.0)	7	(0.5)	7	(0.5)	4	(0.4)	0	(0.0)
オルガズム異常	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
パニック発作	1	(0.5)	2	(0.1)	3	(0.2)	4	(0.4)	0	(0.0)
パニック反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	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)
睡眠障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
夢遊症	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
ストレス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
自殺念慮	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
緊張	1	(0.5)	9	(0.7)	10	(0.7)	1	(0.1)	1	(1.0)
殺人念慮	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
抑うつ症状	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ディスフェミア	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
白日夢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
爪咬癖	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
睡眠の質低下	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
早朝覚醒型不眠症	1	(0.5)	13	(1.0)	14	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害	4	(2.2)	10	(0.7)	14	(0.9)	5	(0.4)	1	(1.0)
排尿困難	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
尿意切迫	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)
腎結石症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
夜間頻尿	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
頻尿	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)
多尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
蛋白尿	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
排尿躊躇	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	1	(1.0)
尿失禁	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎腫瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	3	(1.6)	22	(1.6)	25	(1.6)	7	(0.6)	1	(1.0)
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
乳房うっ滞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
乳房腫大	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
乳房腫瘤	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
乳房痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
月経困難症	1	(0.5)	4	(0.3)	5	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
射精遅延	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
射精障害	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
射精不能	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
乳汁漏出症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
月経中間期出血	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
過長過多不規則月経	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
不規則月経	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
乳頭痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
卵巣嚢胞破裂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	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	(%)
月経前症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
腟分泌物	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
子宮頚部出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
勃起不全	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
重度月経出血	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(6.0)	50	(3.7)	61	(4.0)	38	(3.4)	2	(2.0)
喘息	2	(1.1)	3	(0.2)	5	(0.3)	2	(0.2)	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)
咳嗽	2	(1.1)	6	(0.4)	8	(0.5)	9	(0.8)	0	(0.0)
咽喉乾燥	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸困難	0	(0.0)	6	(0.4)	6	(0.4)	3	(0.3)	0	(0.0)
労作性呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻出血	1	(0.5)	3	(0.2)	4	(0.3)	4	(0.4)	1	(1.0)
しゃっくり	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
鼻閉	1	(0.5)	3	(0.2)	4	(0.3)	6	(0.5)	1	(1.0)
鼻乾燥	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸時疼痛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻漏	2	(1.1)	1	(0.1)	3	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
副鼻腔うっ血	0	(0.0)	9	(0.7)	9	(0.6)	6	(0.5)	0	(0.0)
睡眠時無呼吸症候群	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
いびき	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
咽喉絞扼感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
喘鳴	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
あくび	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
気道うっ血	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道うっ血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肺腫瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
咽頭紅斑	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	1	(0.5)	7	(0.5)	8	(0.5)	5	(0.4)	0	(0.0)
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	9	(4.9)	66	(4.9)	75	(4.9)	42	(3.7)	6	(6.0)
ざ瘡	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.3)	2	(0.2)	1	(1.0)
脱毛症	2	(1.1)	1	(0.1)	3	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
水疱	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝斑	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚嚢腫	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
接触皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚乾燥	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)
斑状出血	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
湿疹	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
毛質異常	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
多汗症	3	(1.6)	17	(1.3)	20	(1.3)	14	(1.2)	3	(3.0)
嵌入爪	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
寝汗	3	(1.6)	13	(1.0)	16	(1.1)	6	(0.5)	1	(1.0)
光線過敏性反応	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
そう痒症	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.4)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
発疹	0	(0.0)	11	(0.8)	11	(0.7)	4	(0.4)	0	(0.0)
斑状皮疹	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
丘疹性皮疹	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
酒さ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚剥脱	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚亀裂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚病変	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
皮膚臭異常	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
丘疹状蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
乾皮症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
爪破損	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
社会環境	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
性的虐待	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
アルコール摂取	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	5	(2.7)	30	(2.2)	35	(2.3)	17	(1.5)	0	(0.0)
大動脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
本態性高血圧症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
潮紅	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
血腫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血圧	3	(1.6)	19	(1.4)	22	(1.4)	9	(0.8)	0	(0.0)
低血圧	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
起立性低血圧	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
静脈瘤	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	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)
ほてり	2	(1.1)	4	(0.3)	6	(0.4)	4	(0.4)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-ST-6.2.1＞

表 2.7.4.7.2-5

CT-ST-6.4

Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term

Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy

Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	81	(44.5)	582	(43.5)	663	(43.6)	343	(30.3)	42	(42.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.3)	2	(0.2)	1	(1.0)
貧血	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
内出血発生の増加傾向	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
白血球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
好中球減少症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
出血性素因	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	20	(1.5)	20	(1.3)	10	(0.9)	1	(1.0)
狭心症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
第一度房室ブロック	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
左脚ブロック	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
動悸	0	(0.0)	9	(0.7)	9	(0.6)	2	(0.2)	0	(0.0)
洞性徐脈	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
上室性期外収縮	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
頻脈	0	(0.0)	5	(0.4)	5	(0.3)	7	(0.6)	1	(1.0)
心室性期外収縮	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	1	(0.5)	14	(1.0)	15	(1.0)	6	(0.5)	1	(1.0)
耳痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
聴覚過敏	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳鳴	1	(0.5)	5	(0.4)	6	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0. Potentially drug-related adverse events include those classified as related or possibly related.

CT-ST-6.4
Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
回転性めまい	0	(0.0)	7	(0.5)	7	(0.5)	6	(0.5)	1	(1.0)
内分泌障害	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
副腎皮質機能亢進症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
高プロラクチン血症	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	2	(1.1)	35	(2.6)	37	(2.4)	3	(0.3)	1	(1.0)
調節障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼瞼痙攣	0	(0.0)	5	(0.4)	5	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)
複視	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
ドライアイ	1	(0.5)	2	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼瞼浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
流涙増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
羞明	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
霧視	1	(0.5)	24	(1.8)	25	(1.6)	2	(0.2)	1	(1.0)
胃腸障害	19	(10.4)	126	(9.4)	145	(9.5)	76	(6.7)	10	(10.0)
腹部不快感	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
腹部膨満	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
腹痛	1	(0.5)	4	(0.3)	5	(0.3)	3	(0.3)	0	(0.0)
下腹部痛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
上腹部痛	3	(1.6)	3	(0.2)	6	(0.4)	4	(0.4)	0	(0.0)
腹部圧痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
便秘	2	(1.1)	26	(1.9)	28	(1.8)	12	(1.1)	2	(2.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0. Potentially drug-related adverse events include those classified as related or possibly related.

CT-ST-6.4
Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
下痢	1	(0.5)	27	(2.0)	28	(1.8)	19	(1.7)	0	(0.0)
口内乾燥	4	(2.2)	25	(1.9)	29	(1.9)	12	(1.1)	6	(6.0)
消化不良	1	(0.5)	7	(0.5)	8	(0.5)	4	(0.4)	0	(0.0)
嚥下障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(2.0)
おくび	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
鼓腸	1	(0.5)	12	(0.9)	13	(0.9)	5	(0.4)	0	(0.0)
排便回数増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	1	(0.5)	2	(0.1)	3	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
歯肉出血	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯肉痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
痔核	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
口唇乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
悪心	6	(3.3)	18	(1.3)	24	(1.6)	17	(1.5)	2	(2.0)
流涎過多	4	(2.2)	7	(0.5)	11	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
舌障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	1	(0.5)	4	(0.3)	5	(0.3)	4	(0.4)	0	(0.0)
口の感覚鈍麻	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸音異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
軟便	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯の知覚過敏	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	8	(4.4)	60	(4.5)	68	(4.5)	29	(2.6)	6	(6.0)
無力症	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	2	(0.2)	2	(2.0)
胸部不快感	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0. Potentially drug-related adverse events include those classified as related or possibly related.

CT-ST-6.4
Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	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	(%)
胸痛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪寒	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
薬剤離脱症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
疲労	1	(0.5)	41	(3.1)	42	(2.8)	19	(1.7)	3	(3.0)
異常感	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
冷感	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
熱感	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
びくびく感	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)
歩行障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
空腹	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮腫	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢性浮腫	1	(0.5)	2	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
疼痛	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
不活発	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
顔面腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
予想外の治療反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
口渇	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
離脱症候群	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
活力増進	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
温度変化不耐症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.0)
感染症および寄生虫症	1	(0.5)	5	(0.4)	6	(0.4)	4	(0.4)	0	(0.0)
ヘルペスウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0. Potentially drug-related adverse events include those classified as related or possibly related.

CT-ST-6.4

Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term

Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy

Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
上咽頭炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道感染	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)
尿路感染	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
外陰腟真菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	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)
転倒	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
靭帯捻挫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	23	(12.6)	151	(11.3)	174	(11.4)	55	(4.9)	5	(5.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	6	(0.4)	6	(0.4)	3	(0.3)	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)	7	(0.5)	7	(0.5)	1	(0.1)	0	(0.0)
好塩基球数増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中コレステロール増加	0	(0.0)	8	(0.6)	8	(0.5)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中コルチコトロピン減少	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.5)	13	(1.0)	14	(0.9)	3	(0.3)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	1	(0.5)	3	(0.2)	4	(0.3)	3	(0.3)	0	(0.0)
血中インスリン増加	2	(1.1)	1	(0.1)	3	(0.2)	4	(0.4)	0	(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.5)	4	(0.3)	5	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
拡張期血圧上昇	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
血圧上昇	2	(1.1)	5	(0.4)	7	(0.5)	3	(0.3)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0. Potentially drug-related adverse events include those classified as related or possibly related.

CT-ST-6.4

Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term

Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy

Safety Sample

	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	(%)
収縮期血圧上昇	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中プロラクチン増加	0	(0.0)	15	(1.1)	15	(1.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中トリグリセリド増加	1	(0.5)	3	(0.2)	4	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)
血中尿素増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中尿酸増加	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
コルチゾール減少	0	(0.0)	12	(0.9)	12	(0.8)	4	(0.4)	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)
心電図QT延長	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	3	(0.3)	0	(0.0)
心電図T波振幅減少	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
心電図T波逆転	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	3	(0.2)	4	(0.3)	2	(0.2)	1	(1.0)
グリコヘモグロビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.4)	0	(0.0)
ヘマトクリット減少	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)
心拍数増加	2	(1.1)	2	(0.1)	4	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)
高比重リポ蛋白増加	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
脂質増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
低比重リポ蛋白増加	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)
リンパ球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
好中球数減少	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球数増加	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)
血小板数減少	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重減少	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	7	(0.6)	0	(0.0)
体重増加	10	(5.5)	85	(6.4)	95	(6.3)	17	(1.5)	4	(4.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0. Potentially drug-related adverse events include those classified as related or possibly related.

CT-ST-6.4
Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
白血球数増加	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
血小板数増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
トランスアミナーゼ上昇	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
尿量増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肝機能検査値上昇	1	(0.5)	2	(0.1)	3	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	6	(3.3)	62	(4.6)	68	(4.5)	21	(1.9)	5	(5.0)
体液貯留	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
高コレステロール血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
高血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
過食	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲亢進	5	(2.7)	49	(3.7)	54	(3.6)	13	(1.1)	5	(5.0)
食物渇望	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	3	(0.3)	0	(0.0)
脂質異常症	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
高インスリン血症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	1	(0.5)	5	(0.4)	6	(0.4)	3	(0.3)	0	(0.0)
2型糖尿病	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	10	(5.5)	49	(3.7)	59	(3.9)	25	(2.2)	1	(1.0)
関節痛	0	(0.0)	7	(0.5)	7	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
背部痛	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)
肋軟骨炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節硬直	1	(0.5)	2	(0.1)	3	(0.2)	3	(0.3)	0	(0.0)
筋固縮	3	(1.6)	7	(0.5)	10	(0.7)	2	(0.2)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0. Potentially drug-related adverse events include those classified as related or possibly related.

CT-ST-6.4
Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋痙縮	1	(0.5)	13	(1.0)	14	(0.9)	4	(0.4)	0	(0.0)
筋攣縮	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.3)	0	(0.0)
筋力低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
筋肉痛	1	(0.5)	4	(0.3)	5	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)
四肢痛	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.3)	0	(0.0)
顎関節症候群	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	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)	9	(0.7)	9	(0.6)	2	(0.2)	1	(1.0)
筋骨格硬直	2	(1.1)	7	(0.5)	9	(0.6)	3	(0.3)	0	(0.0)
四肢不快感	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	41	(22.5)	281	(21.0)	322	(21.2)	151	(13.3)	27	(27.0)
アカシジア	10	(5.5)	112	(8.4)	122	(8.0)	32	(2.8)	0	(0.0)
失語症	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
運動緩慢	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
灼熱感	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	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)
注意力障害	2	(1.1)	9	(0.7)	11	(0.7)	5	(0.4)	0	(0.0)
浮動性めまい	3	(1.6)	23	(1.7)	26	(1.7)	11	(1.0)	2	(2.0)
体位性めまい	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.4)	1	(1.0)
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)
味覚不全	1	(0.5)	2	(0.1)	3	(0.2)	1	(0.1)	1	(1.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0. Potentially drug-related adverse events include those classified as related or possibly related.

CT-ST-6.4

Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term

Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy

Safety Sample

	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	(%)
ジスキネジア	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(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)
電気ショック様感覚	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)
頭部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
頭痛	8	(4.4)	38	(2.8)	46	(3.0)	42	(3.7)	0	(0.0)
反射亢進	1	(0.5)	0	(0.0)	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)
筋緊張亢進	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
感覚鈍麻	1	(0.5)	2	(0.1)	3	(0.2)	4	(0.4)	1	(1.0)
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)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
嗜眠	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)
記憶障害	3	(1.6)	2	(0.1)	5	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)
片頭痛	1	(0.5)	2	(0.1)	3	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
不随意性筋収縮	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
神経系障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
錯感覚	0	(0.0)	5	(0.4)	5	(0.3)	4	(0.4)	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)
嗅覚錯誤	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
精神運動亢進	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
反射異常	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
鎮静	2	(1.1)	7	(0.5)	9	(0.6)	5	(0.4)	3	(3.0)
感覚障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0. Potentially drug-related adverse events include those classified as related or possibly related.

CT-ST-6.4
Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	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	(%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
傾眠	2	(1.1)	52	(3.9)	54	(3.6)	14	(1.2)	18	(18.0)
失神	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.3)	0	(0.0)
緊張性頭痛	0	(0.0)	6	(0.4)	6	(0.4)	7	(0.6)	0	(0.0)
振戦	7	(3.8)	33	(2.5)	40	(2.6)	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)
認知障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	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)	3	(0.3)	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	24	(13.2)	175	(13.1)	199	(13.1)	97	(8.6)	7	(7.0)
異常な夢	2	(1.1)	15	(1.1)	17	(1.1)	18	(1.6)	0	(0.0)
激越	1	(0.5)	8	(0.6)	9	(0.6)	2	(0.2)	0	(0.0)
怒り	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
無オルガズム症	2	(1.1)	2	(0.1)	4	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
不安	3	(1.6)	18	(1.3)	21	(1.4)	10	(0.9)	2	(2.0)
無感情	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
歯ぎしり	2	(1.1)	3	(0.2)	5	(0.3)	3	(0.3)	0	(0.0)
錯乱状態	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
うつ病	0	(0.0)	5	(0.4)	5	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0. Potentially drug-related adverse events include those classified as related or possibly related.

CT-ST-6.4

Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term

Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy

Safety Sample

	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	(%)
現実感消失	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
感情の貧困	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
感情の平板化	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
覚醒時幻覚	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
衝動行為	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
初期不眠症	5	(2.7)	9	(0.7)	14	(0.9)	8	(0.7)	0	(0.0)
不眠症	5	(2.7)	33	(2.5)	38	(2.5)	19	(1.7)	2	(2.0)
易刺激性	3	(1.6)	13	(1.0)	16	(1.1)	15	(1.3)	1	(1.0)
リビドー減退	1	(0.5)	7	(0.5)	8	(0.5)	4	(0.4)	0	(0.0)
言葉もれ	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
リビドー消失	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
中期不眠症	1	(0.5)	15	(1.1)	16	(1.1)	3	(0.3)	2	(2.0)
神経過敏	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪夢	0	(0.0)	7	(0.5)	7	(0.5)	2	(0.2)	0	(0.0)
オルガズム異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
パニック発作	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)
パニック反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
落ち着きのなさ	6	(3.3)	53	(4.0)	59	(3.9)	15	(1.3)	0	(0.0)
睡眠障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
自殺念慮	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
緊張	1	(0.5)	9	(0.7)	10	(0.7)	0	(0.0)	1	(1.0)
抑うつ症状	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
白日夢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
爪咬癖	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0. Potentially drug-related adverse events include those classified as related or possibly related.

CT-ST-6.4

Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term

Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy

Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
睡眠の質低下	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
早朝覚醒型不眠症	1	(0.5)	13	(1.0)	14	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害	4	(2.2)	7	(0.5)	11	(0.7)	2	(0.2)	1	(1.0)
排尿困難	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿意切迫	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
夜間頻尿	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
頻尿	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
多尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
排尿躊躇	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	1	(1.0)
尿失禁	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	2	(1.1)	11	(0.8)	13	(0.9)	3	(0.3)	1	(1.0)
乳房うっ滞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
月経困難症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
射精遅延	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
射精障害	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
射精不能	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
乳汁漏出症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
月経中間期出血	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
過長過多不規則月経	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
不規則月経	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
乳頭痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
腟分泌物	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0. Potentially drug-related adverse events include those classified as related or possibly related.

CT-ST-6.4
Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
勃起不全	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
重度月経出血	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(2.2)	10	(0.7)	14	(0.9)	8	(0.7)	1	(1.0)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
咽喉乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸困難	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
労作性呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻出血	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
鼻閉	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
鼻乾燥	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸時疼痛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻漏	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
副鼻腔うっ血	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽喉絞扼感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
あくび	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
気道うっ血	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	8	(4.4)	39	(2.9)	47	(3.1)	21	(1.9)	5	(5.0)
ざ瘡	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
脱毛症	2	(1.1)	1	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝斑	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0. Potentially drug-related adverse events include those classified as related or possibly related.

CT-ST-6.4

Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term

Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy

Safety Sample

	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	(%)
皮膚乾燥	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
湿疹	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
毛質異常	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
多汗症	3	(1.6)	17	(1.3)	20	(1.3)	9	(0.8)	3	(3.0)
寝汗	3	(1.6)	11	(0.8)	14	(0.9)	6	(0.5)	0	(0.0)
光線過敏性反応	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
そう痒症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
丘疹性皮疹	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
酒さ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚臭異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
血管障害	3	(1.6)	21	(1.6)	24	(1.6)	8	(0.7)	0	(0.0)
本態性高血圧症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
潮紅	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
高血圧	2	(1.1)	13	(1.0)	15	(1.0)	4	(0.4)	0	(0.0)
低血圧	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
起立性低血圧	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
ほてり	1	(0.5)	3	(0.2)	4	(0.3)	3	(0.3)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0. Potentially drug-related adverse events include those classified as related or possibly related.

＜資料番号5.3.5.3-05：CT-ST-6.4＞

表 2.7.4.7.2-6

CT-ST-6.3.3

Incidence of TEAEs That Occurred in at Least 2% of Subjects in All Brex Groups and Greater Than That of Placebo Group in Fixed Dose Trials

Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy

Safety Sample

	Brexpiprazole									
	1mg (N=226)		2mg (N=380)		3mg (N=229)		All (N=835)		Placebo (N=613)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	7	(3.1)	10	(2.6)	3	(1.3)	20	(2.4)	7	(1.1)
便秘	7	(3.1)	10	(2.6)	3	(1.3)	20	(2.4)	7	(1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(3.1)	8	(2.1)	11	(4.8)	26	(3.1)	8	(1.3)
疲労	7	(3.1)	8	(2.1)	11	(4.8)	26	(3.1)	8	(1.3)
感染症および寄生虫症	15	(6.6)	11	(2.9)	7	(3.1)	33	(4.0)	18	(2.9)
上咽頭炎	15	(6.6)	11	(2.9)	7	(3.1)	33	(4.0)	18	(2.9)
臨床検査	15	(6.6)	25	(6.6)	13	(5.7)	53	(6.3)	9	(1.5)
体重増加	15	(6.6)	25	(6.6)	13	(5.7)	53	(6.3)	9	(1.5)
代謝および栄養障害	6	(2.7)	14	(3.7)	5	(2.2)	25	(3.0)	10	(1.6)
食欲亢進	6	(2.7)	14	(3.7)	5	(2.2)	25	(3.0)	10	(1.6)
神経系障害	27	(11.9)	63	(16.6)	52	(22.7)	142	(17.0)	38	(6.2)
アカシジア	10	(4.4)	30	(7.9)	31	(13.5)	71	(8.5)	17	(2.8)
浮動性めまい	3	(1.3)	15	(3.9)	4	(1.7)	22	(2.6)	6	(1.0)
傾眠	9	(4.0)	17	(4.5)	13	(5.7)	39	(4.7)	8	(1.3)
振戦	9	(4.0)	6	(1.6)	12	(5.2)	27	(3.2)	10	(1.6)
精神障害	13	(5.8)	40	(10.5)	22	(9.6)	75	(9.0)	24	(3.9)
不安	5	(2.2)	10	(2.6)	8	(3.5)	23	(2.8)	7	(1.1)
不眠症	5	(2.2)	13	(3.4)	6	(2.6)	24	(2.9)	13	(2.1)
落ち着きのなさ	4	(1.8)	22	(5.8)	10	(4.4)	36	(4.3)	4	(0.7)

Trials: 33110227, 33110228, 33113214.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-ST-6.3.3＞

表 2.7.4.7.2-7

CT-ST-6.9.1.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term Fixed Dose Trials
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole								Placebo	
	1mg (N=226)		2mg (N=380)		3mg (N=229)		All (N=835)		(N=613)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	124	(54.9)	226	(59.5)	145	(63.3)	495	(59.3)	292	(47.6)
血液およびリンパ系障害	1	(0.4)	2	(0.5)	3	(1.3)	6	(0.7)	1	(0.2)
貧血	1	(0.4)	1	(0.3)	1	(0.4)	3	(0.4)	0	(0.0)
白血球減少症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
好中球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
正球性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
血小板増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
心臓障害	4	(1.8)	12	(3.2)	3	(1.3)	19	(2.3)	7	(1.1)
狭心症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
心房細動	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
第一度房室ブロック	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.4)	0	(0.0)
左脚ブロック	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
動悸	1	(0.4)	6	(1.6)	1	(0.4)	8	(1.0)	2	(0.3)
洞性徐脈	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
上室性期外収縮	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
頻脈	1	(0.4)	2	(0.5)	1	(0.4)	4	(0.5)	4	(0.7)
心室性期外収縮	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
耳および迷路障害	5	(2.2)	8	(2.1)	4	(1.7)	17	(2.0)	7	(1.1)
耳痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
聴覚過敏	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
耳鳴	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.9)	3	(0.4)	2	(0.3)
鼓膜穿孔	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
回転性めまい	2	(0.9)	6	(1.6)	2	(0.9)	10	(1.2)	5	(0.8)

Trials: 33110227, 33110228, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.9.1.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term Fixed Dose Trials
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole								Placebo	
	1mg (N=226)		2mg (N=380)		3mg (N=229)		All (N=835)		(N=613)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
耳不快感	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
内分泌障害	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.4)	2	(0.2)	0	(0.0)
副腎皮質機能亢進症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
高プロラクチン血症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.4)	2	(0.2)	0	(0.0)
眼障害	5	(2.2)	15	(3.9)	9	(3.9)	29	(3.5)	3	(0.5)
調節障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼瞼炎	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼瞼痙攣	1	(0.4)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.2)
結膜浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
ドライアイ	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.4)	2	(0.2)	1	(0.2)
眼瞼浮腫	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
流涙増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
羞明	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
瞳孔不同	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
霧視	2	(0.9)	9	(2.4)	5	(2.2)	16	(1.9)	0	(0.0)
硝子体浮遊物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼そう痒症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼窩周囲腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
胃腸障害	31	(13.7)	57	(15.0)	27	(11.8)	115	(13.8)	82	(13.4)
腹部不快感	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.2)
腹部膨満	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
腹痛	1	(0.4)	6	(1.6)	2	(0.9)	9	(1.1)	4	(0.7)
上腹部痛	1	(0.4)	3	(0.8)	1	(0.4)	5	(0.6)	5	(0.8)

Trials: 33110227, 33110228, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.9.1.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term Fixed Dose Trials
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole								Placebo	
	1mg (N=226)		2mg (N=380)		3mg (N=229)		All (N=835)		(N=613)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
便秘	7	(3.1)	10	(2.6)	3	(1.3)	20	(2.4)	7	(1.1)
クローン病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
齲歯	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
下痢	8	(3.5)	11	(2.9)	5	(2.2)	24	(2.9)	23	(3.8)
口内乾燥	2	(0.9)	11	(2.9)	3	(1.3)	16	(1.9)	7	(1.1)
消化不良	0	(0.0)	5	(1.3)	2	(0.9)	7	(0.8)	5	(0.8)
嚥下障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
おくび	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
鼓腸	5	(2.2)	4	(1.1)	2	(0.9)	11	(1.3)	8	(1.3)
食中毒	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
排便回数増加	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.2)
消化器痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
歯肉出血	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
歯肉痛	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
舌炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
吐血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
痔核	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
口唇乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
口腔内潰瘍形成	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
悪心	7	(3.1)	4	(1.1)	5	(2.2)	16	(1.9)	18	(2.9)
流涎過多	0	(0.0)	3	(0.8)	1	(0.4)	4	(0.5)	0	(0.0)
歯痛	2	(0.9)	2	(0.5)	4	(1.7)	8	(1.0)	5	(0.8)
嘔吐	4	(1.8)	2	(0.5)	0	(0.0)	6	(0.7)	5	(0.8)

Trials: 33110227, 33110228, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.9.1.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term Fixed Dose Trials
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole								Placebo	
	1mg (N=226)		2mg (N=380)		3mg (N=229)		All (N=835)		(N=613)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
口の感覚鈍麻	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸音異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
軟便	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
歯の知覚過敏	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	15	(6.6)	17	(4.5)	16	(7.0)	48	(5.7)	15	(2.4)
無力症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
胸部不快感	1	(0.4)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
胸痛	0	(0.0)	1	(0.3)	3	(1.3)	4	(0.5)	0	(0.0)
悪寒	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
泣き	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
薬剤離脱症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
疲労	7	(3.1)	8	(2.1)	11	(4.8)	26	(3.1)	8	(1.3)
異常感	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
冷感	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
熱感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
びくびく感	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.3)
低体温	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢性浮腫	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.2)
疼痛	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
不活発	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
口渇	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.2)
離脱症候群	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢腫脹	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.3)

Trials: 33110227, 33110228, 33113214.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.9.1.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term Fixed Dose Trials
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole								Placebo	
	1mg (N=226)		2mg (N=380)		3mg (N=229)		All (N=835)		(N=613)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
温度変化不耐症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
胆石症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
免疫系障害	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.4)	1	(0.2)
動物アレルギー	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
食物アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
季節性アレルギー	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
感染症および寄生虫症	30	(13.3)	56	(14.7)	32	(14.0)	118	(14.1)	88	(14.4)
口腔膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
急性副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.4)	2	(0.2)	0	(0.0)
気管支炎	1	(0.4)	7	(1.8)	1	(0.4)	9	(1.1)	4	(0.7)
蜂巣炎	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	1	(0.2)
膀胱炎	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
耳感染	1	(0.4)	1	(0.3)	3	(1.3)	5	(0.6)	2	(0.3)
エンテロウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
眼感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼瞼感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
真菌感染	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
せつ	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸炎	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.9)	4	(0.5)	1	(0.2)
ウイルス性胃腸炎	1	(0.4)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.4)	2	(0.3)
歯肉炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)

Trials: 33110227, 33110228, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.9.1.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term Fixed Dose Trials
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole									
	1mg (N=226)		2mg (N=380)		3mg (N=229)		All (N=835)		Placebo (N=613)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ヘルペスウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
帯状疱疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
膿痂疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
インフルエンザ	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.9)	4	(0.5)	1	(0.2)
上咽頭炎	15	(6.6)	11	(2.9)	7	(3.1)	33	(4.0)	18	(2.9)
外耳炎	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
中耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
爪囲炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
咽頭炎	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	4	(0.7)
レンサ球菌性咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.9)	3	(0.4)	1	(0.2)
肺炎	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.2)
歯髄炎	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
鼻炎	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
副鼻腔炎	2	(0.9)	2	(0.5)	3	(1.3)	7	(0.8)	5	(0.8)
皮膚感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮下組織膿瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
扁桃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	1	(0.2)
歯膿瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)	2	(0.3)
上気道感染	3	(1.3)	16	(4.2)	5	(2.2)	24	(2.9)	26	(4.2)
尿路感染	1	(0.4)	3	(0.8)	4	(1.7)	8	(1.0)	1	(0.2)
腟感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
ウイルス感染	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.2)
ウイルス性上気道感染	2	(0.9)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	5	(0.8)
歯感染	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.4)	2	(0.2)	1	(0.2)
膿創	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
白癬感染	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Trials: 33110227, 33110228, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.9.1.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term Fixed Dose Trials
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole									
	1mg (N=226)		2mg (N=380)		3mg (N=229)		All (N=835)		Placebo (N=613)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
ダニ皮膚炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
外陰腟真菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	1	(0.2)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
ウイルス性消化管感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
傷害、中毒および処置合併症	7	(3.1)	8	(2.1)	10	(4.4)	25	(3.0)	12	(2.0)
節足動物咬傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
節足動物刺傷	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
化学熱傷	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
転倒	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
足骨折	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
熱疲労	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
企図的過量投与	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
靭帯捻挫	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.4)	2	(0.2)	1	(0.2)
ストレス骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
肉離れ	3	(1.3)	1	(0.3)	2	(0.9)	6	(0.7)	4	(0.7)
挫傷	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.5)
創傷	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)	0	(0.0)
粉砕骨折	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	1	(0.2)
関節損傷	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
下肢骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
歯牙破折	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)	0	(0.0)
処置による疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
靭帯断裂	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)

Trials: 33110227, 33110228, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.9.1.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term Fixed Dose Trials
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole								Placebo	
	1mg (N=226)		2mg (N=380)		3mg (N=229)		All (N=835)		(N=613)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
外傷後頚部症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
眼挫傷	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
臨床検査	31	(13.7)	44	(11.6)	34	(14.8)	109	(13.1)	36	(5.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.3)	4	(1.7)	5	(0.6)	3	(0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.3)	4	(1.7)	5	(0.6)	0	(0.0)
好塩基球数増加	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中コレステロール増加	2	(0.9)	1	(0.3)	3	(1.3)	6	(0.7)	1	(0.2)
血中コルチコトロピン減少	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.3)	4	(0.5)	2	(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.9)	2	(0.5)	3	(1.3)	7	(0.8)	5	(0.8)
血中ブドウ糖増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)	2	(0.3)
血中インスリン増加	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)	0	(0.0)
血圧上昇	1	(0.4)	4	(1.1)	0	(0.0)	5	(0.6)	1	(0.2)
収縮期血圧上昇	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中プロラクチン増加	1	(0.4)	5	(1.3)	7	(3.1)	13	(1.6)	0	(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
血中トリグリセリド増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)	2	(0.3)
血中尿酸増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
心雑音	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
コルチゾール減少	8	(3.5)	0	(0.0)	6	(2.6)	14	(1.7)	4	(0.7)
心電図QT延長	1	(0.4)	2	(0.5)	1	(0.4)	4	(0.5)	4	(0.7)
心電図T波振幅減少	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)	0	(0.0)
心電図T波逆転	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.4)	1	(0.3)	2	(0.9)	4	(0.5)	2	(0.3)

Trials: 33110227, 33110228, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.9.1.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term Fixed Dose Trials
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole									
	1mg (N=226)		2mg (N=380)		3mg (N=229)		All (N=835)		Placebo (N=613)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
グリコヘモグロビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
高比重リポ蛋白増加	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.4)	2	(0.2)	1	(0.2)
低比重リポ蛋白増加	1	(0.4)	1	(0.3)	2	(0.9)	4	(0.5)	1	(0.2)
リンパ球数減少	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
好中球数増加	3	(1.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.5)	2	(0.3)
血小板数減少	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
体重減少	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.5)
体重増加	15	(6.6)	25	(6.6)	13	(5.7)	53	(6.3)	9	(1.5)
白血球数増加	2	(0.9)	2	(0.5)	1	(0.4)	5	(0.6)	1	(0.2)
血小板数増加	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
トランスアミナーゼ上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	1	(0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
肝酵素上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
肝機能検査値上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.2)	1	(0.2)
代謝および栄養障害	9	(4.0)	18	(4.7)	8	(3.5)	35	(4.2)	15	(2.4)
体液貯留	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
痛風	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
高コレステロール血症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
高尿酸血症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
低血糖	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
低カリウム血症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
低脂血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
食欲亢進	6	(2.7)	14	(3.7)	5	(2.2)	25	(3.0)	10	(1.6)
ビタミンD欠乏	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
脂質異常症	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)

Trials: 33110227, 33110228, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.9.1.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term Fixed Dose Trials
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole								Placebo	
	1mg (N=226)		2mg (N=380)		3mg (N=229)		All (N=835)		(N=613)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
高インスリン血症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
2型糖尿病	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.2)	1	(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	16	(7.1)	29	(7.6)	13	(5.7)	58	(6.9)	41	(6.7)
関節痛	5	(2.2)	7	(1.8)	3	(1.3)	15	(1.8)	12	(2.0)
背部痛	3	(1.3)	8	(2.1)	0	(0.0)	11	(1.3)	9	(1.5)
肋軟骨炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
鼡径部痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
関節硬直	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
関節腫脹	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
筋固縮	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.9)	3	(0.4)	1	(0.2)
筋痙縮	2	(0.9)	4	(1.1)	2	(0.9)	8	(1.0)	4	(0.7)
筋攣縮	1	(0.4)	4	(1.1)	0	(0.0)	5	(0.6)	0	(0.0)
筋力低下	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
筋骨格痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	2	(0.3)
筋肉痛	1	(0.4)	3	(0.8)	2	(0.9)	6	(0.7)	3	(0.5)
頚部痛	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.5)
変形性関節症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
四肢痛	0	(0.0)	5	(1.3)	1	(0.4)	6	(0.7)	4	(0.7)
足底筋膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
関節リウマチ	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肩回旋筋腱板症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
滑液嚢腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
筋緊張	1	(0.4)	6	(1.6)	1	(0.4)	8	(1.0)	2	(0.3)
筋骨格系胸痛	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.4)	2	(0.2)	0	(0.0)

Trials: 33110227, 33110228, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.9.1.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term Fixed Dose Trials
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole								Placebo	
	1mg (N=226)		2mg (N=380)		3mg (N=229)		All (N=835)		(N=613)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格硬直	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.3)
四肢不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
関節過伸展	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
脛骨内側過労性症候群	0	(0.0)	1	(0.3)	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)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
腎新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
神経系障害	50	(22.1)	98	(25.8)	69	(30.1)	217	(26.0)	100	(16.3)
アカシジア	10	(4.4)	30	(7.9)	31	(13.5)	71	(8.5)	17	(2.8)
歯車様固縮	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
注意力障害	0	(0.0)	1	(0.3)	3	(1.3)	4	(0.5)	2	(0.3)
浮動性めまい	3	(1.3)	15	(3.9)	4	(1.7)	22	(2.6)	6	(1.0)
体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	1	(0.2)
よだれ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	1	(0.2)
味覚不全	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ジスキネジア	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ジストニア	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
電気ショック様感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
てんかん	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
錐体外路障害	0	(0.0)	6	(1.6)	1	(0.4)	7	(0.8)	3	(0.5)
頭部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
頭痛	21	(9.3)	14	(3.7)	14	(6.1)	49	(5.9)	39	(6.4)
過眠症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
筋緊張亢進	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
感覚鈍麻	1	(0.4)	4	(1.1)	0	(0.0)	5	(0.6)	2	(0.3)

Trials: 33110227, 33110228, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.9.1.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term Fixed Dose Trials
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole								Placebo	
	1mg (N=226)		2mg (N=380)		3mg (N=229)		All (N=835)		(N=613)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
運動低下	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
嗜眠	1	(0.4)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.2)
記憶障害	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
片頭痛	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	6	(1.0)
不随意性筋収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
神経系障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼性片頭痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
錯感覚	1	(0.4)	1	(0.3)	1	(0.4)	3	(0.4)	4	(0.7)
パーキンソニズム	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
嗅覚錯誤	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
坐骨神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
鎮静	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.3)
感覚障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
傾眠	9	(4.0)	17	(4.5)	13	(5.7)	39	(4.7)	8	(1.3)
失神	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
緊張性頭痛	2	(0.9)	3	(0.8)	0	(0.0)	5	(0.6)	3	(0.5)
振戦	9	(4.0)	6	(1.6)	12	(5.2)	27	(3.2)	10	(1.6)
平衡障害	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
パーキンソン歩行	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
パーキンソン病安静時振戦	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
下肢静止不能症候群	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.5)
口下顎ジストニア	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
安静時振戦	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
動作時振戦	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Trials: 33110227, 33110228, 33113214.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.9.1.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term Fixed Dose Trials
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole								Placebo	
	1mg (N=226)		2mg (N=380)		3mg (N=229)		All (N=835)		(N=613)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	30	(13.3)	60	(15.8)	38	(16.6)	128	(15.3)	51	(8.3)
異常な夢	3	(1.3)	2	(0.5)	1	(0.4)	6	(0.7)	10	(1.6)
激越	1	(0.4)	3	(0.8)	3	(1.3)	7	(0.8)	0	(0.0)
怒り	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
無オルガズム症	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
不安	5	(2.2)	10	(2.6)	8	(3.5)	23	(2.8)	7	(1.1)
歯ぎしり	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.2)
錯乱状態	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
うつ病	0	(0.0)	3	(0.8)	2	(0.9)	5	(0.6)	0	(0.0)
感情の貧困	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
初期不眠症	3	(1.3)	2	(0.5)	1	(0.4)	6	(0.7)	5	(0.8)
不眠症	5	(2.2)	13	(3.4)	6	(2.6)	24	(2.9)	13	(2.1)
故意の自傷行為	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
易刺激性	2	(0.9)	6	(1.6)	1	(0.4)	9	(1.1)	8	(1.3)
リビドー減退	1	(0.4)	3	(0.8)	1	(0.4)	5	(0.6)	2	(0.3)
リビドー消失	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
中期不眠症	2	(0.9)	5	(1.3)	2	(0.9)	9	(1.1)	2	(0.3)
神経過敏	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
悪夢	2	(0.9)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	3	(0.5)
パニック発作	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
パニック反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
落ち着きのなさ	4	(1.8)	22	(5.8)	10	(4.4)	36	(4.3)	4	(0.7)
睡眠障害	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
夢遊症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
自殺念慮	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
緊張	2	(0.9)	1	(0.3)	4	(1.7)	7	(0.8)	0	(0.0)

Trials: 33110227, 33110228, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.9.1.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term Fixed Dose Trials
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole								Placebo	
	1mg (N=226)		2mg (N=380)		3mg (N=229)		All (N=835)		(N=613)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
殺人念慮	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
爪咬癖	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
睡眠の質低下	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
早朝覚醒型不眠症	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.9)	4	(0.5)	0	(0.0)
腎および尿路障害	2	(0.9)	4	(1.1)	2	(0.9)	8	(1.0)	1	(0.2)
排尿困難	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
尿意切迫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
腎結石症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
夜間頻尿	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
頻尿	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
蛋白尿	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
排尿躊躇	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.4)	2	(0.2)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	1	(0.4)	9	(2.4)	4	(1.7)	14	(1.7)	4	(0.7)
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
乳房腫大	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
乳房腫瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.2)	0	(0.0)
乳房痛	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
月経困難症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
射精障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
射精不能	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
乳汁漏出症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
月経中間期出血	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
過長過多不規則月経	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
不規則月経	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

Trials: 33110227, 33110228, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.9.1.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term Fixed Dose Trials
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole								Placebo	
	1mg (N=226)		2mg (N=380)		3mg (N=229)		All (N=835)		(N=613)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
卵巣嚢胞破裂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
腟分泌物	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
勃起不全	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
重度月経出血	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	(4.0)	12	(3.2)	8	(3.5)	29	(3.5)	19	(3.1)
喘息	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(0.4)	1	(0.2)
咳嗽	1	(0.4)	1	(0.3)	1	(0.4)	3	(0.4)	7	(1.1)
呼吸困難	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.4)	3	(0.4)	1	(0.2)
労作性呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
鼻出血	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.5)
しゃっくり	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
鼻閉	3	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	4	(0.7)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
鼻漏	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
副鼻腔うっ血	3	(1.3)	2	(0.5)	2	(0.9)	7	(0.8)	2	(0.3)
いびき	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
咽喉絞扼感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
喘鳴	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
あくび	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
気道うっ血	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.9)	3	(0.4)	2	(0.3)
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	8	(3.5)	18	(4.7)	11	(4.8)	37	(4.4)	23	(3.8)
ざ瘡	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.4)	2	(0.2)	1	(0.2)

Trials: 33110227, 33110228, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.9.1.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term Fixed Dose Trials
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole								Placebo	
	1mg (N=226)		2mg (N=380)		3mg (N=229)		All (N=835)		(N=613)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
脱毛症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
肝斑	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚乾燥	1	(0.4)	1	(0.3)	2	(0.9)	4	(0.5)	0	(0.0)
湿疹	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
多汗症	1	(0.4)	6	(1.6)	4	(1.7)	11	(1.3)	9	(1.5)
寝汗	3	(1.3)	3	(0.8)	2	(0.9)	8	(1.0)	2	(0.3)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)
発疹	1	(0.4)	4	(1.1)	0	(0.0)	5	(0.6)	3	(0.5)
斑状丘疹状皮疹	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
丘疹性皮疹	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
酒さ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
皮膚剥脱	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚亀裂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
皮膚病変	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
皮膚臭異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
爪破損	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
社会環境	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
性的虐待	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
血管障害	2	(0.9)	11	(2.9)	5	(2.2)	18	(2.2)	8	(1.3)
大動脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
潮紅	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.2)

Trials: 33110227, 33110228, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.9.1.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term Fixed Dose Trials
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole								Placebo	
	1mg (N=226)		2mg (N=380)		3mg (N=229)		All (N=835)		(N=613)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
高血圧	2	(0.9)	6	(1.6)	2	(0.9)	10	(1.2)	3	(0.5)
低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
静脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
ほてり	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.4)	3	(0.5)

Trials: 33110227, 33110228, 33113214.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-ST-6.9.1.1＞

表 2.7.4.7.2-8

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	1849	(82.54)
血液およびリンパ系障害	22	(0.98)
貧血	9	(0.40)
内出血発生の増加傾向	3	(0.13)
鉄欠乏性貧血	2	(0.09)
白血球増加症	2	(0.09)
リンパ節痛	1	(0.04)
リンパ節症	1	(0.04)
好中球減少症	2	(0.09)
正球性貧血	1	(0.04)
血小板減少症	1	(0.04)
心臓障害	59	(2.63)
大動脈弁閉鎖不全症	1	(0.04)
不整脈	1	(0.04)
心房細動	1	(0.04)
第一度房室ブロック	8	(0.36)
徐脈	1	(0.04)
うっ血性心不全	2	(0.09)
動悸	19	(0.85)
洞性徐脈	2	(0.09)
洞性頻脈	4	(0.18)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
上室性期外収縮	2	(0.09)
頻脈	14	(0.63)
心室性期外収縮	5	(0.22)
左室肥大	1	(0.04)
心室機能不全	1	(0.04)
耳および迷路障害	44	(1.96)
耳痛	6	(0.27)
乗物酔い	1	(0.04)
耳鳴	17	(0.76)
鼓膜穿孔	1	(0.04)
回転性めまい	10	(0.45)
頭位性回転性めまい	3	(0.13)
聴力低下	1	(0.04)
耳不快感	4	(0.18)
中耳滲出液	2	(0.09)
内分泌障害	20	(0.89)
甲状腺腫	2	(0.09)
高プロラクチン血症	5	(0.22)
甲状腺機能低下症	10	(0.45)
甲状腺炎	1	(0.04)

Trials: 33108212, 33110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
自己免疫性甲状腺炎	2	(0.09)
眼障害	69	(3.08)
調節障害	1	(0.04)
乱視	1	(0.04)
眼瞼炎	1	(0.04)
眼瞼痙攣	5	(0.22)
白内障	1	(0.04)
アレルギー性結膜炎	1	(0.04)
角膜沈着物	1	(0.04)
ドライアイ	5	(0.22)
上強膜炎	1	(0.04)
眼の障害	1	(0.04)
眼瞼下垂	1	(0.04)
緑内障	1	(0.04)
流涙増加	4	(0.18)
近視	1	(0.04)
眼窩周囲浮腫	1	(0.04)
羞明	7	(0.31)
屈折障害	1	(0.04)
網膜静脈血栓症	1	(0.04)
霧視	32	(1.43)
視力低下	1	(0.04)

Trials: 33108212, 33110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
視力障害	3	(0.13)
眼そう痒症	1	(0.04)
衝動性眼球運動	1	(0.04)
眼瞼嚢胞	1	(0.04)
胃腸障害	503	(22.46)
腹部不快感	10	(0.45)
腹部膨満	10	(0.45)
腹痛	13	(0.58)
下腹部痛	2	(0.09)
上腹部痛	25	(1.12)
腹部圧痛	2	(0.09)
バレット食道	1	(0.04)
大腸炎	1	(0.04)
便秘	72	(3.21)
クローン病	1	(0.04)
齲歯	4	(0.18)
下痢	101	(4.51)
腸憩室	1	(0.04)
口内乾燥	75	(3.35)
消化不良	34	(1.52)
嚥下障害	1	(0.04)
小腸炎	1	(0.04)

Trials: 33108212, 33110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
おくび	2	(0.09)
鼓腸	19	(0.85)
食中毒	4	(0.18)
排便回数増加	3	(0.13)
胃潰瘍	2	(0.09)
穿孔性胃潰瘍	1	(0.04)
胃炎	4	(0.18)
びらん性胃炎	1	(0.04)
胃食道逆流性疾患	19	(0.85)
消化器痛	1	(0.04)
歯肉出血	1	(0.04)
歯肉痛	1	(0.04)
歯肉退縮	1	(0.04)
歯肉腫脹	1	(0.04)
痔核	1	(0.04)
裂孔ヘルニア	2	(0.09)
口唇腫脹	1	(0.04)
口腔嚢胞	1	(0.04)
口腔内潰瘍形成	1	(0.04)
悪心	116	(5.18)
食道狭窄	1	(0.04)
口腔内痛	1	(0.04)
膵炎	1	(0.04)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
消化性潰瘍	1	(0.04)
唾液変性	1	(0.04)
流涎過多	24	(1.07)
スピゲリウスヘルニア	1	(0.04)
口内炎	2	(0.09)
舌腫脹	1	(0.04)
舌潰瘍	2	(0.09)
歯の脱落	1	(0.04)
歯痛	47	(2.10)
臍ヘルニア	1	(0.04)
嘔吐	25	(1.12)
歯不快感	1	(0.04)
痔出血	1	(0.04)
顕微鏡的大腸炎	1	(0.04)
口の感覚鈍麻	1	(0.04)
口の錯感覚	1	(0.04)
弛緩歯	1	(0.04)
口腔粘膜紅斑	1	(0.04)
口腔障害	1	(0.04)
肛門失禁	1	(0.04)
歯肉不快感	1	(0.04)
歯の知覚過敏	2	(0.09)

Trials: 33108212, 33110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	325	(14.51)
無力症	25	(1.12)
胸部不快感	4	(0.18)
胸痛	9	(0.40)
悪寒	4	(0.18)
嚢胞	1	(0.04)
薬剤離脱症候群	5	(0.22)
顔面浮腫	1	(0.04)
顔面痛	1	(0.04)
疲労	204	(9.11)
異常感	2	(0.09)
熱感	1	(0.04)
びくびく感	12	(0.54)
歩行障害	3	(0.13)
重力性浮腫	2	(0.09)
インフルエンザ様疾患	6	(0.27)
浮腫	4	(0.18)
末梢性浮腫	20	(0.89)
疼痛	4	(0.18)
発熱	7	(0.31)
不活発	3	(0.13)
腫脹	1	(0.04)
予想外の治療反応	3	(0.13)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	(%)
口渇	4	(0.18)
離脱症候群	1	(0.04)
腋窩痛	1	(0.04)
末梢腫脹	11	(0.49)
小結節	1	(0.04)
温度変化不耐症	2	(0.09)
体温変動感	1	(0.04)
非心臓性胸痛	1	(0.04)
肝胆道系障害	7	(0.31)
胆嚢炎	2	(0.09)
胆石症	5	(0.22)
急性肝炎	1	(0.04)
免疫系障害	18	(0.80)
動物アレルギー	1	(0.04)
造影剤反応	1	(0.04)
薬物過敏症	3	(0.13)
食物アレルギー	1	(0.04)
過敏症	2	(0.09)
香料過敏症	1	(0.04)
季節性アレルギー	8	(0.36)

Trials: 33108212, 33110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
節足動物咬傷アレルギー	1	(0.04)
感染症および寄生虫症	545	(24.33)
膿瘍	1	(0.04)
急性副鼻腔炎	1	(0.04)
異型肺炎	1	(0.04)
菌血症	1	(0.04)
細菌性膣症	2	(0.09)
体部白癬	1	(0.04)
気管支炎	44	(1.96)
蜂巣炎	6	(0.27)
慢性副鼻腔炎	1	(0.04)
結膜炎	3	(0.13)
膀胱炎	2	(0.09)
皮膚糸状菌症	1	(0.04)
憩室炎	1	(0.04)
耳感染	14	(0.63)
精巣上体炎	1	(0.04)
眼感染	2	(0.09)
毛包炎	2	(0.09)
真菌感染	4	(0.18)
皮膚真菌感染	2	(0.09)
せつ	2	(0.09)

Trials: 33108212, 33110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
胃腸炎	23	(1.03)
ウイルス性胃腸炎	28	(1.25)
消化管感染	3	(0.13)
陰部ヘルペス	1	(0.04)
歯肉炎	4	(0.18)
ヘルペスウイルス感染	1	(0.04)
帯状疱疹	3	(0.13)
麦粒腫	2	(0.09)
感染	1	(0.04)
インフルエンザ	32	(1.43)
腎感染	2	(0.09)
喉頭炎	6	(0.27)
限局性感染	1	(0.04)
下気道感染	1	(0.04)
上咽頭炎	123	(5.49)
爪真菌症	1	(0.04)
外耳炎	2	(0.09)
中耳炎	6	(0.27)
耳下腺炎	1	(0.04)
腹膜炎	1	(0.04)
咽頭炎	6	(0.27)
レンサ球菌性咽頭炎	7	(0.31)
肺炎	7	(0.31)

Trials: 33108212, 33110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
術後創感染	1	(0.04)
歯髄炎	1	(0.04)
腎盂腎炎	2	(0.09)
鼻炎	9	(0.40)
猩紅熱	1	(0.04)
副鼻腔炎	41	(1.83)
皮膚感染	3	(0.13)
股部白癬	1	(0.04)
扁桃炎	1	(0.04)
歯膿瘍	10	(0.45)
上気道感染	133	(5.94)
尿路感染	65	(2.90)
腟感染	5	(0.22)
ウイルス感染	9	(0.40)
ウイルス性迷路炎	1	(0.04)
ウイルス性上気道感染	13	(0.58)
歯感染	5	(0.22)
ウイルス性気管支炎	1	(0.04)
皮膚カンジダ	1	(0.04)
ヘリコバクター感染	1	(0.04)
細菌性上気道感染	1	(0.04)
細菌性咽頭炎	1	(0.04)
ブドウ球菌感染	2	(0.09)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
白癬感染	1	(0.04)
乳頭腫ウイルス感染	1	(0.04)
ライノウイルス感染	1	(0.04)
気道感染	2	(0.09)
外陰腟真菌感染	2	(0.09)
口腔ヘルペス	4	(0.18)
寄生虫性胃腸炎	1	(0.04)
ウイルス性消化管感染	1	(0.04)
咬傷感染	1	(0.04)
細菌性外陰腟炎	1	(0.04)
大腸感染	1	(0.04)
傷害、中毒および処置合併症	159	(7.10)
アルコール中毒	2	(0.09)
動物咬傷	3	(0.13)
足関節部骨折	1	(0.04)
節足動物咬傷	7	(0.31)
節足動物刺傷	1	(0.04)
背部損傷	1	(0.04)
第1度熱傷	2	(0.09)
第2度熱傷	1	(0.04)
眼部化学熱傷	1	(0.04)
脳振盪	2	(0.09)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
角膜擦過傷	1	(0.04)
顔面骨骨折	1	(0.04)
転倒	6	(0.27)
足骨折	6	(0.27)
手骨折	2	(0.09)
人による咬傷	1	(0.04)
上腕骨骨折	1	(0.04)
損傷	1	(0.04)
企図的過量投与	3	(0.13)
関節脱臼	1	(0.04)
靭帯捻挫	26	(1.16)
筋損傷	1	(0.04)
筋断裂	2	(0.09)
膝蓋骨骨折	1	(0.04)
肋骨骨折	2	(0.09)
引っかき傷	1	(0.04)
軟部組織損傷	1	(0.04)
ストレス骨折	1	(0.04)
サンバーン	2	(0.09)
腱断裂	3	(0.13)
ワクチン接種合併症	1	(0.04)
手首関節骨折	2	(0.09)
肉離れ	19	(0.85)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
挫傷	10	(0.45)
創傷	1	(0.04)
熱傷	1	(0.04)
皮膚裂傷	9	(0.40)
関節損傷	2	(0.09)
靭帯損傷	1	(0.04)
四肢損傷	4	(0.18)
四肢外傷性切断	1	(0.04)
頚部損傷	1	(0.04)
歯牙破折	9	(0.40)
四肢圧挫損傷	1	(0.04)
処置による疼痛	26	(1.16)
皮膚擦過傷	7	(0.31)
外傷後疼痛	1	(0.04)
靭帯断裂	1	(0.04)
処置による悪心	1	(0.04)
外陰腟損傷	1	(0.04)
外傷後頚部症候群	1	(0.04)
半月板損傷	2	(0.09)
歯科修復不成功	3	(0.13)
臨床検査	714	(31.88)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3	(0.13)

Trials: 33108212, 33110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13	(0.58)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	(0.36)
血中コレステロール増加	10	(0.45)
血中コルチコトロピン減少	5	(0.22)
血中コルチコトロピン増加	1	(0.04)
血中クレアチン増加	1	(0.04)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	23	(1.03)
血中クレアチニン増加	3	(0.13)
血中ブドウ糖増加	29	(1.29)
血中インスリン異常	1	(0.04)
血中インスリン増加	18	(0.80)
血中乳酸脱水素酵素増加	4	(0.18)
血中カリウム減少	1	(0.04)
血中カリウム増加	2	(0.09)
拡張期血圧上昇	1	(0.04)
血圧上昇	16	(0.71)
血中プロラクチン増加	26	(1.16)
血中テストステロン減少	1	(0.04)
血中テストステロン増加	1	(0.04)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3	(0.13)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	8	(0.36)
血中トリグリセリド増加	16	(0.71)
血中尿素増加	3	(0.13)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
血中尿酸増加	2	(0.09)
心雑音	4	(0.18)
凝固時間延長	1	(0.04)
コルチゾール減少	15	(0.67)
心電図異常	2	(0.09)
心電図QT延長	17	(0.76)
心電図ST部分下降	1	(0.04)
心電図T波振幅減少	1	(0.04)
心電図T波逆転	4	(0.18)
好酸球数増加	1	(0.04)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	15	(0.67)
グリコヘモグロビン増加	14	(0.63)
ヘマトクリット減少	1	(0.04)
尿中血陽性	1	(0.04)
ヘモグロビン減少	1	(0.04)
心拍数増加	4	(0.18)
高比重リポ蛋白減少	1	(0.04)
高比重リポ蛋白増加	3	(0.13)
国際標準比増加	5	(0.22)
臨床検査異常	1	(0.04)
脂質増加	1	(0.04)
低比重リポ蛋白減少	1	(0.04)
低比重リポ蛋白増加	3	(0.13)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
リンパ球数減少	1	(0.04)
好中球数増加	4	(0.18)
プロトロンビン時間延長	6	(0.27)
子宮頚部スミア異常	1	(0.04)
ツベルクリン反応陽性	2	(0.09)
体重減少	36	(1.61)
体重増加	548	(24.46)
白血球数増加	5	(0.22)
血中リン増加	1	(0.04)
血小板数増加	2	(0.09)
トランスアミナーゼ上昇	3	(0.13)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.04)
抗甲状腺抗体陽性	1	(0.04)
肝酵素上昇	4	(0.18)
ホルモン値異常	1	(0.04)
リンパ球形態異常	1	(0.04)
尿検査異常	1	(0.04)
アヘン剤陽性	1	(0.04)
心電図QT間隔異常	1	(0.04)
起立時心拍数増加	2	(0.09)
肝機能検査値上昇	3	(0.13)
代謝および栄養障害	272	(12.14)

Trials: 33108212, 33110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
異常体重増加	1	(0.04)
脱水	2	(0.09)
糖尿病	3	(0.13)
糖尿病性ケトアシドーシス	1	(0.04)
体液貯留	1	(0.04)
耐糖能障害	5	(0.22)
痛風	3	(0.13)
高コレステロール血症	8	(0.36)
高血糖	5	(0.22)
高トリグリセリド血症	10	(0.45)
低カルシウム血症	1	(0.04)
低血糖	1	(0.04)
食欲亢進	182	(8.13)
インスリン抵抗性	1	(0.04)
鉄欠乏	2	(0.09)
肥満	2	(0.09)
ビタミンD欠乏	4	(0.18)
代謝症候群	1	(0.04)
食物渇望	8	(0.36)
空腹時血中ブドウ糖不良	1	(0.04)
脂質異常症	2	(0.09)
高インスリン血症	10	(0.45)
食欲減退	23	(1.03)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
高脂血症	5	(0.22)
中心性肥満	1	(0.04)
1型糖尿病	1	(0.04)
2型糖尿病	20	(0.89)
筋骨格系および結合組織障害	345	(15.40)
関節痛	70	(3.13)
関節炎	4	(0.18)
背部痛	77	(3.44)
滑液包炎	5	(0.22)
外骨腫	4	(0.18)
側腹部痛	3	(0.13)
骨盤部痛	2	(0.09)
関節滲出液	1	(0.04)
関節硬直	12	(0.54)
関節腫脹	9	(0.40)
筋固縮	18	(0.80)
筋痙縮	25	(1.12)
筋攣縮	15	(0.67)
筋力低下	4	(0.18)
筋骨格痛	1	(0.04)
筋肉痛	28	(1.25)
頚部痛	8	(0.36)

Trials: 33108212, 33110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
変形性関節症	5	(0.22)
四肢痛	52	(2.32)
顎痛	3	(0.13)
関節周囲炎	2	(0.09)
足底筋膜炎	2	(0.09)
関節リウマチ	1	(0.04)
肩回旋筋腱板症候群	3	(0.13)
滑液嚢腫	1	(0.04)
顎関節症候群	1	(0.04)
腱炎	5	(0.22)
開口障害	6	(0.27)
線維筋痛	1	(0.04)
筋骨格障害	1	(0.04)
関節可動域低下	2	(0.09)
筋緊張	15	(0.67)
椎間板突出	3	(0.13)
筋骨格系胸痛	4	(0.18)
筋骨格硬直	27	(1.21)
筋骨格不快感	1	(0.04)
椎間板圧迫	1	(0.04)
狭窄性腱鞘炎	1	(0.04)
足変形	1	(0.04)
四肢不快感	2	(0.09)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
筋硬化症	1	(0.04)
脊椎痛	4	(0.18)
四肢腫瘤	1	(0.04)
脊柱管狭窄症	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）	17	(0.76)
子宮頚部腺癌	1	(0.04)
基底細胞癌	2	(0.09)
乳房の良性新生物	1	(0.04)
膣の良性新生物	1	(0.04)
乳癌	1	(0.04)
脂肪腫	1	(0.04)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1	(0.04)
卵巣癌	1	(0.04)
前立腺腺腫	1	(0.04)
直腸腺癌	1	(0.04)
皮膚乳頭腫	1	(0.04)
子宮平滑筋腫	3	(0.13)
腎細胞癌	1	(0.04)
乳管内増殖性病変	1	(0.04)
神経系障害	918	(40.98)
アカシジア	230	(10.27)

Trials: 33108212, 33110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
無動	1	(0.04)
意識変容状態	1	(0.04)
健忘	3	(0.13)
失語症	2	(0.09)
運動失調	1	(0.04)
運動緩慢	1	(0.04)
脳血管発作	1	(0.04)
不器用	1	(0.04)
歯車様固縮	10	(0.45)
意識レベルの低下	2	(0.09)
注意力障害	33	(1.47)
浮動性めまい	111	(4.96)
体位性めまい	9	(0.40)
よだれ	4	(0.18)
構語障害	3	(0.13)
味覚不全	4	(0.18)
ジスキネジア	8	(0.36)
ジストニア	2	(0.09)
電気ショック様感覚	1	(0.04)
錐体外路障害	46	(2.05)
蟻走感	1	(0.04)
頭部不快感	1	(0.04)
頭痛	183	(8.17)

Trials: 33108212, 33110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
反射亢進	1	(0.04)
過眠症	20	(0.89)
筋緊張亢進	2	(0.09)
感覚鈍麻	6	(0.27)
企図振戦	1	(0.04)
嗜眠	36	(1.61)
意識消失	1	(0.04)
記憶障害	17	(0.76)
精神的機能障害	2	(0.09)
片頭痛	21	(0.94)
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)
ナルコレプシー	1	(0.04)
神経圧迫	2	(0.09)
錯感覚	13	(0.58)
パーキンソニズム	6	(0.27)
失神寸前の状態	2	(0.09)
精神運動亢進	3	(0.13)
神経根障害	1	(0.04)
破裂性脳動脈瘤	1	(0.04)
坐骨神経痛	3	(0.13)
鎮静	88	(3.93)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
痙攣発作	1	(0.04)
感覚障害	3	(0.13)
副鼻腔炎に伴う頭痛	3	(0.13)
傾眠	207	(9.24)
昏迷	1	(0.04)
失神	4	(0.18)
緊張性頭痛	17	(0.76)
振戦	94	(4.20)
平衡障害	4	(0.18)
腰髄神経根障害	1	(0.04)
中枢神経系病変	1	(0.04)
パーキンソン病安静時振戦	1	(0.04)
認知障害	3	(0.13)
眉間反射異常	2	(0.09)
下肢静止不能症候群	19	(0.85)
群発頭痛	2	(0.09)
神経根痛	1	(0.04)
ミオトニー	1	(0.04)
脳神経麻痺	1	(0.04)
口下顎ジストニア	1	(0.04)
安静時振戦	4	(0.18)
味覚障害	1	(0.04)

Trials: 33108212, 33110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
妊娠、産褥および周産期の状態	2	(0.09)
自然流産	2	(0.09)
精神障害	712	(31.79)
異常な夢	51	(2.28)
激越	25	(1.12)
アルコール乱用	1	(0.04)
怒り	1	(0.04)
快感消失	1	(0.04)
無オルガズム症	9	(0.40)
不安	161	(7.19)
無感情	9	(0.40)
情動鈍麻	4	(0.18)
歯ぎしり	10	(0.45)
自殺既遂	2	(0.09)
錯乱状態	4	(0.18)
興味の減少	1	(0.04)
抑うつ気分	3	(0.13)
うつ病	60	(2.68)
希死念慮を有するうつ病	1	(0.04)
現実感消失	1	(0.04)
解離	2	(0.09)
薬物乱用	1	(0.04)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
感情の貧困	8	(0.36)
多幸気分	1	(0.04)
幻覚	1	(0.04)
軽躁	2	(0.09)
錯覚	1	(0.04)
無関心	1	(0.04)
初期不眠症	30	(1.34)
不眠症	194	(8.66)
故意の自傷行為	2	(0.09)
易刺激性	55	(2.46)
リビドー減退	40	(1.79)
リビドー亢進	1	(0.04)
リビドー消失	1	(0.04)
躁病	1	(0.04)
中期不眠症	46	(2.05)
気分変化	1	(0.04)
気分動揺	3	(0.13)
神経過敏	2	(0.09)
悪夢	14	(0.63)
オルガズム異常	6	(0.27)
パニック発作	7	(0.31)
パニック反応	2	(0.09)
妄想症	1	(0.04)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
談話促迫	1	(0.04)
精神運動制止遅滞	6	(0.27)
落ち着きのなさ	124	(5.54)
睡眠障害	5	(0.22)
夢遊症	1	(0.04)
ストレス	1	(0.04)
自殺念慮	24	(1.07)
自殺企図	9	(0.40)
涙ぐむ	1	(0.04)
緊張	4	(0.18)
チック	1	(0.04)
抜毛癖	1	(0.04)
オルガズム感減少	1	(0.04)
抑うつ症状	6	(0.27)
感情不安定	1	(0.04)
ディスフェミア	3	(0.13)
大うつ病	7	(0.31)
ニコチン依存	1	(0.04)
衝動制御障害	1	(0.04)
睡眠の質低下	7	(0.31)
精神活動過多	1	(0.04)
爪摘み取り	1	(0.04)
早朝覚醒型不眠症	20	(0.89)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	(%)
むちゃ飲み	1	(0.04)
注意欠如・多動性障害	2	(0.09)
腎および尿路障害	50	(2.23)
間質性膀胱炎	1	(0.04)
排尿困難	4	(0.18)
糖尿	1	(0.04)
血尿	5	(0.22)
緊張性膀胱	1	(0.04)
尿意切迫	5	(0.22)
腎結石症	3	(0.13)
夜間頻尿	1	(0.04)
頻尿	13	(0.58)
多尿	2	(0.09)
蛋白尿	1	(0.04)
腎仙痛	1	(0.04)
排尿躊躇	3	(0.13)
尿失禁	9	(0.40)
尿閉	1	(0.04)
肋骨脊柱角圧痛	1	(0.04)
尿臭異常	1	(0.04)
尿路痛	1	(0.04)
非感染性膀胱炎	1	(0.04)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
腹圧性尿失禁	1	(0.04)
生殖系および乳房障害	58	(2.59)
無月経	5	(0.22)
バルトリン嚢腫	1	(0.04)
良性前立腺肥大症	1	(0.04)
乳房腫瘤	1	(0.04)
乳房腫脹	1	(0.04)
乳房圧痛	1	(0.04)
子宮頚管ポリープ	1	(0.04)
膀胱瘤	1	(0.04)
月経困難症	6	(0.27)
乳汁漏出症	1	(0.04)
月経中間期出血	3	(0.13)
閉経期症状	2	(0.09)
不規則月経	3	(0.13)
卵巣嚢胞	4	(0.18)
卵巣嚢胞破裂	2	(0.09)
骨盤癒着症	1	(0.04)
頻発月経	2	(0.09)
前立腺炎	1	(0.04)
性機能不全	4	(0.18)
子宮出血	2	(0.09)

Trials: 33108212, 33110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
腟分泌物	1	(0.04)
腟出血	3	(0.13)
勃起不全	14	(0.63)
射精痛	1	(0.04)
重度月経出血	3	(0.13)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	142	(6.34)
喘息	9	(0.40)
慢性気管支炎	1	(0.04)
慢性閉塞性肺疾患	1	(0.04)
咳嗽	22	(0.98)
発声障害	5	(0.22)
呼吸困難	18	(0.80)
労作性呼吸困難	4	(0.18)
鼻出血	5	(0.22)
しゃっくり	1	(0.04)
減呼吸	1	(0.04)
鼻閉	15	(0.67)
鼻中隔弯曲	1	(0.04)
呼吸時疼痛	1	(0.04)
胸膜炎	1	(0.04)
気胸	1	(0.04)
湿性咳嗽	2	(0.09)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
肺塞栓症	4	(0.18)
呼吸異常	1	(0.04)
アレルギー性鼻炎	1	(0.04)
鼻漏	1	(0.04)
副鼻腔うっ血	19	(0.85)
睡眠時無呼吸症候群	6	(0.27)
咽喉刺激感	1	(0.04)
咽喉絞扼感	1	(0.04)
喘鳴	1	(0.04)
あくび	6	(0.27)
上気道の炎症	1	(0.04)
鼻痛	1	(0.04)
気道うっ血	4	(0.18)
鼻部障害	1	(0.04)
副鼻腔障害	1	(0.04)
咽頭の炎症	1	(0.04)
口腔咽頭痛	17	(0.76)
上気道咳症候群	1	(0.04)
咽頭反射亢進	1	(0.04)
皮膚および皮下組織障害	136	(6.07)
ざ瘡	5	(0.22)
脱毛症	14	(0.63)

Trials: 33108212, 33110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
血管浮腫	1	(0.04)
水疱	1	(0.04)
冷汗	1	(0.04)
皮膚炎	1	(0.04)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.04)
アトピー性皮膚炎	1	(0.04)
接触皮膚炎	3	(0.13)
皮膚乾燥	1	(0.04)
斑状出血	2	(0.09)
紅斑	3	(0.13)
多汗症	32	(1.43)
嵌入爪	1	(0.04)
汗疹	3	(0.13)
爪変色	1	(0.04)
寝汗	17	(0.76)
丘疹	1	(0.04)
光線過敏性反応	5	(0.22)
そう痒症	12	(0.54)
乾癬	1	(0.04)
発疹	19	(0.85)
紅斑性皮疹	2	(0.09)
斑状皮疹	1	(0.04)
斑状丘疹状皮疹	5	(0.22)

Trials: 33108212, 33110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
丘疹性皮疹	2	(0.09)
そう痒性皮疹	3	(0.13)
皮膚色素過剰	1	(0.04)
皮膚病変	2	(0.09)
蕁麻疹	6	(0.27)
尋常性白斑	1	(0.04)
乾皮症	1	(0.04)
爪甲脱落症	1	(0.04)
前癌性皮膚病変	1	(0.04)
社会環境	1	(0.04)
閉経	1	(0.04)
血管障害	63	(2.81)
動脈硬化症	1	(0.04)
本態性高血圧症	1	(0.04)
潮紅	1	(0.04)
血腫	2	(0.09)
高血圧	33	(1.47)
低血圧	2	(0.09)
起立性低血圧	7	(0.31)
末梢冷感	1	(0.04)
静脈瘤	1	(0.04)

Trials: 33108212, 33110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
ほてり	16	(0.71)
製品の問題	1	(0.04)
医療機器破損	1	(0.04)

Trials: 33108212, 33110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-LT-6.2.1＞

表 2.7.4.7.2-9

CT-LT-6.4
Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	1531	(68.35)
血液およびリンパ系障害	7	(0.31)
貧血	2	(0.09)
内出血発生の増加傾向	1	(0.04)
白血球増加症	1	(0.04)
リンパ節症	1	(0.04)
好中球減少症	1	(0.04)
血小板減少症	1	(0.04)
心臓障害	35	(1.56)
不整脈	1	(0.04)
第一度房室ブロック	5	(0.22)
動悸	15	(0.67)
洞性徐脈	2	(0.09)
洞性頻脈	2	(0.09)
頻脈	11	(0.49)
心室機能不全	1	(0.04)
耳および迷路障害	16	(0.71)
乗物酔い	1	(0.04)
耳鳴	6	(0.27)
回転性めまい	7	(0.31)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.4
Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
頭位性回転性めまい	2	(0.09)
内分泌障害	7	(0.31)
高プロラクチン血症	5	(0.22)
甲状腺機能低下症	2	(0.09)
眼障害	44	(1.96)
調節障害	1	(0.04)
眼瞼痙攣	3	(0.13)
ドライアイ	3	(0.13)
眼の障害	1	(0.04)
緑内障	1	(0.04)
流涙増加	3	(0.13)
近視	1	(0.04)
眼窩周囲浮腫	1	(0.04)
羞明	6	(0.27)
霧視	26	(1.16)
視力障害	1	(0.04)
衝動性眼球運動	1	(0.04)
胃腸障害	326	(14.55)
腹部不快感	7	(0.31)
腹部膨満	7	(0.31)

Trials: 33108212, 33110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.4

Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term

Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy

Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
腹痛	4	(0.18)
下腹部痛	1	(0.04)
上腹部痛	14	(0.63)
腹部圧痛	1	(0.04)
大腸炎	1	(0.04)
便秘	60	(2.68)
下痢	57	(2.54)
口内乾燥	67	(2.99)
消化不良	17	(0.76)
おくび	1	(0.04)
鼓腸	15	(0.67)
排便回数増加	2	(0.09)
胃炎	2	(0.09)
びらん性胃炎	1	(0.04)
胃食道逆流性疾患	9	(0.40)
消化器痛	1	(0.04)
歯肉出血	1	(0.04)
歯肉腫脹	1	(0.04)
悪心	87	(3.88)
膵炎	1	(0.04)
唾液変性	1	(0.04)
流涎過多	24	(1.07)
舌腫脹	1	(0.04)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.4
Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
歯痛	3	(0.13)
嘔吐	11	(0.49)
顕微鏡的大腸炎	1	(0.04)
口の感覚鈍麻	1	(0.04)
口の錯感覚	1	(0.04)
肛門失禁	1	(0.04)
一般・全身障害および投与部位の状態	254	(11.34)
無力症	22	(0.98)
胸部不快感	1	(0.04)
胸痛	1	(0.04)
悪寒	4	(0.18)
薬剤離脱症候群	4	(0.18)
顔面浮腫	1	(0.04)
疲労	179	(7.99)
異常感	1	(0.04)
熱感	1	(0.04)
びくびく感	12	(0.54)
歩行障害	3	(0.13)
重力性浮腫	1	(0.04)
インフルエンザ様疾患	1	(0.04)
浮腫	3	(0.13)
末梢性浮腫	6	(0.27)

Trials: 33108212, 33110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.4

Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term

Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy

Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
疼痛	1	(0.04)
不活発	3	(0.13)
予想外の治療反応	3	(0.13)
口渇	3	(0.13)
離脱症候群	1	(0.04)
腋窩痛	1	(0.04)
末梢腫脹	8	(0.36)
温度変化不耐症	1	(0.04)
体温変動感	1	(0.04)
非心臓性胸痛	1	(0.04)
感染症および寄生虫症	19	(0.85)
結膜炎	1	(0.04)
耳感染	1	(0.04)
毛包炎	1	(0.04)
歯肉炎	1	(0.04)
麦粒腫	1	(0.04)
上咽頭炎	1	(0.04)
レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.04)
肺炎	1	(0.04)
上気道感染	2	(0.09)
尿路感染	5	(0.22)
ウイルス性上気道感染	2	(0.09)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.4
Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
細菌性咽頭炎	1	(0.04)
ブドウ球菌感染	1	(0.04)
傷害、中毒および処置合併症	2	(0.09)
転倒	1	(0.04)
肋骨骨折	1	(0.04)
サンバーン	1	(0.04)
臨床検査	634	(28.30)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2	(0.09)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	(0.36)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.13)
血中コレステロール増加	9	(0.40)
血中コルチコトロピン減少	4	(0.18)
血中コルチコトロピン増加	1	(0.04)
血中クレアチン増加	1	(0.04)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13	(0.58)
血中クレアチニン増加	3	(0.13)
血中ブドウ糖増加	23	(1.03)
血中インスリン異常	1	(0.04)
血中インスリン増加	16	(0.71)
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(0.09)
血中カリウム増加	1	(0.04)

Trials: 33108212, 33110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.4

Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term

Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy

Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
拡張期血圧上昇	1	(0.04)
血圧上昇	9	(0.40)
血中プロラクチン増加	25	(1.12)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	5	(0.22)
血中トリグリセリド増加	14	(0.63)
血中尿素増加	2	(0.09)
血中尿酸増加	1	(0.04)
凝固時間延長	1	(0.04)
コルチゾール減少	15	(0.67)
心電図異常	1	(0.04)
心電図QT延長	16	(0.71)
心電図ST部分下降	1	(0.04)
心電図T波振幅減少	1	(0.04)
心電図T波逆転	1	(0.04)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	12	(0.54)
グリコヘモグロビン増加	11	(0.49)
ヘマトクリット減少	1	(0.04)
ヘモグロビン減少	1	(0.04)
心拍数増加	4	(0.18)
高比重リポ蛋白増加	3	(0.13)
国際標準比増加	3	(0.13)
脂質増加	1	(0.04)
低比重リポ蛋白減少	1	(0.04)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.4

Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term

Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy

Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
低比重リポ蛋白増加	3	(0.13)
リンパ球数減少	1	(0.04)
好中球数増加	1	(0.04)
プロトロンビン時間延長	3	(0.13)
体重減少	14	(0.63)
体重増加	527	(23.53)
白血球数増加	1	(0.04)
血中リン増加	1	(0.04)
血小板数増加	1	(0.04)
トランスアミナーゼ上昇	3	(0.13)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.04)
抗甲状腺抗体陽性	1	(0.04)
肝酵素上昇	4	(0.18)
アヘン剤陽性	1	(0.04)
起立時心拍数増加	1	(0.04)
肝機能検査値上昇	2	(0.09)
代謝および栄養障害	237	(10.58)
異常体重増加	1	(0.04)
糖尿病	2	(0.09)
糖尿病性ケトアシドーシス	1	(0.04)
耐糖能障害	5	(0.22)
高コレステロール血症	4	(0.18)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.4

Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term

Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy

Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
高血糖	3	(0.13)
高トリグリセリド血症	8	(0.36)
低カルシウム血症	1	(0.04)
食欲亢進	173	(7.72)
インスリン抵抗性	1	(0.04)
肥満	1	(0.04)
食物渇望	8	(0.36)
空腹時血中ブドウ糖不良	1	(0.04)
脂質異常症	2	(0.09)
高インスリン血症	8	(0.36)
食欲減退	20	(0.89)
高脂血症	4	(0.18)
中心性肥満	1	(0.04)
1型糖尿病	1	(0.04)
2型糖尿病	15	(0.67)
筋骨格系および結合組織障害	125	(5.58)
関節痛	14	(0.63)
背部痛	6	(0.27)
関節硬直	10	(0.45)
関節腫脹	3	(0.13)
筋固縮	17	(0.76)
筋痙縮	16	(0.71)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.4

Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term

Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy

Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
筋攣縮	10	(0.45)
筋力低下	3	(0.13)
筋肉痛	13	(0.58)
四肢痛	16	(0.71)
関節周囲炎	1	(0.04)
顎関節症候群	1	(0.04)
開口障害	6	(0.27)
筋緊張	12	(0.54)
筋骨格硬直	16	(0.71)
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	(0.04)
子宮平滑筋腫	1	(0.04)
神経系障害	814	(36.34)
アカシジア	226	(10.09)
無動	1	(0.04)
意識変容状態	1	(0.04)
健忘	1	(0.04)
失語症	2	(0.09)
運動失調	1	(0.04)
運動緩慢	1	(0.04)
不器用	1	(0.04)
歯車様固縮	10	(0.45)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.4

Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term

Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy

Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
意識レベルの低下	2	(0.09)
注意力障害	30	(1.34)
浮動性めまい	83	(3.71)
体位性めまい	9	(0.40)
よだれ	4	(0.18)
構語障害	3	(0.13)
味覚不全	2	(0.09)
ジスキネジア	8	(0.36)
ジストニア	1	(0.04)
電気ショック様感覚	1	(0.04)
錐体外路障害	46	(2.05)
蟻走感	1	(0.04)
頭痛	113	(5.04)
反射亢進	1	(0.04)
過眠症	17	(0.76)
筋緊張亢進	2	(0.09)
感覚鈍麻	2	(0.09)
企図振戦	1	(0.04)
嗜眠	36	(1.61)
意識消失	1	(0.04)
記憶障害	14	(0.63)
精神的機能障害	2	(0.09)
片頭痛	13	(0.58)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.4

Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term

Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy

Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
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)
錯感覚	10	(0.45)
パーキンソニズム	5	(0.22)
失神寸前の状態	2	(0.09)
精神運動亢進	3	(0.13)
鎮静	83	(3.71)
痙攣発作	1	(0.04)
感覚障害	2	(0.09)
傾眠	198	(8.84)
失神	1	(0.04)
緊張性頭痛	13	(0.58)
振戦	88	(3.93)
平衡障害	4	(0.18)
パーキンソン病安静時振戦	1	(0.04)
認知障害	3	(0.13)
眉間反射異常	2	(0.09)
下肢静止不能症候群	15	(0.67)
群発頭痛	1	(0.04)
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)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.4
Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
味覚障害	1	(0.04)
妊娠、産褥および周産期の状態	2	(0.09)
自然流産	2	(0.09)
精神障害	556	(24.82)
異常な夢	46	(2.05)
激越	21	(0.94)
怒り	1	(0.04)
無オルガズム症	9	(0.40)
不安	94	(4.20)
無感情	8	(0.36)
情動鈍麻	4	(0.18)
歯ぎしり	8	(0.36)
自殺既遂	1	(0.04)
錯乱状態	3	(0.13)
興味の減少	1	(0.04)
抑うつ気分	1	(0.04)
うつ病	20	(0.89)
現実感消失	1	(0.04)
解離	2	(0.09)
感情の貧困	6	(0.27)
多幸気分	1	(0.04)

Trials: 33108212, 33110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.4

Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term

Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy

Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
幻覚	1	(0.04)
軽躁	2	(0.09)
錯覚	1	(0.04)
無関心	1	(0.04)
初期不眠症	24	(1.07)
不眠症	154	(6.88)
易刺激性	49	(2.19)
リビドー減退	38	(1.70)
リビドー亢進	1	(0.04)
リビドー消失	1	(0.04)
中期不眠症	43	(1.92)
気分変化	1	(0.04)
気分動揺	1	(0.04)
神経過敏	1	(0.04)
悪夢	11	(0.49)
オルガズム異常	6	(0.27)
パニック発作	3	(0.13)
妄想症	1	(0.04)
談話促迫	1	(0.04)
精神運動制止遅滞	6	(0.27)
落ち着きのなさ	121	(5.40)
睡眠障害	3	(0.13)
自殺念慮	7	(0.31)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.4
Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
自殺企図	1	(0.04)
緊張	4	(0.18)
チック	1	(0.04)
抜毛癖	1	(0.04)
オルガズム感減少	1	(0.04)
抑うつ症状	2	(0.09)
感情不安定	1	(0.04)
ディスフェミア	3	(0.13)
大うつ病	3	(0.13)
衝動制御障害	1	(0.04)
睡眠の質低下	6	(0.27)
精神活動過多	1	(0.04)
爪摘み取り	1	(0.04)
早朝覚醒型不眠症	19	(0.85)
注意欠如・多動性障害	1	(0.04)
腎および尿路障害	26	(1.16)
排尿困難	2	(0.09)
血尿	1	(0.04)
尿意切迫	4	(0.18)
夜間頻尿	1	(0.04)
頻尿	8	(0.36)
多尿	2	(0.09)

Trials: 33108212, 33110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.4

Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term

Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy

Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
排尿躊躇	3	(0.13)
尿失禁	5	(0.22)
尿閉	1	(0.04)
尿臭異常	1	(0.04)
腹圧性尿失禁	1	(0.04)
生殖系および乳房障害	26	(1.16)
無月経	2	(0.09)
乳房腫脹	1	(0.04)
乳房圧痛	1	(0.04)
乳汁漏出症	1	(0.04)
不規則月経	2	(0.09)
性機能不全	4	(0.18)
腟分泌物	1	(0.04)
腟出血	1	(0.04)
勃起不全	12	(0.54)
射精痛	1	(0.04)
重度月経出血	1	(0.04)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29	(1.29)
慢性気管支炎	1	(0.04)
咳嗽	1	(0.04)
発声障害	1	(0.04)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.4

Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term

Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy

Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
呼吸困難	8	(0.36)
労作性呼吸困難	2	(0.09)
鼻出血	2	(0.09)
鼻閉	2	(0.09)
湿性咳嗽	1	(0.04)
呼吸異常	1	(0.04)
睡眠時無呼吸症候群	1	(0.04)
咽喉絞扼感	1	(0.04)
あくび	6	(0.27)
咽頭の炎症	1	(0.04)
咽頭反射亢進	1	(0.04)
皮膚および皮下組織障害	68	(3.04)
ざ瘡	3	(0.13)
脱毛症	9	(0.40)
皮膚乾燥	1	(0.04)
紅斑	2	(0.09)
多汗症	22	(0.98)
寝汗	14	(0.63)
丘疹	1	(0.04)
光線過敏性反応	4	(0.18)
そう痒症	7	(0.31)
発疹	6	(0.27)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-6.4

Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term

Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy

Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	 (%)
斑状皮疹	1	(0.04)
斑状丘疹状皮疹	1	(0.04)
丘疹性皮疹	1	(0.04)
乾皮症	1	(0.04)
血管障害	34	(1.52)
潮紅	1	(0.04)
高血圧	12	(0.54)
低血圧	2	(0.09)
起立性低血圧	6	(0.27)
末梢冷感	1	(0.04)
ほてり	12	(0.54)

Trials: 33108212, 33110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-LT-6.4＞

表 2.7.4.7.2-10

CT-ST-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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/ BREX 1mg/ PAXCR	[redacted]	4[redacted]	感染症および寄生虫症	肺炎 (AB) / PNEUMONIA	[redacted]	35	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
1-3 mg/ BREX 2mg/ CYMB	[redacted]	6[redacted]	胃腸障害	口内乾燥 (AC) / DRY MOUTH	[redacted]	2	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害	消化不良 (AC) / HEARTBURN	[redacted]	32	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害	嘔吐 (C) / VOMITING 1 TIME	[redacted]	3	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害	嘔吐 (A) / VOMITING	[redacted]	32	UNLIKELY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			傷害、中毒および処置合併症	転倒 (AC) / FALL	[redacted]	41	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			傷害、中毒および処置合併症	粉砕骨折 (AB) / COMMINUTED FRACTURE OF RIGHT HUMERAL HEAD	[redacted]	41	NOT RELATED	YES(4,6)	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
			筋骨格系および結合組織障害	関節痛 (A) / PAIN RIGHT SHOULDER	[redacted]	41	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	頚部痛 (A) / NECK PAIN	[redacted]	11	UNLIKELY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	浮動性めまい (AC) / DIZZINESS	[redacted]	40	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	頭痛 / HEADACHE	[redacted]	2	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	頭痛 (AC) / HEADACHE	[redacted]	11	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	失神 (ABCD) / BRIEF SYNCOPAL EPISODE	[redacted]	41	POSSIBLY RELATED	YES(6)	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
			皮膚および皮下組織障害	多汗症 (AC) / SWEATING	[redacted]	6	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	4[redacted]	胃腸障害	腹痛 (AB) / ABDOMINAL PAIN	[redacted]	34	UNLIKELY RELATED	YES(4)	SEV	DRUG INTERRUPTED	RECOVERING/RESOLVING

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.
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.

CT-ST-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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/ BREX 2mg/ CYMB	[redacted]	4[redacted]	胃腸障害	胃食道逆流性疾患 (AC) / WORSENING GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted] /CONTINUING 20[redacted] /20[redacted]	29	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			臨床検査	体重増加 (AC) / WEIGHT GAIN	20[redacted] /CONTINUING 20[redacted] /20[redacted]	15	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
1-3 mg/ BREX 2mg/ PAXCR	[redacted]	5[redacted]	耳および迷路障害	回転性めまい (AB) / VERTIGO	20[redacted] /20[redacted] 20[redacted] /20[redacted]	93	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害	下痢 (AC) / LOOSE STOOLS	20[redacted] /20[redacted] 20[redacted] /20[redacted]	61	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感 (A) / CHEST TIGHTNESS	20[redacted] /20[redacted] 20[redacted] /20[redacted]	81	UNLIKELY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	上咽頭炎 (A) / COMMON COLD	20[redacted] /20[redacted] 20[redacted] /20[redacted]	84	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	浮動性めまい (AC) / DIZZINESS	20[redacted] /20[redacted] 20[redacted] /20[redacted]	60	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	感覚鈍麻 (A) / NUMBNESS IN RIGHT HAND	20[redacted] /20[redacted] 20[redacted] /20[redacted]	63	UNLIKELY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
1-3 mg/ BREX 3mg/ PAXCR	[redacted]	3[redacted]	神経系障害	アカシジア (ACE) / AKATHISIA	20[redacted] /20[redacted] 20[redacted] /20[redacted]	12	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	てんかん (AB) / EPILEPSY	20[redacted] /20[redacted] 20[redacted] /20[redacted]	43	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
1-3 mg/ OPC 1.5mg (+/-0.5mg)/ LEXP	[redacted]	5[redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態	浮腫 (AC) / NON-PITTING EDEMA 1+	20[redacted] /CONTINUING 20[redacted] /20[redacted]	22	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			傷害、中毒および処置合併症	橈骨骨折 (AB) / FRACTURE RADIAL HEAD (RIGHT)	20[redacted] /CONTINUING 20[redacted] /20[redacted]	42	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
			傷害、中毒および処置合併症	尺骨骨折 (ABE) / FRACTURE OLECRANON PROCESS (LEFT)	20[redacted] /CONTINUING 20[redacted] /20[redacted]	42	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
			傷害、中毒および処置合併症	口唇損傷 (A) / LIP LACERATION	20[redacted] /CONTINUING 20[redacted] /20[redacted]	42	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.
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.

CT-ST-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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/ OPC 1.5mg (+/-0.5mg)/ LEXP	[redacted]	5[redacted]/	傷害、中毒および処置合併症	眼挫傷 (A) / LEFT EYE CONTUSION	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]/20[redacted]	42	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (AC) / INCREASED CK; 398 U/L (REFERENCE RANGE = 0 - 174	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]/20[redacted]	43	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
1-3 mg/ OPC 1.5mg (+/-0.5mg)/ PRSQ	[redacted]	4[redacted]/	感染症および寄生虫症	上気道感染 (A) / UPPER RESPIRATORY INFECTION	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	18	UNLIKELY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			呼吸器、胸郭および縦隔障害	慢性閉塞性肺疾患 (AB) / EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	29	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難 (A) / DYSPNEA	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	23	UNLIKELY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO/ PLACEBO/ CYMB	[redacted]	6[redacted]/	心臓障害	心房細動 (AB) / PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	19	NOT RELATED	YES(6)	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			心臓障害	動悸 (A) / HEART PALPITATIONS	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]/20[redacted]	8	UNLIKELY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			胃腸障害	下痢 (A) / DIARRHEA	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	23	UNLIKELY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO/ PLACEBO/ LEXP	[redacted]	4[redacted]/	血液およびリンパ系障害	血小板減少症 (AC) / THROMBOCYTOPENIA	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	29	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害	口内乾燥 (AC) / DRY MOUTH	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	12	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	浮動性めまい (AC) / OCCASIONAL LIGHTHEADEDNESS	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	10	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			腎および尿路障害	腎腫瘤 (AB) / COMPLEX RENAL MASS RIGHT KIDNEY	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]/20[redacted]	39	NOT RELATED	YES(6)	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	[redacted]	5[redacted]/	心臓障害	洞性徐脈 (AB) / SINUS BRADYCARDIA	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	29	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.
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.

CT-ST-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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
PLACEBO/ PLACEBO/ LEXP	[redacted]	5[redacted]	心臓障害	洞性徐脈 / SINUS BRADYCARDIA	[redacted]	36	NOT RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	失神 / FAINTING	[redacted]	26	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	失神 (A) / FAINTING	[redacted]	36	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	不眠症 (AC) / INSOMNIA	[redacted]	23	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED
			血管障害	低血圧 (AB) / HYPOTENSION	[redacted]	29	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	4[redacted] OR	胃腸障害	下痢 (A) / DIARRHEA	[redacted]	11	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害	悪心 (A) / NAUSEA	[redacted]	11	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			一般・全身障害および投与部位の状態	末梢腫脹 (A) / RIGHT ARM SWELLING	[redacted]	32	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			血管障害	鎖骨下静脈血栓症 (AB) / RIGHT SUBCLAVIAN DVT	[redacted]	40	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	5[redacted]	精神障害	パニック発作 (AB) / UNCONFIRMED PANIC ATTACK	[redacted]	106	NOT RELATED	YES(4)	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO/ PLACEBO/ PAXCR	[redacted]	4[redacted]	精神障害	うつ病 (ABE) / DEPRESSION	[redacted]	9	UNLIKELY RELATED	YES(4)	MOD	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	6[redacted]	感染症および寄生虫症	肺炎 (AB) / PNEUMONIA	[redacted]	5	UNLIKELY RELATED	YES(4)	MOD	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
			皮膚および皮下組織障害	皮膚病変 (A) / LESIONS BOTH LEGS	[redacted]	4	UNLIKELY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.
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.

CT-ST-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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
QUET/ QUET/ PAXCR	[redacted]	4[redacted]/ [redacted]	傷害、中毒および処置合併症	肉離れ (A) / LOWER BACK STRAIN	[redacted]20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]/[redacted]20[redacted]	65	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
			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)	悪性黒色腫 (ABE) / MELANOMA RIGHT ARM	[redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted] 20[redacted]/[redacted]20[redacted]	63	NOT RELATED	YES(6)	MOD	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.
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-ST-6.6.2＞

表 2.7.4.7.2-11

CT-ST-6.6.3
Incidence of Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term in Fixed Dose Trials
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 1mg (N=226)		Brexpiprazole 2mg (N=380)		Brexpiprazole 3mg (N=229)		Placebo (N=613)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	1	(0.4)	3	(0.8)	1	(0.4)	2	(0.3)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
心房細動	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
耳および迷路障害	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
肺炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
粉砕骨折	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)
てんかん	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
失神	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)

Trials: 33110227, 33110228, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

＜資料番号5.3.5.3-05：CT-ST-6.6.3＞

表 2.7.4.7.2-12

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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/ DENOVO/ CELEX	[redacted]	4[redacted] OR	精神障害	不安 (A) / ANXIETY	[redacted]	20	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	自殺念慮 (ABE) / SUICIDAL IDEATION	[redacted]	19	UNLIKELY RELATED	YES(4)	SEV	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	5[redacted]	感染症および寄生虫症	尿路感染 (A) / URINARY TRACT INFECTION	[redacted]	51	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	尿路感染 / URINARY TRACT INFECTION	[redacted]	83	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	尿路感染 / URINARY TRACT INFECTION	[redacted]	295	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			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)	子宮頚部腺癌 (ABE) / ADENOCARCINOMA OF CERVIX	[redacted] /CONTINUING	279	NOT RELATED	YES(6)	SEV	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			生殖系および乳房障害	子宮出血 (A) / UTERINE BLEEDING	[redacted] /CONTINUING	245	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
BREX/ DENOVO/ EFFXR	[redacted]	2[redacted]	精神障害	不眠症 (AC) / INSOMNIA	[redacted]	10	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	落ち着きのなさ (AC) / RESTLESSNESS	[redacted]	10	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	自殺企図 (AB) / ATTEMPTED SUICIDE	[redacted]	220	UNLIKELY RELATED	YES(4)	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
BREX/ DENOVO/ LEXP	[redacted]	3[redacted]	眼障害	霧視 (AC) / BLURRY VISION IN LOW LIGHT	[redacted]	25	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害	便秘 (AC) / CONSTIPATION	[redacted]	11	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害	悪心 (AC) / NAUSEA	[redacted]	2	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			一般・全身障害および投与部位の状態	びくびく感 (AC) / FIDGETY FEELING IN LEGS	[redacted]	19	RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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/ DENOVO/ LEXP	[redacted]	3[redacted]/	傷害、中毒および処置合併症	企図的過量投与 (ABE) / SUICIDE ATTEMPT BY OVERDOSE	20[redacted] 20[redacted]	98	UNLIKELY RELATED	YES(4)	SEV	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査	体重減少 (A) / WEIGHT LOSS	20[redacted] /CONTINUING	59	UNLIKELY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			代謝および栄養障害	食欲減退 (AC) / DECREASED APPETITE	20[redacted] 20[redacted]	2	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	関節痛 (AC) / LEFT KNEE PAIN	20[redacted] 20[redacted]	76	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	関節痛 (AC) / RIGHT SHOULDER PAIN	20[redacted] 20[redacted]	77	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	関節腫脹 (AC) / SWOLLEN LEFT WRIST	20[redacted] 20[redacted]	70	POSSIBLY RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	錐体外路障害 (AC) / EXTRAPYRAMIDAL SYNDROME	20[redacted] 20[redacted]	61	RELATED	NO	SEV	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	頭痛 (A) / HEADACHES	20[redacted] 20[redacted]	20	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	記憶障害 (A) / FORGETFULNESS	20[redacted] 20[redacted]	11	UNLIKELY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			皮膚および皮下組織障害	多汗症 (AC) / SWEATING	20[redacted] 20[redacted]	13	RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	3[redacted]/	眼障害	視力障害 (A) / SEEING SPOTS WHEN TURNS HEAD QUICKLY	20[redacted] 20[redacted]	39	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	自殺念慮 (ABE) / SUICIDAL IDEATION	20[redacted] 20[redacted]	12	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	2[redacted]/ OR	胃腸障害	便秘 (AC) / CONSTIPATION	20[redacted] 20[redacted]	21	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害	便秘 / CONSTIPATION	20[redacted] 20[redacted]	36	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害	下痢 (A) / DIARRHEA	20[redacted] 20[redacted]	167	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害	下痢 / DIARRHEA	20[redacted] 20[redacted]	172	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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/ DENOVO/ LEXP	[redacted]	2[redacted] OR	胃腸障害	下痢 / DIARRHEA	[redacted]	175	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			肝胆道系障害	胆嚢炎 (AB) / CHOLECYSTITIS	[redacted]	281	NOT RELATED	YES(4)	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			肝胆道系障害	胆石症 (AB) / CHOLELITHIASIS	[redacted]	281	NOT RELATED	YES(4)	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			代謝および栄養障害	肥満 (A) / WORSENING OF OBESITY	[redacted]	14	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	振戦 (AC) / BILATERAL HAND TREMORS	[redacted]	30	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	振戦 / BILATERAL HAND TREMORS	[redacted]	35	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			生殖系および乳房障害	月経中間期出血 (A) / MENSTRUATION, BREAK-THROUGH BLEEDING	[redacted]	95	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			生殖系および乳房障害	月経中間期出血 / MENSTRUATION, BREAK-THROUGH BLEEDING	[redacted]	124	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
BREX/ DENOVO/ PAXCR	[redacted]	2[redacted]	精神障害	自殺企図 (ABE) / ATTEMPTED SUICIDE	[redacted]	298	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	3[redacted]	神経系障害	アカシジア (AC) / AKATHISIA	[redacted]	39	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	不安 (A) / ANXIETY	[redacted]	51	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	うつ病 (ABE) / WORSENING OF DEPRESSION	[redacted]	55	NOT RELATED	YES(4)	MOD	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
BREX/ DENOVO/ PROZ	[redacted]	5[redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労 (A) / FATIGUE	[redacted] /CONTINUING	13	UNLIKELY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸時疼痛 (A) / RESPIRATORY PAIN	[redacted]	9	NOT RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			呼吸器、胸郭および縦隔障害	気胸 (AB) / LEFT PNEUMOTHORAX	[redacted]	9	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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/ DENOVO/ PRSQ	[redacted]	3[redacted]/ [redacted]	胃腸障害	下痢 (AC) / DIARRHEA	[redacted]	1	RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害	悪心 (A) / NAUSEA	[redacted]	139	UNLIKELY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			一般・全身障害および投与部位の状態	疲労 (AC) / INCREASED TIREDNESS	[redacted]	2	RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			感染症および寄生虫症	胃腸炎 (A) / GASTROENTERITIS	[redacted]	89	NOT RELATED	NO	MOD	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
			傷害、中毒および処置合併症	半月板損傷 (A) / LEFT MENISCUS TEAR	[redacted]	29	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査	体重増加 (ACE) / WEIGHT GAIN	[redacted]	28	RELATED	NO	MOD	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			代謝および栄養障害	食欲亢進 (AC) / INCREASED APPETITE	[redacted]	10	RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	関節痛 (A) / INCREASED LEFT KNEE PAIN	[redacted]	29	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			精神障害	不安 (C) / ANXIETY	[redacted]	84	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	不安 / ANXIETY	[redacted]	133	UNLIKELY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	不安 (AB) / SEVERE ANXIETY	[redacted]	138	UNLIKELY RELATED	YES(4)	SEV	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			精神障害	不眠症 (AC) / INCREASED INSOMNIA	[redacted]	1	RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			精神障害	易刺激性 (AC) / IRRITABILITY	[redacted]	11	RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	悪夢 (AC) / INTERMITTENT NIGHTMARES	[redacted]	84	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
BREX/ PRIOR ADT/ CYMB	[redacted]	4[redacted]/ [redacted]	感染症および寄生虫症	蜂巣炎 (AB) / LEFT LEG CELLULITIS	[redacted]	3	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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 ADT/ CYMB	[redacted]	4[redacted]/ [redacted]	臨床検査	体重増加 (ACE) / WEIGHT GAIN	[redacted]	7	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査	肝機能検査値上昇 (A) / ELEVATED LIVER FUNCTION TEST	[redacted]	7	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	激越 (AC) / AGITATION	[redacted]	44	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	2[redacted]/ [redacted] OR	胃腸障害	腹痛 (A) / ABDOMINAL PAIN	[redacted]	188	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	上咽頭炎 (A) / HEAD COLD	[redacted]	183	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査	血圧上昇 (AC) / ELEVATED BLOOD PRESSURE	[redacted]	101	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			生殖系および乳房障害	卵巣嚢胞 (A) / OVARIAN CYST PAIN	[redacted]	220	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			生殖系および乳房障害	卵巣嚢胞破裂 (A) / RUPTURED OVARIAN CYST	[redacted]	220	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			生殖系および乳房障害	骨盤癒着症 (AB) / PELVIC ADHESIONS	[redacted]	262	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	6[redacted]/ [redacted] OR	胃腸障害	腹痛 (A) / ABDOMINAL PAIN	[redacted]	53	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	上咽頭炎 (A) / COLD SYMPTOMS	[redacted]	1	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			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)	卵巣癌 (ABE) / OVARIAN CANCER	[redacted] /CONTINUING	71	NOT RELATED	YES(6)	SEV	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	[redacted]	4[redacted]/ [redacted]	神経系障害	パーキンソニズム (A) / PARKINSONISM	[redacted]	55	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	躁病 / ACUTE MANIA	[redacted]	47	UNLIKELY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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 ADT/ CYMB	[redacted]	4[redacted]/ [redacted]	精神障害	躁病 (ABE) / ACUTE MANIA WITH PSYCHOTIC SYMPTOMS	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	52	UNLIKELY RELATED	YES(4)	SEV	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
			血管障害	高血圧 (A) / WORSENING OF ARTERIAL HYPERTENSION	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	52	UNLIKELY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	4[redacted]/ [redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症 (AC) / ASTHENIA	[redacted] 20[redacted] /CONTINUING 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	16	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE REDUCED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			臨床検査	心電図QT延長 (ABCDE) / QT INTERVAL INCREASE	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	99	POSSIBLY RELATED	YES(6)	SEV	DRUG WITHDRAWN	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]	79	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	2[redacted]/ [redacted]	心臓障害	大動脈弁閉鎖不全症 (ABE) / AORTIC INSUFFICIENCY	[redacted] 20[redacted] /CONTINUING 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	10	NOT RELATED	YES(3)	SEV	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			心臓障害	心室機能不全 (ABCDE) / VENTRICULAR HYPEREXCITABILITY	[redacted] 20[redacted] /CONTINUING 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	10	POSSIBLY RELATED	YES(3)	SEV	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			臨床検査	心電図異常 (AC) / ECG ABNORMAL	[redacted] 20[redacted] /CONTINUING 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	8	RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
BREX/ PRIOR ADT/ EFFXR	[redacted]	5[redacted]/ [redacted] OR	胃腸障害	腹部膨満 (A) / BLOATING	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	192	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害	胃食道逆流性疾患 (A) / GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISORDER	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	191	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			一般・全身障害および投与部位の状態	胸痛 (AB) / CHEST PAIN	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	191	NOT RELATED	YES(4)	MOD	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
			一般・全身障害および投与部位の状態	疲労 (AC) / TIREDNESS	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	132	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	喉頭炎 (A) / LARYNGITIS	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	254	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査	好酸球数増加 (A) / ELEVATED EOSINPHILS	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	265	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査	体重増加 (AC) / WEIGHT GAIN	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	181	RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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 ADT/ EFFXR	[redacted]	5[redacted] OR	代謝および栄養障害	2型糖尿病 (A) / WORSENING OF NON INSULIN DEPENDENT DIABETES	20[redacted] /CONTINUING 20[redacted]	181	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	筋攣縮 (AC) / MOUTH TWITCHES	20[redacted] 20[redacted]	50	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	関節リウマチ (A) / WORSENING OF RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted] 20[redacted]	15	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	不安 (A) / ANXIETY	20[redacted] 20[redacted]	193	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	不眠症 (A) / INSOMNIA	20[redacted] 20[redacted]	191	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	ディスフェミア (AC) / STUTTERING	20[redacted] 20[redacted]	132	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			呼吸器、胸郭および縦隔障害	あくび (AC) / YAWNING	20[redacted] 20[redacted]	50	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			皮膚および皮下組織障害	そう痒症 (A) / ITCHING	20[redacted] 20[redacted]	92	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	3[redacted]	胃腸障害	便秘 (ACE) / WORSENING OF CONSTIPATION	20[redacted] 20[redacted]	39	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査	体重増加 (ACE) / WEIGHT GAIN	20[redacted] 20[redacted]	39	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	関節痛 (A) / LEFT WRIST PAIN	20[redacted] 20[redacted]	69	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	感覚鈍麻 (A) / HANDS NUMBNESS	20[redacted] 20[redacted]	13	UNLIKELY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	振戦 (AC) / HANDS TREMORS	20[redacted] 20[redacted]	13	RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	不眠症 (AC) / INSOMNIA	20[redacted] 20[redacted]	28	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	不眠症 / INSOMNIA	20[redacted] /CONTINUING 20[redacted]	87	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			精神障害	故意の自傷行為 (AB) / SELF INFLICTED LEFT WRIST LACERATION	20[redacted] 20[redacted]	68	NOT RELATED	YES(6)	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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 ADT/ EFFXR	[redacted]	5[redacted]/	感染症および寄生虫症	耳感染 (A) / OTITIS	20[redacted]/ 20[redacted]	1	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			代謝および栄養障害	2型糖尿病 (ABCDE) / DIABETE TYPE 2	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]	53	RELATED	YES(3)	SEV	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			生殖系および乳房障害	射精痛 (AC) / EJACULATION PAIN	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]	8	RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽 (A) / COUGH	20[redacted]/ 20[redacted]	1	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			皮膚および皮下組織障害	多汗症 (AC) / SWEATING	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]	52	RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
BREX/ PRIOR ADT/ LEXP	[redacted]	3[redacted]/	精神障害	うつ病 (ABE) / WORSENING OF DEPRESSION	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]	36	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
BREX/ PRIOR ADT/ PAXCR	[redacted]	4[redacted]/	血液およびリンパ系障害	鉄欠乏性貧血 (AB) / IRON DEFICIENCY ANEMIA	20[redacted]/ 20[redacted]	367	UNLIKELY RELATED	YES(6)	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害	腸憩室 (A) / DUODENAL DIVERTICULOSIS	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]	376	UNLIKELY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			胃腸障害	びらん性胃炎 (AC) / EROSIVE GASTRITIS	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]	376	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			胃腸障害	裂孔ヘルニア (A) / HIATAL HERNIA	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]	376	UNLIKELY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			感染症および寄生虫症	上気道感染 (A) / UPPER RESPIRATORY INFECTION	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]	299	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			臨床検査	体重増加 (AC) / WEIGHT GAIN	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]	29	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	[redacted]	5[redacted]/	神経系障害	アカシジア (AC) / AKATHISIA	20[redacted]/ 20[redacted]	26	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	不安 (AC) / ANXIETY	20[redacted]/ 20[redacted]	26	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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 ADT/ PAXCR	[redacted]	5[redacted]	精神障害	抑うつ症状 (ABCDE) / WORSENING OF DEPRESSIVE SYMPTOMS	[redacted]/CONTINUING [redacted]	151	POSSIBLY RELATED	YES(4)	SEV	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
BREX/ PRIOR ADT/ PROZ	[redacted]	3[redacted]	感染症および寄生虫症	副鼻腔炎 (A) / SINUSITIS	[redacted]	56	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	痙攣発作 (ABCDE) / SEIZURE	[redacted]	101	POSSIBLY RELATED	YES(4,6)	SEV	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	3[redacted] OR	胃腸障害	下痢 (AC) / DIARRHEA	[redacted]	29	RELATED	NO	MOD	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害	口内乾燥 (AC) / DRY MOUTH	[redacted]	21	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害	歯痛 (A) / TOOTH PAIN	[redacted]	261	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			一般・全身障害および投与部位の状態	疲労 (AC) / FATIGUE	[redacted]	10	RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	インフルエンザ (A) / RESPIRATORY FLU	[redacted]	213	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			傷害、中毒および処置合併症	処置による疼痛 (A) / PAIN FROM DILATION AND CURETTAGE	[redacted]/CONTINUING [redacted]	387	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			神経系障害	錯感覚 (A) / TINGLING IN FEET	[redacted]	80	UNLIKELY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			妊娠、産褥および周産期の状態	自然流産 (ABCD) / MISCARRIAGE	[redacted]	381	POSSIBLY RELATED	YES(6)	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
BREX/ PRIOR ADT/ PRSQ	[redacted]	5[redacted]	感染症および寄生虫症	気管支炎 (A) / BRONCHITIS	[redacted]	83	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	上咽頭炎 (A) / COMMON COLD	[redacted]	37	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	筋骨格系胸痛 (A) / SORE RIB LEFT SIDE	[redacted]	49	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	異常な夢 (AC) / VIVID DREAMS	[redacted]	15	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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 ADT/ PRSQ	[redacted]	5[redacted]/ [redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症 (AB) / PULMONARY EMBOLISM	[redacted]	69	NOT RELATED	YES(4)	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	2[redacted]/ [redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態	疼痛 (A) / BODILY ACHES AND PAINS	[redacted]	227	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			傷害、中毒および処置合併症	第1度熱傷 (A) / FIRST DEGREE BURN LEFT INNER FORE ARM	[redacted]	226	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査	体重増加 (A) / WEIGHT GAIN	[redacted]/CONTINUING	253	UNLIKELY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			神経系障害	過眠症 (AC) / HYPERSOMNIA	[redacted]	140	RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	鎮静 (AC) / SEDATION	[redacted]	16	RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	異常な夢 (AC) / VIVID DREAMS	[redacted]	16	RELATED	NO	MOD	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	不眠症 (AC) / INSOMNIA	[redacted]	28	RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	自殺企図 (ABE) / SUICIDE ATTEMPT	[redacted]	227	UNLIKELY RELATED	YES(4)	MOD	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
			皮膚および皮下組織障害	寝汗 (AC) / NIGHT SWEATS	[redacted]	1	RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	5[redacted]/ [redacted]	胃腸障害	胃食道逆流性疾患 (AC) / ACID REFLUX	[redacted]	9	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			一般・全身障害および投与部位の状態	非心臓性胸痛 (ABCD) / WORSENING NON-CARDIAC CHEST PAIN	[redacted]	9	POSSIBLY RELATED	YES(4)	MOD	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	尿路感染 (AC) / URINARY TRACT INFECTION	[redacted]	164	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査	心電図QT延長 (AC) / PROLONGED QTC	[redacted]	44	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			呼吸器、胸郭および縦隔障害	労作性呼吸困難 (AC) / EXERTIONAL DYSPNEA	[redacted]	23	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			皮膚および皮下組織障害	丘疹性皮疹 (AC) / ERYTHEMATOUS PAPULAR RASH ON CHEST	[redacted]/CONTINUING	364	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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 ADT/ ZOLT	[redacted]	5[redacted]	傷害、中毒および処置合併症	企図的過量投与 (AB) / OVERDOSE INTENTIONAL NONSTUDY MEDICATION	[redacted]	380	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	うつ病 (AB) / WORSENING DEPRESSION	[redacted]	380	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	4[redacted]	胃腸障害	消化不良 (A) / HEARTBURN	[redacted]	4	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			一般・全身障害および投与部位の状態	異常感 (AC) / SPACED OUT	[redacted]	29	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	口腔ヘルペス (A) / FEVER BLISTER	[redacted]	32	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査	体重増加 (AC) / WEIGHT GAIN	[redacted]	6	RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
			代謝および栄養障害	食欲亢進 (AC) / INCREASED APPETITE	[redacted]	12	RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛 (AC) / MUSCLE SORENESS	[redacted]	29	RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	傾眠 (AC) / SLEEPINESS	[redacted]	29	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
			精神障害	自殺念慮 (ABE) / SUICIDAL IDEATION WITH PLAN AND INTENT	[redacted]	91	NOT RELATED	YES(2,4)	SEV	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	5[redacted]	肝胆道系障害	胆石症 (AB) / GALLSTONES	[redacted]	198	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	気管支炎 (A) / BRONCHITIS	[redacted]	189	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	頭痛 (AC) / WORSENING OF HEADACHES	[redacted]	98	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
BREX/ PRIOR BREX/ CYMB	[redacted]	5[redacted]	胃腸障害	クローン病 (ABE) / EXACERBATION OF CROHNS DISEASE	[redacted]	33	UNLIKELY RELATED	YES(4)	SEV	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	4[redacted]	傷害、中毒および処置合併症	靭帯捻挫 (A) / RIGHT FOOT DISPLACEMENT SPRAIN	[redacted]	261	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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/ CYMB	[redacted]	4[redacted]/ [redacted]	傷害、中毒および処置合併症	膝蓋骨骨折 (ABE) / CLOSED LEFT PATELLAR FRACTURE	[redacted] 20[redacted]/CONTINUING 20[redacted] 20[redacted]	261	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
			筋骨格系および結合組織障害	関節硬直 (AC) / JOINT STIFFNESS ELBOWS	[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	101	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	関節硬直 / JOINT STIFFNESS NECK	[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	101	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	4[redacted]/ [redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労 / TIREDNESS	[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	2	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			一般・全身障害および投与部位の状態	疲労 / TIREDNESS	[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	70	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			一般・全身障害および投与部位の状態	疲労 (AC) / TIREDNESS	[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	91	RELATED	NO	SEV	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査	体重増加 (AC) / WEIGHT GAIN	[redacted] 20[redacted]/CONTINUING 20[redacted] 20[redacted]	58	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			代謝および栄養障害	食欲亢進 (AC) / INCREASED APPETITE	[redacted] 20[redacted]/CONTINUING 20[redacted] 20[redacted]	28	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮 (A) / LEG CRAMPS	[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	108	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	筋骨格硬直 (AC) / BACK STIFFNESS	[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	2	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	頭痛 (A) / HEADACHE	[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	115	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	振戦 (A) / HAND TREMOR	[redacted] 20[redacted]/CONTINUING 20[redacted] 20[redacted]	137	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			精神障害	不安 (AC) / ANXIETY	[redacted] 20[redacted]/CONTINUING 20[redacted] 20[redacted]	70	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			精神障害	うつ病 (A) / WORSENING OF DEPRESSION	[redacted] 20[redacted]/CONTINUING 20[redacted] 20[redacted]	105	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			精神障害	不眠症 (A) / INSOMNIA	[redacted] 20[redacted]/CONTINUING 20[redacted] 20[redacted]	107	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			精神障害	落ち着きのなさ (AC) / RESTLESSNESS	[redacted] 20[redacted]/CONTINUING 20[redacted] 20[redacted]	7	RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			精神障害	自殺念慮 (ABCDE) / SUICIDAL IDEATION	[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	105	POSSIBLY RELATED	YES(4)	MOD	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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/ CYMB	[redacted]	5[redacted]/	胃腸障害	下痢 (A) / DIARRHEA	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	22	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	アカシジア (ACE) / WORSENING OF AKATHISIA	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	21	RELATED	NO	MOD	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	うつ病 (AB) / WORSENING OF DEPRESSION	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	47	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			呼吸器、胸郭および縦隔障害	口腔咽頭痛 (A) / SORE THROAT	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	8	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	5[redacted]/	胃腸障害	齲歯 (A) / TOOTH DECAY	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	230	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			傷害、中毒および処置合併症	処置による疼痛 (A) / TOOTH EXTRACTION PAIN	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	264	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査	血中クレアチン増加 (AC) / ELEVEATED CREATINE LEVELS	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	29	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査	血中カリウム増加 (AC) / ELEVATED POTASSIUM LEVELS	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	29	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査	血中尿素増加 (AC) / ELEVATED UREA NITROGEN LEVELS	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	29	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査	血中リン増加 (AC) / ELEVATED PHOSPHORUS LEVELS	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	29	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症 (AB) / PULMONARY EMBOLI	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	63	NOT RELATED	YES(2,6)	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	5[redacted]/	代謝および栄養障害	食欲亢進 (AC) / INCREASED APPETITE	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	10	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	背部痛 (A) / LOW BACK PAIN	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	124	UNLIKELY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	不安 (A) / ANXIETY	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]/20[redacted]	153	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			精神障害	うつ病 (ABE) / WORSENING DEPRESSION	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	119	UNLIKELY RELATED	YES(4)	SEV	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	5[redacted]/	眼障害	網膜静脈血栓症 (AB) / THROMBOSIS IN CENTRAL VEIN OF RETINA	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	113	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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/ CYMB	[redacted]	5[redacted]/	傷害、中毒および処置合併症	靭帯捻挫 (A) / SPRAIN OF LEFT HAND	[redacted]	7	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			血管障害	高血圧 (A) / WORSENING HYPERTENSION	[redacted]/CONTINUING	113	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
BREX/ PRIOR BREX/ EFFXR	[redacted]	3[redacted]/	感染症および寄生虫症	皮膚糸状菌症 (A) / DERMATOPHYTOSIS	[redacted]	18	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	自殺念慮 (ABE) / SUICIDAL IDEATION	[redacted]	50	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	5[redacted]/	心臓障害	うっ血性心不全 (AB) / CONGESTIVE HEART FAILURE	[redacted]	349	UNLIKELY RELATED	YES(4,6)	MOD	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
			一般・全身障害および投与部位の状態	悪寒 (AC) / TEETH CHATTERING	[redacted]	20	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	胃腸炎 (AB) / GASTROENTERITIS	[redacted]	352	UNLIKELY RELATED	YES(4,6)	MOD	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	ウイルス性胃腸炎 (A) / GASTROINTESTINAL FLU	[redacted]	248	UNLIKELY 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]	89	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	上気道感染 / UPPER RESPIRATORY INFECTION	[redacted]	130	UNLIKELY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			傷害、中毒および処置合併症	節足動物咬傷 (A) / RIGHT LOWER QUADRANT ABDOMINAL TICK BITE	[redacted]	263	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査	体重増加 (AC) / WEIGHT GAIN	[redacted]/CONTINUING	93	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	UNKNOWN
			神経系障害	アカシジア (AC) / AKATHISIA	[redacted]/CONTINUING	37	RELATED	NO	MOD	DOSE REDUCED	UNKNOWN
			呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽 (A) / COUGH	[redacted]	50	UNLIKELY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	4[redacted]/ OR	胃腸障害	便秘 (A) / CONSTIPATION	[redacted]/CONTINUING	54	UNLIKELY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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]	4[redacted] OR	感染症および寄生虫症	上気道感染 (AB) / UPPER RESPIRATORY INFECTION	20[redacted] 20[redacted]	89	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	肩回旋筋腱板症候群 (A) / TORN R ROTATOR CUFF	20[redacted] /CONTINUING 20[redacted]	173	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			精神障害	パニック発作 (A) / PANIC ATTACK	20[redacted] 20[redacted]	219	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	パニック発作 / PANIC ATTACK	20[redacted] 20[redacted]	264	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			皮膚および皮下組織障害	嵌入爪 (A) / INGROWN NAIL RIGHT BIG TOE	20[redacted] 20[redacted]	3	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	5[redacted]	傷害、中毒および処置合併症	処置による疼痛 (A) / POSTOPERATIVE PAIN AFTER KIDNEY SURGERY	20[redacted] 20[redacted]	65	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			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)	腎細胞癌 (ABE) / RENAL CELL CARCINOMA	20[redacted] 20[redacted]	64	NOT RELATED	YES(4,6)	SEV	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	4[redacted]	臨床検査	体重増加 (AC) / WEIGHT GAIN	20[redacted] /CONTINUING 20[redacted]	142	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE REDUCED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	乳癌 (ABE) / CANCER OF RIGHT BREAST	20[redacted] /CONTINUING 20[redacted]	196	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
	[redacted]	5[redacted]	精神障害	自殺既遂 (ABCDF) / COMPLETED SUICIDE	20[redacted] 20[redacted]	80	POSSIBLY RELATED	YES(1)	SEV	DOSE NOT CHANGED	FATAL
BREX/ PRIOR BREX/ LEXP	[redacted]	6[redacted]	感染症および寄生虫症	上気道感染 (A) / UPPER RESPIRATORY INFECTION	20[redacted] 20[redacted]	92	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	浮動性めまい (AC) / LIGHTHEADEDNESS	20[redacted] 20[redacted]	51	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	脳神経麻痺 (AB) / SIXTH CRANIAL NERVE PALSY	20[redacted] /CONTINUING 20[redacted]	269	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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/ LEXP	[redacted]	6[redacted]	精神障害	異常な夢 (AC) / VIVID DREAMS	[redacted]	1	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	うつ病 (AB) / INCREASED DEPRESSION	[redacted]	261	UNLIKELY RELATED	YES(4)	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	錯覚 (AC) / PERCEPTUAL DISTURBANCE	[redacted]	7	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	6[redacted]	胃腸障害	口内乾燥 (A) / DRY MOUTH	[redacted]/CONTINUING	115	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			臨床検査	体重減少 (A) / WEIGHT LOSS	[redacted]/CONTINUING	42	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	関節腫脹 (A) / RIGHT ELBOW EDEMA	[redacted]	50	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	よだれ (AC) / DROOLING	[redacted]	45	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	希死念慮を有するうつ病 (ABE) / WORSENING DEPRESSION WITH SUICIDAL IDEATION	[redacted]	79	UNLIKELY RELATED	YES(4)	MOD	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	3[redacted]	心臓障害	洞性頻脈 (A) / SINUS TACHYCARDIA	[redacted]	320	UNLIKELY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			一般・全身障害および投与部位の状態	びくびく感 (AC) / JITTERINESS	[redacted]	16	RELATED	NO	MILD	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]	221	UNLIKELY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	乳頭腫ウイルス感染 (A) / HUMAN PAPILLOMA VIRUS	[redacted]/CONTINUING	294	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			傷害、中毒および処置合併症	アルコール中毒 (A) / ETHANOL INTOXICATION	[redacted]	318	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			傷害、中毒および処置合併症	企図的過量投与 (ABE) / REPORTED INTENTIONAL OVERDOSE ON POLYPHARMACY	[redacted]	320	NOT RELATED	YES(4)	MOD	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査	体重減少 (A) / WEIGHT LOSS	[redacted]	320	UNLIKELY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	アカシジア (AC) / WORSENING AKATHISIA	[redacted]	56	RELATED	NO	MILD	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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/ LEXP	[redacted]	3[redacted]/	神経系障害	歯車様固縮 (AC) / COGWHEELING IN LEFT SHOULDER	[redacted]	267	RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	錐体外路障害 (AC) / EXTRAPYRAMIDAL SYNDROME	[redacted]	65	RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	不安 (AC) / ANXIETY	[redacted]	28	RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	3[redacted]/ OR	感染症および寄生虫症	腎盂腎炎 (AB) / PYELONEPHRITIS	[redacted]	284	NOT RELATED	YES(4)	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	歯膿瘍 (A) / TOOTH ABCESS	[redacted]	83	UNLIKELY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	尿路感染 (A) / URINARY TRACT INFECTION	[redacted] /CONTINUING	284	UNLIKELY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
	[redacted]	4[redacted]/ OR	感染症および寄生虫症	気管支炎 (AB) / ACUTE BRONCHITIS	[redacted]	250	NOT RELATED	YES(6)	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	ライノウイルス感染 (A) / RHINOVIRUS	[redacted]	23	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			血管障害	高血圧 (A) / EXACERBATION OF HYPERTENSION	[redacted]	250	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
	[redacted]	4[redacted]/	肝胆道系障害	急性肝炎 (AB) / ACUTE HEPATITIS	[redacted]	338	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	レンサ球菌性咽頭炎 (A) / STREP THROAT	[redacted]	8	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	尿路感染 (A) / URINARY TRACK INFECTION	[redacted]	8	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			傷害、中毒および処置合併症	腱断裂 (A) / TORN RIGHT LEG TENDON	[redacted]	178	NOT RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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/ PAXCR	[redacted]	5[redacted]/ [redacted]	胃腸障害	舌潰瘍 (A) / DIME SIZE ULCER ON LEFT SIDE OF TONGUE	[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]	136	UNLIKELY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害	舌潰瘍 / ULCER ON RIGHT SIDE OF TONGUE	[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]	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]	53	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	頭痛 (AC) / WORSENING OF SEVERITY OF HEADACHE	[redacted]	27	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	自殺既遂 (ABF) / COMPLETED SUICIDE	[redacted]	231	NOT RELATED	YES(1)	SEV	DOSE NOT CHANGED	FATAL
BREX/ PRIOR BREX/ PROZ	[redacted]	2[redacted]/ [redacted]	臨床検査	血中ブドウ糖増加 (AC) / HIGH GLUCOSE LEVEL	[redacted]/CONTINUING	64	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			臨床検査	血中インスリン増加 (AC) / HIGH INSULIN LEVEL	[redacted]/CONTINUING	64	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			精神障害	自殺企図 (ABE) / SUICIDE ATTEMPT	[redacted]	54	NOT RELATED	YES(4)	MOD	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
BREX/ PRIOR BREX/ PRSQ	[redacted]	3[redacted]/ [redacted]	精神障害	不安 (ABE) / WORSENING ANXIETY	[redacted]	19	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	うつ病 (A) / WORSENING DEPRESSION	[redacted]	8	NOT RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
BREX/ PRIOR BREX/ ZOLT	[redacted]	5[redacted]/ [redacted] OR [redacted]	耳および迷路障害	耳不快感 (A) / CLOGGED RIGHT EAR	[redacted]	29	NOT RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害	悪心 (A) / NAUSEA	[redacted]	77	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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/ ZOLT	[redacted]	5[redacted] OR	代謝および栄養障害	食欲亢進 (AC) / WORSENING INCREASED APPETITE	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]	27	RELATED	NO	MOD	DOSE REDUCED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	背部痛 (A) / WORSENING BACK PAIN	20[redacted] 20[redacted]	14	NOT RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	頭痛 (AC) / WORSENING HEADACHES	20[redacted] 20[redacted]	1	RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	無オルガズム症 (AC) / UNABLE TO ACHIEVE ORGASM	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]	3	RELATED	NO	MOD	DOSE REDUCED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			精神障害	不眠症 (AC) / WORSENING INSOMNIA	20[redacted] 20[redacted]	8	POSSIBLY RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	不眠症 / WORSENING INSOMNIA	20[redacted] 20[redacted]	99	POSSIBLY RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	不眠症 / WORSENING INSOMNIA	20[redacted] 20[redacted]	124	POSSIBLY RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	リビドー減退 (AC) / DECREASED LIBIDO	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]	3	RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			精神障害	自殺念慮 (A) / SUICIDAL IDEATION	20[redacted] 20[redacted]	144	UNLIKELY RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	抑うつ症状 (ABE) / WORSENING DEPRESSIVE SYMPTOMS	20[redacted] 20[redacted]	144	UNLIKELY RELATED	YES(3)	SEV	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
			呼吸器、胸郭および縦隔障害	発声障害 (A) / VOICE DISTURBANCE	20[redacted] 20[redacted]	75	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	5[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）	乳管内増殖性病変 (ABE) / DUCTILE CARCINOMA IN SITU; RIGHT BREAST	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]	141	NOT RELATED	YES(6)	SEV	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			神経系障害	下肢静止不能症候群 (AC) / RESTLESSNESS IN BOTH LEGS	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]	37	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE REDUCED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	[redacted]	5[redacted]	傷害、中毒および処置合併症	処置による疼痛 (A) / PAIN POST NASAL POLYP SURGERY	20[redacted] 20[redacted]	1	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	アカシジア (AC) / AKATHISIA	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]	74	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE REDUCED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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/ ZOLT	[redacted]	5[redacted]/	神経系障害	脳血管発作 (AB) / STROKE	20[redacted]/ 20[redacted] 20[redacted]/ 20[redacted]	237	NOT RELATED	YES(4)	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	5[redacted]/ [redacted] OR	内分泌障害	高プロラクチン血症 (AC) / HYPERPROLACTEMIA	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]/ [redacted]20[redacted]	322	RELATED	NO	MILD	DOSE REDUCED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			胃腸障害	消化不良 (AC) / INDIGESTION	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]/ [redacted]20[redacted]	3	RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			一般・全身障害および投与部位の状態	疲労 (AC) / FATIGUE	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]/ 20[redacted]	113	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			神経系障害	錐体外路障害 (ABCD) / EXTRAPYRAMIDAL SYNDROME	20[redacted]/ 20[redacted] 20[redacted]/ 20[redacted]	44	RELATED	YES(4)	SEV	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
BREX/ PRIOR PLACEBO/ CYMB	[redacted]	5[redacted]/ [redacted] OR	胃腸障害	下痢 (AC) / DIARRHEA	20[redacted]/ 20[redacted] 20[redacted]/ 20[redacted]	51	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			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)	直腸腺癌 (ABE) / MODERATELY DIFFERENTIATED ANORECTAL ADENOCARCINOMA	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]/ [redacted]20[redacted]	44	NOT RELATED	YES(6)	MOD	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			精神障害	落ち着きのなさ (AC) / RESTLESSNESS	20[redacted]/ [redacted]20[redacted] 20[redacted]/ [redacted]20[redacted]	15	RELATED	NO	MOD	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	5[redacted]/ [redacted] OR	一般・全身障害および投与部位の状態	胸痛 (A) / CHEST PAIN	20[redacted]/ [redacted]20[redacted] 20[redacted]/ [redacted]20[redacted]	371	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/NOT RESOLVED
			感染症および寄生虫症	尿路感染 (A) / URINARY TRACT INFECTION	20[redacted]/ [redacted]20[redacted] 20[redacted]/ [redacted]20[redacted]	375	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			代謝および栄養障害	鉄欠乏 (A) / IRON DEFICIENCY	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]/ [redacted]20[redacted]	378	NOT RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	関節痛 (A) / LEFT KNEE PAIN	20[redacted]/ [redacted]20[redacted] 20[redacted]/ [redacted]20[redacted]	368	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	椎間板突出 (AB) / LEFT L4 L5 DISC HERNIATION	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]/ [redacted]20[redacted]	378	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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/ CYMB	[redacted]	5[redacted] OR	筋骨格系および結合組織障害	脊柱管狭窄症 (A) / SPINAL STENOSIS	[redacted]	378	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			神経系障害	腰髄神経根障害 (AB) / LEFT L5 RADICULOPATHY	[redacted]	378	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			精神障害	不眠症 (A) / INSOMNIA	[redacted]	62	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難 (A) / SHORTNESS OF BREATH	[redacted]	371	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			血管障害	高血圧 (A) / HYPERTENSION	[redacted]	378	NOT RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
BREX/ PRIOR PLACEBO/ EFFXR	[redacted]	5[redacted]	胃腸障害	下痢 (AC) / LOOSE STOOLS	[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]	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]	241	NOT RELATED	YES(1)	SEV	DOSE NOT CHANGED	FATAL
			臨床検査	体重増加 (AC) / WEIGHT GAIN	[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]	15	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	[redacted]	4[redacted]	胃腸障害	下痢 (AC) / LOOSE STOOLS	[redacted]	9	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害	下痢 / INTERMITTENT DIARRHEA	[redacted]	250	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査	体重増加 (AC) / WEIGHT GAIN	[redacted]	224	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			神経系障害	アカシジア / AKATHISIA	[redacted]	8	RELATED	NO	MOD	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	アカシジア (AC) / AKATHISIA	[redacted]	273	RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	不眠症 (AC) / INSOMNIA	[redacted]	8	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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/ EFFXR	[redacted]	4[redacted]/	精神障害	自殺企図 (ABCDE) / SUICIDE ATTEMPT	20[redacted] 20[redacted]	273	POSSIBLY RELATED	YES(4)	SEV	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	5[redacted]/	傷害、中毒および処置合併症	転倒 (AB) / FALL	20[redacted] /CONTINUING	225	UNLIKELY RELATED	YES(6)	SEV	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	背部痛 (A) / BACK PAIN	20[redacted] /CONTINUING	47	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
			神経系障害	頭痛 (A) / ACUTE CEPHALGIA	20[redacted] 20[redacted]	85	UNLIKELY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	3[redacted]/	胃腸障害	消化不良 (AC) / HEARTBURN	20[redacted] 20[redacted]	12	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害	歯痛 (A) / TOOTH PAIN	20[redacted] 20[redacted]	38	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	上咽頭炎 (A) / COLD SYMPTOMS	20[redacted] 20[redacted]	307	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	歯感染 (A) / TOOTH INFECTION	20[redacted] 20[redacted]	38	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			傷害、中毒および処置合併症	サンバーン (A) / SUNBURN ON FACE	20[redacted] 20[redacted]	185	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			傷害、中毒および処置合併症	外傷後疼痛 (A) / BACK INJURY PAIN	20[redacted] /CONTINUING	185	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			臨床検査	体重増加 (AC) / WEIGHT GAIN	20[redacted] /CONTINUING	58	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			神経系障害	緊張性頭痛 (A) / STRESS HEADACHE	20[redacted] 20[redacted]	227	UNLIKELY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	易刺激性 / IRRITABILITY	20[redacted] 20[redacted]	18	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	易刺激性 (AC) / IRRITABILITY	20[redacted] /CONTINUING	238	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE INCREASED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			精神障害	自殺企図 (ABE) / SUICIDE ATTEMPT	20[redacted] 20[redacted]	311	UNLIKELY RELATED	YES(2)	SEV	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
			血管障害	ほてり (AC) / HOT FLASHES	20[redacted] 20[redacted]	17	POSSIBLY RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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. ‘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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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/ EFFXR	[redacted]	3[redacted]/	神経系障害	破裂性脳動脈瘤 (ABE) / RUPTURE OF ANEURYSM IN THE BRAIN	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]/20[redacted]	107	UNLIKELY RELATED	YES(2,3, 4,6)	SEV	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
			神経系障害	振戦 (A) / TREMOR	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]/20[redacted]	43	UNLIKELY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
BREX/ PRIOR PLACEBO/ LEXP	[redacted]	4[redacted]/ OR	胃腸障害	上腹部痛 (A) / STOMACH PAIN	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	96	UNLIKELY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害	悪心 (A) / NAUSEA	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	96	UNLIKELY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	上気道感染 (A) / UPPER RESPIRATORY INFECTION	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	96	UNLIKELY RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査	体重減少 (A) / WEIGHT LOSS	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	97	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	背部痛 (AB) / WORSENING BACK PAIN	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]/20[redacted]	203	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			神経系障害	頭痛 (AC) / WORSENING OCCASIONAL HEADACHES	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	1	RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	坐骨神経痛 (ABE) / LEFT LEG SCIATICA	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]/20[redacted]	203	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	[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	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	76	NOT RELATED	YES(1,4)	SEV	DOSE NOT CHANGED	FATAL
			神経系障害	鎮静 (AC) / SEDATION	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	9	RELATED	NO	MOD	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	鎮静 / SEDATION	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	15	RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	4[redacted]/ OTHER	胃腸障害	膵炎 (ABCD) / PANCREATITIS	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	184	POSSIBLY RELATED	YES(4)	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	肺炎 (AC) / PNEUMONIA	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	185	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査	心電図QT延長 (AC) / PROLONGED QTC	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]/20[redacted]	182	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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]/ OTHER	代謝および栄養障害	糖尿病性ケトアシドーシス (AC) / DIABETIC KETOACIDOSES	[redacted]	185	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			代謝および栄養障害	空腹時血中ブドウ糖不良 (AC) / WORSENING IMPAIRED FASTING GLUCOSE	[redacted]	104	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			代謝および栄養障害	高脂血症 (AC) / WORSENING HYPERLIPIDEMIA	[redacted]	-1	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			代謝および栄養障害	1型糖尿病 (AC) / INSULIN - DEPENDENT DIABETES MELLITUS	[redacted]	182	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
			血管障害	高血圧 (AC) / HYPERTENSION	[redacted]	12	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	[redacted]	6[redacted]/ [redacted]	感染症および寄生虫症	気管支炎 (A) / ACUTE BRONCHITIS	[redacted]	128	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査	体重増加 (AC) / WEIGHT GAIN	[redacted]	29	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			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)	前立腺腺腫 (A) / PROSTATE ADENOMA	[redacted]	34	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			精神障害	うつ病 (ABE) / EXACERBATION OF DEPRESSION EPISODE	[redacted]	188	NOT RELATED	YES(4)	MILD	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
			血管障害	高血圧 (A) / WORSENING OF ARTERIAL HYPERTENSION	[redacted]	226	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
BREX/ PRIOR PLACEBO/ PAXCR	[redacted]	4[redacted]/ [redacted]	胃腸障害	下痢 (A) / DIARRHEA	[redacted]	355	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害	嘔吐 (A) / VOMITING	[redacted]	355	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	ウイルス性胃腸炎 (A) / VIRAL GASTROENTERITIS	[redacted]	46	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	肺炎 (AB) / PNEUMONIA	[redacted]	260	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査	体重増加 (AC) / WEIGHT GAIN	[redacted]	138	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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/ PAXCR	[redacted]	4[redacted]	代謝および栄養障害	脱水 (A) / DEHYDRATION	[redacted]	357	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	錐体外路障害 (AC) / EXTRAPYRAMIDAL SYNDROME	[redacted]	13	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	頭痛 (AC) / POSTURAL HEADACHE	[redacted]	11	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	不眠症 (AC) / INSOMNIA	[redacted]	23	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			皮膚および皮下組織障害	斑状丘疹状皮疹 (AC) / MACULOPAPULAR RASH CHEST, ABDOMEN & BACK	[redacted]	24	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	4[redacted] OR	呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息 (AB) / ASTHMA ATTACK	[redacted]	283	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息 / ASTHMA	[redacted] /CONTINUING	288	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
BREX/ PRIOR PLACEBO/ PROZ	[redacted]	5[redacted]	感染症および寄生虫症	気管支炎 (A) / BRONCHITIS	[redacted]	32	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査	体重増加 (AC) / WEIGHT GAIN	[redacted]	306	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	アカシジア (AC) / AKATHISIA	[redacted]	17	RELATED	NO	MILD	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	アカシジア / AKATHISIA	[redacted]	56	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	不眠症 (A) / INSOMNIA	[redacted]	40	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	不眠症 / INTERMITTENT INSOMNIA	[redacted]	127	UNLIKELY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息 (AB) / ASTHMA ATTACK	[redacted]	40	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
			呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息 / BRONCHIAL ASTHMA	[redacted] /CONTINUING	40	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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/ PROZ	[redacted]	4[redacted]	胃腸障害	流涎過多 (AC) / EXCESS SALVATION	[redacted]	15	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	アカシジア (AC) / AKATHISIA	[redacted]	31	RELATED	NO	MOD	DOSE REDUCED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			精神障害	不安 (AC) / ANXIETY	[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]	112	NOT RELATED	YES(1,2,4)	SEV	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	4[redacted]	精神障害	うつ病 (ABE) / WORSENING OF DEPRESSION	[redacted]	283	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
BREX/ PRIOR PLACEBO/ PRSQ	[redacted]	4[redacted] OR	眼障害	霧視 (AC) / BLURRED VISION	[redacted]	29	POSSIBLY RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害	口内乾燥 (AC) / DRY MOUTH	[redacted]	1	RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			一般・全身障害および投与部位の状態	末梢腫脹 (AC) / BILATERAL HAND SWELLING	[redacted]	10	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査	心電図QT延長 (AC) / ELEVATED QTC	[redacted]	265	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			臨床検査	体重増加 (AC) / WEIGHT GAIN	[redacted]	99	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			代謝および栄養障害	食欲亢進 (AC) / INCREASED APPETITE	[redacted]	227	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	関節痛 (A) / RIGHT SHOULDER PAIN	[redacted]	120	NOT RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	背部痛 (A) / BACK PAIN	[redacted]	120	NOT RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	四肢痛 (AC) / BILATERAL HAND PAIN	[redacted]	10	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	浮動性めまい (AC) / WORSENING DIZZINESS	[redacted]	1	RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	浮動性めまい (B) / WORSENING DIZZINESS	[redacted]	29	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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/ PRSQ	[redacted]	4[redacted] OR	神経系障害	頭痛 (AC) / WORSENING HEADACHES	[redacted]	1	RELATED	NO	SEV	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	頭痛 / WORSENING HEADACHES	[redacted]	29	POSSIBLY RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	錯感覚 (AC) / SENSATION OF BOTH LEGS FALLING ASLEEP	[redacted]	3	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	錯感覚 / SENSATION OF BOTH HANDS FALLING ASLEEP	[redacted]	10	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	不眠症 (AC) / WORSENING INSOMNIA	[redacted]	7	RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	不眠症 / WORSENING INSOMNIA	[redacted]	9	RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息 (A) / ASTHMA ATTACK	[redacted]	296	NOT RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	5[redacted]	血液およびリンパ系障害	貧血 (AC) / ANEMIA	[redacted] /CONTINUING	29	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			筋骨格系および結合組織障害	背部痛 (A) / WORSENED INTERMITTENT BACKACHE	[redacted] /CONTINUING	34	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			精神障害	うつ病 (AB) / WORSENING DEPRESSION	[redacted]	67	UNLIKELY RELATED	YES(4)	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	不眠症 (AC) / INSOMNIA	[redacted] /CONTINUING	8	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
BREX/ PRIOR PLACEBO/ ZOLT	[redacted]	4[redacted]	胃腸障害	腹痛 (A) / ABDOMINAL PAIN ON RIGHT SIDE	[redacted] /CONTINUING	53	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			胃腸障害	便秘 (A) / CONSTIPATION	[redacted] /CONTINUING	76	NOT RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			胃腸障害	胃食道逆流性疾患 (A) / WORSENING GASTRO ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted] /CONTINUING	76	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			胃腸障害	悪心 (A) / NAUSEA	[redacted]	58	NOT RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			免疫系障害	薬物過敏症 (A) / ALLERGIC REACTION TO MORPHINE	[redacted]	58	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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.

CT-LT-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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/ ZOLT	[redacted]	4[redacted]	傷害、中毒および処置合併症	転倒 (A) / ACCIDENTAL FALL	[redacted]	5	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	傾眠 (AC) / SOMNOLENCE	[redacted]/CONTINUING [redacted]	16	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			腎および尿路障害	排尿困難 (AC) / DYSURIA	[redacted]/CONTINUING [redacted]	2	POSSIBLY RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			生殖系および乳房障害	良性前立腺肥大症 (A) / BENIGN PROSTATIC HYPERPLESIA	[redacted]/CONTINUING [redacted]	58	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			生殖系および乳房障害	前立腺炎 (A) / PROSTATITIS	[redacted]	55	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症 (ABE) / PULMONARY EMBOLISM	[redacted]	76	NOT RELATED	YES(2,4)	SEV	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Trials: 33108212, 33110238.
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-6.6.2＞

表 2.7.4.7.2-13

CT-ST-6.9.1.3
Incidence of TEAEs Resulting in Discontinuation of Study Medication by System Organ Class and Preferred Term Fixed Dose Trials
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole								Placebo	
	1mg (N=226)		2mg (N=380)		3mg (N=229)		All (N=835)		(N=613)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	3	(1.3)	10	(2.6)	8	(3.5)	21	(2.5)	4	(0.7)
胃腸障害	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.2)
腹痛	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
下痢	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
疲労	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	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)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	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)	0	(0.0)	1	(0.2)
変形性関節症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
神経系障害	0	(0.0)	3	(0.8)	7	(3.1)	10	(1.2)	1	(0.2)
アカシジア	0	(0.0)	1	(0.3)	5	(2.2)	6	(0.7)	0	(0.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
頭痛	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
パーキンソニズム	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
精神障害	2	(0.9)	4	(1.1)	1	(0.4)	7	(0.8)	1	(0.2)
無オルガズム症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Trials: 33110227, 33110228, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

PROGRAM: 331_102_mdd_ctd_fgn_ae_verup_ct-st-6_9_1_3.sas

RUN: 20[redacted]T13:48:35

CT-ST-6.9.1.3

Incidence of TEAEs Resulting in Discontinuation of Study Medication by System Organ Class and Preferred Term Fixed Dose Trials

Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy

Safety Sample

	Brexpiprazole								Placebo	
	1mg (N=226)		2mg (N=380)		3mg (N=229)		All (N=835)		(N=613)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
不安	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.2)
錯乱状態	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
不眠症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
落ち着きのなさ	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
緊張	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
血管障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
高血圧	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Trials: 33110227, 33110228, 33113214.

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

Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Adverse events coded in MedDRA v24.0.

＜資料番号5.3.5.3-05：CT-ST-6.9.1.3＞

表 2.7.4.7.2-14

CT-ST-6.9.1.4
Incidence of EPS-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term Fixed Dose Trials
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole									
	1mg (N=226)		2mg (N=380)		3mg (N=229)		All (N=835)		Placebo (N=613)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	29	(12.8)	75	(19.7)	56	(24.5)	160	(19.2)	39	(6.4)
眼障害	1	(0.4)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.2)
眼瞼痙攣	1	(0.4)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.2)
胃腸障害	0	(0.0)	3	(0.8)	1	(0.4)	4	(0.5)	0	(0.0)
流涎過多	0	(0.0)	3	(0.8)	1	(0.4)	4	(0.5)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	4	(1.8)	16	(4.2)	5	(2.2)	25	(3.0)	8	(1.3)
筋固縮	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.9)	3	(0.4)	1	(0.2)
筋痙縮	2	(0.9)	4	(1.1)	2	(0.9)	8	(1.0)	4	(0.7)
筋攣縮	1	(0.4)	4	(1.1)	0	(0.0)	5	(0.6)	0	(0.0)
筋緊張	1	(0.4)	6	(1.6)	1	(0.4)	8	(1.0)	2	(0.3)
筋骨格硬直	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.3)
神経系障害	20	(8.8)	46	(12.1)	42	(18.3)	108	(12.9)	32	(5.2)
アカシジア	10	(4.4)	30	(7.9)	31	(13.5)	71	(8.5)	17	(2.8)
歯車様固縮	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
よだれ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	1	(0.2)
ジスキネジア	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ジストニア	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
錐体外路障害	0	(0.0)	6	(1.6)	1	(0.4)	7	(0.8)	3	(0.5)
筋緊張亢進	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
運動低下	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Trials: 33110227, 33110228, 33113214.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
Note: 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. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-6.9.1.4

Incidence of EPS-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term Fixed Dose Trials

Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy

Safety Sample

	Brexpiprazole								Placebo	
	1mg (N=226)		2mg (N=380)		3mg (N=229)		All (N=835)		(N=613)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
不随意性筋収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
パーキンソニズム	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
振戦	9	(4.0)	6	(1.6)	12	(5.2)	27	(3.2)	10	(1.6)
パーキンソン歩行	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
パーキンソン病安静時振戦	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
下肢静止不能症候群	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.5)
口下顎ジストニア	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
安静時振戦	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)
動作時振戦	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
精神障害	4	(1.8)	22	(5.8)	10	(4.4)	36	(4.3)	4	(0.7)
落ち着きのなさ	4	(1.8)	22	(5.8)	10	(4.4)	36	(4.3)	4	(0.7)

Trials: 33110227, 33110228, 33113214.

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

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

Adverse events coded in MedDRA v24.0.

＜資料番号5.3.5.3-05：CT-ST-6.9.1.4＞

表 2.7.4.7.2-15

CT-ST-7.7.1
Incidence of TEAEs for Neuroleptic Malignant Syndrome
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	26	(14.3)	185	(13.8)	211	(13.9)	102	(9.0)	11	(11.0)
動悸	0	(0.0)	12	(0.9)	12	(0.8)	4	(0.4)	0	(0.0)
頻脈	0	(0.0)	6	(0.4)	6	(0.4)	7	(0.6)	1	(1.0)
嚥下障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(2.0)
流涎過多	4	(2.2)	7	(0.5)	11	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
疲労	1	(0.5)	46	(3.4)	47	(3.1)	21	(1.9)	4	(4.0)
発熱	1	(0.5)	2	(0.1)	3	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(1.1)	17	(1.3)	19	(1.3)	10	(0.9)	0	(0.0)
血圧上昇	3	(1.6)	7	(0.5)	10	(0.7)	5	(0.4)	0	(0.0)
心拍数増加	2	(1.1)	2	(0.1)	4	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)
白血球数増加	0	(0.0)	5	(0.4)	5	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)
筋固縮	3	(1.6)	7	(0.5)	10	(0.7)	3	(0.3)	0	(0.0)
筋力低下	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
筋肉痛	2	(1.1)	11	(0.8)	13	(0.9)	6	(0.5)	1	(1.0)
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)
パーキンソニズム	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
振戦	7	(3.8)	36	(2.7)	43	(2.8)	19	(1.7)	2	(2.0)
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)
安静時振戦	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
錯乱状態	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
多汗症	3	(1.6)	17	(1.3)	20	(1.3)	14	(1.2)	3	(3.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-7.7.1
Incidence of TEAEs for Neuroleptic Malignant Syndrome
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
高血圧	3	(1.6)	19	(1.4)	22	(1.4)	9	(0.8)	0	(0.0)
低血圧	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-ST-7.7.1＞

表 2.7.4.7.2-16

CT-LT-7.7.1
Incidence of TEAEs for Neuroleptic Malignant Syndrome
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	514	(22.95)
白血球増加症	2	(0.09)
動悸	19	(0.85)
頻脈	14	(0.63)
嚥下障害	1	(0.04)
流涎過多	24	(1.07)
疲労	204	(9.11)
発熱	7	(0.31)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	23	(1.03)
血圧上昇	16	(0.71)
心拍数増加	4	(0.18)
白血球数増加	5	(0.22)
筋固縮	18	(0.80)
筋力低下	4	(0.18)
筋肉痛	28	(1.25)
意識変容状態	1	(0.04)
意識レベルの低下	2	(0.09)
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)
意識消失	1	(0.04)
ミオクローヌス	4	(0.18)

Trials: 33108212, 31110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-7.7.1
Incidence of TEAEs for Neuroleptic Malignant Syndrome
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	(%)
パーキンソニズム	6	(0.27)
昏迷	1	(0.04)
振戦	94	(4.20)
パーキンソン病安静時振戦	1	(0.04)
安静時振戦	4	(0.18)
錯乱状態	4	(0.18)
尿閉	1	(0.04)
多汗症	32	(1.43)
高血圧	33	(1.47)
低血圧	2	(0.09)

Trials: 33108212, 31110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-LT-7.7.1＞

表 2.7.4.7.2-17

CT-ST-7.8.1
Incidence of TEAEs for Rhabdomyolysis and CPK Elevation
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	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]	4	(2.2)	30	(2.2)	34	(2.2)	20	(1.8)	2	(2.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(1.1)	17	(1.3)	19	(1.3)	10	(0.9)	0	(0.0)
筋力低下	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
筋骨格痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.3)	0	(0.0)
筋肉痛	2	(1.1)	11	(0.8)	13	(0.9)	6	(0.5)	1	(1.0)
筋炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-ST-7.8.1＞

表 2.7.4.7.2-18

CT-LT-7.8.1
Incidence of TEAEs for Rhabdomyolysis and CPK Elevation
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole (N=2240)	
Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	64	(2.86)
筋断裂	2	(0.09)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	23	(1.03)
血中クレアチニン増加	3	(0.13)
低カルシウム血症	1	(0.04)
筋力低下	4	(0.18)
筋骨格痛	1	(0.04)
筋肉痛	28	(1.25)
筋骨格障害	1	(0.04)
筋骨格不快感	1	(0.04)

Trials: 33108212, 31110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-LT-7.8.1＞

表 2.7.4.7.2-19

CT-ST-7.10.1
Incidence of TEAEs for Seizures
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	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]	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(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)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-ST-7.10.1＞

表 2.7.4.7.2-20

CT-LT-7.10.1
Incidence of TEAEs for Seizures
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	2	(0.09)
ナルコレプシー	1	(0.04)
痙攣発作	1	(0.04)

Trials: 33108212, 31110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-LT-7.10.1＞

表 2.7.4.7.2-21

CT-ST-7.12.1
Incidence of TEAEs for Orthostatic Hypotension, Dizziness, and Syncope
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	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)	38	(2.8)	44	(2.9)	27	(2.4)	4	(4.0)
浮動性めまい	5	(2.7)	35	(2.6)	40	(2.6)	18	(1.6)	3	(3.0)
体位性めまい	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	5	(0.4)	1	(1.0)
失神	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	4	(0.4)	0	(0.0)
低血圧	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
起立性低血圧	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-ST-7.12.1＞

表 2.7.4.7.2-22

CT-LT-7.12.1
Incidence of TEAEs for Orthostatic Hypotension, Dizziness, and Syncope
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	134	(5.98)
浮動性めまい	111	(4.96)
体位性めまい	9	(0.40)
失神寸前の状態	2	(0.09)
失神	4	(0.18)
低血圧	2	(0.09)
起立性低血圧	7	(0.31)

Trials: 33108212, 31110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-LT-7.12.1＞

表 2.7.4.7.2-23

CT-ST-7.6.1
Incidence of TEAEs for Suicidality
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	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]	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
企図的過量投与	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
故意の自傷行為	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
自殺念慮	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-ST-7.6.1＞

表 2.7.4.7.2-24

CT-LT-7.6.1
Incidence of TEAEs for Suicidality
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	41	(1.83)
企図的過量投与	3	(0.13)
自殺既遂	2	(0.09)
希死念慮を有するうつ病	1	(0.04)
故意の自傷行為	2	(0.09)
自殺念慮	24	(1.07)
自殺企図	9	(0.40)

Trials: 33108212, 31110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-LT-7.6.1＞

表 2.7.4.7.2-25

CT-ST-7.9.1
Incidence of TEAEs for Hypersensitivity
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	3	(1.6)	42	(3.1)	45	(3.0)	26	(2.3)	2	(2.0)
好酸球増加症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
結膜浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼瞼浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼窩周囲腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
口腔内潰瘍形成	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
顔面腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
過敏症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
季節性アレルギー	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	5	(0.4)	1	(1.0)
結膜炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)
喘息	2	(1.1)	3	(0.2)	5	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽喉絞扼感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
喘鳴	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
水疱	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
接触皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
湿疹	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
光線過敏性反応	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
そう痒症	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	4	(0.4)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	11	(0.8)	11	(0.7)	4	(0.4)	0	(0.0)
斑状皮疹	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-7.9.1
Incidence of TEAEs for Hypersensitivity
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
斑状丘疹状皮疹	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚剥脱	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
丘疹状蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
潮紅	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-ST-7.9.1＞

表 2.7.4.7.2-26

CT-LT-7.9.1
Incidence of TEAEs for Hypersensitivity
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	94	(4.20)
アレルギー性結膜炎	1	(0.04)
眼窩周囲浮腫	1	(0.04)
歯肉腫脹	1	(0.04)
口唇腫脹	1	(0.04)
口腔内潰瘍形成	1	(0.04)
口内炎	2	(0.09)
舌腫脹	1	(0.04)
顔面浮腫	1	(0.04)
造影剤反応	1	(0.04)
薬物過敏症	3	(0.13)
過敏症	2	(0.09)
季節性アレルギー	8	(0.36)
結膜炎	3	(0.13)
好酸球数増加	1	(0.04)
喘息	9	(0.40)
アレルギー性鼻炎	1	(0.04)
咽喉絞扼感	1	(0.04)
喘鳴	1	(0.04)
血管浮腫	1	(0.04)
水疱	1	(0.04)
皮膚炎	1	(0.04)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.04)

Trials: 33108212, 31110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LT-7.9.1
Incidence of TEAEs for Hypersensitivity
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	(%)
アトピー性皮膚炎	1	(0.04)
接触皮膚炎	3	(0.13)
紅斑	3	(0.13)
光線過敏性反応	5	(0.22)
そう痒症	12	(0.54)
発疹	19	(0.85)
紅斑性皮疹	2	(0.09)
斑状皮疹	1	(0.04)
斑状丘疹状皮疹	5	(0.22)
そう痒性皮疹	3	(0.13)
蕁麻疹	6	(0.27)
潮紅	1	(0.04)

Trials: 33108212, 31110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-LT-7.9.1＞

表 2.7.4.7.2-27

CT-ST-7.16.1
Incidence of TEAEs for VTE (Thrombotic and Embolic Events)
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	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]	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)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-ST-7.16.1＞

表 2.7.4.7.2-28

CT-LT-7.16.1
Incidence of TEAEs for VTE (Thrombotic and Embolic Events)
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	5	(0.22)
網膜静脈血栓症	1	(0.04)
肺塞栓症	4	(0.18)

Trials: 33108212, 31110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-LT-7.16.1＞

表 2.7.4.7.2-29

CT-ST-7.17.1
Incidence of TEAEs for Haematopoietic/Leukopenia Events
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	2	(1.1)	29	(2.2)	31	(2.0)	10	(0.9)	1	(1.0)
貧血	0	(0.0)	5	(0.4)	5	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
好酸球増加症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
内出血発生の増加傾向	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
白血球減少症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
リンパ節症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球減少症	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
正球性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血小板減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血小板増加症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
出血性素因	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.3)	0	(0.0)
好塩基球数増加	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(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)
ヘマトクリット減少	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)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
国際標準比増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
リンパ球数減少	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
リンパ球数増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球数減少	1	(0.5)	2	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球数増加	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)
血小板数減少	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
プロトロンビン時間延長	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
白血球数減少	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-ST-7.17.1
Incidence of TEAEs for Haematopoietic/Leukopenia Events
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole						Placebo		QUET	
	< 1 mg (N=182)		1-3 mg (N=1338)		All (N=1520)		(N=1132)		(N=100)	
Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
白血球数増加	0	(0.0)	5	(0.4)	5	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)
血小板数増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
斑状出血	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-ST-7.17.1＞

表 2.7.4.7.2-30

CT-LT-7.17.1
Incidence of TEAEs for Haematopoietic/Leukopenia Events
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	42	(1.88)
貧血	9	(0.40)
内出血発生の増加傾向	3	(0.13)
鉄欠乏性貧血	2	(0.09)
白血球増加症	2	(0.09)
リンパ節痛	1	(0.04)
リンパ節症	1	(0.04)
好中球減少症	2	(0.09)
正球性貧血	1	(0.04)
血小板減少症	1	(0.04)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3	(0.13)
凝固時間延長	1	(0.04)
好酸球数増加	1	(0.04)
ヘマトクリット減少	1	(0.04)
ヘモグロビン減少	1	(0.04)
国際標準比増加	5	(0.22)
リンパ球数減少	1	(0.04)
好中球数増加	4	(0.18)
プロトロンビン時間延長	6	(0.27)
白血球数増加	5	(0.22)
血小板数増加	2	(0.09)
リンパ球形態異常	1	(0.04)
斑状出血	2	(0.09)

Trials: 33108212, 31110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-LT-7.17.1＞

表 2.7.4.7.2-31

CT-ST-7.4.1
Incidence of TEAEs for Effect on Glucose
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	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]	2	(1.1)	5	(0.4)	7	(0.5)	8	(0.7)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	1	(0.5)	3	(0.2)	4	(0.3)	4	(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)	5	(0.4)	0	(0.0)
高血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
2型糖尿病	1	(0.5)	2	(0.1)	3	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-ST-7.4.1＞

表 2.7.4.7.2-32

CT-LT-7.4.1
Incidence of TEAEs for Effect on Glucose
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	66	(2.95)
血中ブドウ糖増加	29	(1.29)
グリコヘモグロビン増加	14	(0.63)
糖尿病	3	(0.13)
糖尿病性ケトアシドーシス	1	(0.04)
耐糖能障害	5	(0.22)
高血糖	5	(0.22)
インスリン抵抗性	1	(0.04)
代謝症候群	1	(0.04)
空腹時血中ブドウ糖不良	1	(0.04)
1型糖尿病	1	(0.04)
2型糖尿病	20	(0.89)
糖尿	1	(0.04)

Trials: 33108212, 31110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-LT-7.4.1＞

表 2.7.4.7.2-33

CT-ST-7.3.1
Incidence of TEAEs for Effect on Lipids
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	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]	1	(0.5)	23	(1.7)	24	(1.6)	7	(0.6)	0	(0.0)
血中コレステロール増加	0	(0.0)	9	(0.7)	9	(0.6)	3	(0.3)	0	(0.0)
血中トリグリセリド増加	1	(0.5)	8	(0.6)	9	(0.6)	2	(0.2)	0	(0.0)
高比重リポ蛋白増加	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
脂質増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
低比重リポ蛋白増加	0	(0.0)	5	(0.4)	5	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)
高コレステロール血症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
低脂血症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
脂質異常症	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
高脂血症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-ST-7.3.1＞

表 2.7.4.7.2-34

CT-LT-7.3.1
Incidence of TEAEs for Effect on Lipids
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	53	(2.37)
血中コレステロール増加	10	(0.45)
血中トリグリセリド増加	16	(0.71)
高比重リポ蛋白減少	1	(0.04)
高比重リポ蛋白増加	3	(0.13)
脂質増加	1	(0.04)
低比重リポ蛋白減少	1	(0.04)
低比重リポ蛋白増加	3	(0.13)
高コレステロール血症	8	(0.36)
高トリグリセリド血症	10	(0.45)
脂質異常症	2	(0.09)
高脂血症	5	(0.22)

Trials: 33108212, 31110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-LT-7.3.1＞

表 2.7.4.7.2-35

CT-ST-7.1.1
Incidence of TEAEs for QT Prolongation
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	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]	0	(0.0)	7	(0.5)	7	(0.5)	10	(0.9)	0	(0.0)
心電図QT延長	0	(0.0)	6	(0.4)	6	(0.4)	6	(0.5)	0	(0.0)
失神	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	4	(0.4)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-ST-7.1.1＞

表 2.7.4.7.2-36

CT-LT-7.1.1
Incidence of TEAEs for QT Prolongation
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	23	(1.03)
心電図QT延長	17	(0.76)
心電図QT間隔異常	1	(0.04)
意識消失	1	(0.04)
失神	4	(0.18)

Trials: 33108212, 31110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-LT-7.1.1＞

表 2.7.4.7.2-37

CT-ST-A-1
Incidence of TEAEs for Manic Switch
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	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]	1	(0.5)	0	(0.0)	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)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-ST-A-1＞

表 2.7.4.7.2-38

CT-LT-A-1
Incidence of TEAEs for Manic Switch
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	Brexpiprazole (N=2240)	
Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	3	(0.13)
軽躁	2	(0.09)
躁病	1	(0.04)

Trials: 33108212, 31110238.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-LT-A-1＞

表 2.7.4.7.2-39

CT-ST-7.11.1
Incidence of TEAEs for Effect on Prolactin
Short-Term Controlled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

	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]	4	(2.2)	36	(2.7)	40	(2.6)	9	(0.8)	0	(0.0)
高プロラクチン血症	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中プロラクチン増加	0	(0.0)	16	(1.2)	16	(1.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
無オルガズム症	2	(1.1)	4	(0.3)	6	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
リビドー減退	1	(0.5)	9	(0.7)	10	(0.7)	5	(0.4)	0	(0.0)
リビドー消失	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
オルガズム異常	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
乳房腫大	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
射精障害	1	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
乳汁漏出症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
不規則月経	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
勃起不全	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)

Trials: 33108211, 33109222, 33110227, 33110228, 33112282, 33113214.

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

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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-ST-7.11.1＞

表 2.7.4.7.2-40

CT-LT-7.11.1
Incidence of TEAEs for Effect on Prolactin
Long-Term Uncontrolled Trials MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole (N=2240) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	100	(4.46)
高プロラクチン血症	5	(0.22)
血中プロラクチン増加	26	(1.16)
無オルガズム症	9	(0.40)
リビドー減退	40	(1.79)
リビドー消失	1	(0.04)
オルガズム異常	6	(0.27)
オルガズム感減少	1	(0.04)
無月経	5	(0.22)
乳房腫脹	1	(0.04)
乳汁漏出症	1	(0.04)
不規則月経	3	(0.13)
性機能不全	4	(0.18)
勃起不全	14	(0.63)

Trials: 33108212, 31110238.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-LT-7.11.1＞

表 2.7.4.7.2-41

CT-LE-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Open-label Trial in Elderly - MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 1-3 mg (N=132) n	 (%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	102	(77.3)
血液およびリンパ系障害	2	(1.5)
貧血	1	(0.8)
白血球減少症	1	(0.8)
心臓障害	5	(3.8)
急性心筋梗塞	1	(0.8)
心房粗動	1	(0.8)
心筋断裂	1	(0.8)
上室性期外収縮	3	(2.3)
頻脈	2	(1.5)
耳および迷路障害	1	(0.8)
耳鳴	1	(0.8)
内分泌障害	2	(1.5)
甲状腺腫	1	(0.8)
高プロラクチン血症	1	(0.8)
胃腸障害	21	(15.9)
腹部不快感	2	(1.5)
便秘	1	(0.8)
下痢	6	(4.5)
口内乾燥	5	(3.8)
消化不良	2	(1.5)
胃食道逆流性疾患	3	(2.3)

Trial: 16160A.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
Note: Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LE-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Open-label Trial in Elderly - MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 1-3 mg (N=132) n	 (%)
悪心	5	(3.8)
流涎過多	2	(1.5)
痔出血	1	(0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	32	(24.2)
無力症	2	(1.5)
胸痛	1	(0.8)
疲労	20	(15.2)
異常感	1	(0.8)
びくびく感	1	(0.8)
歩行障害	1	(0.8)
末梢性浮腫	2	(1.5)
疼痛	2	(1.5)
活力増進	2	(1.5)
非心臓性胸痛	1	(0.8)
感染症および寄生虫症	27	(20.5)
膿瘍	2	(1.5)
急性副鼻腔炎	1	(0.8)
気管支炎	3	(2.3)
膀胱炎	1	(0.8)
胃腸炎	1	(0.8)
帯状疱疹	1	(0.8)
インフルエンザ	2	(1.5)
上咽頭炎	8	(6.1)
咽頭炎	2	(1.5)
術後創感染	1	(0.8)

Trial: 16160A.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
Note: Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LE-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Open-label Trial in Elderly - MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 1-3 mg (N=132) n	 (%)
副鼻腔炎	1	(0.8)
皮下組織膿瘍	1	(0.8)
上気道感染	1	(0.8)
尿路感染	3	(2.3)
ウイルス性上気道感染	2	(1.5)
外陰部腟カンジダ症	1	(0.8)
四肢膿瘍	1	(0.8)
ウイルス性気道感染	1	(0.8)
気道感染	1	(0.8)
傷害、中毒および処置合併症	11	(8.3)
偶発的過量投与	4	(3.0)
顔面骨骨折	1	(0.8)
転倒	4	(3.0)
靭帯捻挫	1	(0.8)
挫傷	1	(0.8)
処方に基づく過量投与	1	(0.8)
眼挫傷	1	(0.8)
臨床検査	19	(14.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.8)
血中コレステロール増加	2	(1.5)
血圧上昇	2	(1.5)
血中プロラクチン増加	3	(2.3)
血中トリグリセリド増加	2	(1.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.8)
体重減少	1	(0.8)

Trial: 16160A.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
Note: Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LE-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Open-label Trial in Elderly - MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 1-3 mg (N=132) n	 (%)
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	20	(15.2)
関節痛	2	(1.5)
背部痛	7	(5.3)
筋痙縮	2	(1.5)
筋力低下	1	(0.8)
頚部痛	1	(0.8)
変形性関節症	1	(0.8)
四肢痛	3	(2.3)
肩回旋筋腱板症候群	1	(0.8)
筋緊張	1	(0.8)
椎間板突出	1	(0.8)
筋骨格硬直	2	(1.5)
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	(0.8)
基底細胞癌	1	(0.8)
神経系障害	43	(32.6)
味覚消失	1	(0.8)
アカシジア	11	(8.3)
注意力障害	1	(0.8)
浮動性めまい	10	(7.6)
ジスキネジア	1	(0.8)

Trial: 16160A.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
Note: Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LE-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Open-label Trial in Elderly - MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 1-3 mg (N=132) n	 (%)
頭部不快感	1	(0.8)
頭痛	7	(5.3)
嗜眠	1	(0.8)
記憶障害	2	(1.5)
パーキンソニズム	1	(0.8)
嗅覚錯誤	1	(0.8)
坐骨神経痛	3	(2.3)
鎮静	2	(1.5)
傾眠	5	(3.8)
一過性脳虚血発作	1	(0.8)
振戦	9	(6.8)
平衡障害	1	(0.8)
認知障害	1	(0.8)
書字障害	1	(0.8)
パーキンソン病	1	(0.8)
口下顎ジストニア	1	(0.8)
精神障害	38	(28.8)
激越	1	(0.8)
不安	10	(7.6)
うつ病	6	(4.5)
感情の平板化	1	(0.8)
幻聴	1	(0.8)
無関心	1	(0.8)
不眠症	7	(5.3)
易刺激性	1	(0.8)
中期不眠症	1	(0.8)

Trial: 16160A.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
Note: Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LE-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Open-label Trial in Elderly - MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 1-3 mg (N=132) n	 (%)
パニック発作	1	(0.8)
落ち着きのなさ	17	(12.9)
緊張	1	(0.8)
抑うつ症状	1	(0.8)
大うつ病	1	(0.8)
早朝覚醒型不眠症	1	(0.8)
腎および尿路障害	2	(1.5)
腎嚢胞	1	(0.8)
尿失禁	1	(0.8)
生殖系および乳房障害	1	(0.8)
乳房腫瘤	1	(0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(2.3)
鼻出血	1	(0.8)
鼻閉	1	(0.8)
口腔咽頭痛	1	(0.8)
皮膚および皮下組織障害	5	(3.8)
脱毛症	1	(0.8)
皮膚炎	1	(0.8)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.8)
多汗症	1	(0.8)
そう痒症	1	(0.8)
血管障害	5	(3.8)

Trial: 16160A.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
Note: Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LE-6.2.1
Incidence of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Open-label Trial in Elderly - MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 1-3 mg (N=132) n	 (%)
高血圧	2	(1.5)
低血圧	1	(0.8)
ほてり	2	(1.5)

Trial: 16160A.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
Note: Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.
＜資料番号5.3.5.3-05：CT-LE-6.2.1＞

表 2.7.4.7.2-42

CT-LE-6.4
Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Open-label Trial in Elderly - MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 1-3 mg (N=132) n	 (%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	93	(70.5)
血液およびリンパ系障害	1	(0.8)
白血球減少症	1	(0.8)
心臓障害	4	(3.0)
上室性期外収縮	2	(1.5)
頻脈	2	(1.5)
耳および迷路障害	1	(0.8)
耳鳴	1	(0.8)
胃腸障害	19	(14.4)
腹部不快感	2	(1.5)
便秘	1	(0.8)
下痢	5	(3.8)
口内乾燥	4	(3.0)
消化不良	1	(0.8)
胃食道逆流性疾患	3	(2.3)
悪心	5	(3.8)
流涎過多	2	(1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	27	(20.5)
無力症	1	(0.8)
疲労	20	(15.2)
異常感	1	(0.8)
びくびく感	1	(0.8)

Trial: 16160A.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
Note: Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LE-6.4
Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Open-label Trial in Elderly - MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 1-3 mg (N=132) n	 (%)
歩行障害	1	(0.8)
末梢性浮腫	1	(0.8)
疼痛	1	(0.8)
活力増進	1	(0.8)
非心臓性胸痛	1	(0.8)
傷害、中毒および処置合併症	3	(2.3)
顔面骨骨折	1	(0.8)
転倒	3	(2.3)
眼挫傷	1	(0.8)
臨床検査	18	(13.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.8)
血中コレステロール増加	2	(1.5)
血圧上昇	1	(0.8)
血中プロラクチン増加	3	(2.3)
血中トリグリセリド増加	2	(1.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.8)
体重減少	1	(0.8)
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	6	(4.5)
関節痛	1	(0.8)
背部痛	1	(0.8)

Trial: 16160A.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
Note: Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LE-6.4
Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
Open-label Trial in Elderly - MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 1-3 mg (N=132) n	 (%)
筋力低下	1	(0.8)
四肢痛	1	(0.8)
筋緊張	1	(0.8)
筋骨格硬直	2	(1.5)
神経系障害	41	(31.1)
味覚消失	1	(0.8)
アカシジア	11	(8.3)
注意力障害	1	(0.8)
浮動性めまい	10	(7.6)
ジスキネジア	1	(0.8)
頭部不快感	1	(0.8)
頭痛	5	(3.8)
嗜眠	1	(0.8)
記憶障害	1	(0.8)
パーキンソニズム	1	(0.8)
嗅覚錯誤	1	(0.8)
鎮静	2	(1.5)
傾眠	5	(3.8)
振戦	9	(6.8)
平衡障害	1	(0.8)
認知障害	1	(0.8)
書字障害	1	(0.8)
パーキンソン病	1	(0.8)
口下顎ジストニア	1	(0.8)
精神障害	32	(24.2)

Trial: 16160A.
[a]Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.
Note: Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

CT-LE-6.4

Incidence of Potentially Drug-related TEAEs by System Organ Class and Preferred Term

Open-label Trial in Elderly - MDD Adjunctive Therapy

Safety Sample

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 1-3 mg (N=132) n	 (%)
激越	1	(0.8)
不安	8	(6.1)
うつ病	4	(3.0)
感情の平板化	1	(0.8)
無関心	1	(0.8)
不眠症	5	(3.8)
易刺激性	1	(0.8)
中期不眠症	1	(0.8)
落ち着きのなさ	17	(12.9)
皮膚および皮下組織障害	3	(2.3)
脱毛症	1	(0.8)
多汗症	1	(0.8)
そう痒症	1	(0.8)
血管障害	5	(3.8)
高血圧	2	(1.5)
低血圧	1	(0.8)
ほてり	2	(1.5)

Trial: 16160A.

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

Note: Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse events coded in MedDRA v24.0.

＜資料番号5.3.5.3-05：CT-LE-6.4＞

表 2.7.4.7.2-43

CT-LE-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Open-label Trial in Elderly - MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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/ CELEX	[redacted]	7[redacted]/ [redacted]	胃腸障害	流涎過多 (#) / HYPERSALIVATION	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]/20[redacted]	21	RELATED	NO	MILD	DOSE REDUCED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			一般・全身障害および投与部位の状態	疲労 (#) / TIREDNESS	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]/20[redacted]	12	POSSIBLY RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			精神障害	大うつ病 (#) / WORSENING OF MDD	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	151	NOT RELATED	YES(4)	MILD	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			精神障害	大うつ病 (#) / WORSENING OF MDD	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]/20[redacted]	159	NOT RELATED	YES(4)	SEV	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
1-3 MG/ CYMB	[redacted]	7[redacted]/ [redacted]	感染症および寄生虫症	術後創感染 (#) / WOUND INFECTION AFTER OPERATION	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	44	NOT RELATED	YES(2,4)	SEV	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	アカシジア (#) / MOTORIC RESTLESSNESS	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	19	RELATED	NO	MOD	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	不安 (#) / ANXIETY RELATED TO DEPRESSION	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	138	NOT RELATED	NO	MOD	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
	[redacted]	7[redacted]/ [redacted]	臨床検査	血中プロラクチン増加 (#) / INCREASED PROLACTIN	20[redacted]/CONTINUING 20[redacted]/20[redacted]	177	RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			神経系障害	一過性脳虚血発作 (#) / POSSIBLE TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK (TIA)	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	205	NOT RELATED	YES(4)	SEV	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	一過性脳虚血発作 (#) / POSSIBLE TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK (TIA)	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	206	NOT RELATED	YES(4)	MILD	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	パニック発作 (#) / PANIC ATTACK	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	205	NOT RELATED	YES(4)	SEV	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	パニック発作 (#) / PANIC ATTACK	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	206	NOT RELATED	YES(4)	MILD	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
1-3 MG/ LEXP	[redacted]	7[redacted]/ [redacted]	傷害、中毒および処置合併症	顔面骨骨折 (#) / FRACTURE OF THE LEFT ORBITA, BENIGN TYPE	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	176	POSSIBLY RELATED	YES(4)	MILD	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
			傷害、中毒および処置合併症	転倒 (#) / FALL	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	176	POSSIBLY RELATED	YES(4)	SEV	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
			傷害、中毒および処置合併症	眼挫傷 (#) / CONTUSION OF THE LEFT EYE BALL	20[redacted]/20[redacted] 20[redacted]/20[redacted]	176	POSSIBLY RELATED	YES(4)	MOD	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Trial: 16160A.

# 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.

CT-LE-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Open-label Trial in Elderly - MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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/ LEXP	[redacted]	7[redacted]	神経系障害	振戦 (#) / TREMOR	20[redacted] 20[redacted]	118	RELATED	NO	MILD	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED
1-3 MG/ PROZ	[redacted]	7[redacted]	心臓障害	急性心筋梗塞 (#) / ANTERIOR CARDIAC WALL INFARCTION	20[redacted] 20[redacted]	193	NOT RELATED	YES(1,4)	SEV	NOT APPLICABLE	FATAL
			心臓障害	心筋断裂 (#) / CARDIAC RUPTURE	20[redacted] 20[redacted]	193	NOT RELATED	YES(1,4)	SEV	NOT APPLICABLE	FATAL
			心臓障害	上室性期外収縮 (#) / ATRIAL PREMATURE COMPELEXES	20[redacted] /CONTINUING 20[redacted]	182	NOT RELATED	NO	MOD	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			心臓障害	頻脈 (#) / TACHYCARDIA	20[redacted] 20[redacted]	15	RELATED	NO	MOD	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED
			内分泌障害	甲状腺腫 (#) / STRUMA	20[redacted] /CONTINUING 20[redacted]	50	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			胃腸障害	下痢 (#) / DIARRHEA	20[redacted] 20[redacted]	80	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			胃腸障害	口内乾燥 (#) / DRY MOUTH	20[redacted] /CONTINUING 20[redacted]	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	20[redacted] 20[redacted]	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	20[redacted] 20[redacted]	-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	20[redacted] 20[redacted]	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	20[redacted] /CONTINUING 20[redacted]	6	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			神経系障害	アカシジア (#) / AKATHISIA	20[redacted] /CONTINUING 20[redacted]	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)	20[redacted] /CONTINUING 20[redacted]	119	RELATED	NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			精神障害	不眠症 (#) / INSOMNIA	20[redacted] /CONTINUING 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	20[redacted] 20[redacted]	15	RELATED	NO	MOD	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED

Trial: 16160A.
# 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.

CT-LE-6.6.2
Listing of All TEAEs for Subjects with Serious TEAEs
Open-label Trial in Elderly - MDD Adjunctive Therapy
Safety Sample

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/ ZOLT	[redacted]	7[redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態	歩行障害 (#) / PARKINSON LIKE SYMPTOMS SHUFFLING GAIT	[redacted]	172	POSSIBLY RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	膿瘍 (#) / ABSCESS RIGHT FOREARM	[redacted]	79	NOT RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			感染症および寄生虫症	四肢膿瘍 (#) / RIGHT FOREARM ABSCESS	[redacted]	172	NOT RELATED	NO	MOD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			傷害、中毒および処置合併症	転倒 (#) / FALL	[redacted]	81	POSSIBLY RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			神経系障害	平衡障害 (#) / LOSS OF BALANCE	[redacted]	81	POSSIBLY RELATED	NO	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			精神障害	うつ病 (#) / WORSENING OF DEPRESSION	[redacted]	172	POSSIBLY RELATED	YES(4)	SEV	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
			血管障害	低血圧 (#) / HYPOTENSION	[redacted]	81	POSSIBLY RELATED	YES(4)	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Trial: 16160A.
# 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-6.6.2＞

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）

2.7.5 参考文献

大塚製薬株式会社

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 2.7.1 章の参考文献

該当なし

2.7.5.2 2.7.2 章の参考文献

2.7.2.6 参考文献を参照

2.7.5.3 2.7.3 章の参考文献

該当なし

2.7.5.4 2.7.4 章の参考文献

該当なし

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）

2.7.6 個々の試験のまとめ

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 4

2.7.6 個々の試験のまとめ 7

2.7.6.1 臨床薬物動態試験 15

2.7.6.1.1 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，添付資料番号 5.3.3.2-01）【参考資料】 15

2.7.6.1.2 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，添付資料番号 5.3.3.2-02）【参考資料】 46

2.7.6.2 有効性及び安全性試験 66

2.7.6.2.1 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，添付資料番号 5.3.5.1-01）【評価資料】 66

2.7.6.2.2 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，添付資料番号 5.3.5.1-02）【参考資料】 114

2.7.6.2.3 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（外国人：331-10-228 試験，添付資料番号 5.3.5.1-03）【参考資料】 161

2.7.6.2.4 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（外国人：331-12-282 試験，添付資料番号 5.3.5.1-04）【参考資料】 203

2.7.6.2.5 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：331-13-214 試験，添付資料番号 5.3.5.1-05）【参考資料】 244

2.7.6.2.6 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（外国人：14570A 試験，添付資料番号 5.3.5.1-06）【参考資料】 286

2.7.6.2.7 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：331-08-211 試験，添付資料番号 5.3.5.1-07）【参考資料】 321

2.7.6.2.8 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（外国人：331-09-222 試験，添付資料番号 5.3.5.1-08）【参考資料】 377

2.7.6.2.9 大うつ病性障害患者を対象とした長期投与試験（日本人：331-102-00059 試験，添付資料番号 5.3.5.2-01）【評価資料】 418

2.7.6.2.10 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（外国人：331-10-238 試験，添付資料番号 5.3.5.2-02）【参考資料】 466

2.7.6.2.11 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（外国人：16160A 試験，添付資料番号 5.3.5.2-03）【参考資料】 522
2.7.6.2.12 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（外国人：331-08-212 試験，添付資料番号 5.3.5.2-04）【参考資料】 546

略号一覧

略号	省略していない表現
ACTH	Adrenocorticotropic hormone　副腎皮質刺激ホルモン
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale　異常不随意運動評価尺度
ALT	Alanine aminotransferase　アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance　共分散分析
APTS	All-patients-treated set　二重盲検治験薬投与集団，投与されたすべての被験者
APTSPA	All-patients-treated-period A set　Period A で投与された被験者集団
APTT	Activated partial thromboplastin time　活性（化）部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATRQ	Antidepressant treatment response questionnaire　マサチューセッツ総合病院の抗うつ治療反応に関する質問票
AUC_{τ}	Area under the concentration-time curve during a dosing 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
BARS	Barnes Akathisia Rating Scale　Barnes アカシジア評価尺度
BMI	Body mass index　肥満指数
CGI	Clinical Global Impression　全般印象評価尺度
CGI-I	Clinical Global Impression - Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression - Severity of Illness
CI	Confidence interval　信頼区間
CL_{ss}/F	Apparent total clearance from plasma for parent only　血管外投与時の全身クリアランス
C_{max}	Maximum (peak) concentration of the drug　最高濃度
COVID-19	新型コロナウイルス感染症
CPK	Creatine phosphokinase　クレアチンホスホキナーゼ
CR	Controlled release　放出制御
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale　コロンビア自殺評価スケール
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
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
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
eC-SSRS	Electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale
EM	Extensive metabolizer　通常代謝型
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
FT4	Free thyroxine　遊離チロキシン
GABA	Gamma-aminobutyric acid　γ-アミノ酪酸
GCP	Good Clinical Practice　医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GEE	Generalized estimating equations　一般化推定方程式
GGT	Gamma glutamyl transferase　γ-グルタミルトランスフェラーゼ
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
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

略号	省略していない表現
HEA	Health Economic Assessment　医療経済学的評価
HIV	Human immunodeficiency virus　ヒト免疫不全ウイルス
IDS-SR	Inventory of Depressive Symptomatology (Self-Report)　（自己記入式）抑うつ症状尺度
IEC	Independent ethics committee　独立倫理委員会
IM	Intermediate metabolizer　中間代謝型
INR	International normalized ratio　国際標準化比
IR	Immediate-release　即放性
IRB	Institutional review board　治験審査委員会
IU	International unit　国際単位
IUD	Intrauterine device　子宮内避妊器具
IVRS	Interactive voice response system　音声自動応答システム
IWRS	Interactive web response system　ウェブ自動応答システム
LDL	Low-density lipoprotein　低比重リポ蛋白
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
MAO 阻害薬	Monoamine oxidase inhibitor　モノアミン酸化酵素阻害薬
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
MI	Multiple imputation　多重補完法
M.I.N.I	Mini-international Neuropsychiatric Interview　精神疾患簡易構造化面接法
MMAS-4	Morisky Medication Adherence Scale, 4-item
MMRM	Mixed-model repeated measures
MMSE	Mini-Mental State Examination　簡易知能試験
MNAR	Missing Not At Random
mSAS	Modified Simpson-Angus Scale　改訂 Simpson-Angus の錐体外路症状評価尺度
MSFQ	Massachusetts General Hospital Sexual Functioning Questionnaire　性機能の変化を評価するマサチューセッツ総合病院の性機能質問票
MST	Medical surveillance team
NGSP	The National Glycohemoglobin Standardization Program　全米グリコヘモグロビン標準化プログラム，国際標準値
NYHA	New York Heart Association　ニューヨーク心臓協会
OC	Observed cases
PM	Poor metabolizer　低代謝型
PT	Prothrombin time　プロトロンビン時間
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
QOL	Quality of life　生活の質
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
RUF	Resource Utilization Form　資源利用調査票
SAM-e	S-adenosylmethionine　S-アデノシルメチオニン（栄養補助食品）

略号	省略していない表現
SAS	Simpson-Angus Scale　Simpson-Angus の錐体外路症状評価尺度
SASS	Social Adaptaion Self-Evaluation Scale　社会適応度自己評価尺度
SD	Standard deviation　標準偏差
SDS	Sheehan Disability Scale
SE	Standard error　標準誤差
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
SR	Sustained-release　持続放出
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
TEAE	Treatment-emergent adverse event　治験薬投与開始後に発現した有害事象
t_{max}	Time to maximum (peak) concentration　最高濃度到達時間
TOEPH	Heterogeneous toeplitz covariance structure
TSH	Thyroid-stimulating hormone　甲状腺刺激ホルモン
ULN	Upper limits of normal　基準値上限
VAS	Visual Analogue Scale　視覚的アナログ尺度
XR	Extended-release　持続放出

2.7.6　個々の試験のまとめ

申請データパッケージに含めた国内と海外で実施した臨床試験の一覧を表 2.7.6-1 に示した。いずれの試験も既に終了し，完全な報告書が存在する。

なお，試験の目的，対象，評価項目を含む本項の記載について，できるだけ試験間で統一した表現としたことから，個々の治験総括報告書の表現と異なる場合がある。また，「治験責任医師又は分担医師」については，「治験責任医師等」と記載した。

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 特に記載がなければ経口投与	投与期間	被験者数	試験の進行状況 試験期間
331-09-221 5.3.3.2-01 （米国） （参考資料）	安全性，忍容性，薬物動態	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 漸増反復投与	大うつ病性障害患者	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 コホート 1： 【グループ 1】 1 mg を 2 日間，2 mg を 2 日間，3 mg を 14 日間 【グループ 2】 0.5 mg を 2 日間，1 mg を 2 日間，1.5 mg を 14 日間 コホート 2： 【グループ 1】 2 mg を 2 日間，3 mg を 2 日間，4 mg を 14 日間 【グループ 2】 1 mg を 2 日間，1.5 mg を 2 日間，2 mg を 14 日間	18 日間	32 例	完了 20[redacted] ～ 20[redacted]

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 特に記載がなければ経口投与	投与期間	被験者数	試験の進行状況 試験期間
331-12-291 5.3.3.2-02 （米国） （参考資料）	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 漸増反復投与	高齢（70～85 歳）の大うつ病性障害患者	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 コホート 1： 0.5 mg を 7 日間，1 mg を 7 日間，2 mg を 14 日間，3 mg を 14 日間 コホート 2： 0.5 mg を 7 日間，1 mg を 7 日間，3 mg を 14 日間 コホート 3（未実施）： 0.5 mg を 7 日間，1 mg を 7 日間，2 mg を 7 日間，3 mg を 14 日間	最大 42 日間［コホート 1：42 日間，コホート 2：28 日間，コホート 3：35 日間（未実施）］	17 例	完了 2012.8.9 ～ 2013.5.3
331-102-00058 5.3.5.1-01 （日本） （評価資料）	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	大うつ病性障害患者	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	完了 2018.7.30 ～ 2022.7.4

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 特に記載がなければ経口投与	投与期間	被験者数	試験の進行状況 試験期間
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）	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	大うつ病性障害患者	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	完了 2011.6.25 ～ 2013.9.12
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）	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	大うつ病性障害患者	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	完了 2011.7.25 ～ 2013.5.2
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）	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	大うつ病性障害患者	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	完了 2012.12.4～ 2016.11.10

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 特に記載がなければ経口投与	投与期間	被験者数	試験の進行状況 試験期間
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）	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	大うつ病性障害患者	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	完了 2014.7.9～ 2016.5.20
14570A 5.3.5.1-06 （ブルガリア，カナダ，エストニア，フィンランド，ドイツ，ラトビア，リトアニア，メキシコ，ポーランド，韓国，ルーマニア，ロシア，スウェーデン，ウクライナ，英国，米国） （参考資料）	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	大うつ病性障害患者	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。	24 週間	885 例	完了 2013.5.28 ～ 2016.6.8

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 特に記載がなければ経口投与	投与期間	被験者数	試験の進行状況 試験期間
331-08-211 5.3.5.1-07（米国） （参考資料）	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	大うつ病性障害患者	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	完了 2009.6.15～ 2010.6.21
331-09-222 5.3.5.1-08 （米国） （参考資料）	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	大うつ病性障害患者	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	完了 2010.3.1 ～ 2011.11.21
331-102-00059 5.3.5.2-01 （日本） （評価資料）	安全性，有効性	多施設共同 非盲検 固定用量	大うつ病性障害患者	ブレクスピプラゾールを 2 mg（開始用量 1 mg として固定用量 2 mg まで漸増）を 1 日 1 回投与 + 抗うつ薬	52 週間	247 例	完了 2018.10.4 ～ 2021.4.13

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 特に記載がなければ経口投与	投与期間	被験者数	試験の進行状況 試験期間
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）	安全性，忍容性，有効性	多施設共同 非盲検 可変用量	大うつ病性障害患者	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 の範囲内で可変用量）を 1 日 1 回投与 + 抗うつ薬	26 週間又は 52 週間	2938 例	完了 2011.10.7～ 2017.5.18
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）	安全性，忍容性	多施設共同 非盲検 可変用量	高齢（65 歳以上）の大うつ病性障害患者	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 の範囲内で可変用量）を 1 日 1 回投与 + 抗うつ薬	26 週間	132 例	完了 2015.3.16 ～ 2016.6.1
331-08-212 5.3.5.2-04 （米国） （参考資料）	安全性，忍容性，有効性	多施設共同 非盲検 可変用量	大うつ病性障害患者	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 + 市販抗うつ薬	6 週間又は 52 週間	1034 例	完了 2009.9.29 ～ 2012.11.28

国内と海外の試験の有害事象について

国内と海外で実施した臨床試験の有害事象の程度，治験薬との関連性について，以下に示した。また，有害事象は治験薬投与後に発現した有害事象について記載している。

(1) 程度

(a) 国内臨床試験

国内臨床試験では，「軽度」，「中等度」，「高度」の 3 段階で判定された。

(b) 海外臨床試験

海外臨床試験では，「mild」，「moderate」，「severe」の 3 段階で判定された。

(2) 治験薬との関連性

(a) 国内臨床試験

国内臨床試験では，治験薬との関連性は「関連性はある」，「関連性はない」の 2 分類で判定された。治験薬との関連性がある有害事象を副作用とした。

(b) 海外臨床試験

海外臨床試験では，次の 3 分類又は 4 分類で治験薬との関連性が判定された。

i) 3 分類で判定

14570A，16160A 試験では，治験薬との関連性は「probable」，「possible」，「not related」の 3 分類で判定された。「probable」又は「possible」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。

ii) 4 分類で判定

331-09-221，331-12-291，331-10-227，331-10-228，331-12-282，331-13-214，331-08-211，331-09-222，331-10-238，331-08-212 試験では，治験薬との関連性は「related」，「possibly related」，「unlikely related」，「not related」の 4 分類で判定された。「related」又は「possibly related」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。

2.7.6.1　臨床薬物動態試験

2.7.6.1.1　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，添付資料番号 5.3.3.2-01）【参考資料】

2.7.6.1.1.1　試験方法の概略

試験の目的：

主目的：大うつ病性障害患者を対象に，抗うつ薬治療の補助療法としてブレクスピプラゾール（3 及び 4 mg/日）の安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：反復経口投与後のブレクスピプラゾール（3 及び 4 mg/日）及びその代謝物の定常状態時の薬物動態を評価する。

試験デザイン：

多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，漸増反復投与

試験デザインを図 2.7.6.1.1-1 及び図 2.7.6.1.1-2 に示した。

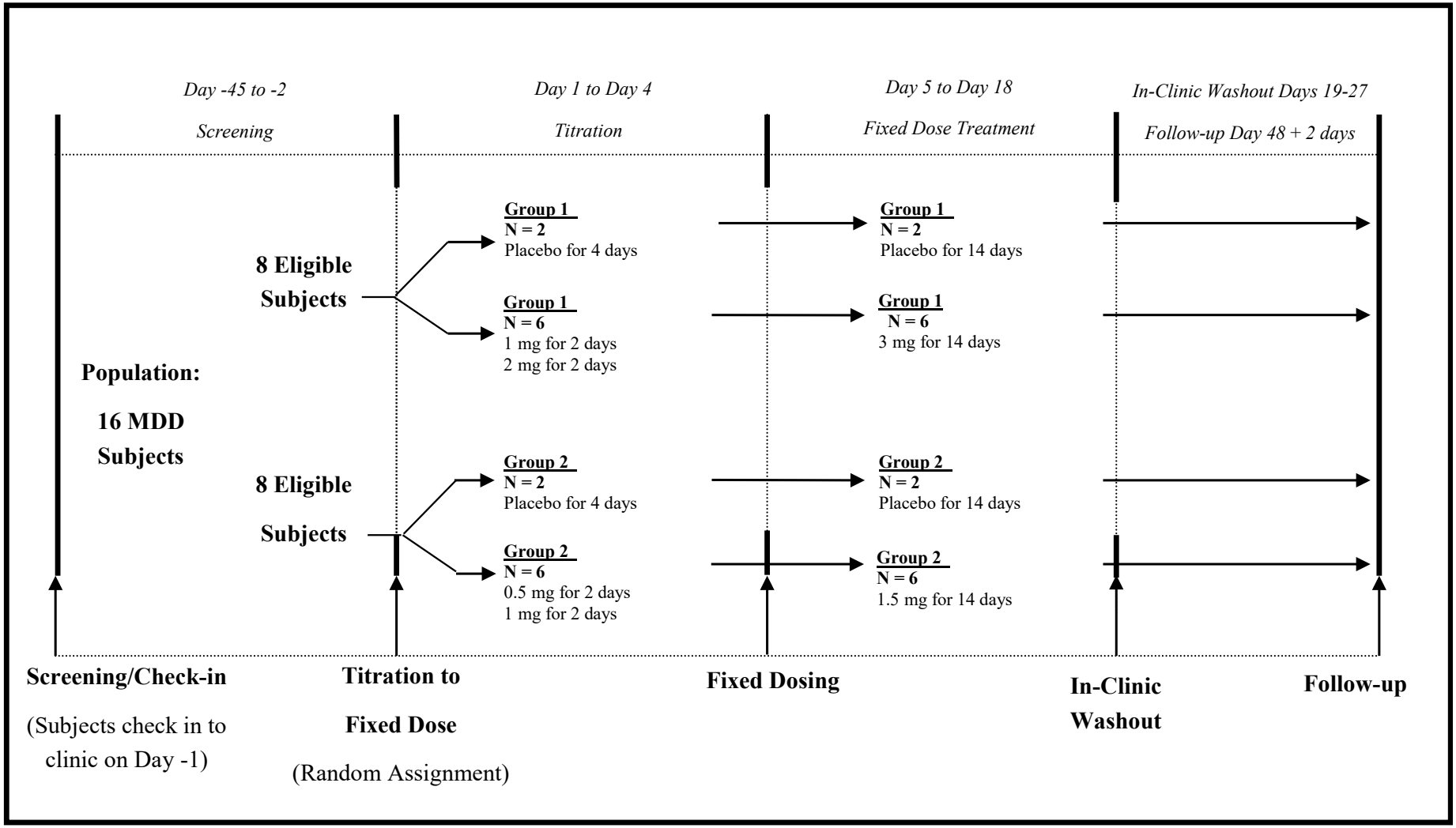


図 2.7.6.1.1-1　　コホート 1 の試験デザイン

＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 5.1-1＞

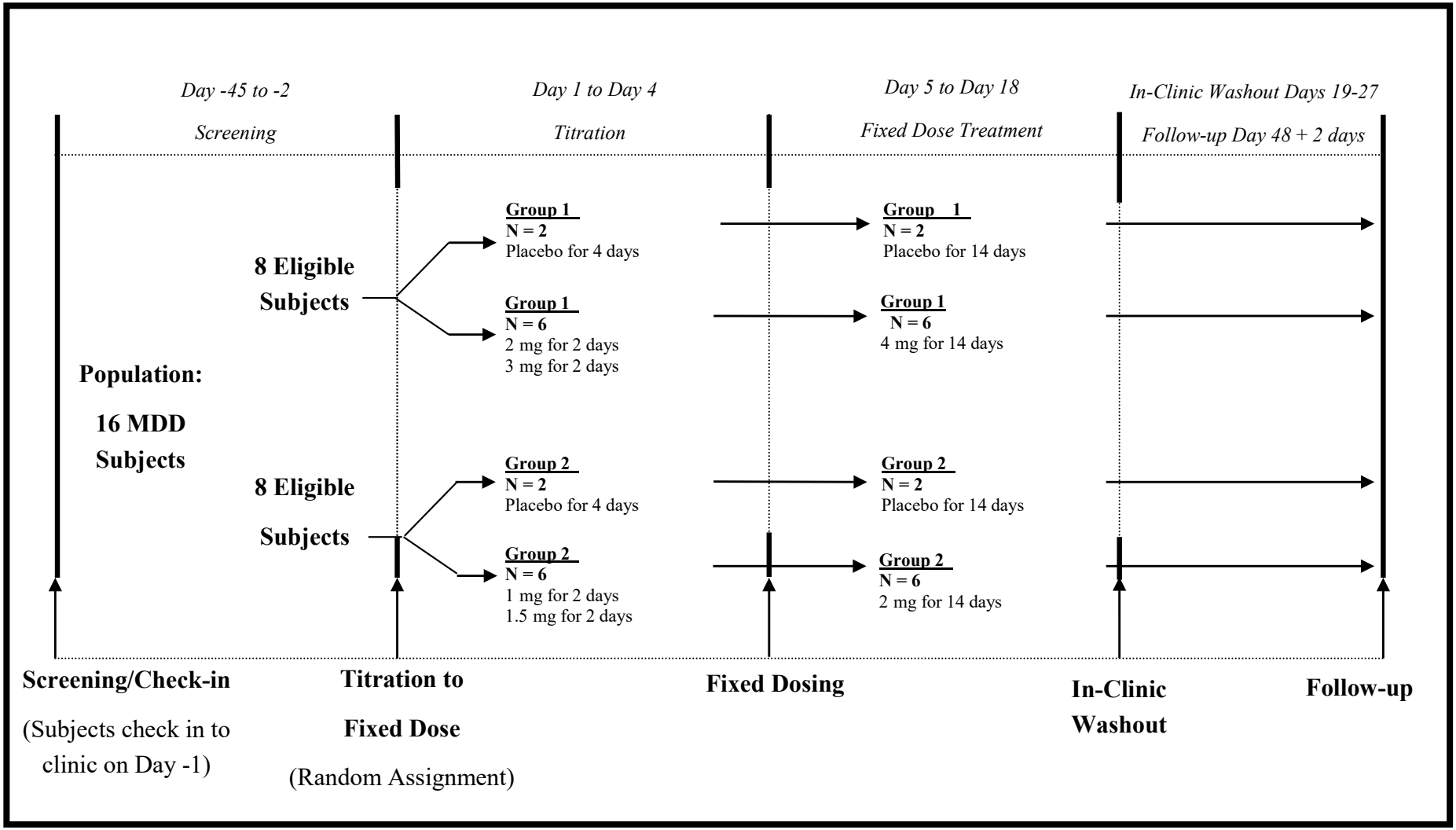


図 2.7.6.1.1-2　　コホート 2 の試験デザイン

＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 5.1-2＞

対象：

大うつ病性障害患者

選択基準：

1) 本治験の開始に先立ち，本人の文書による同意（IRB/IEC が必要とする）を得ることができた患者
2) 本治験の内容を理解し，規定の用法及び用量，錠剤/カプセル投与，及び併用禁止薬の中止を含むすべての要求事項を遵守することができると治験責任医師が判断した患者。患者による自己評価結果を記入するため，文書を読解することができる患者。評価尺度で確実に評価できた患者
3) 文書による同意時に 18～45 歳であった男女の外来患者
4) 病歴，臨床検査値，心電図又は身体所見で，基準範囲からの臨床的に重要な逸脱がなく，身体的に健康であると判断された患者
5) BMI が 18～32 kg/m^2 の患者
6) DSM-IV-TR 基準で診断され M.I.N.I で確認された安定している大うつ病性障害患者。患者は治験責任医師等の判断で安定していると考えられ，以下の基準を満たしていることとした。

- Day 1 の 6 週間以上前から抗うつ薬を使用していた患者
- Day 1 の 2 週間以上前から，許容された用量範囲（米国添付文書の規定）で安定した抗うつ薬治療を受けていた患者
- スクリーニング時及び Day −1（入院時）の CGI-S スコアが 1～4 であった患者

7) 文書による同意時から治験期間を通して，すべての禁止されている向精神薬を中止する意思があった患者

除外基準：

性別及び生殖状況

1) 性的活動を行っている男性で，治験期間中及び治験薬最終投与後 90 日間 2 種の避妊法を用いない又は治験期間中及び治験薬最終投与後 90 日間禁欲を維持しない患者，又は性的活動を行っている妊娠可能な女性で，治験期間中及び治験薬最終投与後 30 日間 2 種の避妊法を用いない又は治験期間中及び治験薬最終投与後 30 日間禁欲を維持しない患者。避妊している場合，以下の避妊方法のうちの 2 種を使用することとした。
   精管切除，卵管結紮，ペッサリー，子宮内避妊器具，経口避妊薬，避妊用インプラント，コンドーム又は殺精子剤つき避妊スポンジ
2) 授乳中の女性及び/又は治験薬投与前の妊娠検査が陽性の女性

対象疾患

3) これまでの治療歴において，すべての抗うつ薬に対するアレルギー又は不耐性を報告した患者
4) 難治性うつ病の治療に迷走神経刺激装置を埋め込んだ患者，又は電気痙攣療法を受けた患

者

5) DSM-IV-TR の I 軸診断で以下の診断を受けた患者

- せん妄，認知症，健忘症又は他の認知障害
- 摂食障害（神経性無食欲症又は過食症を含む）
- 強迫性障害
- パニック障害
- 心的外傷後ストレス障害

DSM-IV-TR の I 軸診断で以下の合併又は既往の診断を受けた患者

- 統合失調症，統合失調感情障害又は他の精神病性障害
- 双極 I 型又は II 型障害

6) DSM-IV-TR の II 軸診断で臨床的に重要な境界性パーソナリティ障害，反社会性パーソナリティ障害，妄想性パーソナリティ障害，シゾイドパーソナリティ障害，統合失調型パーソナリティ障害又は演技性パーソナリティ障害と診断された患者

7) 幻覚，妄想又は何らかの精神病性症状を発現した患者

8) 新たな心理療法（個人療法，集団療法，夫婦療法又は家族療法）をスクリーニング前 42 日以内に受けた患者又は治験参加中に受ける予定の患者

既往歴及び合併症

9) C-SSRS 自殺念慮質問 4（Active Suicidal Ideation with Some Intent to Act，Without Specific Plan）で「はい」と答え，C-SSRS 質問 4 の基準を満たす直近のエピソードが過去 6 ヵ月以内に発現した患者，又は C-SSRS 自殺念慮質問 5（Active Suicidal Ideation with Specific Plan and Intent）で「はい」と答え，C-SSRS 質問 5 の基準を満たす直近のエピソードが過去 6 ヵ月以内に発現した患者，又は C-SSRS の 5 つの自殺行動項目（actual attempt，interrupted attempt，aborted attempt，preparatory acts 又は behavior）のいずれかに「はい」と答え，いずれかの項目に該当するエピソードが過去 2 年以内に発現した患者，又は自殺のリスクが高いと治験責任医師等が判断した患者

10) 過去 180 日以内にアルコール及びベンゾジアゼピン類を含む DSM-IV-TR 基準の物質乱用又は物質依存と診断された患者。ただし，カフェイン及びニコチンを除く。

11) 甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を有する患者（薬物治療により過去 90 日間以上病態が安定している場合を除く）及び/又はスクリーニング検査時に FT4 が異常値を示した患者。FT4 の異常値に基づき除外された患者について，治験責任医師等により本治験の対象として適当な患者と判断された場合は，患者の適格性についてメディカルモニターと協議した。

12) 心筋梗塞，うっ血性心不全，HIV 血清反応陽性/後天性免疫不全症候群，慢性 B 型肝炎，慢性 C 型肝炎の病歴など，現在臨床的に問題となる神経系，肝臓，腎臓，代謝系，血液系，免疫系，心血管系，肺，又は消化器系の疾患を有している患者。ただし，病状が軽微又はコントロール良好であり，治験期間中に患者を重大な有害事象が発現する危険にさらすことなく，安全性及び有効性の評価が妨げられないと考えられる場合，組入れ可能と判断し

た。患者の病状の安定及び治験参加に対する病状の潜在的影響に対して治験責任医師等が確信を持てない場合には，メディカルモニターに連絡した。

13) インスリン依存性糖尿病患者。ただし，インスリン非依存性糖尿病患者は，以下のすべての基準を満たし，病状が安定していると考えられる場合，組入れ可能とした。

- HbA1c が 7.0%未満の患者
- スクリーニング時の血糖値（非絶食）が 200 mg/dL 未満の患者（非絶食時の血糖値が 200 mg/dL 以上の場合，患者は空腹状態で再検査することとした。空腹時血糖値は 125 mg/dL 以下であることとした。）
- スクリーニング前 28 日間以上，経口糖尿病治療薬を安定して処方された患者，又はスクリーニング前 28 日間以上，糖尿病が食事で良好にコントロールされていた患者
- スクリーニング前 12 ヵ月以内に，糖尿病又は糖尿病の合併症のために入院していない患者
- スクリーニング期間中に新たに糖尿病と診断されていない患者

14) コントロールされていない高血圧（拡張期血圧が 95 mmHg 超）又は症候性低血圧を有した患者，又は 3 分間以上の起立後，直前の仰臥位血圧に比べ，収縮期血圧が 30 mmHg 以上低下及び/又は拡張期血圧が 20 mmHg 以上低下する起立性低血圧を示した又は起立性低血圧の症状が発現した患者

15) 既知の虚血性心疾患を有する患者又は心筋梗塞，うっ血性心不全（コントロールの有無にかかわらない）の病歴，血管形成，ステント留置又は冠動脈バイパス術の術歴を有した患者

16) てんかん，てんかんの病歴又は発作の病歴を有した患者。ただし，小児期の単発の熱性痙攣，脳損傷後の単発作又はアルコール離脱による単発作を除いた。

身体所見及び臨床検査値

17) コカイン又は乱用する他の薬物（刺激剤，他の医療用医薬品及びマリファナを除く）の薬物検査が陽性の患者。ただし，マリファナ，バルビツール酸類又はアヘン類の薬物検査結果が陽性となった場合で，物質の乱用又は依存に関する DSM-IV-TR 診断基準に抵触しないとの治験責任医師等の判断が文書化され，陽性の結果は被験者の安全性又は試験結果の解釈に影響を及ぼす臨床症状を示さないとの治験責任医師等の判断が文書化され，治験薬投与前にメディカルモニターの承諾が得られた患者は除外されなかった。

18) 以下の臨床検査値及び心電図パラメータを有する患者

- 血小板数 $\leq 75000/mm^3$
- ヘモグロビン ≤ 9 g/dL
- 好中球絶対数 $\leq 1000/mm^3$
- AST > 3 × 基準値上限
- ALT > 3 × 基準値上限
- クレアチニン ≥ 2 mg/dL
- HbA1c $\geq 7\%$

- QTc > 450 msec

  注）さらに，医学的に重要で患者の安全性又は試験結果の解釈に影響すると治験責任医師等が判断した他の何らかの臨床検査異常，バイタルサイン結果又は心電図所見が認められた場合，患者は除外された。患者の病歴及び臨床症状によっては医学的に重要な結果を治験責任医師等が評価するうえで補助するための基準を治験実施計画書に示した。異常値を示した検査は，異常の再現性を確認するため，上記の基準で患者を除外する前に再検査することとした。

併用禁止薬及び併用禁止療法

19) 治験薬の投与開始前 2 週間以内に MAO 阻害薬（フェネルジン又はセレギリンなど）による治療が行われた患者
20) 治験薬の投与開始前 1 週間以内にベンゾジアゼピン類及び/又は催眠薬（非ベンゾジアゼピンの睡眠補助剤を含む）を使用した患者
21) Day 1 の治験薬投与開始前 3 日以内に経口神経遮断薬を使用した患者，又は Day 1 の治験薬投与開始前 1 周期+14 日以内に，承認された持続性神経遮断薬を使用した患者
22) 無作為割付前に併用禁止薬を使用した患者又は治験期間中に併用禁止薬を使用すると予測された患者。以下に示すが，これらに限定されるものではない。

薬剤	必要な休薬期間
抗精神病薬：経口	3 日
気分安定薬（リチウム及び/又は抗痙攣薬など）	7 日
CYP2B6 阻害剤，CYP2D6 阻害剤，CYP3A4 阻害剤及び誘導剤	14 日

23) 治験期間中に併用禁止療法を必要とすると考えられる患者
24) 過去の治験でブレクスピプラゾールの投与を受けたことがある患者

アレルギー及び副作用

25) 悪性症候群の病歴を有する患者
26) 2 分類以上の薬剤に対して真のアレルギー反応（すなわち，不耐性でない）の病歴を有する患者

その他

27) 服役者，又は精神疾患又は身体疾患（例えば，感染症）のいずれかの治療目的で強制的に拘留されている患者
28) 過去 180 日以内に他の治験に参加した患者，又は過去 1 年以内に 3 つ以上の治験に参加した患者
29) 治験責任医師等の判断で，治験に参加すべきでないと判断された患者

使用薬剤，ロット番号：

被験薬

ブレクスピプラゾール（OPC-34712）錠

ロット番号：[redacted]（0.25 mg）及び[redacted]（1 mg）

対照薬

プラセボ錠

ロット番号：[redacted]

用量及び投与方法：

ブレクスピプラゾール又はプラセボを二重盲検下で 1 日 1 回連続 18 日間経口投与した。すべての被験者はブレクスピプラゾール又はプラセボ及び非盲検の市販の抗うつ薬を経口投与された。コホート 1 及びコホート 2 の投与スケジュールを表 2.7.6.1.1-1 に示した。

投与はコホート 1（低用量ブレクスピプラゾールの漸増）及びコホート 2（高用量ブレクスピプラゾールの漸増）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，8 例がエスシタロプラム（Lexapro®），セルトラリン（Zoloft®），デスベンラファキシン（Pristiq®）又はベンラファキシン塩酸塩（Effexor Extended Release®）を一定用量で投与するグループ 1 及び 8 例がフルオキセチン塩酸塩（Prozac®）又はパロキセチン塩酸塩（Paxil CR®）を一定用量で投与するグループ 2 に割付けられた。各グループ内（8 例）で，被験者は二重盲検法でブレクスピプラゾール群（6 例）又はプラセボ群（2 例）に 3：1 の比率で無作為割付された。

コホート 1 のグループ 1 の被験者（8 例）は，用量漸増期（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，その後の固定用量期（固定期）にブレクスピプラゾール 3 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与された。コホート 1 のグループ 2 の被験者（8 例）は，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，その後の固定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 回投与された。コホート 2 のグループ 1 の被験者（8 例）は，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，その後の固定期にブレクスピプラゾール 4 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与された。コホート 2 のグループ 2 の被験者（8 例）は，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，その後の固定期にブレクスピプラゾール 2 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与された。

被験者が使用中の抗うつ薬は，米国添付文書の大うつ病性障害の治療のための用法及び用量に準じている限り，その投与を継続した。抗うつ薬の投与量は，スクリーニング期間中（Day −45 ～−2）に，米国で承認されている用量範囲内に調整された。米国添付文書で規定された 1 日用量を超える抗うつ薬を使用している被験者は，組入れる前に治験責任医師等は抗うつ薬の 1 日用量を減量することとした。減量は被験者の安全性を妨げることがないこととした。治験責任医師等が抗うつ薬の減量を決定した場合，被験者の安全性及び忍容性を入院時（Day −1）まで慎重に観察することとした。被験者は少なくとも Day 1 前 2 週間の間及び治験期間を通して，抗うつ薬を米国添付文書で規定されている用量範囲内で一定の用量で使用することとした。

コホート 1 で忍容性が許容可能であると認められた場合，コホート 2 を開始した。

表 2.7.6.1.1-1　　コホート 1 及びコホート 2 の投与スケジュール

Cohort/ Group	Day 1-2	Day 3-4	Day 5-18	Day 19-27
Cohort 1 Group 1	1 mg /day or matching placebo + ADT	2 mg/day or matching placebo +ADT	3 mg/ day or matching placebo + ADT	ADT only
Cohort 1 Group 2	0.5 mg /day or matching placebo + ADT	1 mg/day or matching placebo +ADT	1.5 mg/ day or matching placebo + ADT	ADT only
Cohort 2 Group 1	2 mg /day or matching placebo + ADT	3 mg/day or matching placebo +ADT	4 mg/ day or matching placebo + ADT	ADT only
Cohort 2 Group 2	1 mg /day or matching placebo + ADT	1.5 mg/day or matching placebo +ADT	2 mg/ day or matching placebo + ADT	ADT only

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 5.4.4-1＞

投与期間：

18 日間

目標被験者数：

32 例（1 コホート 16 例）

目標被験者数の設定根拠：

統計学的な計算による被験者数の算出はしなかった。少なくとも各コホート 8 例が本治験に参加するように計画した。

主な併用薬又は併用療法の規定：

「用量及び投与方法」の項参照

主な併用禁止薬又は併用禁止療法の規定：

治験の前及び治験期間中に使用を禁止する治療薬を治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.3.2-01，Table 5.4.6-1 参照）。

グレープフルーツ，グレープフルーツ製品，セビリアオレンジ又はセビリアオレンジジュースは，治験薬の投与開始前 72 時間以内及び治験期間中の摂取を禁止した。さらに，アルコール並びにメチルキサンチンを含む食物及び飲料（カフェイン含有コーヒー，カフェイン含有茶，カフェイン含有ソーダ及びチョコレート）は，治験薬の投与開始前 72 時間以内及び治験期間中の摂取を禁止した。ゾルピデム（IR 製剤）の投与は，治験責任医師等の判断で睡眠困難を有する被験者について例外的に許容されたが，メディカルモニターによる事前の承認を必要とした。ただし，評価の 8 時間以内のゾルピデムの投与は禁止した。

評価項目：

薬物動態

ブレクスピプラゾール及びその代謝物について，以下の項目を算出した。

C_{max}，t_{max}，AUC_{τ}，$t_{1/2,z}$ 及び CL_{ss}/F

安全性

有害事象，SAS，BARS，AIMS，C-SSRS，臨床検査（生化学的検査，血液学的検査，尿検査），身体所見，バイタルサイン（体重，心拍数，収縮期血圧，拡張期血圧，起立性低血圧，口腔内体温，呼吸数），心電図及び併用薬

解析方法：

血漿中ブレクスピプラゾール，DM-3411 及び DM-3412 濃度並びに薬物動態パラメータは，化合物及び投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。

治験依頼者：

Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.

治験実施医療機関：

米国 2 施設

治験期間：

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.1.1.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1.1-2 に，中止例の内訳を表 2.7.6.1.1-3 に，それぞれ示した。

32 例が無作為割付され，治験薬を投与された。計 22 例が治験を完了した。治験を中止した 10 例のうち，9 例はブレクスピプラゾール群，1 例はプラセボ群であった。最も多かった中止理由は，ブレクスピプラゾール群では同意撤回（5 例）で，プラセボ群では有害事象（1 例）であった。

表 2.7.6.1.1-2　　被験者の内訳

Number of subjects:	Group 1				Group 2				
	Brexpiprazole 3 mg (N = 6) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N = 6) n (%)	Brexpiprazole All (N = 12) n (%)	Placebo (N = 4) n (%)	Brexpiprazole 1.5 mg (N = 6) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 6) n (%)	Brexpiprazole All (N = 12) n (%)	Placebo (N = 4) n (%)	Total (N = 32) n
Screened	–	–	–	–	–	–	–	–	70
Randomized	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)	4 (100.0)	32
Treated	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)	4 (100.0)	32
Completed	5 (83.3)	4 (66.7)	9 (75.0)	4 (100.0)	2 (33.3)	4 (66.7)	6 (50.0)	3 (75.0)	22
Discontinued	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)	0 (0.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (50.0)	1 (25.0)	10
Analyzed for safety[a]	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)	4 (100.0)	32

[a] Subjects receiving at least 1 dose of study medication are included in safety analysis.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 8.1-1＞

表 2.7.6.1.1-3　　中止例の内訳

Number of subjects:	Group 1				Group 2					
	Brexpiprazole 3 mg (N = 6) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N = 6) n (%)	Brexpiprazole All (N = 12) n (%)	Placebo (N = 4) n (%)	Brexpiprazole 1.5 mg (N = 6) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 6) n (%)	Brexpiprazole All (N = 12) n (%)	Placebo (N = 4) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 24) n (%)	Total Placebo (N = 8) n (%)
Discontinued	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)	0 (0.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (50.0)	1 (25.0)	9 (37.5)	1 (12.5)
Lost to follow-up	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)
Adverse events	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (25.0)	3 (12.5)	1 (12.5)
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)	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 was withdrawn from participation by the investigator	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 withdrew consent to participate	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (33.3)	0 (0.0)	5 (20.8)	0 (0.0)
Protocol deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 8.1-2＞

(2)　解析したデータセット

コホート 1 のグループ 2 の 3 例，コホート 2 のグループ 1 の 2 例，コホート 2 のグループ 2 の 1 例は，Day 18 の前に治験を中止し，薬物動態の解析から除外された。

無作為割付され治験薬が投与された 32 例を安全性の解析対象とした。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性は，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群で概ね類似していた。ブレクスピプラゾール群及びプラセボ群で，男性はそれぞれ 54.2%及び 50.0%，女性はそれぞれ 45.8%及び 50.0%，白人はそれぞれ 50.0%及び 62.5%，黒人はそれぞれ 45.8%及び 37.5%，平均年齢はそれぞれ 33.4 及び 32.3 歳であった。平均身長はそれぞれ 171.3 及び 167.8 cm，平均体重はそれぞれ 79 及び 71.5 kg，平均 BMI はそれぞれ 27 及び 25.2 であった（資料番号 5.3.3.2-01，Table 8.2-1 参照）。

(4)　薬物動態

大うつ病性障害被験者にブレクスピプラゾールを抗うつ薬とともに 1 日 1 回投与した後のコホート 1 の血漿中ブレクスピプラゾール濃度の平均値（標準偏差）の推移を図 2.7.6.1.1-3 に，コホート 2 の血漿中ブレクスピプラゾール濃度の平均値（標準偏差）の推移を図 2.7.6.1.1-4 に，ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）を表 2.7.6.1.1-4 に示した。

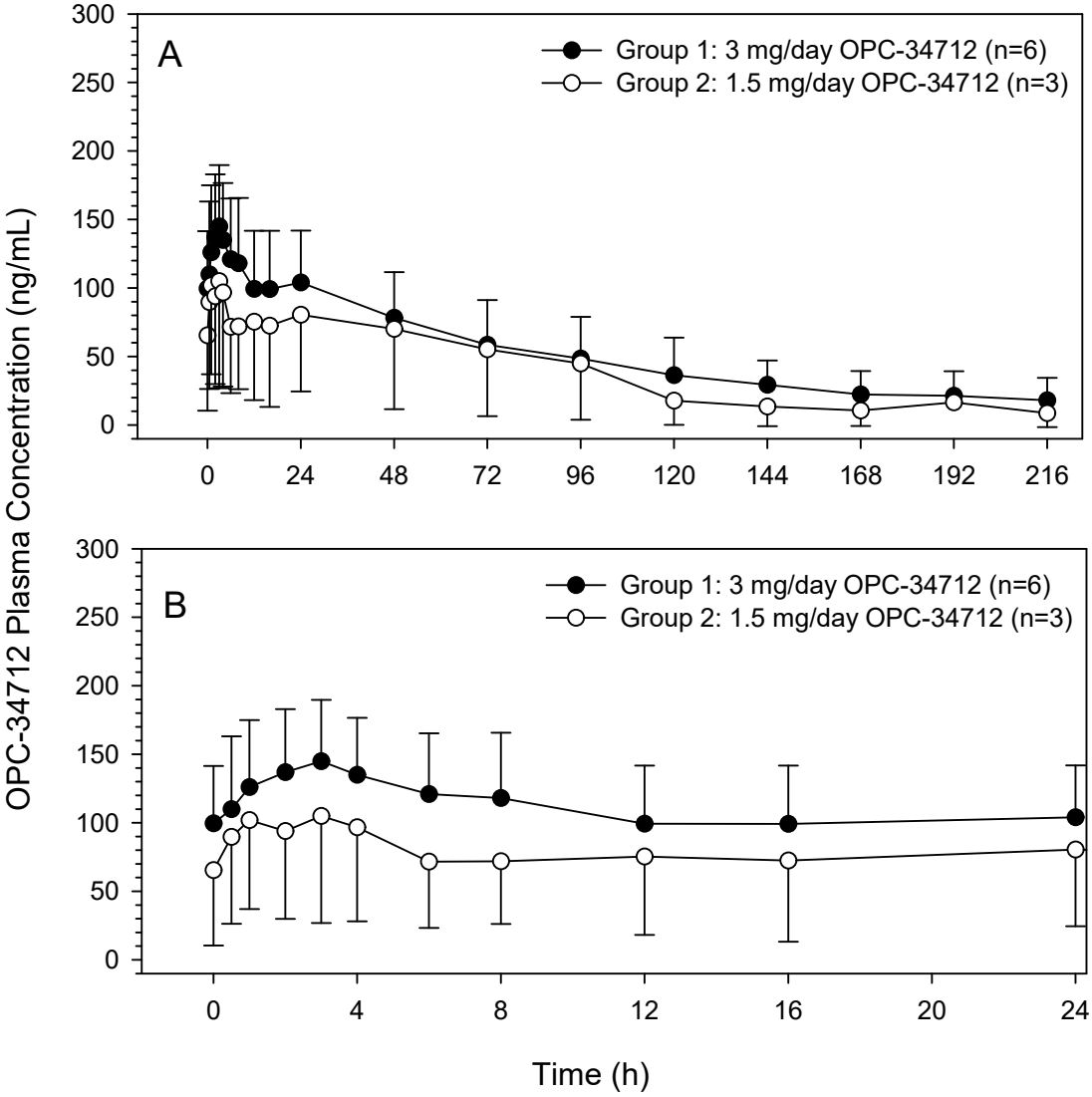


図 2.7.6.1.1-3　　大うつ病性障害被験者にブレクスピプラゾールを抗うつ薬とともに１日１回投与した後のコホート１の血漿中ブレクスピプラゾール濃度の平均値（標準偏差）の推移

A = Concentrations over 216 hours.

B = Concentrations over 24 hours.

Group 2 includes MDD patients receiving either fluoxetine HCl or paroxetine HCl (CYP2D6 isozyme inhibitors).

Lower limit of quantitation of OPC-34712 is 0.300 ng/mL.

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＞

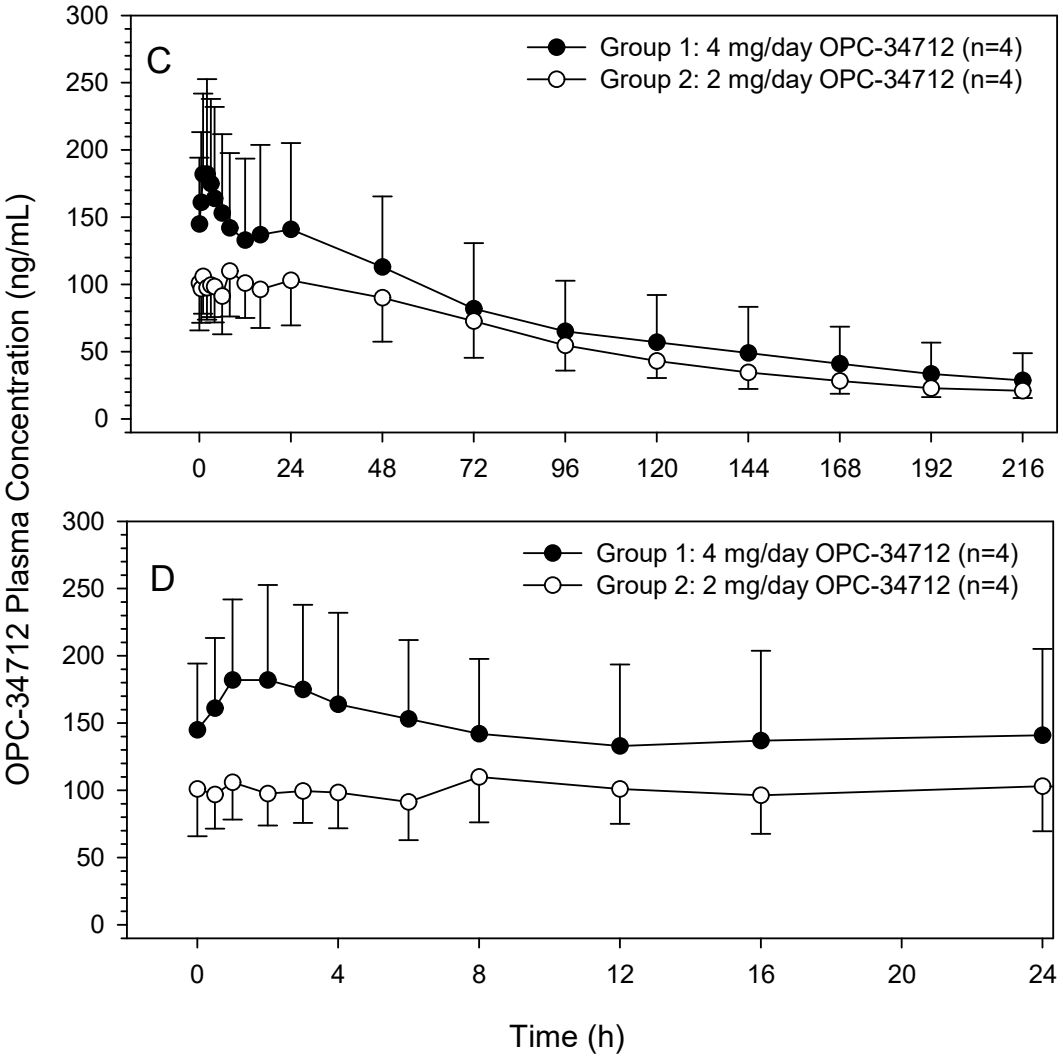


図 2.7.6.1.1-4　　大うつ病性障害被験者にブレクスピプラゾールを抗うつ薬とともに 1 日 1 回投与した後のコホート 2 の血漿中ブレクスピプラゾール濃度の平均値（標準偏差）の推移

C = Concentrations over 216 hours.

D = Concentrations over 24 hours.

Group 2 includes MDD patients receiving either fluoxetine HCl or paroxetine HCl (CYP2D6 isozyme inhibitors).

Lower limit of quantitation of OPC-34712 is 0.300 ng/mL.

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 2.7.6.1.1-4　大うつ病性障害被験者にブレクスピプラゾールを抗うつ薬とともに１日１回投与した後のブレクスピプラゾール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	Group 2[a]	Group 1	Group 2[a]
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)[b]	3.00 (1.00-3.00)	1.00 (1.00-1.00)[e]	2.53 (1.00-3.00)	4.50 (1.00-24.0)
$t_{1/2,z}$ (h)	131 (66.2)[c]	63.7 (ND)[d]	83.6 (22.2)[c]	120 (61.6)[e]
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)[e]	1.33 (0.580)	0.874 (0.220)

ND: Not Determined

[a] MDD patients receiving either fluoxetine HCl or paroxetine HCl (CYP2D6 isozyme inhibitors)

[b] Median (minimum-maximum).

[c] n = 3.

[d] n = 1.

[e] n = 2.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 9.2.3.2.1-1＞

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

各群のブレクスピプラゾール及び抗うつ薬の曝露状況は治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.3.2-01，CT-7.1 及び CT-7.2 参照）。

(b)　有害事象

器官別大分類別有害事象を表 2.7.6.1.1-6 に，基本語別有害事象を表 2.7.6.1.1-7 に示した。

有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群で 83.3%，プラセボ群で 87.5%であり，発現割合はブレクスピプラゾール群とプラセボ群で類似していた。

ブレクスピプラゾール群で発現割合が高かった有害事象（発現割合が 5%以上であった有害事象）は，頭痛及び不眠症（各 33.3%），便秘（25.0%），消化不良（16.7%），適用部位刺激感（心電図電極の装着による二次的事象），アカシジア，浮動性めまい及び不安（各 12.5%），及び悪心，胃不快感，胸痛，麦粒腫，背部痛，頚部痛，錐体外路障害及び鎮静（各 8.3%）であった。有害事象の発現割合及び発現した有害事象の種類に明らかな用量相関性は認められなかった。プラセボ群で発現割合が高かった有害事象は，便秘，頭痛，不眠症及び口腔咽頭痛（各 25.0%）であった。

発現した有害事象の重症度の大半は軽度又は中等度であった。高度な有害事象は 3 例報告され，内訳はブレクスピプラゾール群の錐体外路障害 1 例及び不安 2 例であった。不安のうち 1 例は漸増期に発現した（資料番号 5.3.3.2-01，CT-8.2.3.2 参照）。漸増期中にブレクスピプラゾール群の 45.8%，プラセボ群の 50.0%の被験者で有害事象が認められた（資料番号 5.3.3.2-01，

CT-8.2.2.2 参照）。

(c)　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

器官別大分類別副作用を表 2.7.6.1.1-8 に，基本語別副作用を表 2.7.6.1.1-9 に示した。

副作用の発現割合は，ブレクスピプラゾール群で 83.3%，プラセボ群で 62.5%であった。

発現割合が高かった副作用（ブレクスピプラゾール群又はプラセボ群のいずれかで発現割合が 20%以上であった副作用）は，便秘（ブレクスピプラゾール群 20.8%，プラセボ群 25.0%，以下同順），頭痛（29.2%，25.0%）及び不眠症（33.3%，25.0%）であった。

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.1.1-5 に示した。

重篤な有害事象である錐体外路障害が 1 例，ブレクスピプラゾール 4 mg 群（コホート 2 のグループ 1）で Day 8 に報告された（資料番号 5.3.3.2-01，CT-9.2.1 参照）。事象の重症度は高度で，治験薬との関連性は possibly related と判断された。被験者は治験薬の投与を中止し，Day 14 には回復した。漸増期中に重篤な有害事象は発現しなかった（資料番号 5.3.3.2-01，CT-9.2.2 参照）。

表 2.7.6.1.1-5　　重篤な有害事象

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Group 1 Brexpiprazole 3 mg (N = 6) n (%)	Group 1 Brexpiprazole 4 mg (N = 6) n (%)	Group 1 Brexpiprazole All (N = 12) n (%)	Group 1 Placebo (N = 4) n (%)	Group 2 Brexpiprazole 1.5 mg (N = 6) n (%)	Group 2 Brexpiprazole 2 mg (N = 6) n (%)	Group 2 Brexpiprazole All (N = 12) n (%)	Group 2 Placebo (N = 4) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 24) n (%)	Total Placebo (N = 8) n (%)
神経系障害										
錐体外路障害	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
Total[a]	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)

MedDRA Version 11.1

Note: 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.

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

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

＜資料番号 5.3.3.2-01：CT-8.5.2.1 より作成＞

(e)　投与中止に至った有害事象

ブレクスピプラゾール群の 3 例及びプラセボ群の 1 例が有害事象のために投与を中止した（資料番号 5.3.3.2-01，CT-9.3.1 及び CT-9.3.2 参照）。このうちの 2 例は漸増期の有害事象によるものであり，錐体外路障害 1 例（ブレクスピプラゾール 1.5 mg 群）及び不安 1 例（ブレクスピプラゾール 4 mg 群）であった。いずれの事象も重症度は中等度で，治験薬との関連性はそれぞれ related，possibly related と判断された。

固定期に中止した他の 2 例のうち，1 例はブレクスピプラゾール 4 mg 群で，重篤な有害事象である錐体外路障害のために投与を中止した。事象の重症度は高度で，治験薬との関連性は possibly related と判断された。他の 1 例（プラセボ群）は，有害事象の激越のため中止し，重症度は中等度で，治験薬との関連性は unlikely related と判断された。

(f)　錐体外路症状評価尺度

錐体外路症状評価尺度の SAS（資料番号 5.3.3.2-01，CT-6.1.1 及び CT-6.1.2 参照），BARS（資料番号 5.3.3.2-01，CT-6.2.1 及び CT-6.2.2 参照）及び AIMS（資料番号 5.3.3.2-01，CT-6.3.1 及び CT-6.3.2 参照）のベースラインから最終時点までの平均スコアの変化は，いずれもブレクスピプラゾール群及びプラセボ群ともに小さかった。

(g)　自殺リスク評価

C-SSRS の評価で自殺傾向，自殺行動，自殺念慮は認められなかった（資料番号 5.3.3.2-01，CT-6.4.1，CT-6.4.2，CT-6.4.3 及び CT-6.4.4 参照）。

(h)　臨床検査

臨床的に重要なトリグリセリドの上昇のうち，ブレクスピプラゾール 3 mg 群の 1 例に有害事象として高脂血症が報告された（資料番号 5.3.3.2-01，CT-10.1.2 及び CT-8.2.2.1 参照）。当該事象は，治験薬との関連性は possibly related と判断され，重症度は中等度で回復した。治験薬の投与に変更はなかった。血液学的検査及び尿検査の結果に関連する有害事象の発現はなかった。ACTH，インスリン，コルチゾール及び TSH の明らかな変化は認められず，これらの測定値に関連する有害事象の発現はなかった。

治験期間中，ブレクスピプラゾール群の 2 例（9.0%）及びプラセボ群の 2 例（25.0%）で臨床的に重要なプロラクチンの変動が認められた（資料番号 5.3.3.2-01，CT-10.3 参照）。ベースラインから最終来院時の平均変化量は，ブレクスピプラゾール群で 0.92 ng/mL（ベースライン値は 11.32 ng/mL）及びプラセボ群で−0.24 ng/mL（ベースライン値は 10.21 ng/mL）であった（資料番号 5.3.3.2-01，CT-10.4.5 参照）。

(i)　バイタルサイン

臨床的に重要な心拍数の増加がブレクスピプラゾール 4 mg 群の 1 例に認められ，有害事象として心拍数増加が報告された（資料番号 5.3.3.2-01，CT-11.3.1 参照）。臨床的に重要な拡張期血圧の低下がプラセボ群の 1 例に認められた。

ブレクスピプラゾール 3 mg 群の 1 例が有害事象の低血圧を発現し，プラセボ群の 1 例が有害事象の高血圧を発現した（表 2.7.6.1.1-7 参照）。

これらのバイタルサインの異常は重篤でなく，治験薬の投与中止に至ったものもなかった。

(j) 心電図検査

臨床的に重要な QTcB の延長がブレクスピプラゾール群（1.5，2，3 及び 4 mg 群）の 7 例及びプラセボ群の 1 例で認められた（資料番号 5.3.3.2-01，CT-12.3.1 参照）。臨床的に重要な QTcF の延長は認められなかった。

すべての心電図パラメータの変化は，臨床的に意味のある変化と判断されず，有害事象として報告されなかった。

(6) 結論

- 抗うつ薬を併用している大うつ病性障害被験者を対象に，ブレクスピプラゾールの 1 日用量を 1.5 mg から 2 mg（グループ 2）及び 3 mg から 4 mg（グループ 1）に増量したとき，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用量とともに増加した。
- ブレクスピプラゾール 1.5 及び 2 mg/日（グループ 2），3 及び 4 mg/日（グループ 1）投与後の各群の t_{max} の中央値は 1～4.5 時間であった。
- ブレクスピプラゾール 1.5 及び 2 mg/日（グループ 2），3 及び 4 mg/日（グループ 1）投与後の各群の平均 $t_{1/2,z}$ は 63.7～131 時間であった。
- 本治験の大うつ病性障害被験者において，標準的な抗うつ薬治療の補助療法としてのブレクスピプラゾール 1.5，2，3 及び 4 mg/日の投与は安全で忍容性は良好であった。
- ブレクスピプラゾール群で発現割合が高かった有害事象（発現割合が 5%以上であった有害事象）は，頭痛及び不眠症（各 33.3%），便秘（25.0%），消化不良（16.7%），適用部位刺激感（心電図電極の装着による二次的事象），アカシジア，浮動性めまい及び不安（各 12.5%），及び悪心，胃不快感，胸痛，麦粒腫，背部痛，頚部痛，錐体外路障害及び鎮静（各 8.3%）であった。大半の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。有害事象の発現割合及び発現した有害事象の種類に明らかな用量相関性は認められなかった。
- ブレクスピプラゾール 4 mg 群の 1 例で重篤な有害事象である錐体外路障害が報告され，固定期に投与を中止した。
- 重篤な有害事象である錐体外路障害を発現した被験者に加え，ブレクスピプラゾール群の 2 例は漸増期に有害事象（ブレクスピプラゾール 1.5 mg 群の錐体外路障害及び 4 mg 群の不安）のため投与を中止した。プラセボ群の 1 例は有害事象の激越のため，固定期に投与を中止した。
- 錐体外路症状評価尺度（SAS，BARS 及び AIMS）で，ベースラインから最終時点の間に認められた変化はすべての群で小さかった。C-SSRS による評価で自殺行動は報告されなかった。

- ブレクスピプラゾールの投与はプロラクチンを含む臨床検査値及びバイタルサインパラメータに悪影響を及ぼさなかった。
- 臨床的に重要な QTcB の延長がブレクスピプラゾール群（1.5，2，3 及び 4 mg 群）の 7 例及びプラセボ群の 1 例で認められた。臨床的に重要な QTcF の延長は認められなかった。心電図パラメータで臨床的に意味のある変化は認められず，有害事象として報告されたものはなかった。

2.7.6.1.1.3　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.1.1-6　　器官別大分類別有害事象

System Organ Class	Group 1				Group 2				Total	
	Brexpiprazole 3 mg (N = 6) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N = 6) n (%)	Brexpiprazole All (N = 12) n (%)	Placebo (N = 4) n (%)	Brexpiprazole 1.5 mg (N = 6) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 6) n (%)	Brexpiprazole All (N = 12) n (%)	Placebo (N = 4) n (%)	Brexpiprazole (N = 24) n (%)	Placebo (N = 8) n (%)
耳および迷路障害	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	1 (12.5)
胃腸障害	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (50.0)	3 (75.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (41.7)	0 (0.0)	11 (45.8)	3 (37.5)
全身障害および投与局所様態	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	1 (25.0)	5 (20.8)	1 (12.5)
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	3 (12.5)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (25.0)	0 (0.0)	6 (25.0)	1 (12.5)
神経系障害	4 (66.7)	3 (50.0)	7 (58.3)	2 (50.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	7 (58.3)	2 (50.0)	14 (58.3)	4 (50.0)
精神障害	2 (33.3)	4 (66.7)	6 (50.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (25.0)	2 (50.0)	9 (37.5)	5 (62.5)
生殖系および乳房障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (12.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (25.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
血管障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	2 (25.0)
Total[a]	5 (83.3)	5 (83.3)	10 (83.3)	4 (100.0)	4 (66.7)	6 (100.0)	10 (83.3)	3 (75.0)	20 (83.3)	7 (87.5)

MedDRA Version 11.1

Note: 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.

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

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

＜資料番号 5.3.3.2-01：CT-8.2.1.1 より作成＞

表 2.7.6.1.1-7　　基本語別有害事象

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Group 1 Brexpiprazole 3 mg (N = 6) n (%)	Group 1 Brexpiprazole 4 mg (N = 6) n (%)	Group 1 Brexpiprazole All (N = 12) n (%)	Group 1 Placebo (N = 4) n (%)	Group 2 Brexpiprazole 1.5 mg (N = 6) n (%)	Group 2 Brexpiprazole 2 mg (N = 6) n (%)	Group 2 Brexpiprazole All (N = 12) n (%)	Group 2 Placebo (N = 4) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 24) n (%)	Total Placebo (N = 8) n (%)
耳および迷路障害										
耳痛	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (12.5)
耳鳴	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
胃腸障害										
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
便秘	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (33.3)	2 (50.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	6 (25.0)	2 (25.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
消化不良	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)	0 (0.0)	4 (16.7)	0 (0.0)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
悪心	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)
胃不快感	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (8.3)	1 (12.5)
歯痛	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態										
適用部位刺激感	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	1 (25.0)	3 (12.5)	1 (12.5)
胸痛	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症										
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)
歯感染	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)

表 2.7.6.1.1-7　　基本語別有害事象（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Group 1 Brexpiprazole 3 mg (N = 6) n (%)	Group 1 Brexpiprazole 4 mg (N = 6) n (%)	Group 1 Brexpiprazole All (N = 12) n (%)	Group 1 Placebo (N = 4) n (%)	Group 2 Brexpiprazole 1.5 mg (N = 6) n (%)	Group 2 Brexpiprazole 2 mg (N = 6) n (%)	Group 2 Brexpiprazole All (N = 12) n (%)	Group 2 Placebo (N = 4) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 24) n (%)	Total Placebo (N = 8) n (%)
臨床検査										
心拍数増加	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
代謝および栄養障害										
高脂血症	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害										
背部痛	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
筋緊張	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
頚部痛	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)
四肢痛	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
神経系障害										
アカシジア	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	3 (12.5)	1 (12.5)
平衡障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
浮動性めまい	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	3 (12.5)	0 (0.0)
錐体外路障害	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)
頭痛	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (41.7)	1 (25.0)	8 (33.3)	2 (25.0)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
鎮静	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)

表 2.7.6.1.1-7　　基本語別有害事象（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Group 1 Brexpiprazole 3 mg (N = 6) n (%)	 Brexpiprazole 4 mg (N = 6) n (%)	 Brexpiprazole All (N = 12) n (%)	 Placebo (N = 4) n (%)	Group 2 Brexpiprazole 1.5 mg (N = 6) n (%)	 Brexpiprazole 2 mg (N = 6) n (%)	 Brexpiprazole All (N = 12) n (%)	 Placebo (N = 4) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 24) n (%)	 Placebo (N = 8) n (%)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
精神障害										
異常な夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	1 (25.0)	1 (4.2)	1 (12.5)
不安	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	3 (12.5)	1 (12.5)
不眠症	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (41.7)	1 (25.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (25.0)	1 (25.0)	8 (33.3)	2 (25.0)
生殖系および乳房障害										
月経困難症	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (12.5)
外陰腟そう痒症	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
咳嗽	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (12.5)
口腔咽頭痛	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	2 (25.0)
皮膚および皮下組織障害										
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
血管障害										
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
低血圧	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (12.5)
Total[a]	5 (83.3)	5 (83.3)	10 (83.3)	4 (100.0)	4 (66.7)	6 (100.0)	10 (83.3)	3 (75.0)	20 (83.3)	7 (87.5)

MedDRA Version 11.1

Note: All AEs 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 treatment. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA (version 11.1) preferred term.

[a] Subjects with AEs in multiple system organ classes were counted only once towards the total.
＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 10.3-1 より作成＞

(2) 副作用

表 2.7.6.1.1-8　　器官別大分類別副作用

System Organ Class	Group 1				Group 2				Total	
	Brexpiprazole 3 mg (N = 6) n (%)	Brexpiprazole 4 mg (N = 6) n (%)	Brexpiprazole All (N = 12) n (%)	Placebo (N = 4) n (%)	Brexpiprazole 1.5 mg (N = 6) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 6) n (%)	Brexpiprazole All (N = 12) n (%)	Placebo (N = 4) n (%)	Brexpiprazole (N = 24) n (%)	Placebo (N = 8) n (%)
耳および迷路障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (33.3)	3 (75.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (41.7)	0 (0.0)	9 (37.5)	3 (37.5)
全身障害および投与局所様態	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (8.3)	1 (12.5)
神経系障害	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (50.0)	1 (25.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	7 (58.3)	1 (25.0)	13 (54.2)	2 (25.0)
精神障害	2 (33.3)	4 (66.7)	6 (50.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (25.0)	1 (25.0)	9 (37.5)	4 (50.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
血管障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	2 (25.0)
Total[a]	5 (83.3)	5 (83.3)	10 (83.3)	4 (100.0)	4 (66.7)	6 (100.0)	10 (83.3)	1 (25.0)	20 (83.3)	5 (62.5)

MedDRA Version 11.1

Note: 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.

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

Potentially drug-related adverse events include those classified as related or possibly related.

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

＜資料番号 5.3.3.2-01：CT-8.3.1.1 より作成＞

表 2.7.6.1.1-9　　基本語別副作用

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Group 1 Brexpiprazole 3 mg (N = 6) n (%)	 Brexpiprazole 4 mg (N = 6) n (%)	 Brexpiprazole All (N = 12) n (%)	 Placebo (N = 4) n (%)	Group 2 Brexpiprazole 1.5 mg (N = 6) n (%)	 Brexpiprazole 2 mg (N = 6) n (%)	 Brexpiprazole All (N = 12) n (%)	 Placebo (N = 4) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 24) n (%)	 Placebo (N = 8) n (%)
耳および迷路障害										
耳鳴	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
胃腸障害										
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
便秘	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)	2 (50.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	5 (20.8)	2 (25.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
消化不良	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	3 (12.5)	0 (0.0)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
悪心	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)
胃不快感	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態										
胸痛	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)
臨床検査										
心拍数増加	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
代謝および栄養障害										
高脂血症	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害										
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
筋緊張	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)

表 2.7.6.1.1-9　　基本語別副作用（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Group 1 Brexpiprazole 3 mg (N = 6) n (%)	 Brexpiprazole 4 mg (N = 6) n (%)	 Brexpiprazole All (N = 12) n (%)	 Placebo (N = 4) n (%)	Group 2 Brexpiprazole 1.5 mg (N = 6) n (%)	 Brexpiprazole 2 mg (N = 6) n (%)	 Brexpiprazole All (N = 12) n (%)	 Placebo (N = 4) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 24) n (%)	 Placebo (N = 8) n (%)
神経系障害										
アカシジア	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	3 (12.5)	0 (0.0)
浮動性めまい	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	3 (12.5)	0 (0.0)
錐体外路障害	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)
頭痛	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)	1 (25.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (33.3)	1 (25.0)	7 (29.2)	2 (25.0)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
鎮静	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
精神障害										
異常な夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
不安	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	3 (12.5)	1 (12.5)
不眠症	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (41.7)	1 (25.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (25.0)	1 (25.0)	8 (33.3)	2 (25.0)
皮膚および皮下組織障害										
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
血管障害										
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
低血圧	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (12.5)
Total[a]	5 (83.3)	5 (83.3)	10 (83.3)	4 (100.0)	4 (66.7)	6 (100.0)	10 (83.3)	1 (25.0)	20 (83.3)	5 (62.5)

MedDRA Version 11.1

Note: All AEs 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 treatment. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA (version 11.1) preferred term. Potentially drug-related

adverse events include those classified as related or possibly related.

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

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 10.4-1 より作成＞

2.7.6.1.2　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，添付資料番号 5.3.3.2-02）【参考資料】

2.7.6.1.2.1　試験方法の概略

試験の目的：

大うつ病性障害の高齢患者を対象に，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，漸増反復投与

試験デザインを図 2.7.6.1.2-1 に示した。

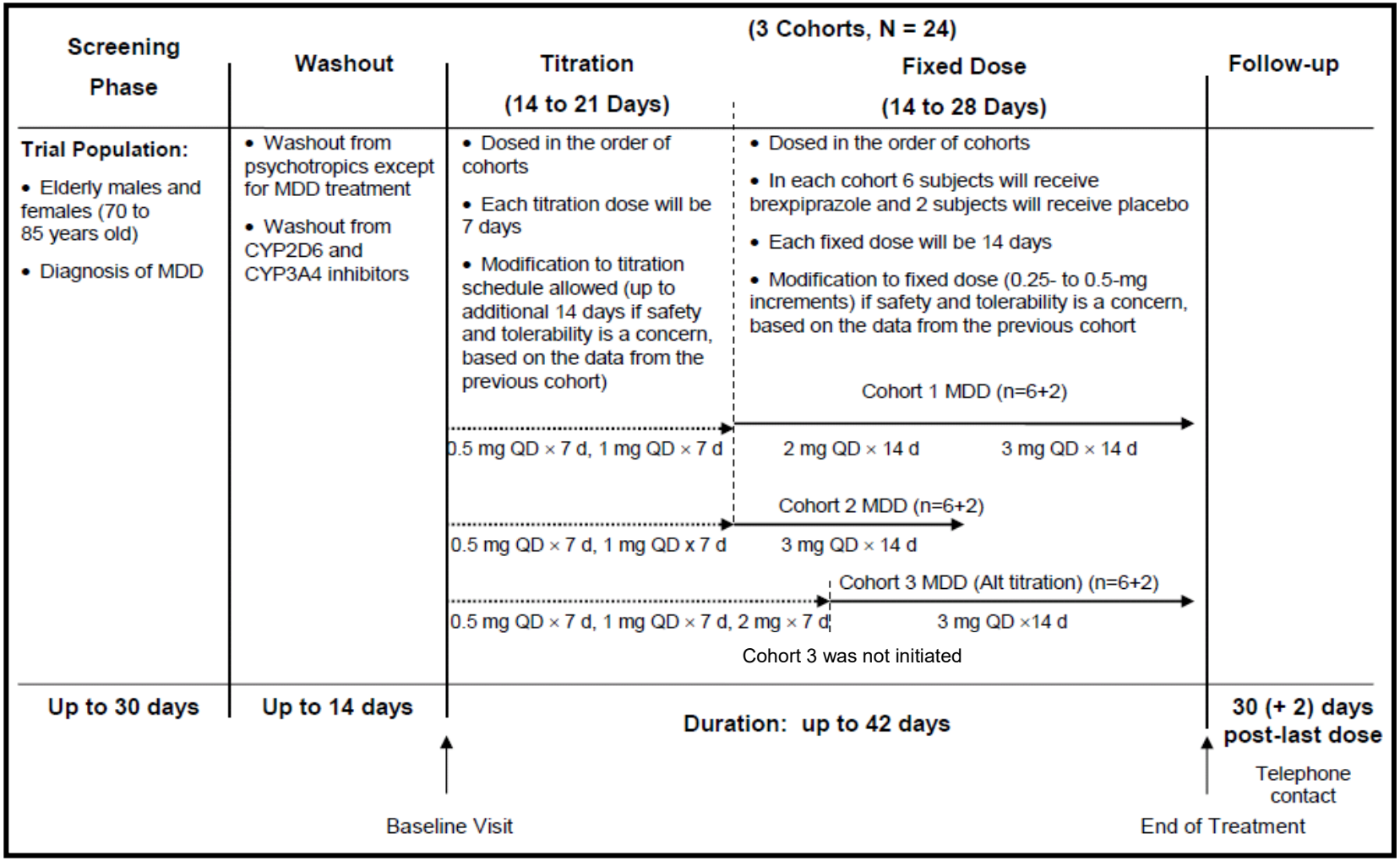


図 2.7.6.1.2-1　　試験デザイン

コホート 3 は実施されなかった。

＜資料番号 5.3.3.2-02：Figure 9.1-1＞

対象：

高齢（70～85 歳）の大うつ病性障害患者

選択基準：

1) 本治験の開始に先立ち，本人の文書による同意（IRB/IEC が必要とする）を得ることができた患者
2) 本治験の内容を理解し，規定の用法及び用量，錠剤/カプセル投与，及び併用禁止薬の中止を含むすべての要求事項を遵守することができると治験責任医師等が判断した患者。患者による自己評価結果を記入するため，文書を読解することができる患者。評価尺度で確実に評価できた患者
3) 文書による同意時に 70～85 歳であった男女の外来患者
4) 身体所見，病歴，臨床検査値，心電図において年齢相応に正常又は臨床的に安定した所見を有すると治験責任医師等が判断した患者。異常値ではあるが臨床的に安定した所見に関しては，無作為化前にメディカルモニターに相談することとした。
5) BMI が 18～35 kg/m^2 の患者
6) DSM-IV-TR 基準で精神医学的に診断され，M.I.N.I で確認された安定している大うつ病性障害患者。患者は治験責任医師等の判断で安定していると考えられ，以下の基準を満たすこととした。

- Day 1 の治験薬投与開始前 6 週間以上の間，抗うつ薬（フルオキセチン，パロキセチン又は強力な CYP2D6 阻害剤を除く）を使用していた患者
- Day 1 の治験薬投与開始前 2 週間以上の間，安定した抗うつ薬治療を受けていた患者
- スクリーニング時及び Day −1（入院時）に CGI-S スコアが 1～3 であった患者

7) 文書による同意時から治験期間を通して，すべての禁止されている向精神薬及び禁止されている併用薬を中止する意思がある患者（除外基準の禁止治療薬で記載）。治験責任医師等は，治験を通してこれらの治療薬はもはや必要ないことを確認し，患者のうつ病の悪化を監視することとした。

除外基準：

性別及び生殖状況

1) 性的活動を行っている男性で，治験期間中及び治験薬最終投与後 30 日間 2 種の避妊法を用いない，又は治験期間中及び治験薬最終投与後 30 日間禁欲を維持しない患者。避妊している場合，以下の避妊方法のうちの 2 種を男性被験者又は男性被験者の女性パートナーが使用することとした。

   精管切除，卵管結紮，ペッサリー，子宮内避妊器具，経口避妊薬，避妊用インプラント，コンドーム又は殺精子剤つき避妊スポンジ

対象疾患

2) スクリーニング前 6 ヵ月以内に迷走神経刺激装置を埋め込んだ患者，又は電気痙攣療法を受けた患者

3) DSM-IV-TR の I 軸診断で以下の診断を受けた患者

- せん妄，認知症，健忘症又は他の認知障害
- 摂食障害（神経性無食欲症又は過食症を含む）
- 強迫性障害
- パニック障害
- 心的外傷後ストレス障害

又は DSM-IV-TR の I 軸診断で以下の合併又は既往の診断を受けた患者

- 統合失調症，統合失調感情障害又は他の精神病性障害
- 双極 I 型又は II 型障害又は特定されない双極性障害

4) DSM-IV-TR の II 軸診断で臨床的に重要な境界性パーソナリティ障害，反社会性パーソナリティ障害，妄想性パーソナリティ障害，シゾイドパーソナリティ障害，統合失調型パーソナリティ障害又は演技性パーソナリティ障害と診断された患者
5) 幻覚，妄想又は何らかの精神病性症状を発現した患者

既往歴及び合併症

6) C-SSRS 自殺念慮質問 4（Active Suicidal Ideation with Some Intent to Act，Without Specific Plan）で「はい」と答え，C-SSRS 質問 4 の基準を満たす直近のエピソードが過去 6 ヵ月以内に発現した患者，又は C-SSRS 自殺念慮質問 5（Active Suicidal Ideation with Specific Plan and Intent）で「はい」と答え，C-SSRS 質問 5 の基準を満たす直近のエピソードが過去 6 ヵ月以内に発現した患者，又は C-SSRS の 5 つの自殺行動項目（actual attempt，interrupted attempt，aborted attempt，preparatory acts 又は behavior）のいずれかに「はい」と答え，いずれかの項目に該当するエピソードが過去 2 年以内に発現した患者，又は自殺のリスクが高いと治験責任医師等が判断した患者
7) 過去 180 日以内にアルコール及びベンゾジアゼピン類を含む DSM-IV-TR 基準の物質乱用又は物質依存と診断された患者
8) 甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を合併する患者（薬物治療により過去 90 日間以上病態が安定している場合を除く）及び/又はスクリーニング時に FT4 が異常値を示した患者。FT4 の異常値に基づき除外された患者について，治験責任医師等により本治験の対象として適当な患者と判断された場合は，患者の適格性についてメディカルモニターと協議した。
9) 心筋梗塞，うっ血性心不全，脳卒中，HIV 血清反応陽性/後天性免疫不全症候群，慢性 B 型肝炎，慢性 C 型肝炎の病歴など，現在臨床的に問題となる神経系，肝臓，腎臓，代謝系，血液系，免疫系，心血管系，肺，又は消化器系の疾患を有している患者。ただし，病状が軽微又はコントロール良好であり，治験期間中に患者を重大な有害事象が発現する危険にさらすことなく，安全性及び有効性の評価が妨げられないと考えられる場合，組入れ可能と判断した。患者の病状の安定及び治験参加に対する病状の潜在的影響に対して治験責任医師等が確信を持てない場合には，メディカルモニターに連絡した。
10) インスリン依存性糖尿病患者。ただし，インスリン非依存性糖尿病患者は，以下のすべて

の基準を満たし，病状が安定していると考えられる場合，組入れ可能とした。

- HbA1c が 7.0%未満の患者
- スクリーニング時の血糖値（非絶食）が 200 mg/dL 未満の患者（非絶食血糖値が 200 mg/dL 以上の場合，患者は空腹状態で再検査することとした。空腹時血糖値は 125 mg/dL 以下であることとした。）
- スクリーニング前 28 日間以上，経口糖尿病治療薬を安定して処方された，又はスクリーニング前 28 日間以上，糖尿病が食事で良好にコントロールされていた患者
- スクリーニング前 12 ヵ月以内に糖尿病又は糖尿病の合併症のために入院していない患者
- スクリーニング期間中に新たに糖尿病と診断されていない患者

11) コントロールされていない高血圧（拡張期血圧が 95 mmHg 超）又は症候性低血圧を有した患者，又は 3 分間以上の起立後，直前の仰臥位血圧に比べ収縮期血圧が 30 mmHg 以上低下及び/又は拡張期血圧が 20 mmHg 以上低下する起立性低血圧を示した又は起立性低血圧の症状が発現した患者
12) 既知の虚血性心疾患を有する患者又は心筋梗塞，うっ血性心不全（コントロールの有無にかかわらない）の病歴，血管形成，ステント留置又は冠動脈バイパス術の術歴を有した患者
13) てんかん，てんかんの病歴又は発作の病歴を有した患者。ただし，小児期の単発の熱性痙攣，脳損傷後の単発作又はアルコール離脱による単発作を除いた。

身体所見及び臨床検査値

14) コカイン又は乱用する他の薬物（刺激剤，他の医療用医薬品及びマリファナを除く）の薬物検査が陽性の患者。ただし，マリファナ，バルビツール酸類又はアヘン類の薬物検査結果が陽性となった場合で，物質の乱用又は依存に関する DSM-IV-TR 診断基準に抵触しないとの治験責任医師等の判断が文書化され，陽性の結果は被験者の安全性又は試験結果の解釈に影響を及ぼす臨床症状を示さないとの治験責任医師等の判断が文書化され，治験薬投与前にメディカルモニターの承諾が得られた患者は除外されなかった。
15) 以下の臨床検査値及び心電図パラメータを有する患者

- 血小板数 $\leq 75000/mm^3$
- ヘモグロビン ≤ 9 g/dL
- 好中球絶対数 $\leq 1000/mm^3$
- AST > 3 × 基準値上限
- ALT > 3 × 基準値上限
- クレアチニン ≥ 2 mg/dL
- HbA1c $\geq 7\%$
- QTcF ≥ 450 msec

注）さらに，医学的に重要で患者の安全性又は試験結果の解釈に影響すると治験責任医師等が判断した他の何らかの臨床検査異常，バイタルサイン結果又は心電図所見が認められ

た場合，患者は除外された。患者の病歴及び臨床症状によっては医学的に重要な結果を治験責任医師等が評価する上で補助するための基準を治験実施計画書に示した（資料番号 5.3.3.2-02，16.1.1，Appendix 4，Appendix 5 及び Appendix 6 参照）。異常値を示した検査は，異常の再現性を確認するため，上記の基準で患者を除外する前に再検査することとした。

併用禁止薬及び併用禁止療法

16) 治験薬投与開始前 2 週間以内に MAO 阻害薬（フェネルジン又はセレギリンなど）による治療が行われた患者

17) 治験薬投与開始前 1 週間以内にベンゾジアゼピン類及び/又は催眠薬（非ベンゾジアゼピンの睡眠補助剤を含む）を使用した患者

18) Day 1 の治験薬投与開始前 30 日以内に経口神経遮断薬を使用した患者，又は Day 1 の治験薬投与開始前 1 周期 ＋14 日以内に，承認された持続性神経遮断薬を使用した患者

19) 無作為割付前に併用禁止薬（資料番号 5.3.3.2-02，16.1.1，Table 4.1-2 参照）を使用した患者又は治験期間中に併用禁止薬を使用すると予測された患者。以下に示すが，これらに限定されるものではない。

薬剤	必要な休薬期間
経口神経遮断薬	30 日
気分安定薬（リチウム及び/又は抗痙攣薬など）	7 日
CYP2B6 阻害剤，CYP2D6 阻害剤，CYP3A4 阻害剤及び誘導剤	14 日
抗高血圧 α ブロッカー	5 日

20) 治験期間中に併用禁止療法を必要とすると考えられる患者

21) 過去の治験でブレクスピプラゾールの投与を受けたことがある患者

アレルギー及び副作用

22) 悪性症候群の病歴を有する患者

23) 2 分類以上の薬剤に対して真のアレルギー反応（すなわち，不耐性でない）の病歴を有する患者

その他

24) 服役者，又は精神疾患又は身体疾患（例えば，感染症）のいずれかの治療目的で強制的に拘留されている患者

25) 過去 180 日以内に他の治験に参加した患者，又は過去 1 年以内に 3 つ以上の治験に参加した患者

26) 治験責任医師等の判断で治験に参加すべきでないと判断された患者

使用薬剤，ロット番号：

被験薬

ブレクスピプラゾール（OPC-34712）錠（0.5，1，2 及び 3 mg）

ロット番号：[redacted]（0.5 mg），[redacted]（1 mg），[redacted]（2 mg）及び [redacted]（3 mg）

対照薬

プラセボ錠
ロット番号：[redacted]

用量及び投与方法：
投与スケジュールを表 2.7.6.1.2-1 に示した。
コホート 1：用量漸増期（漸増期）に被験者は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 日間投与され，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 日間投与された。固定用量期（固定期）に被験者はブレクスピプラゾール 2 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間投与され，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 日間投与された。
コホート 2：漸増期に被験者は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 日間投与され，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 日間投与された。固定期に被験者はブレクスピプラゾール 3 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間投与された。
コホート 3：コホート 1 及び 2 の投与後に，漸増投与及び投与計画の安全性及び忍容性が確認され，固定用量の忍容性が良好であったことから，代替的なコホート 3 は実施しなかった。
被験者は治験期間を通して一定の抗うつ薬治療を継続した。

表 2.7.6.1.2-1　　投与スケジュール

<table>
<tr><td></td><td>7 days</td><td>7 days</td><td>7 days</td><td>7 days</td><td>7 days</td><td>7 days</td></tr>
<tr><td>Cohort 1</td><td>0.5 mg brexpiprazole or placebo QD</td><td>1 mg brexpiprazole or placebo QD</td><td colspan="2">2 mg brexpiprazole or placebo QD</td><td colspan="2">3 mg brexpiprazole or placebo QD</td></tr>
<tr><td>Cohort 2</td><td>0.5 mg brexpiprazole or placebo QD</td><td>1 mg brexpiprazole or placebo QD</td><td colspan="2">3 mg brexpiprazole or placebo QD</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Cohort 3[a]</td><td>0.5 mg brexpiprazole or placebo QD</td><td>1 mg brexpiprazole or placebo QD</td><td>2 mg brexpiprazole or placebo QD</td><td colspan="2">3 mg brexpiprazole or placebo QD</td><td></td></tr>
</table>

[a] Cohort 3 was not conducted.

Italics denotes titration phase; **bold type denotes fixed dose phase**.
＜資料番号 5.3.3.2-02：Synopsis Methodology＞

投与期間：
最大 42 日間（コホート 1：42 日間，コホート 2：28 日間，コホート 3：未実施）

目標被験者数：
8 例/コホート

目標被験者数の設定根拠：
統計学的な計算による被験者数の算出はしなかった。ブレクスピプラゾールの安全性及び忍容性を各コホートで評価するために，各コホート 8 例（ブレクスピプラゾール 6 例及びプラセボ 2 例）で十分と考えられた。

主な併用薬又は併用療法の規定：

被験者が大うつ病性障害の治療に使用している抗うつ薬は禁止せず，被験者はこれらの薬剤を治験期間を通して継続して使用してよいこととした。

主な併用禁止薬又は併用禁止療法の規定：

禁止される CYP3A4，CYP2D6 及び CYP2B6 の阻害剤及び誘導剤の一覧を治験実施計画書に示した（資料番号 5.3.3.2-02，16.1.1，Table 4.1-3 参照）。

電気痙攣療法はスクリーニング前 6 ヵ月以内及び治験期間中禁止された。さらに，被験者はスクリーニング前 6 ヵ月以内及び治験期間中，迷走神経刺激装置の埋込みを受けることができないこととした。治験実施計画書で特定したベンゾジアゼピン類，非ベンゾジアゼピン系睡眠補助剤，抗コリン薬及びプロプラノロールは，治験期間中の使用を禁止した（資料番号 5.3.3.2-02，16.1.1，Section 4.1 参照）。

治療法以外の注意及び制限は治験実施計画書で考察した（資料番号 5.3.3.2-02，16.1.1，Section 4.2.2 参照）。

評価項目：

薬物動態

血漿中ブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 濃度

安全性

有害事象，SAS，AIMS，BARS，C-SSRS，バイタルサイン（血圧，心拍数，体温，呼吸数，体重），心電図，臨床検査（生化学的検査，血液学的検査，尿検査，FT4 及びプロラクチン）及び身体所見

解析方法：

薬物動態の血漿中濃度は，測定物質及び投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。CYP2D6 代謝群表現型を評価するゲノム薬理学検査結果も報告した。

治験依頼者：

Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.

治験実施医療機関：

米国 4 施設

治験期間：

2012 年 8 月 9 日～2013 年 5 月 3 日

2.7.6.1.2.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1.2-2 に，中止例の内訳を表 2.7.6.1.2-3 に，それぞれ示した。

スクリーニング検査が実施された 34 例のうち，18 例が登録及び無作為割付された。そのうちの 17 例が治験薬を投与され，15 例が治験を完了した。3 例が治験を中止した。中止理由は，有害事象，治験実施計画書の中止基準に抵触及び治験責任医師等の判断の各 1 例であった。

表 2.7.6.1.2-2　　被験者の内訳

Number of Subjects:	Brexpiprazole Cohort 1 (N = 6) n (%)	Brexpiprazole Cohort 2 (N = 7) n (%)	Brexpiprazole Pooled (N = 13) n (%)	Placebo Pooled (N = 5) n (%)	Total (N = 18) n (%)
Screened	--	--	--	--	34
Randomized	6 (100.0)	7 (100.0)	13 (100.0)	5 (100.0)	18 (100.0)
Treated	6 (100.0)	6 (85.7)	12 (92.3)	5 (100.0)	17 (94.4)
Completed	6 (100.0)	5 (71.4)	11 (84.6)	4 (80.0)	15 (83.3)
Discontinued	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (15.4)	1 (20.0)	3 (16.7)
Analyzed for safety[a]	6 (100.0)	6 (85.7)	12 (92.3)	5 (100.0)	17 (94.4)

[a] Subjects receiving at least one dose of IMP are included in safety analysis.

＜資料番号 5.3.3.2-02：Table 10.1-1＞

表 2.7.6.1.2-3　　中止例の内訳

Number of subjects:	Brexpiprazole Cohort 1 (N = 6) n (%)[a]	Brexpiprazole Cohort 2 (N = 7) n (%)[a]	Brexpiprazole Pooled (N = 13) n (%)[a]	Placebo Pooled (N = 5) n (%)[a]	Total (N = 18) n (%)[a]
Randomized	6 (100.0)	7 (100.0)	13 (100.0)	5 (100.0)	18 (100.0)
Completed	6 (100.0)	5 (71.4)	11 (84.6)	4 (80.0)	15 (83.3)
Discontinued	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (15.4)	1 (20.0)	3 (16.7)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse events	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (5.6)
Sponsor discontinued study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject met (protocol specified) withdrawal criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (5.6)
Subject was withdrawn from participation by the investigator	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (5.6)
Subject withdrew consent to participate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

＜資料番号 5.3.3.2-02：CT-2 より作成＞

(2)　解析したデータセット

安全性解析対象集団は治験薬（ブレクスピプラゾール又はプラセボ）を 1 回以上投与された 17 例（ブレクスピプラゾール群 12 例及びプラセボ群 5 例）であり（表 2.7.6.1.2-2），薬物動態解析対象集団は 11 例であった。安全性解析対象集団のブレクスピプラゾール群 12 例のうち，1 例は固定期の Day 1 以降に中止し，投与後の血漿中濃度データが得られていなかったことから，薬物動態解析対象集団に含まれなかった。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

無作為割付された被験者のほとんどは，女性（13/18 例，72.2%），白人（15/18 例，83.3%）及び非ヒスパニック/ラテン系（16/18 例，88.9%）であり，平均年齢は 74.1 歳（範囲：70～84 歳），平均 BMI は 27.7 kg/m^2（範囲：22.7～33 kg/m^2），平均体重は 76.3 kg（範囲：56.6～109 kg）及び平均身長は 165.4 cm（範囲：147～188 cm）であった（資料番号 5.3.3.2-02，Table 11.2-1 参照）。

(4)　薬物動態

大うつ病性障害の高齢被験者にブレクスピプラゾール 3 mg を 1 日 1 回（14 日間）投与した後の血漿中ブレクスピプラゾール濃度の平均値（標準偏差）の推移を図 2.7.6.1.2-2 に示した。

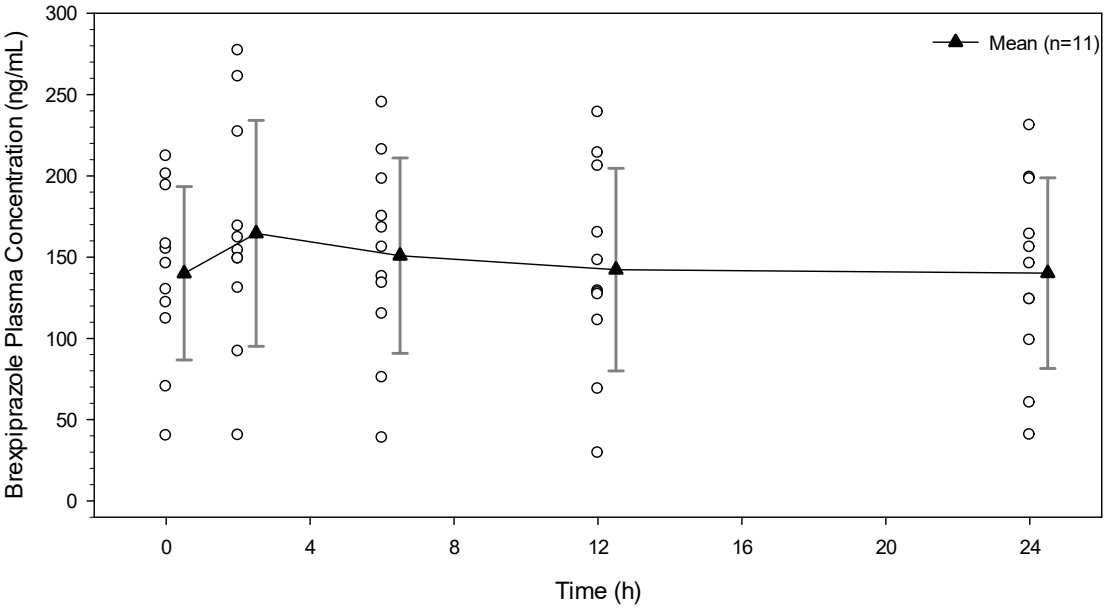


図 2.7.6.1.2-2　大うつ病性障害の高齢被験者にブレクスピプラゾール 3 mg を 1 日 1 回（14 日間）投与した後の血漿中ブレクスピプラゾール濃度の平均値（標準偏差）の推移

Lower limit of quantitation of brexpiprazole is 0.300 ng/mL.
＜資料番号 5.3.3.2-02：Figure 11.5.2.3.1.1-1＞

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

12 例がブレクスピプラゾールを投与された。コホート 1 では 6 例がブレクスピプラゾールを 42 日間，コホート 2 では 1 例（有害事象のため固定期 Day 1 投与後に中止）がブレクスピプラゾールを 15 日間，5 例がブレクスピプラゾールを 28 日間投与された（資料番号 5.3.3.2-02，CT-7.1 参照）。

5 例がプラセボを投与された。コホート 1 の 1 例はプラセボを 1 日（組入れ基準を満たさないため投与開始後に中止），コホート 1 及び 2 の各 2 例はプラセボをそれぞれ 42 日間及び 28 日間投与された（資料番号 5.3.3.2-02，CT-7.1 参照）。抗うつ薬治療は治験期間を通して安定して継続した。

(b)　有害事象

器官別大分類別有害事象を表 2.7.6.1.2-4 に，基本語別有害事象を表 2.7.6.1.2-5 に示した。

全体で，有害事象はブレクスピプラゾール群の 12/12 例（100.0%）及びプラセボ群の 3/5 例（60.0%）に発現した。ブレクスピプラゾール群で発現した有害事象の重症度はほとんどが軽度であり，コホート 2 の 2 例が高度の有害事象（背部痛及び消化不良）を発現した。プラセボ群で発現した有害事象の重症度はすべて軽度であった（資料番号 5.3.3.2-02，CT-8.2.3.1 参照）。

漸増期では，有害事象は，ブレクスピプラゾール群の 6/12 例（50.0%）（コホート 1 の 2/6 例，33.3%及びコホート 2 の 4/6 例，66.7%）及びプラセボ群の 1/5 例（20.0%）に発現した（資料番号 5.3.3.2-02，Table 12.2.2.1-1 参照）。ブレクスピプラゾール群で 2 例以上に発現した有害事象は，消化不良，悪心及び頻尿（各 2/12 例，16.7%）であり，プラセボ群で発現した有害事象は，頭痛（1/5 例，20.0%）のみであった。

固定期の有害事象は，ブレクスピプラゾール群の 10/12 例（83.3%）（コホート 1 の 4/6 例，66.7%及びコホート 2 の 6/6 例，100.0%）及びプラセボ群の 2/4 例（50.0%）に発現した（資料番号 5.3.3.2-02，Table 12.2.2.1-2 参照）。2 例以上に発現した有害事象は，ブレクスピプラゾール群の浮動性めまい（3/12 例，25.0%，いずれもコホート 2），体重増加（2/12 例，16.7%，いずれもコホート 1）及び不眠症（2/12 例，16.7%，各コホート 1 例）であった。プラセボ群では眼乾燥，眼そう痒症及び口腔咽頭痛（各 1/4 例，25.0%）のみ発現した。

(c)　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

器官別大分類別副作用を表 2.7.6.1.2-6 に，基本語別副作用を表 2.7.6.1.2-7 に示した。

全体で，副作用がブレクスピプラゾール群の 10/12 例（83.3%）（コホート 1 の 5/6 例，83.3%及びコホート 2 の 5/6 例，83.3%）及びプラセボ群の 1/5 例（20.0%）に発現した。1 件を除いて副作用の重症度はすべて軽度であり，重症度が中等度である副作用はコホート 2 の固定期に発現した浮動性めまいであった（資料番号 5.3.3.2-02，CT-8.3.3.1 及び CT-8.3.3.3 参照）。

漸増期で，ブレクスピプラゾール群の 5/12 例（41.7%）（コホート 1 の 2/6 例，33.3%，コホート 2 の 3/6 例，50.0%）及びプラセボ群の 1/5 例（20.0%）が副作用を発現した（資料番号

5.3.3.2-02，Table 12.2.2.2-1 参照）。ブレクスピプラゾール群の 2 例以上で発現した副作用は頻尿（2/12 例，16.7%）であり，プラセボ群の副作用は頭痛（1/5 例，20.0%）のみであった。

固定期で発現した副作用は，ブレクスピプラゾール群の 8/12 例（66.7%）（コホート 1 の 3/6 例，50.0%，コホート 2 の 5/6 例，83.3%）及びプラセボ群の 0/4 例（0.0%）であった（資料番号 5.3.3.2-02，Table 12.2.2.2-2 参照）。2 例以上で発現した副作用は，ブレクスピプラゾール群の体重増加（2/12 例，16.7%，いずれもコホート 1）及び浮動性めまい（2/12 例，16.7%，いずれもコホート 2）であった。

(d) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii) その他の重篤な有害事象

本治験で重篤な有害事象は報告されなかった。

(e) 投与中止に至った有害事象

1 例で投与中止に至った有害事象が報告された。

ブレクスピプラゾールを投与されたコホート 2 の 1 例が固定期の Day 1 に心電図 QT 延長を発現し（異常 QTcF = 453 msec，ベースライン = 420 msec 及び発現日の投与前 = 440 msec），1 日 1 回 0.5 mg を 7 日間，1 日 1 回 1 mg を 7 日間及び 1 日 1 回 3 mg を 1 日の計 15 日間のブレクスピプラゾール投与後に中止した。心電図 QT 延長は約 6 時間持続し，重症度は軽度，非重篤及び治験薬との関連性は related と判断された。治験薬の投与を中止し，当該事象は回復した（資料番号 5.3.3.2-02，Section 12.3.1.3.1 参照）。

(f) 錐体外路症状評価尺度

SAS スコア，BARS スコア及び AIMS スコアのベースラインからの平均変化量は，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群との間に注目すべき差異は認められなかった（資料番号 5.3.3.2-02，CT-6.1，CT-6.2 及び CT-6.3 参照）。

(g) 自殺リスク評価

C-SSRS の評価で自殺傾向（資料番号 5.3.3.2-02，CT-6.4.1 参照），自殺行動（資料番号 5.3.3.2-02，CT-6.4.2 参照），自殺念慮（資料番号 5.3.3.2-02，CT-6.4.3 参照）又は投与後の自殺行動及び自殺念慮（資料番号 5.3.3.2-02，CT-6.4.4 参照）は認められなかった。

(h) 臨床検査

生化学的検査，血液学的検査及び尿検査の各項目で，ベースラインからの平均変化量で臨床的に意味のある変化は認められず，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群で類似していた。被験者ごとの変化においても有害事象と判断されたものはなかった。FT4 値の平均変化量はブレクスピプラゾール群及びプラセボ群で軽微であり，臨床的に意味のある変化ではなかった。

プロラクチンでベースラインからの平均変化量の増加がブレクスピプラゾール群の両コホートで認められた（資料番号 5.3.3.2-02，CT-10.5.5 参照）。正常から高値への変化がブレクスピプラゾール群でのみ認められた（コホート 1 の固定期の Day 14 の 1 例，Day 28 の 2 例及び最終評価時の 2 例）（資料番号 5.3.3.2-02，CT-10.6.4 参照）。

臨床的に重要なプロラクチンの変動がコホート 1 の固定期の 2 例で認められ（資料番号 5.3.3.2-02，CT-10.1.1.3 参照），1 例は有害事象（高プロラクチン血症）として報告された。高プロラクチン血症を発現した被験者のプロラクチンの高値は固定期の Day 14 及び 28 で認められた（それぞれ 28.59 及び 39.8 ng/mL：基準値範囲 2.74～26.72 ng/mL）。Day 28 に発現した有害事象は非重篤であり，重症度は軽度で，治験薬との関連性は possibly related と判断された。当該事象は報告時には未回復であったが，治験責任医師等は高プロラクチン血症に関連する症状がないとし，さらなる医学的評価は実施されなかった。

(i)　バイタルサイン及び体重

全般的に，体温，心拍数，血圧（収縮期及び拡張期）及び呼吸数のベースラインからの平均変化量に，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.3.2-02，CT-11.4 参照）。

ブレクスピプラゾール群の 1 例（コホート 1 漸増期）で有害事象の血圧上昇が報告された。当該事象の重症度は軽度で，治験薬との関連性は possibly related と判断され，無処置で回復した。

ブレクスピプラゾール群の 2 例（いずれもコホート 1）で臨床的に重要な体重増加が認められ，いずれも有害事象（体重増加）として報告された。2 例は，固定期の Day 29 にそれぞれ 6.8 及び 8 kg の体重増加（ ≥7%の増加，ベースライン：それぞれ 73 及び 89 kg）を示した（資料番号 5.3.3.2-02，CT-11.1 参照）。いずれの事象も重症度は軽度で，治験薬との関連性は possibly related と判断された。

(j)　心電図検査

ブレクスピプラゾール群（コホート 2）の 1 例で有害事象として心電図 QT 延長が報告された（資料番号 5.3.3.2-02，CT-8.2.2.1 参照）。当該事象は固定期の Day 1 に QTcF 453 msec（ベースライン ＝420 msec 及び発現日の投与前 ＝440 msec）を示し，この有害事象のため治験薬の投与を中止した。当該事象の重症度は軽度，治験薬との関連性は related と判断され，当該事象は回復した（資料番号 5.3.3.2-02，Section 12.5.3 参照）。

(6)　結論

大うつ病性障害の高齢被験者における補助療法としてのブレクスピプラゾール 0.5，1，2 及び 3 mg/日は安全で忍容性は良好であった。

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，過去の治験における大うつ病性障害の成人において示された血漿中濃度と類似していた。

2.7.6.1.2.3　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.1.2-4　　器官別大分類別有害事象

System Organ Class	Brexpiprazole Cohort 1 (N = 6) n (%)	Brexpiprazole Cohort 2 (N = 6) n (%)	Brexpiprazole Pooled (N = 12) n (%)	Placebo Pooled (N = 5) n (%)	Total (N = 17) n (%)
心臓障害	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (11.8)
内分泌障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (5.9)
胃腸障害	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (33.3)	0 (0.0)	4 (23.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
臨床検査	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (41.7)	0 (0.0)	5 (29.4)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (25.0)	0 (0.0)	3 (17.6)
神経系障害	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (33.3)	1 (20.0)	5 (29.4)
精神障害	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (11.8)
腎および尿路障害	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (11.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (5.9)
Total[a]	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)	3 (60.0)	15 (88.2)

MedDRA Version 15.0

Note: 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.

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

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

＜資料番号 5.3.3.2-02：CT-8.2.1.1 より作成＞

表 2.7.6.1.2-5　　基本語別有害事象

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole Cohort 1 (N = 6) n (%)	Brexpiprazole Cohort 2 (N = 6) n (%)	Brexpiprazole Pooled (N = 12) n (%)	Placebo Pooled (N = 5) n (%)	Total (N = 17) n (%)
心臓障害					
第一度房室ブロック	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (11.8)
内分泌障害					
高プロラクチン血症	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
眼障害					
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (5.9)
眼そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (5.9)
胃腸障害					
便秘	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
齲歯	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
下痢	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
消化不良	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (11.8)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
悪心	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (11.8)
嘔吐	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態					
末梢性浮腫	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
感染症および寄生虫症					
上気道感染	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
臨床検査					
血圧上昇	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
心雑音	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
体重増加	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (11.8)

表 2.7.6.1.2-5　　基本語別有害事象（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole Cohort 1 (N = 6) n (%)	Brexpiprazole Cohort 2 (N = 6) n (%)	Brexpiprazole Pooled (N = 12) n (%)	Placebo Pooled (N = 5) n (%)	Total (N = 17) n (%)
筋骨格系および結合組織障害					
関節炎	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
背部痛	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
四肢痛	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
神経系障害					
浮動性めまい	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (25.0)	0 (0.0)	3 (17.6)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (5.9)
振戦	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
精神障害					
不眠症	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (11.8)
腎および尿路障害					
頻尿	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (11.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (5.9)
Total[a]	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)	3 (60.0)	15 (88.2)

MedDRA Version 15.0

Note: 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.

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

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

＜資料番号 5.3.3.2-02：CT-8.2.2.1 より作成＞

(2) 副作用

表 2.7.6.1.2-6　　器官別大分類別副作用

System Organ Class	Brexpiprazole Cohort 1 (N = 6) n (%)	Brexpiprazole Cohort 2 (N = 6) n (%)	Brexpiprazole Pooled (N = 12) n (%)	Placebo Pooled (N = 5) n (%)	Total (N = 17) n (%)
心臓障害	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (11.8)
内分泌障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
胃腸障害	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (11.8)
臨床検査	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (41.7)	0 (0.0)	5 (29.4)
神経系障害	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)	1 (20.0)	4 (23.5)
精神障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
腎および尿路障害	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (11.8)
Total[a]	5 (83.3)	5 (83.3)	10 (83.3)	1 (20.0)	11 (64.7)

MedDRA Version 15.0

Note: 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.

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

Potentially drug-related adverse events include those classified as related or possibly related.

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

＜資料番号 5.3.3.2-02：CT-8.3.1.1 より作成＞

表 2.7.6.1.2-7　　基本語別副作用

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole Cohort 1 (N = 6) n (%)	Brexpiprazole Cohort 2 (N = 6) n (%)	Brexpiprazole Pooled (N = 12) n (%)	Placebo Pooled (N = 5) n (%)	Total (N = 17) n (%)
心臓障害					
第一度房室ブロック	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (11.8)
内分泌障害					
高プロラクチン血症	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
胃腸障害					
下痢	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
消化不良	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
悪心	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
臨床検査					
血圧上昇	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
心雑音	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
体重増加	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (11.8)
神経系障害					
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (11.8)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (5.9)
振戦	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
精神障害					
不眠症	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
腎および尿路障害					
頻尿	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (11.8)
Total[a]	5 (83.3)	5 (83.3)	10 (83.3)	1 (20.0)	11 (64.7)

MedDRA Version 15.0

Note: 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.

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

Potentially drug-related adverse events include those classified as related or possibly related.

[a] Subjects with Adverse Events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.
＜資料番号 5.3.3.2-02：CT-8.3.2.1 より作成＞

2.7.6.2　有効性及び安全性試験

2.7.6.2.1　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，添付資料番号 5.3.5.1-01）【評価資料】

2.7.6.2.1.1　試験方法の概略

試験の目的：

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。

副次的目的：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安全性を検討する。

試験デザイン：

プラセボ対照，無作為化，多施設共同，二重盲検，固定用量

治験デザインを図 2.7.6.2.1-1 に示した。

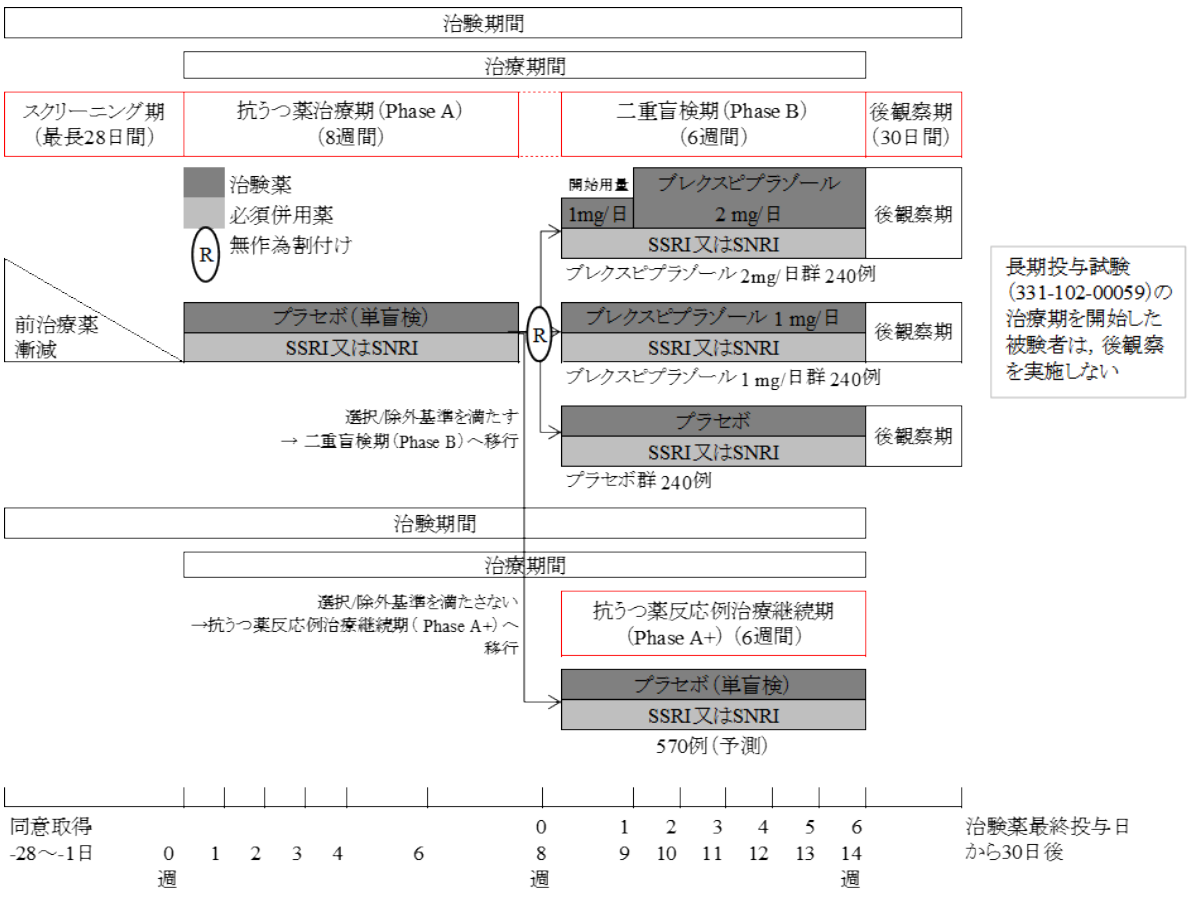


図 2.7.6.2.1-1　治験デザイン

＜資料番号 5.3.5.1-01：図 9.1-1＞

対象：

大うつ病性障害患者

選択基準：

スクリーニング時

1) 外来患者又は同意取得時点で入院しているものの，抗うつ薬治療期（Phase A）登録前に外来へ移行できる患者
2) 20 歳以上 65 歳未満（同意取得時点）の男性及び女性
3) 治験実施計画書に規定された観察・検査・評価項目のすべての実施に同意するために必要な理解力があり，本治験の内容を理解したうえで文書同意取得が可能な患者
4) DSM-5 分類において，「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」と診断され，現在のエピソードが 8 週間以上継続している患者
5) 今回の大うつ病エピソードにおいて，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。なお，「適切な抗うつ薬治療」及び「反応が不十分」の定義は以下のとおりとする。

   「適切な抗うつ薬治療」

   抗うつ薬の承認用量による 6 週間以上の治療（併用療法の場合は 3 週間以上の治療）

   「反応が不十分」

   うつ症状が完全に改善した状態を 100%，全く改善しなかった状態を 0%とした場合，「25%未満の改善」，「25%から 49%の改善」，「50%から 75%未満の改善」，「75%以上の改善」の 4 つのうち，これまでの抗うつ薬治療による改善が「25%未満の改善」又は「25%から 49%の改善」と患者が自己評価した状態。

   ただし，1～3 回の適切な抗うつ薬治療のうち，少なくとも 1 回は 6 週間以上の治療（併用療法での 3 週間以上の治療のみでは不可）がなされた患者を対象とする。
6) スクリーニング時の評価において，HAM-D17 項目合計スコアが 18 点以上の患者

抗うつ薬治療期（Phase A）開始時点

7) 外来患者であること
8) 抗うつ薬治療期（Phase A）開始時点の評価において，HAM-D17 項目合計スコアが 18 点以上の被験者

二重盲検期（Phase B）開始時点（移行基準）

9) 外来患者であること
10) 抗うつ薬治療期（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
11) 抗うつ薬治療期（Phase A）開始時点と比較して，抗うつ薬治療期（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
12) 抗うつ薬治療期（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

除外基準：

スクリーニング時

1) 妊婦，授乳婦，又はスクリーニング時の妊娠検査（尿）が陽性となった女性
2) 性的活動を行っている男性又は性的活動を行っている妊娠可能な女性で，治験期間中及び治験薬の最終投与から 30 日間 2 種類の避妊法の実施又は禁欲状態の維持に同意しない者。避妊を実施する場合，以下の方法のうち 2 種類を使わなければならない：
精管切除，卵管結紮，ペッサリー，IUD，経口避妊薬，又は殺精子剤入りコンドーム
3) 今回の大うつ病エピソードにおいて，4 回以上の適切な抗うつ薬治療を行っても反応が不十分であった患者
4) 今回の大うつ病エピソードにおいて，抗精神病薬，精神刺激薬による治療が行われた患者（ただし，スルピリドをうつ病・うつ状態又は胃・十二指腸潰瘍に使用した場合は除く）
5) これまでの治療歴から，すべての抗うつ薬治療（今回の大うつ病エピソードに対して使用されていない薬剤も含む）に忍容性がないと判断される患者
6) 過去に電気痙攣療法が行われた患者
7) DSM-5 で，以下と診断された患者
   a) 神経認知障害群
   b) 統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害群
   c) 双極性障害および関連障害群
   d) 食行動障害および摂食障害群
   e) 強迫症/強迫性障害
   f) パニック症/パニック障害
   g) 心的外傷後ストレス障害
8) DSM-5 で，パーソナリティ障害群（境界性パーソナリティ障害，反社会性パーソナリティ障害，猜疑性パーソナリティ障害，シゾイドパーソナリティ障害，統合失調型パーソナリティ障害，演技性パーソナリティ障害）と診断された患者
9) 今回の大うつ病エピソードにおいて，幻覚，妄想，又は気分に一致しない精神病性の特徴が認められる患者
10) 同意取得前 6 週間以内に新たな精神療法が行われた患者
11) 過去にブレクスピプラゾールを服薬した患者
12) 同意取得前 60 日以内に他の治験に参加した患者
13) スクリーニング時の HAM-D の自殺項目（No.11）のスコアが 3 点以上の患者，C-SSRS の質問 4 又は質問 5 への回答が「はい」であった患者，又は現在の精神症状や過去の病歴から治験期間中の自殺の危険性が高いと治験責任医師等が判断した患者
14) 臨床的に問題となる神経系，肝臓，腎臓，代謝系，血液系，免疫系，心血管系，肺，又は消化器系の疾患を有する患者。ただし，病状が軽微又はコントロール良好であり，安全性及び有効性の評価が妨げられないと考えられる場合，組入れ可能とする。
15) 以下のいずれかに合致する患者

- 1 型糖尿病患者又はインスリン治療実施中の 2 型糖尿病患者

- スクリーニング検査前 28 日間以上一定の糖尿病治療薬による治療又は食事・運動療法を実施できなかった 2 型糖尿病患者
- スクリーニング検査で以下のいずれかの基準に抵触する血糖コントロール不良の患者（中央検査機関の結果に基づいて判定する）
    a) HbA1c が NGSP 値で 7.0%以上
    b) 空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上又は随時血糖値 200 mg/dL 以上

16) DSM-5 診断基準に基づき，同意取得前 180 日以内にアルコール及びベンゾジアゼピン類を含む物質乱用又は物質依存に該当した患者。ただし，カフェイン及びニコチンは含まない。
17) 同意取得時，甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を合併する患者（薬物治療により同意取得時点で過去 90 日間以上病態が安定している場合を除く）。又はスクリーニング時に TSH 及び FT4 が異常値を示した患者（中央検査機関の結果に基づいて判定する）
18) スクリーニング時に下記の基準のいずれかに該当する患者又は症状が出現している患者
    a) コントロール不良高血圧（拡張期血圧 > 95 mmHg）
    b) 症状を伴う低血圧
    c) 3 分間起立した後の血圧が，起立前の仰臥位の値と比較して，収縮期血圧で 30 mmHg 以上又は拡張期血圧で 20 mmHg 以上の低下を示す起立性低血圧
19) 虚血性心疾患，心筋梗塞，又はうっ血性心不全（コントロール良好・不良を問わず）を合併する患者，血管形成術，ステント留置術，又は冠動脈バイパス術を受けた患者
20) 悪性症候群，セロトニン症候群の既往のある患者
21) 小児発熱性発作，外傷性発作，アルコール離脱発作などの場合を除き，てんかん又は発作の既往又は合併を有する患者
22) スクリーニング時に以下の臨床検査値又は心電図パラメータを有する患者（中央検査機関，中央心電図解析機関の結果に基づいて判定する）
    a) 血小板数 ≤ 75,000/mm^3
    b) ヘモグロビン ≤ 9 g/dL
    c) 好中球絶対数 ≤ 1000/mm^3
    d) AST > 基準範囲上限の 2 倍
    e) ALT > 基準範囲上限の 2 倍
    f) CPK > 基準範囲上限の 3 倍
    g) クレアチニン ≥ 2 mg/dL
    h) QTcF ≥ 450 msec
23) 抗うつ薬に対して過敏症の既往歴がある患者
24) 2 剤以上の薬剤に対しアレルギーの既往又は合併を有する患者
25) ブレクスピプラゾール錠の添付文書で禁忌に該当する以下の患者
    a) 昏睡状態の患者
    b) バルビツール酸誘導体・麻酔剤などの中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者
    c) アドレナリンを投与中の患者

d) ブレクスピプラゾール錠の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

26) その他，治験責任医師等が本治験に参加すべきでないと判断した患者

抗うつ薬治療期（Phase A）開始時点

27) 妊婦，授乳婦，又は抗うつ薬治療期（Phase A）開始時点の妊娠検査（尿）が陽性の女性の被験者

28) 今回の大うつ病エピソードにより，スクリーニング期間中に新たに入院が必要となった被験者

29) 抗うつ薬治療期（Phase A）開始時点の HAM-D の自殺項目（No.11）のスコアが 3 点以上の患者，C-SSRS の質問 4 又は質問 5 への回答が「はい」であった患者，又は現在の精神症状や過去の病歴から治験期間中の自殺の危険性が高いと治験責任医師等が判断した患者

30) 抗うつ薬治療期（Phase A）開始時点に下記の基準のいずれかに該当する患者又は症状が出現している患者

a) コントロール不良高血圧（拡張期血圧 > 95 mmHg）

b) 症状を伴う低血圧

c) 3 分間起立した後の血圧が，起立前の仰臥位の値と比較して，収縮期血圧で 30 mmHg 以上又は拡張期血圧で 20 mmHg 以上の低下を示す起立性低血圧

31) 抗うつ薬治療期（Phase A）開始時点 2 週間以内に MAO 阻害薬による治療が行われた被験者

32) 抗うつ薬治療期（Phase A）開始時点 1 週間以内にベンゾジアゼピン系薬剤（超短時間型睡眠導入剤は除く）を使用した被験者

33) ミルナシプランを投与する場合，尿閉を有する被験者

34) デュロキセチンを投与する場合，コントロール不良の閉塞隅角緑内障を有する被験者

35) その他，治験責任医師等が本治験に参加すべきでないと判断した被験者

使用薬剤，ロット番号：

被験薬

- ブレクスピプラゾール（OPC-34712）錠 1 mg：[redacted]，[redacted]
- ブレクスピプラゾール（OPC-34712）錠 2 mg：[redacted]，[redacted]

対照薬

- プラセボ錠：[redacted]，[redacted]

用量及び投与方法：

抗うつ薬治療期（Phase A）

抗うつ薬治療期（Phase A）では，前治療抗うつ薬と異なる抗うつ薬（SSRI 又は SNRI*）1 剤と単盲検下でプラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与した。投与期間は 8 週間とした。抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）は添付文書に記載されている用法・用量で投与し，被験者の状態に応じて抗うつ薬を承認用量の範囲内で可能な限り最高用量まで順次増量するが，8 週間のうち最後の 2 週間は用法・用量を固定した。プラセボ錠 1 錠は 1 日 1 回経口投与した。忍容性に問題があり，抗

うつ薬治療期（Phase A）8 週間のうち最後の 2 週間で抗うつ薬の用法・用量を固定して投与することが不可能な場合は，治験を中止することとした。
*：市販の SSRI（フルボキサミンマレイン酸塩，パロキセチン塩酸塩水和物，塩酸セルトラリン，エスシタロプラムシュウ酸塩）又は SNRI（ミルナシプラン塩酸塩，デュロキセチン塩酸塩，ベンラファキシン塩酸塩）

二重盲検期（Phase B）

抗うつ薬治療期（Phase A）8 週後の評価で二重盲検期（Phase B）への移行基準を満たした被験者は，二重盲検期（Phase B）へ移行した。投与期間は 6 週間とした。

- 市販の抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）：
  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し，用法・用量及び薬剤の変更は行わなかった。
- 治験薬：
  - ブレクスピプラゾール 1 mg 群：ブレクスピプラゾール 1 mg 錠を 1 日 1 回，1 錠，経口投与した。
  - ブレクスピプラゾール 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，経口投与した。
  - プラセボ群：プラセボ錠を 1 日 1 回，1 錠，経口投与した。

抗うつ薬反応例治療継続期（Phase A+）

抗うつ薬治療期（Phase A）8 週後の評価で二重盲検期（Phase B）への移行基準を満たさなかった抗うつ薬反応例は，抗うつ薬反応例治療継続期（Phase A+）へ移行した。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・用量を固定して投与し，単盲検下でプラセボ錠を 1 日 1 回 1 錠経口投与した。投与期間は 6 週間とした。

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
- 抗うつ薬反応例治療継続期（Phase A+）：6 週間

目標被験者数：

二重盲検期（Phase B）への移行例として，各投与群 240 例

目標被験者数の設定根拠：

海外で実施したブレクスピプラゾールの固定用量の第 III 相プラセボ対照二重盲検試験（331-10-227 試験，331-10-228 試験，及び 331-13-214 試験）の二重盲検期（Phase B）6 週後の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の MMRM 解析（331-10-227 試験及び 331-10-228 試験に

ついては，試験途中で改訂された選択基準に合致した部分集団で解析した有効性結果に基づく）において，プラセボ群に対するブレクスピプラゾール群（331-10-227 試験の 3 mg 群，331-10-228 試験及び 331-13-214 試験の 2 mg 群）の差は，それぞれ−1.9，−3.2，−2.3 であり，SE と二重盲検期（Phase B）6 週後の被験者数から求めた SD は，それぞれ 7.2，7.7，8.2 であった。本治験では，二重盲検期（Phase B）6 週後の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群に対するブレクスピプラゾール群の差を−2.4，SD を 7.7 と想定し，有意水準 0.05 の両側検定で 90%の検出力を確保するためには，1 群 218 例が必要であった。7%の被験者が二重盲検期（Phase B）間に中止し，さらに若干の解析不採用例を想定し，無作為化される目標症例数を各投与群 240 例と設定した。

主な併用薬又は併用療法の規定：

併用する抗うつ薬については「用量及び投与方法」の項を参照。

主な併用禁止薬又は併用禁止療法の規定：

ブレクスピプラゾールの有効性，安全性を適切に評価するため，以下に示した薬剤の使用を禁止した。治験責任医師等が必要と判断した場合は，スクリーニング期に以下に示した併用禁止期間までに漸減したうえで中止することとした。

- 抗うつ薬治療期（Phase A）開始 1 週間前～治療期間［抗うつ薬治療期（Phase A），二重盲検期（Phase B），又は抗うつ薬反応例治療継続期（Phase A+）］
  - ベンゾジアゼピン系薬剤（超短時間型催眠鎮静剤を除く）
    ※必要とされるウォッシュアウト期間：7 日間
- 抗うつ薬治療期（Phase A）開始 2 週間前～治療期間［抗うつ薬治療期（Phase A），二重盲検期（Phase B），又は抗うつ薬反応例治療継続期（Phase A+）］
  - MAO 阻害薬
    ※必要とされるウォッシュアウト期間：14 日間
- 抗うつ薬治療期（Phase A）開始 24 時間前～治療期間［抗うつ薬治療期（Phase A），二重盲検期（Phase B），又は抗うつ薬反応例治療継続期（Phase A+）］
  - 中枢神経系用薬（超短時間型の催眠鎮静剤，抗コリン性パーキンソン病治療薬，解熱鎮痛消炎剤，総合感冒剤を除く）
    注：ただし，本項に規定する CYP2D6 阻害剤，CYP3A4 阻害剤，又は CYP3A4 誘導剤に該当する薬剤は併用禁止とした（クロルフェニラミン，ジフェンヒドラミン，クレマスチン，セレコキシブなど）。
  - 漢方薬（神経症，不安神経症，神経衰弱，不眠症などの適応を有する薬剤）
  - 睡眠薬として使用される市販薬
  - 抑うつ症状の改善に用いられるサプリメント（セントジョーンズワート，SAM-e，ω-3 脂肪酸，カバエキス，GABA）
  - バレニクリン

- アドレナリン
- CYP2D6 阻害剤［治験実施計画書付録 3（資料番号 5.3.5.1-01，16.1.1 参照）で併用可としている剤形の局所性外用剤は除く］：

分類	一般名
抗ヒスタミン薬	クレマスチン，クロルフェニラミン， ジフェンヒドラミン
抗アレルギー性緩和精神安定剤	ヒドロキシジン
消炎鎮痛薬	セレコキシブ
鎮痛薬	メサドン
抗真菌薬	テルビナフィン
抗不整脈薬	キニジン
胃酸抑制薬	シメチジン
過活動膀胱治療薬	ミラベグロン
抗うつ薬	クロミプラミン
甲状腺機能亢進症治療薬	シナカルセト
エリテマトーデス治療薬	ヒドロキシクロロキン

- CYP3A4 阻害剤［治験実施計画書付録 3（資料番号 5.3.5.1-01，16.1.1 参照）で併用可としている剤形の局所性外用剤は除く］：

分類	一般名
抗生剤	エリスロマイシン， キヌプリスチン/ダルホプリスチン(注射薬)， クラリスロマイシン，クロラムフェニコール， シプロフロキサシン
抗真菌薬	イトラコナゾール，クロトリマゾール， フルコナゾール，ボリコナゾール
Ca拮抗剤	ジルチアゼム，ベラパミル
抗不整脈薬	アミオダロン
胃酸抑制薬	シメチジン
制吐剤	アプレピタント
抗悪性腫瘍剤	イマチニブ，クリゾチニブ
免疫抑制薬	シクロスポリン
抗HIV薬	アタザナビル，インジナビル， コビシスタット（配合剤），サキナビル， ネルフィナビル， ホスアンプレナビル，リトナビル， ロピナビル/リトナビル（配合剤）
C型肝炎治療薬	テラプレビル， オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル （配合剤）

- CYP3A4 誘導剤［治験実施計画書付録 3（資料番号 5.3.5.1-01，16.1.1 参照）で併用可としている剤形の局所性外用剤は除く］：

分類	一般名
副腎皮質ホルモン製剤	コルチゾン，デキサメタゾン， トリアムシノロン，ヒドロコルチゾン， フルドロコルチゾン，プレドニゾロン， ベタメタゾン，メチルプレドニゾロン
抗ホルモン薬	エンザルタミド，ミトタン
子宮頚管熟化剤	プラステロン
中枢神経刺激薬	モダフィニル
抗てんかん薬	オクスカルバゼピン，カルバマゼピン， フェニトイン，ホスフェニトイン， フェノバルビタール，プリミドン
肺高血圧治療薬	ボセンタン
抗結核薬	リファンピシン（リファンピン）
抗HIV薬	エトラビリン，エファビレンツ，ネビラピン

  - 国内未承認薬剤
  - 食品：セントジョーンズワート含有食品，並びにグレープフルーツ，スターフルーツ，セビリアオレンジ，及びこれらのジュースなどの加工品

- 後観察期
  - 市販のブレクスピプラゾール

ブレクスピプラゾールの有効性，安全性を適切に評価するため，治療期間［抗うつ薬治療期（Phase A），二重盲検期（Phase B），又は抗うつ薬反応例治療継続期（Phase A+）］中は下記の療法を禁止した。

- 身体療法（電気痙攣療法，高照度光療法，断眠療法，経頭蓋磁気刺激）
- 精神療法（一般的に日常診療行為として行われる支持的精神療法は除く）

評価項目：

<u>有効性</u>

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

副次的評価項目：

- 二重盲検期（Phase B）6 週後の MADRS 反応率
  MADRS 合計スコアがベースライン［抗うつ薬治療期（Phase A）8 週後］から二重盲検期（Phase B）6 週後に 50%以上減少した被験者の割合
- 二重盲検期（Phase B）6 週後の MADRS 寛解率
  MADRS 合計スコアがベースライン［抗うつ薬治療期（Phase A）8 週後］から二重盲検期（Phase B）6 週後に 50%以上減少し，かつ二重盲検期（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
- 二重盲検期（Phase B）6 週後の CGI-I 改善率

二重盲検期（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

- 二重盲検期（Phase B）6 週後の CGI-S の平均変化量
  二重盲検期（Phase B）6 週後の CGI-S 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
- 二重盲検期（Phase B）6 週後の HAM-D17 項目合計スコアの平均変化量
  二重盲検期（Phase B）6 週後の HAM-D17 項目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
- 二重盲検期（Phase B）6 週後の SDS 平均スコアの平均変化量
  二重盲検期（Phase B）6 週後の SDS 平均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
- 二重盲検期（Phase B）6 週後の MADRS-S 合計スコアの平均変化量
  二重盲検期（Phase B）6 週後の MADRS-S 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

有害事象，臨床検査，バイタルサイン［体温，収縮期血圧及び拡張期血圧・脈拍数（仰臥位，座位，立位）］，身体所見，ウエスト周囲径，体重，12 誘導心電図検査，妊娠検査，C-SSRS，DIEPSS，AIMS，BARS

薬物動態

ブレクスピプラゾールの血漿中濃度

ファーマコゲノミクス

CYP2D6 遺伝子検査

解析方法：

主要評価項目は二重盲検期（Phase B）6 週後における 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］からの平均変化量とした。

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，ブレクスピプラゾール 1 mg 群とプラセボ群の比較を両側有意水準 5%で行った。

MMRM には，投与群（ブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群，プラセボ群），時期［二重盲検期（Phase B）1，2，3，4，5，6 週後］，投与群と時期の交互作用を要因，ベースライン，ベースラインと時期の交互作用を共変量として含め，誤差分散共分散構造は unstructured とした。自由度の近似には Kenward-Roger の方法を用いた。

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% CI を求めた。

治験依頼者：
大塚製薬株式会社

治験実施医療機関：
日本 145 施設

治験期間：
2018 年 7 月 30 日～2022 年 7 月 4 日

2.7.6.2.1.2　試験結果

本治験の治験総括報告書では，抗うつ薬治療期（以下，Phase A）及び抗うつ薬反応例治療継続期（以下，Phase A+）の結果も含まれているが，本項では二重盲検期（以下，Phase B）の解析結果を中心に記載する。

(1)　被験者の内訳

Phase B に移行した被験者の内訳を表 2.7.6.2.1-1 に，Phase B の中止理由の内訳を表 2.7.6.2.1-2 に示した。

本治験では 1551 例の被験者から文書による同意を取得した。スクリーニング検査を受け，適格と判断された 1194 例のうち，1192 例が Phase A に抗うつ薬及びプラセボの投与を受けた。Phase A の中止例は 108 例であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-1.3 参照）。740 例が無作為化され Phase B に，346 例が Phase A+に移行した（資料番号 5.3.5.1-01，CT-1.4 参照）。Phase B で無作為化された 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）全例に治験薬が投与された。

Phase B で無作為化された 740 例のうち 689 例（1 mg 群 238 例，2 mg 群 219 例，プラセボ群 232 例）が Phase B を完了した。投与群別の中止例の割合は 1 mg 群で 4.8%（12/250 例），2 mg 群で 11.0%（27/246 例），プラセボ群で 4.9%（12/244 例）であった。投与群別で被験者の割合が最も高かった中止理由は，1 mg 群で被験者による同意撤回が 2.0%（5/250 例），2 mg 群で有害事象が 7.3%（18/246 例），プラセボ群で治験実施計画書からの逸脱が 2.0%（5/244 例）であった。

表 2.7.6.2.1-1　　二重盲検期（Phase B）の被験者の内訳（無作為化された被験者）

	Brexpiprazole									
	1 mg		2 mg		Total		Placebo		Total	
	(N = 250)		(N = 246)		(N = 496)		(N = 244)		(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：表 10.1-1＞

表 2.7.6.2.1-2　　二重盲検期（Phase B）の中止理由の内訳（無作為化された被験者）

	Brexpiprazole									
	1 mg		2 mg		Total		Placebo		Total	
	(N = 250)		(N = 246)		(N = 496)		(N = 244)		(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：表 10.1-2＞

(2) 解析したデータセット

以下の解析対象集団を定義した。

- 薬物動態解析対象集団はブレクスピプラゾールが投与され，血漿中薬物濃度の測定結果が得られた被験者を対象とした。
- FAS は無作為化されて 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。
- 安全性解析対象集団は無作為化されて Phase B の治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象とした。
- Antidepressant Therapy 集団は Phase A の治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象とした。
- Phase A+集団は Phase A+の治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象とした。

FAS には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 例の計 736 例，薬物動態解析対象集団には 1 mg 群 237 例，2 mg 群 231 例の計 468 例，安全性解析対象集団には 1 mg 群 250 例，2 mg 群 246 例，プラセボ群 244 例の計 740 例が採用された（表 2.7.6.2.1-1）。

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.1-3 及び表 2.7.6.2.1-4 に示した。

本治験の FAS では，ブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群，プラセボ群で被験者背景に大きな違いはなかった。

各投与群の男性の割合は 53.2%～58.4%，年齢（平均値，以下同様）は 39.8～40.9 歳であった。体重は 64.19～66.30 kg，BMI は 23.43～23.81 kg/m^2 であった。今回の大うつ病エピソードの罹病期間は 12.2～13.5 ヵ月であった。DSM-5 診断名別の被験者の割合は，反復エピソードが 60.0%～62.6%，単一エピソードが 37.4%～40.0%であった。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別では 1 回が 75.5%～77.8%，2 回が 17.7%～19.8%，3 回が 3.2%～4.9%であった。DSM-5 に基づく重症度別では軽度が 1.6%～3.2%，中等度が 79.4%～81.9%，重度が 14.9%～18.9%であった。DSM-5 に基づく特定用語別では「不安性の苦痛を伴う」が 25.8%～28.8%，「混合性の特徴を伴う」が 2.4%～3.7%，「メランコリアの特徴を伴う」が 18.1%～20.4%，「非該当」が 49.8%～50.8%であった。Phase B ベースライン時の MADRS 合計スコアは 26.7～27.3，Phase B ベースライン時の HAM-D17 項目合計スコアは 20.5～21.2，Phase B ベースライン時の CGI-S は 4.1～4.2 であった。

表 2.7.6.2.1-3　　二重盲検期（Phase B）の人口統計学的特性（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)

表 2.7.6.2.1-3　　二重盲検期（Phase B）の人口統計学的特性（FAS）（続き）

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：表 11.2-1＞

表 2.7.6.2.1-4　　二重盲検期（Phase B）の他の基準値の特性（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

表 2.7.6.2.1-4　　二重盲検期（Phase B）の他の基準値の特性（FAS）（続き）

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 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 (Phase A Baseline)	N	248	245	493	243	736
	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 (Phase B Baseline)	N	248	245	493	243	736
	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 (Phase A Baseline)	N	248	245	493	243	736
	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 (Phase B Baseline)	N	248	245	493	243	736
	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 (Phase A Baseline)	N	248	245	493	243	736
	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

表 2.7.6.2.1-4　　二重盲検期（Phase B）の他の基準値の特性（FAS）（続き）

Baseline Disease Characteristics		Brexpiprazole 1 mg (N = 248)	Brexpiprazole 2 mg (N = 245)	Brexpiprazole Total (N = 493)	Placebo (N = 243)	Total (N = 736)
CGI-S (Phase B Baseline)	N	248	245	493	243	736
	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)
	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)

表 2.7.6.2.1-4　　二重盲検期（Phase B）の他の基準値の特性（FAS）（続き）

Baseline Disease Characteristics		Brexpiprazole 1 mg (N = 248)	Brexpiprazole 2 mg (N = 245)	Brexpiprazole Total (N = 493)	Placebo (N = 243)	Total (N = 736)
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：表 11.2-2＞

(4)　有効性

(a)　主要評価項目

Phase B 6 週後の主な有効性の結果を表 2.7.6.2.1-5 に，MADRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量を図 2.7.6.2.1-2 に示した。

主要評価項目である，Phase B 6 週後の MADRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量（最小二乗平均 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−8.2 ± 0.47，プラセボ群で−6.7 ± 0.47 であり，プラセボ群に対して統計学的に有意な改善が認められた（最小二乗平均値の差 = −1.4，95% CI：−2.7〜−0.1，p = 0.0312）。1 mg 群の MADRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量は−8.5 ± 0.47 であり，プラセボ群に対して統計学的に有意な改善が認められた（最小二乗平均値の差 = −1.7，95% CI：−3.0〜−0.4，p = 0.0089）。欠測値の取扱いに関する感度分析及び正規性の感度分析の結果から，主要な解析結果の安定性が示された（資料番号 5.3.5.1-01，CT-5.11.1〜CT-5.11.5 参照）。

時期別の MADRS 合計スコアの平均変化量（最小二乗平均 ± SE）は，2 mg 群で Phase B 2 週後に−4.4 ± 0.35 であり，プラセボ群（−2.9 ± 0.35）に対し改善が認められた（最小二乗平均値の差 = −1.5，95% CI：−2.5〜−0.6，p = 0.0020）。1 mg 群の時期別の MADRS 合計スコアの平均変化量は，Phase B 2 週後に−4.2 ± 0.35 であり，プラセボ群（−2.9 ± 0.35）に対し改善が認められた（最小二乗平均値の差 = −1.3，95% CI：−2.3〜−0.4，p = 0.0074）。2 mg 群，1 mg 群ともに，2 週後以降のいずれの時期においてもプラセボ群に対し改善が認められた（資料番号 5.3.5.1-01，CT-5.2.1 参照）。ブレクスピプラゾールの効果発現は早く，その効果は安定してい

ることが確認された。

表 2.7.6.2.1-5　　二重盲検期（Phase B）6 週後の主な有効性の結果（FAS）

Variable	Brexpiprazole 1 mg (N = 248)		Brexpiprazole 2 mg (N = 245)		Placebo (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%)
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			

表 2.7.6.2.1-5　　二重盲検期（Phase B）6 週後の主な有効性の結果（FAS）（続き）

Variable	Brexpiprazole 1 mg (N = 248)		Brexpiprazole 2 mg (N = 245)		Placebo (N = 243)	
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：表 11.4.1.1-1＞

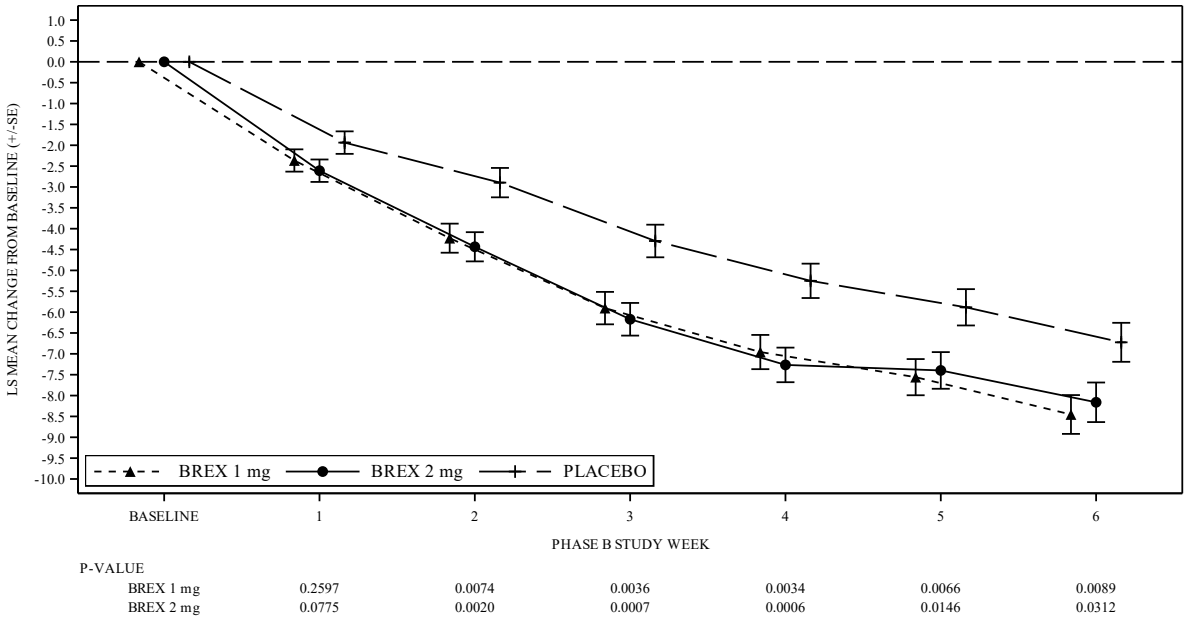


図 2.7.6.2.1-2　　MADRS 合計スコアのベースライン（Phase A 8 週後）から二重盲検期（Phase B）6 週後の平均変化量 - MMRM（FAS）

BREX = Brexpiprazole，MMRM = Mixed-model repeated measures，SE = 標準誤差

＜資料番号 5.3.5.1-01：図 11.4.1.1-1＞

(b)　副次的評価項目

副次的評価項目として，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を評価した。各評価項目の定義は「2.7.6.2.1.1 試験方法の概略」に示した。

i)　MADRS 反応率

Phase B 6 週後の MADRS 反応率は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 24.5%（60/245 例），プラセボ群で 18.9%（46/243 例）であり，2 mg 群はプラセボ群と比較して反応率が高かった（p = 0.1364）。1 mg 群の Phase B 6 週後の MADRS 反応率は 25.4%（63/248 例）であり，プラセボ群と比較して高かった（p = 0.0844）（表 2.7.6.2.1-5）。

ii)　MADRS 寛解率

Phase B 6 週後の MADRS 寛解率は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 17.6%（43/245 例），プラセボ群で 13.6%（33/243 例）であり，2 mg 群はプラセボ群と比較して寛解率が高かった（p = 0.2265）。1 mg 群の Phase B 6 週後の MADRS 寛解率は 17.7%（44/248 例）であり，プラセボ群と比較して高かった（p = 0.2048）（表 2.7.6.2.1-5）。

iii)　CGI-I 改善率

Phase B 6 週後の CGI-I 改善率は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 35.1%（86/245 例），プラセボ群で 29.6%（72/243 例）であり，2 mg 群はプラセボ群と比較して改善率が高かった（p = 0.1964）。1 mg 群の Phase B 6 週後の CGI-I 改善率は 35.1%（87/248 例）であり，プラセボ群と比較して高かった（p = 0.1969）（表 2.7.6.2.1-5）。

iv)　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（最小二乗平均 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−0.8 ± 0.05，プラセボ群で−0.6 ± 0.05 であり，2 mg 群はプラセボ群と比較して変化量が大きかった（最小二乗平均値の差 = −0.2，95% CI：−0.3～0.0，p = 0.0292）。1 mg 群の Phase B 6 週後の CGI-S のベースラインからの平均変化量は −0.7 ± 0.05 であり，プラセボ群と比較して大きかった（最小二乗平均値の差 = −0.1，95% CI：−0.3～0.0，p = 0.0976）（表 2.7.6.2.1-5）。

v)　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（最小二乗平均 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−5.6 ± 0.35，プラセボ群で−5.3 ± 0.35 であり，2 mg 群はプラセボ群と比較して変化量が大きかった（最小二乗平均値の差 = −0.3，95% CI：−1.3～0.6，p = 0.4914）。1 mg 群の 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は−6.3 ± 0.34 であり，プラセボ群と比較して大きかった（最小二乗平均値の差 = −1.0，95% CI：−2.0～−0.1，p = 0.0330）（表 2.7.6.2.1-5）。

vi)　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（最小二乗平均 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−1.12 ± 0.118，プラセボ群で−0.64 ± 0.115 であり，2 mg 群はプラセボ群と比較して変化量が大きく差が認められた（最小二乗平均値の差 = −0.48，95% CI：−0.80～−0.15，p = 0.0038）。1 mg 群の 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は−1.13 ± 0.114 であり，プラセボ群と比較して変化量が大きく差が認められた（最小二乗平均値の差 = −0.49，95% CI：−0.81～−0.17，p = 0.0026）（表 2.7.6.2.1-5）。

vii)　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（最小二乗平均 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−1.87 ± 0.203，プラセボ群で−1.47 ± 0.200 であり，2 mg 群はプラセボ群と比較して変化量が大きかった（最小二乗平均値の差 = −0.41，95% CI：−0.97～0.15，p = 0.1543）。1 mg 群の 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は−2.46 ± 0.199 であり，プラセボ群と比較して大きかった（最小二乗平均値の差 = −0.99，95% CI：−1.55～−0.44，p = 0.0005）（表 2.7.6.2.1-5）。

(5)　薬物動態

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

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

Phase B の治験薬の曝露状況を表 2.7.6.2.1-6 に示した。

治験薬の投与期間が 36 日以上であった被験者の割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群が 95.2%（238/250 例），2 mg 群が 89.4%（220/246 例），プラセボ群が 95.9%（234/244 例）であり，いずれの投与群でも約 90%以上であった。

必須併用薬である抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）別にみた場合，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（資料番号 5.3.5.1-01，CT-7.1.1 参照）。

必須併用薬である抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）の 1 日平均投与量は，いずれ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-7.1.5 参照）。

表 2.7.6.2.1-6　　二重盲検期（Phase B）の治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

	Brexpiprazole						Placebo	
	1 mg (N = 250)		2 mg (N = 246)		Total (N = 496)		(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)
> 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：表 12.1-1＞

(b)　有害事象

Phase B のいずれかのブレクスピプラゾール群で 2%以上に発現し，かつプラセボ群より発現割合が高かった有害事象を表 2.7.6.2.1-7 に示した。すべての有害事象を表 2.7.6.2.1-12 に示した。

Phase B の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 62.0%（155 例），2 mg 群 246 例で 74.0%（182 例），プラセボ群 244 例で 59.0%（144 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，かつブレクスピプラゾール群での発現割合がプラセボ群の 2 倍以上であった有害事象は，アカシジア［1 mg 群 6.0%（15/250 例），2 mg 群 24.4%（60/246 例），プラセボ群 1.2%（3/244 例）］，体重増加［1 mg 群 7.2%（18/250 例），2 mg 群 7.7%（19/246 例），プラセボ群 2.5%（6/244 例）］，血中プロラクチン増加［1 mg 群 2.4%（6/250 例），2 mg 群 6.1%（15/246 例），プラセボ群 2.5%（6/244 例）］，高プロラクチン血症［1 mg 群 1.2%（3/250 例），2 mg 群 5.3%（13/246 例），プラセボ群 1.2%（3/244 例）］であった。

重症度別有害事象の発現割合は，1 mg 群で軽度 48.0%（120/250 例），中等度 12.4%（31/250 例），高度 1.6%（4/250 例），2 mg 群で軽度 54.1%（133/246 例），中等度 17.9%（44/246 例），高度 2.0%（5/246 例），プラセボ群で軽度 48.0%（117/244 例），中等度 10.2%（25/244 例），高度 0.8%（2/244 例）であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で 2 例以上に発現した高度な有害事象は，アカシジア（1 mg 群 1 例，2 mg 群 2 例，プラセボ群 0 例），倦怠感（1 mg 群 0 例，2 mg 群 2 例，プラセボ群 0 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.3.1 参照）。

表 2.7.6.2.1-7　二重盲検期（Phase B）のいずれかのブレクスピプラゾール群で2%以上に発現し，かつプラセボ群より発現割合が高かった有害事象（安全性解析対象集団）

		Brexpiprazole							
		1 mg		2 mg		Total		Placebo	
		(N = 250)		(N = 246)		(N = 496)		(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)
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)

表 2.7.6.2.1-7　二重盲検期（Phase B）のいずれかのブレクスピプラゾール群で2%以上に発現し，かつプラセボ群より発現割合が高かった有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

		Brexpiprazole							
		1 mg		2 mg		Total		Placebo	
		(N = 250)		(N = 246)		(N = 496)		(N = 244)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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：表 12.2.2.1-1＞

(c)　治験薬と関連性がある有害事象（副作用）

Phase B のいずれかのブレクスピプラゾール群で 2%以上に発現し，かつプラセボ群より発現割合が高かった副作用を表 2.7.6.2.1-8 に示した。すべての副作用を表 2.7.6.2.1-13 に示した。

Phase B の副作用の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 250 例で 33.6%（84 例），2 mg 群 246 例で 52.4%（129 例），プラセボ群 244 例で 22.5%（55 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，かつブレクスピプラゾール群での発現割合がプラセボ群の 2 倍以上であった副作用は，アカシジア［1 mg 群 6.0%（15/250 例），2 mg 群 23.6%（58/246 例），プラセボ群 1.2%（3/244 例）］，体重増加［1 mg 群 5.6%（14/250 例），2 mg 群 6.5%（16/246 例），プラセボ群 1.6%（4/244 例）］，血中プロラクチン増加［1 mg 群 2.4%（6/250 例），2 mg 群 5.3%（13/246 例），プラセボ群 1.2%（3/244 例）］，振戦［1 mg 群 5.6%（14/250 例），2 mg 群 4.5%（11/246 例），プラセボ群 2.5%（6/244 例）］であった。

重症度別副作用の発現割合は，1 mg 群で軽度 27.2%（68/250 例），中等度 6.0%（15/250 例），高度 0.4%（1/250 例），2 mg 群で軽度 37.4%（92/246 例），中等度 13.8%（34/246 例），高度 1.2%（3/246 例），プラセボ群で軽度 18.9%（46/244 例），中等度 3.7%（9/244 例），高度 0.0%（0/244 例）であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で 2 例以上に発現した高度な副作用は，アカシジア（1 mg 群 1 例，2 mg 群 2 例，プラセボ群 0 例），倦怠感

（1 mg 群 0 例，2 mg 群 2 例，プラセボ群 0 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.3.2 参照）。

表 2.7.6.2.1-8　二重盲検期（Phase B）のいずれかのブレクスピプラゾール群で2%以上に発現し，かつプラセボ群より発現割合が高かった副作用（安全性解析対象集団）

		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]		84	(33.6)	129	(52.4)	213	(42.9)	55	(22.5)
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)
胃腸障害		7	(2.8)	16	(6.5)	23	(4.6)	8	(3.3)
	便秘	2	(0.8)	5	(2.0)	7	(1.4)	3	(1.2)
	流涎過多	1	(0.4)	5	(2.0)	6	(1.2)	1	(0.4)
臨床検査		34	(13.6)	43	(17.5)	77	(15.5)	17	(7.0)
	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)
	血中プロラクチン増加	6	(2.4)	13	(5.3)	19	(3.8)	3	(1.2)
	体重増加	14	(5.6)	16	(6.5)	30	(6.0)	4	(1.6)
代謝および栄養障害		6	(2.4)	10	(4.1)	16	(3.2)	5	(2.0)
	食欲亢進	3	(1.2)	5	(2.0)	8	(1.6)	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)
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)
	錐体外路障害	1	(0.4)	11	(4.5)	12	(2.4)	2	(0.8)
	傾眠	2	(0.8)	7	(2.8)	9	(1.8)	3	(1.2)
	振戦	14	(5.6)	11	(4.5)	25	(5.0)	6	(2.5)
精神障害		8	(3.2)	14	(5.7)	22	(4.4)	6	(2.5)
	不眠症	4	(1.6)	7	(2.8)	11	(2.2)	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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 12.2.2.2-1＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

Phase B で発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.2.1-9 に示した。また，重篤な有害事象一覧表及びブレクスピプラゾール群に認められた重篤な有害事象の叙述は治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9-2.1 及び 14.3.2 参照）。

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），プラセボ群で 0.8%（2/244 例）であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。治験薬との関連性があると判断された重篤な有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.5.2 参照）。

Phase A 及び Phase A+に発現した重篤な有害事象一覧表を治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.2.2 参照）。

表 2.7.6.2.1-9　　二重盲検期（Phase B）の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

		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：表 12.3.1.2-1＞

(e)　投与中止に至った有害事象

Phase B で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.2.1-10 に示した。

治験薬の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），プラセボ群で 1.2%（3/244 例）であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で 2 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（1 mg 群 0 例，2 mg 群 6 例，プラセボ群 0 例，以下同順），倦怠感（0 例，3 例，0 例），錐体外路障害（0 例，2 例，0 例），振戦（0 例，2 例，0 例）であり，その他は 1 例のみの発現であった。これらの事象はいずれも治験薬との関連性があると判断された（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.6.2 参照）。多くの事象は，投与中止することにより回復又は軽快した。

表 2.7.6.2.1-10　二重盲検期（Phase B）の治験薬の投与中止に至った有害事象
（安全性解析対象集団）

		Brexpiprazole							
		1 mg		2 mg		Total		Placebo	
		(N = 250)		(N = 246)		(N = 496)		(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)

表 2.7.6.2.1-10　二重盲検期（Phase B）の治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

		Brexpiprazole							
		1 mg		2 mg		Total		Placebo	
		(N = 250)		(N = 246)		(N = 496)		(N = 244)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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)
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：表 12.3.1.3-1＞

(f)　錐体外路症状関連有害事象

i)　錐体外路症状関連有害事象

Phase B の錐体外路症状関連有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.1-11 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），プラセボ群で 7.4%（18/244 例）であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で 5%以上に発現した錐体外路症状関連有害事象は，アカシジア（1 mg 群 6.0%，2 mg 群 24.4%，プラセボ群 1.2%，以下同順），振戦（6.4%，4.9%，3.7%）であった。

表 2.7.6.2.1-11　二重盲検期（Phase B）の錐体外路症状関連有害事象（安全性解析対象集団）

		Brexpiprazole							
		1 mg		2 mg		Total		Placebo	
		(N = 250)		(N = 246)		(N = 496)		(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)
	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：表 12.3.1.4.1.1-1＞

ii)　錐体外路症状評価尺度（DIEPSS，AIMS，BARS）

DIEPSS 合計スコアのベースラインから投与後最悪時までの変化量（最小二乗平均 ± SE）

はブレクスピプラゾール 1 mg 群で 0.4 ± 0.10，2 mg 群で 1.2 ± 0.10 であった。AIMS スコア及び BARS の「アカシジアの包括的臨床評価」では 1 mg 群，2 mg 群，及びプラセボ群のいずれも，ベースラインから最終評価時までの変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-13.1，CT-13.2，及び CT-13.3 参照）。

(g) 自殺リスク評価

C-SSRS での評価結果を示した。

ベースライン時に「自殺行動」は認められなかった。2 mg 群の 1 例で，治験薬投与後に「自殺行動」が認められ，1 mg 群及びプラセボ群では認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-14.1 参照）。行動の内訳は，「自殺企図」，「中断された自殺企図」，「自殺行動」で，いずれも後観察期に認められたが，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 及び CT-14.6 参照）。

ベースライン時に「自殺念慮」が認められた被験者は，1 mg 群で 37 例（14.8%），2 mg 群で 37 例（15.0%），プラセボ群で 34 例（13.9%）であった。治験薬投与後に認められた「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），プラセボ群で 17.6%（43/244 例）であり，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，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」を認めた被験者の割合は，1 mg 群で 3.2%（8/250 例），2 mg 群で 6.1%（15/246 例），プラセボ群で 6.1%（15/244 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-14.4 参照）。なお，自殺・自殺企図関連有害事象として，企図的過量投与及び故意の自傷行為が 1 mg 群で各 1 例に発現した（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.9.6 参照）。

(h) 臨床検査

生化学的検査項目，血液学的検査項目，尿検査項目，及び他の臨床検査（インスリン，FT4，TSH）のベースラインから最終評価時までの変化は，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，CT-10.1.2，CT-10.1.3，及び CT-10.1.5 参照）。

臨床的に重要な臨床検査値の変動が認められた被験者の割合が，いずれかのブレクスピプラゾール群で 10%以上，かつ，プラセボ群と比べ 10%以上割合が高かった項目は，プロラクチンの上昇（1 mg 群 22.9%，2 mg 群 33.6%，プラセボ群 14.6%，以下同順），空腹時総コレステロールの上昇（26.9%，17.8%，14.4%）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.3.1 参照）。本治験では，1 mg 群，2 mg 群，及びプラセボ群のいずれの群でも 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）。

治験薬投与前に基準値であった脂質代謝関連のパラメータが，投与後に高値又は低値に変化した被験者の割合は，いずれの脂質関連パラメータでも 1 mg 群，2 mg 群，及びプラセボ群で同程度であり，特記すべき違いはなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.6.1 参照）。空腹時血

糖に関して，治験薬投与前に基準値又は軽度高値であった被験者のうち，投与後の値が高値に変化した被験者の割合は，1 mg 群で 3.0%（7/236 例），2 mg 群で 4.3%（10/230 例），プラセボ群で 1.3%（3/238 例）であった。また，治験薬投与後に 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），プラセボ群で 10.0%（24/241 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.7.1 参照）。治験薬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は，2 mg 群で 0.5%（1/201 例）であり，1 mg 群及びプラセボ群では認められなかった。メタボリックシンドロームの基準のうち，合致した被験者の割合が最も高かった項目は 1 mg 群及び 2 mg 群ではトリグリセリドの基準でそれぞれ 12.7%（22/173 例）及び 15.1%（25/166 例），プラセボ群では仰臥位血圧の基準で 17.7%（28/158 例）であった。1 mg 群，2 mg 群でメタボリックシンドロームの基準の各項目に合致した被験者の割合が，プラセボ群と比べて 10%以上高い項目はなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.8.1 参照）。

最終評価時における血清中プロラクチン値（平均値 ± SD）は，女性では，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 23.770 ± 11.142 ng/mL，2 mg 群で 27.170 ± 16.194 ng/mL であった。男性では，1 mg 群で 10.406 ± 4.359 ng/mL，2 mg 群で 10.461 ± 4.576 ng/mL であった。最終評価時におけるプロラクチン値の平均値は，男女ともにいずれのブレクスピプラゾール群でも基準値範囲内であった。プロラクチン値はブレクスピプラゾール群で最終評価時にベースラインより上昇した。女性でのベースラインから最終評価時までの変化量（平均値 ± SD）は，1 mg 群で 8.207 ± 13.854 ng/mL，2 mg 群で 11.954 ± 13.603 ng/mL，プラセボ群で−0.737 ± 13.179 ng/mL であった。男性では 1 mg 群及び 2 mg 群で最終評価時にベースラインより上昇したが，プラセボ群では低下した（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.1.4 参照）。

臨床的に重要なプロラクチンの変動が認められた被験者の割合は，基準値上限の 1 倍超が 1 mg 群では男性が 15.9%（21/132 例），女性が 22.9%（27/118 例），2 mg 群では男性が 24.5%（35/143 例），女性が 32.0%（33/103 例），プラセボ群では男性が 14.4%（20/139 例），女性が 8.6%（9/105 例），基準値上限の 2 倍超が 1 mg 群では男性が 0.0%（0/132 例），女性が 0.8%（1/118 例），2 mg 群では男性が 0.7%（1/143 例），女性が 1.9%（2/103 例），プラセボ群では男性が 0.0%（0/139 例），女性が 0.0%（0/105 例），基準値上限の 3 倍超が 1 mg 群では男性が 0.0%（0/132 例），女性が 0.0%（0/118 例），2 mg 群では男性が 0.0%（0/143 例），女性が 1.0%（1/103 例），プラセボ群では男性が 0.7%（1/139 例），女性が 1.0%（1/105 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.5.1 参照）。なお，プロラクチン上昇関連有害事象の発現割合を治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.9.16 参照）。プロラクチンが基準値上限の 1 倍超の変動が認められた被験者の割合は，プラセボ群と比べて，ブレクスピプラゾールの各群で多かったが，最終評価時におけるプロラクチン値の平均値は基準値範囲内であり，臨床的に意味のある変化は認められなかった。

(i)　バイタルサイン，体重，ウエスト周囲径，及び BMI

バイタルサインは，血圧，脈拍数，体温を評価した。バイタルサインは，ブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群，及びプラセボ群ともに，ベースラインから最終評価時までの変化量はいずれも小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-11.1

参照）。いずれかのブレクスピプラゾール群で，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が 5%以上，かつ，プラセボ群と比較して割合が高かった項目はなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-11.2 参照）。

体重の最終評価時のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均 ± SE）は，1 mg 群で 2.01 ± 0.118 kg，2 mg 群で 2.15 ± 0.120 kg，プラセボ群で 0.36 ± 0.120 kg であった。ウエスト周囲径の最終評価時のベースラインからの平均変化量は，1 mg 群で 1.6 ± 0.22 cm，2 mg 群で 1.9 ± 0.22 cm，プラセボ群で 0.4 ± 0.22 cm であった。BMI の最終評価時のベースラインからの平均変化量は，1 mg 群で 0.72 ± 0.042 kg/m^2，2 mg 群で 0.78 ± 0.042 kg/m^2，プラセボ群で 0.13 ± 0.043 kg/m^2 であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-11.4，CT-11.5，及び CT-11.6 参照）。臨床的に重要な 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），プラセボ群で 0.8%（2/244 例）であった。臨床的に重要な 7%以上の体重減少が認められた被験者の割合は，プラセボ群で 0.4%（1/244 例）であり，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群では認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-11.7 参照）。体重が 7%以上増加した被験者は，プラセボ群と比べて，ブレクスピプラゾールの各群で多かったが，体重関連有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，投与中止に至った事象はなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.9.13，CT-8.3.1，及び CT-8.6.1 参照）。

(j)　12 誘導心電図検査

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は，いずれのブレクスピプラゾール群でも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-12.1 参照）。

QTcB，QTcF，又は QTcN が，治験薬投与開始後に 500 msec 超となった被験者はいなかった。QTcB，QTcF，及び QTcN がベースラインから 60 msec を超えて増加した被験者はいなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-12.3 参照）。なお，QT 間隔延長関連有害事象の発現状況を治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.9.14 参照）。

いずれかのブレクスピプラゾール群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項目のうち，被験者の割合が最も高かった項目は，いずれの群も「QTcF の実測値が > 450 msec」であり，その割合はブレクスピプラゾール 1 mg 群で 1.6%（4/250 例），2 mg 群で 2.0%（5/246 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）。心電図の正異判定で，ベースラインに normal で最終評価時に abnormal と判定された被験者数は，1 mg 群で 1 例，2 mg 群 2 例であり，プラセボ群（7 例）と比較して少なかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-12.2 参照）。

(7)　結論

ブレクスピプラゾール 2 mg 群は，主要評価項目の MADRS 合計スコアの平均変化量でプラセボ群に対し統計学的に有意な改善を示し，さらに 1 mg 群でも統計学的に有意な改善が認められ，副次的評価項目の結果からもブレクスピプラゾールの抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）への補助療法としての有効性が支持された。

ブレクスピプラゾール 1 mg/日及び 2 mg/日を投与したときの安全性に大きな問題はなく，忍容性は良好であった。

本治験の結果から，ブレクスピプラゾール 1 mg/日及び 2 mg/日の投与は，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に対する補助療法として有効であることが示された。

2.7.6.2.1.3　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.2.1-12　二重盲検期（Phase B）で発現した有害事象（安全性解析対象集団）

		Brexpiprazole							
		1 mg		2 mg		Total		Placebo	
		(N = 250)		(N = 246)		(N = 496)		(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)
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)
	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)

表 2.7.6.2.1-12　二重盲検期（Phase B）で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

		Brexpiprazole							
		1 mg		2 mg		Total		Placebo	
		(N = 250)		(N = 246)		(N = 496)		(N = 244)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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)
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)
	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)

表 2.7.6.2.1-12　二重盲検期（Phase B）で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

		Brexpiprazole							
		1 mg		2 mg		Total		Placebo	
		(N = 250)		(N = 246)		(N = 496)		(N = 244)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	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)
	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)
	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)

表 2.7.6.2.1-12　二重盲検期（Phase B）で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

		Brexpiprazole							
		1 mg		2 mg		Total		Placebo	
		(N = 250)		(N = 246)		(N = 496)		(N = 244)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	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)
	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)
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)

表 2.7.6.2.1-12　二重盲検期（Phase B）で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

		Brexpiprazole							
		1 mg		2 mg		Total		Placebo	
		(N = 250)		(N = 246)		(N = 496)		(N = 244)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	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)
	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)
	肝機能検査値上昇	3	(1.2)	4	(1.6)	7	(1.4)	0	(0.0)

表 2.7.6.2.1-12　二重盲検期（Phase B）で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

		Brexpiprazole							
		1 mg		2 mg		Total		Placebo	
		(N = 250)		(N = 246)		(N = 496)		(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)
	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)
	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)
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)

表 2.7.6.2.1-12　二重盲検期（Phase B）で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

		Brexpiprazole							
		1 mg		2 mg		Total		Placebo	
		(N = 250)		(N = 246)		(N = 496)		(N = 244)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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)
	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)

表 2.7.6.2.1-12　二重盲検期（Phase B）で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

		Brexpiprazole							
		1 mg		2 mg		Total		Placebo	
		(N = 250)		(N = 246)		(N = 496)		(N = 244)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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)
	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)
	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)

表 2.7.6.2.1-12　二重盲検期（Phase B）で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

		Brexpiprazole							
		1 mg		2 mg		Total		Placebo	
		(N = 250)		(N = 246)		(N = 496)		(N = 244)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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)
	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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.2.1＞

(2) 副作用

表 2.7.6.2.1-13　二重盲検期（Phase B）で発現した副作用（安全性解析対象集団）

		Brexpiprazole							
		1 mg		2 mg		Total		Placebo	
		(N = 250)		(N = 246)		(N = 496)		(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)
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)
	流涎過多	1	(0.4)	5	(2.0)	6	(1.2)	1	(0.4)

表 2.7.6.2.1-13　二重盲検期（Phase B）で発現した副作用（安全性解析対象集団）（続き）

		Brexpiprazole							
		1 mg		2 mg		Total		Placebo	
		(N = 250)		(N = 246)		(N = 496)		(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		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)
	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)

表 2.7.6.2.1-13　二重盲検期（Phase B）で発現した副作用（安全性解析対象集団）（続き）

		Brexpiprazole							
		1 mg		2 mg		Total		Placebo	
		(N = 250)		(N = 246)		(N = 496)		(N = 244)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	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)
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)
	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)

表 2.7.6.2.1-13　二重盲検期（Phase B）で発現した副作用（安全性解析対象集団）（続き）

		Brexpiprazole							
		1 mg		2 mg		Total		Placebo	
		(N = 250)		(N = 246)		(N = 496)		(N = 244)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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)
	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)
	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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.2.2＞

2.7.6.2.2　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，添付資料番号 5.3.5.1-02）【参考資料】

2.7.6.2.2.1　試験方法の概略

試験の目的：

主目的：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（1 及び 3 mg/日）の有効性をプラセボと比較する。

副次目的：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 及び 3 mg/日）の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン：

多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，固定用量

試験デザインを図 2.7.6.2.2-1 に示した。

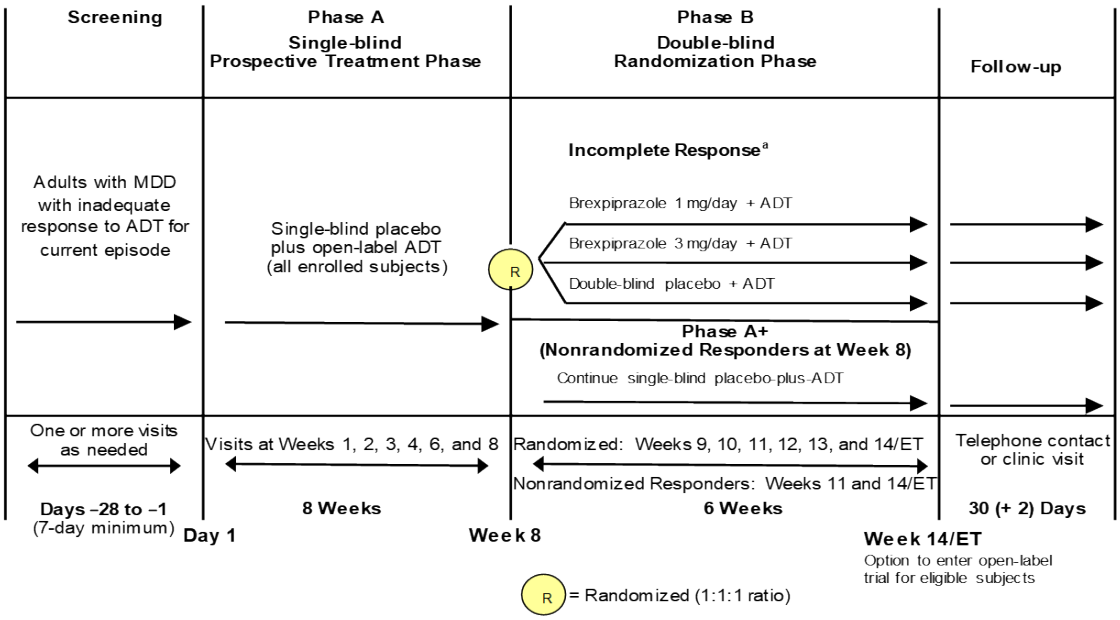


図 2.7.6.2.2-1　試験デザイン

ADT = antidepressant therapy, ET = early termination, MDD = major depressive disorder.

[a] Incomplete response per Amendment 3 Criteria included all of the following: <50% reduction between baseline and the Week 8 visit in HAM-D17 Total Score, HAM-D17 Total Score ≥14 at the Week 8 visit, <50% reduction from baseline to Weeks 2, 4, 6, and 8 in MADRS Total Score, and CGI-I ≥3 at Weeks 2, 4, 6, and 8. Prior to Protocol Amendment 3, the response criteria were assessed only at Week 8, did not include the MADRS component, and were provided to investigators and site staff in the trial protocol.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Figure 9.1-1＞

対象：

大うつ病性障害患者

選択基準：

1) 本治験の開始に先立ち，本人及び/又は法的に容認される代諾者の文書による同意（IRB/IEC が必要とする）を得ることができた患者
2) 本治験の内容を理解し，規定の用法及び用量，錠剤/カプセル投与，及び併用禁止薬の中止を含む要求事項を遵守することができると治験責任医師が判断した患者。患者による自己評価結果を記入するため，文書を読解することができる患者。評価尺度で確実に評価できる患者
3) 文書による同意時に 18～65 歳であった男女の外来患者
4) 大うつ病性障害と診断され大うつ病エピソードを有する患者で，DSM-IV-TR 基準で診断され M.I.N.I 及び適切な精神医学的臨床評価の両方で確認された患者。大うつ病エピソードは 8 週間以上持続していることとした。さらに，今回の大うつ病エピソードにおいて，適切な抗うつ薬治療を 1～3 回行い，反応が不十分であることとした。反応が不十分とは，ATRQ による評価でうつ症状の改善率が 50%未満である状態と定義した。適切な抗うつ薬治療とは，ATRQ で規定された用量範囲での 6 週間以上の抗うつ薬治療と定義した。いずれかの抗うつ薬治療で今回のエピソードが 50%以上の症状改善を示していた場合には，登録前に他の抗うつ薬によるその後の適切な治療（上記の ATRQ による定義）で反応不十分でなければならないこととした。直近の抗うつ薬治療では，患者は 50%以上の改善（上記の ATRQ による定義）を示してはならないこととした。
5) スクリーニング時及びベースライン来院時の HAM-D17 項目合計スコアが 18 以上の患者
6) 文書による同意時から治験期間を通して，禁止されているすべての向精神薬を中止する意思がある患者

除外基準：

性別及び生殖状況

1) 性的活動を行っている妊娠可能な女性及び男性で，治験期間中及び治験薬最終投与後 30 日間 2 種の避妊法を用いない又は治験期間中及び治験薬最終投与後 30 日間禁欲を維持しない患者。避妊している場合，以下の避妊方法のうちの 2 種を使用することとした。精管切除，卵管結紮，ペッサリー，子宮内避妊器具，経口避妊薬，避妊用インプラント，避妊用デポ剤，コンドーム又は殺精子剤つき避妊スポンジ
2) 授乳中の女性及び/又は治験薬投与前の妊娠検査が陽性の女性

対象疾患

3) 今回の大うつ病エピソードに対し，スクリーニング期間に使用される抗うつ薬が適切な抗うつ薬治療の基準を満たす場合を含めて，適切な用量（ATRQ による定義）で十分な期間（6 週間以上）の抗うつ薬治療を 4 回以上行っても反応不十分（うつ症状の改善率が 50%未満）であった患者
4) 今回の大うつ病エピソードにおいて，抗精神病薬による抗うつ薬への補助療法を 3 週間以上受けた患者
5) これまでの治療歴から，今回の大うつ病エピソードで処方されていない抗うつ薬で，治験

で使われるすべての抗うつ薬に対してアレルギーを有する又は忍容性がないと報告された患者（すなわち，過去に忍容困難であった抗うつ薬を選択してはならないこととした）

6) 今回の大うつ病エピソードにおいて電気痙攣療法を受けた患者
7) 過去に電気痙攣療法に対して反応不十分であった患者，又は難治性うつ病の治療に迷走神経刺激装置又は深部脳刺激装置を埋め込んだ患者
8) スクリーニング時に強制的な入院が必要になった患者，又はスクリーニング前 4 週間以内に今回の大うつ病エピソードで入院した患者
9) スクリーニング時に DSM-IV-TR の I 軸診断で以下の診断を受けた患者

- せん妄，認知症，健忘性障害又は他の認知障害
- 統合失調症，統合失調感情障害又は他の精神病性障害
- 双極 I 型障害，双極 II 型障害
- 摂食障害（神経性無食欲症又は過食症を含む）
- 強迫性障害
- パニック障害
- 心的外傷後ストレス障害

10) スクリーニング時に DSM-IV-TR の II 軸診断で境界性パーソナリティ障害，反社会性パーソナリティ障害，妄想性パーソナリティ障害，シゾイドパーソナリティ障害，統合失調型パーソナリティ障害又は演技性パーソナリティ障害と診断された患者
11) 今回の大うつ病エピソードで幻覚，妄想又は何らかの精神病性症状が認められた患者
12) 新たな心理療法（個人療法，集団療法，夫婦療法又は家族療法）をスクリーニング前 42 日以内に受けた又は治験参加中に受ける予定の患者

既往歴及び合併症

13) C-SSRS 自殺念慮質問 4（Active Suicidal Ideation with Some Intent to Act，Without Specific Plan）で「はい」と答え，C-SSRS 質問 4 の基準を満たす直近のエピソードがスクリーニング前 6 ヵ月以内に発現した患者，又は C-SSRS 自殺念慮質問 5（Active Suicidal Ideation with Specific Plan and Intent）で「はい」と答え，C-SSRS 質問 5 の基準を満たす直近のエピソードがスクリーニング前 6 ヵ月以内に発現した患者，又は C-SSRS の 5 つの自殺行動項目（actual attempt，interrupted attempt，aborted attempt，preparatory acts 又は behavior）のいずれかに「はい」と答え，いずれかの項目に該当するエピソードがスクリーニング前 2 年以内に発現した患者，又は自殺のリスクが高いと治験責任医師等が判断した患者
14) スクリーニング前 180 日以内にアルコール及びベンゾジアゼピン類を含む DSM-IV-TR 基準の物質乱用又は物質依存と診断された患者。ただし，カフェイン及びニコチンを除く。
15) 甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を合併する患者（スクリーニング前 90 日間以上，薬物治療により病態が安定している場合を除く）及び/又はスクリーニング検査時に FT4 が異常値を示した患者。FT4 の異常値に基づき除外された患者について，治験責任医師等により本治験の対象として適切な患者と判断された場合は，患者の適格性についてメディカルモニターと協議した。

16) スクリーニング時に心筋梗塞，うっ血性心不全，HIV 血清反応陽性/後天性免疫不全症候群，慢性 B 型肝炎又は慢性 C 型肝炎の病歴など，臨床的に問題となる神経系，肝臓，腎臓，代謝系，血液系，免疫系，心血管系，肺，又は消化器系の疾患を有している患者。ただし，病状が軽微又はコントロール良好であり，治験期間中に患者を重大な有害事象が発現する不当な危険にさらすことなく，安全性及び有効性の評価が妨げられないと考えられる場合，登録可能と判断した。患者の病状の安定及び治験参加に対する病状の潜在的影響に対して治験責任医師等が確信を持てない場合には，メディカルモニターに連絡することとした。

17) インスリン依存性糖尿病患者（インスリンを使用しているすべての患者）。インスリン非依存性糖尿病患者は，以下のすべての基準を満たし，状態が安定していると考えられる場合，登録可能とした。

- HbA1c が 7.0%未満の患者
- スクリーニング時の血糖値が 125 mg/dL 以下（絶食）又は 200 mg/dL 未満（非絶食）の患者。非絶食時の血糖値が 200 mg/dL 以上の場合，患者は空腹状態で再検査し，空腹時血糖値は 125 mg/dL 以下であることとした。
- スクリーニング前 28 日間以上，経口糖尿病治療薬を安定して処方された，又はスクリーニング前 28 日間以上，糖尿病が食事で良好にコントロールされていた患者
- スクリーニング前 12 ヵ月以内に，糖尿病又は糖尿病の合併症のために入院していない患者
- スクリーニング期間中に新たに糖尿病と診断されていない患者

18) コントロールされていない高血圧（いずれかの体位で拡張期血圧が 95 mmHg 超）又は症候性低血圧を有した患者，又は 3 分間以上の起立後，直前の仰臥位血圧に比べ，収縮期血圧が 30 mmHg 以上低下及び/又は拡張期血圧が 20 mmHg 以上低下する起立性低血圧を示した又は起立性低血圧の症状が発現した患者

19) 既知の虚血性心疾患を有する患者又は心筋梗塞，うっ血性心不全（コントロールの有無にかかわらない）の病歴，血管形成，ステント留置又は冠動脈バイパス術の術歴を有した患者

20) てんかん又は発作の病歴を有した患者。ただし，小児期の単発の熱性痙攣，心的外傷後又はアルコール離脱などによる単発作を除いた。

身体所見及び臨床検査値

21) コカイン，マリファナ又は他の違法薬物の薬物検査が陽性の患者。当該患者の再検査や再スクリーニングは実施しないこととした。医療用医薬品，一般用医薬品，又は患者の安全性又は治験結果の解釈に影響を及ぼす臨床症状を示さないとの治験責任医師等の判断が文書化された製品の使用による尿中薬物検査陽性の患者は，メディカルモニターの承諾が得られた後，治験を継続してよいこととした。

22) 以下の臨床検査値及び心電図パラメータを有する患者

- 血小板数 ≤75000/μL

- ヘモグロビン ≤9 g/dL
- 好中球絶対数 ≤1000/μL
- AST > 2 × 基準値上限
- ALT > 2 × 基準値上限
- CPK > 3 × 基準値上限，メディカルモニターの承認が得られなかった場合
- クレアチニン ≥2 mg/dL
- HbA1c ≥ 7.0%
- 異常 FT4，メディカルモニターの承認が得られなかった場合（注：FT4 は TSH が異常であった場合のみ測定することとした。）
- QTcF ≥ 450 msec

注）さらに，医学的に重要で患者の安全性又は治験結果の解釈に影響する他の何らかの臨床検査異常，バイタルサイン結果又は心電図所見が認められた場合，治験責任医師等の判断で患者は除外された。患者の病歴及び臨床症状に依存して医学的に重要である可能性のある結果を評価するうえで治験責任医師等を補助するために，基準を治験実施計画書に示した（資料番号 5.3.5.1-02，16.1.1，Appendix 3，Appendix 4 及び Appendix 5 参照）。異常値を示した検査は，異常の再現性を確認するため，上記の基準で患者を除外する前に再検査することとした。

併用禁止薬及び併用禁止療法

23) Phase A の治験薬投与開始前 14 日以内に MAO 阻害薬［Nardil®（フェネルジン）又は EMSAM®（セレギリン）など］による治療が行われた患者
24) Phase A の治験薬投与開始前 7 日以内にベンゾジアゼピン類及び/又は催眠薬（非ベンゾジアゼピンの睡眠補助剤を含む）を使用した患者
25) Phase A の治験薬投与開始前 7 日以内に経口神経遮断薬を使用した患者，又は Phase A の治験薬投与開始前 1 周期 + 1/2 周期以内に，承認された持続性神経遮断薬を使用した患者
26) 治験期間中に併用禁止薬（資料番号 5.3.5.1-02，16.1.1，Section 4.1 参照）を必要とすると予想された患者
27) 過去の臨床試験でブレクスピプラゾールの投与を受けたことがある患者

アレルギー及び副作用

28) 悪性症候群又はセロトニン症候群の病歴を有する患者
29) 2 分類以上の薬剤に対して真のアレルギー反応（すなわち，不耐性でない）の病歴を有する患者

その他

30) 服役者，又は精神疾患又は身体疾患（感染症など）のいずれかの治療目的で強制的に拘留されている患者
31) スクリーニング前 180 日以内に他の治験に参加した患者，又は過去 1 年以内に 3 試験以上の治験に参加した患者
32) 治験責任医師等又はメディカルモニターの判断で治験に参加すべきでないと判断された患

者

Week 8 での除外基準

33) MST 及び/又は IVRS/IWRS に従って既に規定された反応不十分という盲検の基準に合致しない被験者。治験実施計画書の盲検下での改訂版で規定された反応不十分の基準を以下に示す。[a]

- Phase A のベースラインと Week 8 来院時の間の HAM-D17 項目合計スコアの低下が 50%未満
- Week 8 来院時の HAM-D17 項目合計スコアが 14 以上
- Phase A のベースラインと Weeks 2，4，6 及び 8 の規定の来院時の間の MADRS 合計スコアの低下が 50%未満
- Weeks 2，4，6 及び 8 の規定の来院時の CGI-I スコアが 3 以上

[a] 治験実施計画書改訂第 3 版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日初回適用）以前の治験実施計画書では，無作為割付の基準が治験実施計画書本体に記載されており，治験責任医師等は INC Research の MST とともに，無作為割付におけるスコアによる基準に関して被験者の適格性を確認していた。その基準は，Phase A のベースラインと Week 8 来院時の間の HAM-D17 項目合計スコアによるうつ症状の重症度の低下が 50%未満，Week 8 来院時の HAM-D17 項目合計スコアが 14 以上及び Week 8 来院時の CGI-I スコアが 3 以上であった。

34) Week 6 来院時にコカイン，マリファナ又は他の違法薬物検査が陽性であった被験者。Week 6 の尿中薬物検査で，医療用医薬品，一般用医薬品又は製品のために陽性，及び/又は血中アルコールによって陽性であった被験者は，メディカルモニターの承諾が得られた後のみ，許容され無作為割付又は Phase A+に移行した。

35) Phase A 参加中に，治験責任医師又はメディカルモニターの判断で，何らかの臨床的に重要な安全性上の問題（臨床検査値，心電図所見又は病状など）が認められた被験者

36) 他の理由で，無作為割付に適さないと治験責任医師等又はメディカルモニターが判断した被験者

使用薬剤，ロット番号：

<u>被験薬</u>

ブレクスピプラゾール（OPC-34712）錠

ロット番号：[redacted] 及び [redacted]（0.5 mg），[redacted] 及び [redacted]（1 mg），[redacted] 及び [redacted]（3 mg）

<u>対照薬</u>

プラセボ錠

ロット番号：[redacted] 及び [redacted]

用量及び投与方法：

本治験は以下の治療期で実施された。

<u>Phase A（抗うつ薬治療期）</u>

すべての被験者は単盲検プラセボ及び治験責任医師等が選択した非盲検の市販抗うつ薬を以下の規定の範囲内で投与された。

抗うつ薬は市販品を用い，使用された市販抗うつ薬と用量範囲を以下に示した。

- 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）

製品の添付文書に特に記載のない限り，抗うつ薬は食事の有無に関係なく 1 日 1 回，毎日同じ時刻に経口投与した。効果を最大限にするため，Phase A で抗うつ薬を開始用量から最大耐量まで増量するよう治験責任医師等に指示した。

Phase B（二重盲検期）

Phase A の最終来院時（Week 8）に，反応不十分であった被験者は 6 週間の Phase B に移行した。被験者はブレクスピプラゾール 1 mg 群，3 mg 群及びプラセボ群に 1：1：1 の割合で無作為割付され，Phase A で使用した最終用量の抗うつ薬に加え，ブレクスピプラゾール又はプラセボを 6 週間投与された。Phase B でのブレクスピプラゾール及びプラセボの投与スケジュールを表 2.7.6.2.2-1 に示した。6 週間の二重盲検期のうち，ブレクスピプラゾール 1 mg 群の被験者には 1 週間の用量漸増期間，3 mg 群の被験者には 2 週間の用量漸増期間が設定された。ブレクスピプラゾール及びプラセボは食事の有無にかかわらず 1 日 1 回同じ時刻に経口投与された。

表 2.7.6.2.2-1　　Phase B でのブレクスピプラゾール及びプラセボの投与スケジュール

Treatment Arm	**Trial Visit**					
	Week 8[a]	**Week 9[a]**	**Week 10[a]**	**Week 11[a]**	**Week 12[a]**	**Week 13[a]**
Brexpiprazole 1 mg/day	0.5 mg/day	1.0 mg/day	1.0 mg/day	1.0 mg/day	1.0 mg/day	1.0 mg/day
Brexpiprazole 3 mg/day	0.5 mg/day	1.0 mg/day	3.0 mg/day	3.0 mg/day	3.0 mg/day	3.0 mg/day
Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo

[a] Subjects who experienced dose-related tolerability issues were withdrawn from the trial.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 9.4.1.2-1＞

Phase A+（抗うつ薬反応例治療継続期）

Phase B に無作為割付されなかったが，治験の継続が適格であった被験者は，治験参加を中止するか，又は Phase A+として単盲検下でのプラセボ及び抗うつ薬治療を 6 週間継続した。

投与期間：

14 週間（抗うつ薬治療期の 8 週間及び二重盲検期又は抗うつ薬反応例治療継続期の 6 週間）

目標被験者数：

660 例（Phase B）

目標被験者数の設定根拠：

有効性主要評価項目は，MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの変化量とした。本治験では主要評価項目について試験全体の第 1 種の過誤率を 0.05 とし，1：1：1 の比で無作為割付されたブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 3 mg 群をプラセボ群と比較した。初期の第 II 相試験（331-08-211 試験）の結果を基に，Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの MADRS 合計スコアの平均変化量の群間差を−3.0（標準偏差：8.5）と仮定した。計画されたサンプルサイズの 603 例（各群 201 例）は，主要評価項目を 2 回比較するための Hochberg の方法に基づき両側有意水準 0.025 で検出力 90%以上を有した。Phase B の評価不能な被験者［すなわち，Phase A 終了時（Week 8）の MADRS 合計スコア及びその後の Phase B の MADRS 合計スコアを 1 つも有しない被験者］を 5%～10%上乗せし，無作為割付する総被験者数は 660 例（各群 220 例）と計画した。評価可能な 603 例を確保するため，評価不能な被験者数を治験期間中に盲検下で継続的にモニターした。

主な併用薬又は併用療法の規定：

併用する抗うつ薬については「用量及び投与方法」の項を参照。

主な併用禁止薬又は併用禁止療法の規定：

向精神薬，CYP2D6 阻害剤，CYP3A4 阻害剤及び誘導剤は，治験期間中の使用を禁止した。バルビツール酸類は，片頭痛の治療への投与が医学的に適切であると治験責任医師等が判断した場合を除いて，治験期間中の使用を禁止した（資料番号 5.3.5.1-02，16.1.1，Section 4.1 参照）。

評価項目：

<u>有効性</u>

主要評価項目：

MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの変化量

主な副次的評価項目：

SDS 平均スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの変化量

その他の副次的評価項目：

- MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の Week 14 以外の各来院時までの変化量
- CGI-S スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の各来院時までの変化量
- IDS-SR 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の各来院時までの変化量
- SDS 平均スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の Week 14 以外の各来院時までの変化量
- SDS 項目別スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の各来院時までの変化量

- HAM-D17 項目合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの変化量
- HAM-A 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの変化量
- Phase B の各来院時の CGI-I スコア
- MADRS 反応率
- CGI-I 反応率
- MADRS 寛解率

薬物動態

血漿中ブレクスピプラゾール濃度及びその主要代謝物の DM-3411 濃度

安全性

有害事象，AIMS，SAS，BARS，C-SSRS，MSFQ，臨床検査，身体所見，バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，体温），体重，ウエスト周囲径，BMI 及び心電図検査

その他の評価項目

CYP2D6 代謝型（同意が取れた被験者のみ）

解析方法：

有効性の主要解析には，治験実施医療機関，投与群，時期，及び投与群と時期の交互作用を要因，ベースラインと時期の交互作用を共変量とする MMRM 解析を用いた。無構造（Unstructured）共分散構造を用いた。多重比較について Hochberg の方法を用いて調整し，全体の第 1 種の過誤率を 0.05（両側）に維持した。両方の対比較が 0.05（両側）の水準で有意であった場合，又はいずれか 1 つが 0.025（両側）の水準で有意であった場合にプラセボに対する優越性が検証されることとした。治験実施計画書改訂第 3 版の反応不十分の改訂基準（資料番号 5.3.5.1-02，16.1.1，Protocol Amendment 3 Addendum，Section 3.2 参照）を満たした被験者からなるあらかじめ規定した有効性解析対象集団（改訂第 3 版の基準に基づく有効性解析対象集団）を用いて，主要解析と同じ MMRM モデルで解析した。

治験依頼者：

Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.

治験実施医療機関：

米国，ドイツ，ウクライナなど 92 施設

治験期間：

2011 年 6 月 25 日～2013 年 9 月 12 日

2.7.6.2.2.2　試験結果

本治験の治験総括報告書では，Phase A（抗うつ薬治療期），Phase A+（抗うつ薬反応例治療継続期）の結果も含まれているが，ここでは Phase B（二重盲検期）の解析結果を中心に記載する。

(1)　被験者の内訳

Phase B の被験者の内訳及び解析対象集団（無作為割付集団）を表 2.7.6.2.2-2 に，Phase B の中止理由の内訳を表 2.7.6.2.2-3 に示した。

本治験では 2310 例がスクリーニングされた。Phase A に登録された 1539 例のうち，1277 例が Phase A を完了し，255 例が中止した（資料番号 5.3.5.1-02，Figure 10.1-1，Table 10.1.1-1 参照）。

Phase A を完了した 1277 例のうち，677 例が Phase B に無作為割付され，600 例は Phase A+に移行し治療を継続した。Phase B では，被験者はブレクスピプラゾール 1 mg 群（226 例），3 mg 群（230 例）又はプラセボ群（221 例）にほぼ同数に割付けられた。

Phase B に無作為割付された 677 例のうち，634 例（93.6%）が治験を完了し，43 例（6.4%）は Phase B の途中で中止した。投与群別では，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 10 例（4.4%），3 mg 群で 20 例（8.7%），プラセボ群で 13 例（5.9%）が Phase B の途中で中止した。

投与群を通して最も多かった中止理由は，有害事象（15 例，2.2%）及び同意撤回（15 例，2.2%）であった。

表 2.7.6.2.2-2　　Phase B の被験者の内訳（無作為割付集団）

Subjects	**1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226) n (%)[a]**	**3 mg Brexpiprazole + ADT (N =230) n (%)[a]**	**Placebo + ADT (N = 221) n (%)[a]**	**Total (N = 677) n (%)[a]**
Randomized	226 (100.0)	230 (100.0)	221 (100.0)	677 (100.0)
Completed	216 (95.6)	210 (91.3)	208 (94.1)	634 (93.6)
Discontinued	10 (4.4)	20 (8.7)	13 (5.9)	43 (6.4)
Analyzed for safety[b]	226 (100.0)	229 (99.6)	220 (99.5)	675 (99.7)
Analyzed for efficacy[c]	225 (99.6)	226 (98.3)	218 (98.6)	669 (98.8)

ADT = antidepressant therapy.

[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：CT-1.2.1 より作成＞

表 2.7.6.2.2-3　　Phase B の中止理由の内訳（無作為割付集団）

Subjects	**1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226) n (%)[a]**	**3 mg Brexpiprazole + ADT (N = 230) n (%)[a]**	**Placebo + ADT (N = 221) n (%)[a]**	**Total (N = 677) n (%)[a]**
Randomized	226 (100)	230 (100)	221 (100)	677 (100)
Completed	216 (95.6)	210 (91.3)	208 (94.1)	634 (93.6)
Discontinued	10 (4.4)	20 (8.7)	13 (5.9)	43 (6.4)
Lost to Follow-up	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)
Adverse Events	3 (1.3)	9 (3.9)[b]	3 (1.4)	15 (2.2)
Met Protocol-specified Withdrawal Criteria	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.4)
Withdrawn by investigator	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.1)
Withdrew Consent	4 (1.8)	4 (1.7)	7 (3.2)	15 (2.2)
Protocol Deviation	1 (0.4)	4 (1.7)	1 (0.5)	6 (0.9)
Lack of Efficacy	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

ADT = antidepressant therapy, AE = adverse event, IMP = investigational medicinal product.

[a] Percentages were based on the number of subjects in the Randomized Sample.

[b] Subject [redacted] discontinued the trial after randomization into Phase B due to an AE of anorgasmia that began in Phase A (Section 16.2.7 [Clinical Study Report 331-10-227]); however, because this subject never received double-blind IMP (3 mg brexpiprazole) in Phase B, he is excluded from the Safety Sample and not included in Table 12.2.1-1 (Clinical Study Report 331-10-227) or any other summary table analyzing the Safety Sample.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 10.1.2-1＞

(2)　解析したデータセット

以下の解析対象集団を定義した。

- 無作為割付集団は Phase B で無作為割付されたすべての被験者で構成された。
- 安全性解析対象集団は Phase B で無作為割付され二重盲検期用治験薬を 1 回以上投与されたことが投与記録で示された被験者で構成された。
- 有効性解析対象集団は Phase B で無作為割付され Phase A 終了時と無作為割付後に 1 回以上 MADRS 合計スコアの評価が実施された安全性解析対象集団の被験者で構成された。
- 改訂第 3 版の基準に基づく有効性解析対象集団は治験実施計画書改訂第 3 版で定義された改訂後の無作為割付時の反応不十分の基準を満たした有効性解析対象集団の被験者で構成された。
- 改訂第 3 版適用後の有効性解析対象集団は治験実施計画書改訂第 3 版適用後に Phase A に登録された有効性解析対象集団で構成された。

有効性解析対象集団の被験者の内訳を図 2.7.6.2.2-2 に示した。

有効性解析対象集団の各投与群の例数は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群の 225 例，3 mg 群の 226 例及びプラセボ群の 218 例の計 669 例，安全性解析対象集団の各投与群の例数は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群の 226 例，3 mg 群の 229 例及びプラセボ群の 220 例の計 675 例であ

った（表 2.7.6.2.2-2 参照）。

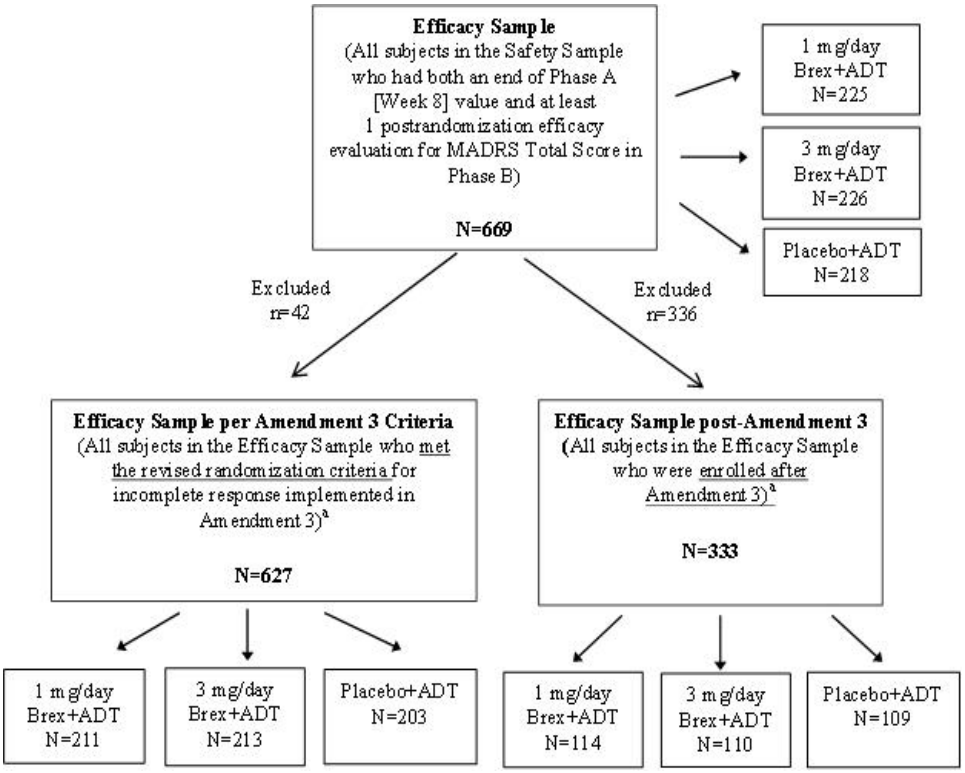


図 2.7.6.2.2-2　　有効性解析対象集団の被験者の内訳

[a] Refer to Section 9.1; see also Section 9.2; see also Section 9.8.2.1 and Section 9.8.2.2.2 (Clinical Study Report 331-10-227).

ADT = antidepressant therapy, Brex = brexpiprazole.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Figure 11.1-1＞

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為割付集団）を表 2.7.6.2.2-4 に，精神医学的病歴（無作為割付集団）を表 2.7.6.2.2-5 に，Phase B のベースラインでの精神医学的評価（無作為割付集団）を表 2.7.6.2.2-6 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は投与群間で概して類似していた。全体で平均年齢は 45.6 歳，大部分（84.5%）は白人，平均 BMI は 29.7 kg/m^2 であった。女性（460 例，67.9%）は男性（217 例，32.1%）より多かった。

無作為割付集団の精神医学的病歴は投与群間で類似していた。大部分の被験者は反復性であり，大うつ病エピソード回数は全体で平均 3.6 回であった。今回の大うつ病エピソードの平均罹病期間は 17.6 ヵ月であった。

ベースライン（Phase A 終了時，Week 8）の MADRS 合計スコア及び CGI-S スコアの平均値は，それぞれ，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 26.7 及び 4.2，3 mg 群で 26.4 及び 4.1，プラセボ群で 26.3 及び 4.1 であった。Phase A 終了時（Week 8）の CGI-S 平均スコアが 4.2 であったことから，無作為割付された被験者は 8 週間の抗うつ薬治療後も中等度の症状が持続していた。

ベースライン（Phase A 終了時，Week 8）の CGI-I 平均スコアはすべての投与群で 3.5 であった。Phase B のベースラインで，精神医学的評価尺度は投与群間で類似していた。

表 2.7.6.2.2-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為割付集団）

Demographic Characteristic[a]	1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226)	3 mg Brexpiprazole + ADT (N = 230)	Placebo + ADT (N = 221)	Total (N = 677)
Age (yrs)				
n	226	230	221	677
Mean (SD)	45.7 (11.6)	44.5 (11.2)	46.6 (11.0)	45.6 (11.3)
Median	48	46	48	47
Min, Max	19, 65	18, 64	18, 64	18, 65
Gender [n (%)]				
n	226	230	221	677
Male	68 (30.1)	74 (32.2)	75 (33.9)	217 (32.1)
Female	158 (69.9)	156 (67.8)	146 (66.1)	460 (67.9)
Race [n (%)]				
n	226	230	221	677
White	183 (81.0)	201 (87.4)	188 (85.1)	572 (84.5)
Black or African American	34 (15.0)	23 (10.0)	29 (13.1)	86 (12.7)
American Indian or Alaska Native	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.5)	5 (0.7)
Asian	6 (2.7)	0 (0.0)	2 (0.9)	8 (1.2)
Other	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.5)	6 (0.9)
Ethnicity [n (%)]				
n	226	230	221	677
Hispanic or Latino	13 (5.8)	14 (6.1)	16 (7.2)	43 (6.4)
Not Hispanic or Latino	213 (94.2)	214 (93.0)	205 (92.8)	632 (93.4)
Unknown	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)
Height (cm)				
n	226	230	221	677
Mean (SD)	167.8 (9.6)	168.4 (9.2)	169.2 (8.9)	168.4 (9.3)
Median	166	167.5	168	167
Min, Max	147, 200	151, 194	150, 198	147, 200
Weight (kg)				
n	226	230	221	677
Mean (SD)	83.0 (20.8)	84.8 (20.9)	85.0 (21.5)	84.2 (21.0)
Median	81.1	84.2	83	82.5
Min, Max	45.3, 166.5	43, 165.7	46.1, 188.4	43, 188.4

表 2.7.6.2.2-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為割付集団）（続き）

Demographic Characteristic[a]	1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226)	3 mg Brexpiprazole + ADT (N = 230)	Placebo + ADT (N = 221)	Total (N = 677)
Waist Circumference (cm)				
n	226	229	220	675
Mean (SD)	95.2 (15.7)	96.8 (16.3)	97.0 (17.3)	96.3 (16.4)
Median	95	97	96	96
Min, Max	62, 154	63, 162	58, 157	58, 162
Body Mass Index (kg/m^2)				
n	226	230	221	677
Mean (SD)	29.4 (6.7)	29.9 (7.0)	29.6 (7.0)	29.7 (6.9)
Median	28.1	29.2	28.5	28.6
Min, Max	18.2, 55.3	15.8, 63.9	18, 55.4	15.8, 63.9

ADT = antidepressant therapy, SD = standard deviation.

[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：Table 11.2-1＞

表 2.7.6.2.2-5　　精神医学的病歴（無作為割付集団）

History	1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226)	3 mg Brexpiprazole + ADT (N = 230)	Placebo + ADT (N = 221)	Total (N = 677)
Duration of Current Episode (Months)				
n	226	230	221	677
Mean (SD)	18.7 (43.0)	17.4 (33.0)	16.9 (35.0)	17.6 (37.2)
Median	8.5	8.5	9	9
Min, Max	2, 557	2, 334	2, 360	2, 557
Number of Lifetime Episodes				
n	226	230	221	677
Mean (SD)	3.6 (3.9)	3.5 (2.8)	3.7 (4.9)	3.6 (3.9)
Median	3	3	3	3
Min, Max	1, 50	1, 21	1, 50	1, 50
Type of Episode [n (%)]				
n	226	230	221	677
Single	29 (12.8)	31 (13.5)	33 (14.9)	93 (13.7)
Recurrent	197 (87.2)	199 (86.5)	188 (85.1)	584 (86.3)

ADT = antidepressant therapy, SD = standard deviation.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.2.1-1＞

表 2.7.6.2.2-6　　Phase B のベースラインでの精神医学的評価（無作為割付集団）

Evaluation	1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226)	3 mg Brexpiprazole + ADT (N = 230)	Placebo + ADT (N = 221)	Total (N = 677)
MADRS Total Score				
n	226	230	221	677
Mean (SD)	26.7 (5.6)	26.4 (5.2)	26.3 (5.3)	26.5 (5.4)
Median	26	26	26	26
Min, Max	16, 43	13, 44	15, 43	13, 44
SDS Mean Score				
n	222	226	214	662
Mean (SD)	5.9 (2.0)	5.7 (2.2)	5.6 (1.9)	5.8 (2.1)
Median	5.7	5.7	5.7	5.7
Min, Max	0.3, 10	0, 10	0, 10	0, 10
CGI-S Mean Score				
n	226	230	221	677
Mean (SD)	4.2 (0.6)	4.1 (0.6)	4.1 (0.5)	4.2 (0.6)
Median	4	4	4	4
Min, Max	3, 6	3, 6	3, 6	3, 6
CGI-I Score				
n	226	230	221	677
Mean (SD)	3.5 (0.6)	3.5 (0.6)	3.5 (0.6)	3.5 (0.6)
Median	3	3	3	3
Min, Max	3, 5	3, 6	3, 6	3, 6
IDS-SR Total Score				
n	226	230	221	677
Mean (SD)	35.9 (10.4)	35.4 (10.1)	34.3 (9.3)	35.2 (9.9)
Median	34	34	33	34
Min, Max	15, 69	14, 64	14, 62	14, 69
HAM-D17 Total Score				
n	226	230	221	677
Mean (SD)	21.1 (4.0)	21.1 (3.7)	20.7 (3.6)	20.9 (3.8)
Median	21	21	20	21
Min, Max	14, 33	14, 35	14, 33	14, 35
HAM-A Total Score				
n	224	226	218	668
Mean (SD)	16.8 (5.0)	16.5 (5.1)	16.2 (4.5)	16.5 (4.9)
Median	16	16	16	16
Min, Max	4, 34	6, 30	4, 27	4, 34

ADT = antidepressant therapy, SD = standard deviation.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.2.2-1＞

(4) 有効性

(a) 主要評価項目

主要評価項目である MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.2-7 に，MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（改訂第 3 版の基準に基づく有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.2-8 に，MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量の推移 - MMRM（有効性解析対象集団）を図 2.7.6.2.2-3 に示した。

ブレクスピプラゾール 3 mg 群では，MMRM による主要解析で，プラセボ群と比較して改善が大きかったが，多重性を調整する Hochberg の方法を用いてあらかじめ規定した有意水準 0.025 を満たさなかった（Week 14 での最小二乗平均差：−1.52，p = 0.0327）。

治験実施計画書改訂第 3 版の基準に基づく有効性解析対象集団を用いた解析によると，3 mg 群では Week 14 でプラセボ群と比較してより大きな平均変化量（最小二乗平均差：−1.95）が得られ，Hochberg の方法による有意水準を満たした（p = 0.0079）。

さらに，以下の感度分析から，ブレクスピプラゾール 3 mg/日による補助療法の有効性が同様に裏付けられた。MNAR に基づく感度分析では，本治験で脱落率が低かった結果として，主要解析と同様の結果が示された（資料番号 5.3.5.1-02，Section 11.4.1.1.3.1 参照）。ノンパラメトリック法（治験実施医療機関を層とした van Elteren 検定）から，3 mg 群とプラセボ群の間に差が認められた（投与群間の差の中央値 = −1.85，p = 0.0096）（資料番号 5.3.5.1-02，Table 11.4.1.1.3.2-1 参照）。他のノンパラメトリック及びセミパラメトリック解析でも，ブレクスピプラゾール 3 mg 群はプラセボ群より優れていた（p < 0.025）（資料番号 5.3.5.1-02，Section 11.4.1.1.3.2 参照）。

治験実施計画書第 3 版への改訂が本治験の結論に及ぼす影響をさらに検討するために，主要評価項目の事後解析を改訂第 3 版適用後の有効性解析対象集団を用いて実施した。この解析ではサンプルサイズが有効性解析対象集団の 49.8%しかなかったが，3 mg 群はプラセボ群と比較してより大きな改善が認められ，ブレクスピプラゾール 3 mg/日による補助療法の有効性をさらに裏付ける結果が得られた（最小二乗平均差：−2.97，p = 0.0033）（資料番号 5.3.5.1-02，Table 11.4.1.1.3.3-1 参照）。

ブレクスピプラゾール 1 mg 群では，MMRM による主要解析でプラセボ群と比較して数値的な改善がみられ，有効性解析対象集団及び改訂第 3 版の基準に基づく有効性解析対象集団で Week 14 での最小二乗平均差がそれぞれ−1.19（p = 0.0925）及び−1.30（p = 0.0737）であった。

来院時ごとの MADRS 合計スコアは，プラセボ群と比較してブレクスピプラゾール 3 mg 群で Week 12 以降でより改善した。1 mg 群では最小二乗平均差がプラセボ群と比較して Week 9 ～13 でより改善したが（p < 0.05），Week 14 では差が認められなかった。

表 2.7.6.2.2-7　　MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）

Variable	**1 mg Brexpiprazole + ADT**	**3 mg Brexpiprazole + ADT**	**Placebo + ADT**
MADRS Total Score, MMRM	N = 225	N = 226	N = 218
Mean (SD) End of Phase A	26.69 (5.61)	26.31 (5.24)	26.23 (5.27)
LS Mean (SE) Change At Week 14	-7.65 (0.50)	-7.98 (0.51)	-6.45 (0.51)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-1.19 (-2.58, 0.20)	-1.52 (-2.92, -0.13)	-
P-value[b]	0.0925	0.0327[c]	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] 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.

[c] According to the prespecified Hochberg method, the criteria for statistical significance was either to have $p < 0.05$ for both treatment groups or $p < 0.025$ for one treatment group.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.4.1.1.1-1＞

表 2.7.6.2.2-8　　MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（改訂第 3 版の基準に基づく有効性解析対象集団）

Variable	**1 mg Brexpiprazole + ADT**	**3 mg Brexpiprazole + ADT**	**Placebo + ADT**
MADRS Total Score, MMRM	N = 211	N = 213	N = 203
Mean (SD) End of Phase A	26.85 (5.61)	26.48 (5.29)	26.46 (5.20)
LS Mean (SE) Change At Week 14	-7.64 (0.52)	-8.29 (0.53)	-6.33 (0.53)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-1.30 (-2.73, 0.13)	-1.95 (-3.39, -0.51)	-
P-value[b]	0.0737	0.0079	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] 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：Table 11.4.1.1.2-1＞

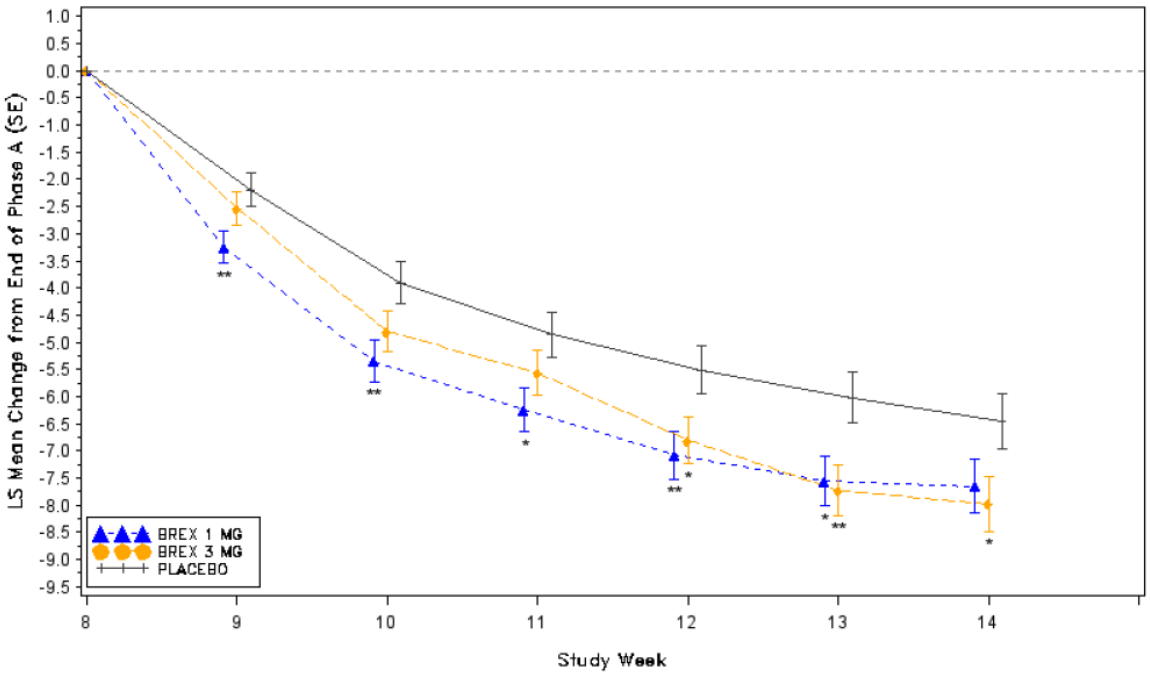


図 2.7.6.2.2-3　　MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量の推移 - MMRM（有効性解析対象集団）

BREX = brexpiprazole, LS = least squares, SE = standard error.
* = p-value < 0.05, ** = p-value < 0.01.
Note: Error bars are ±1 standard error.
＜資料番号 5.3.5.1-02：Figure 11.4.1.1.4-1＞

(b)　主な副次的評価項目

主な副次的評価項目である SDS 平均スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM，TOEPH（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.2-9 に（unstructured で収束状況に問題が生じたため，あらかじめ規定していた順番で TOEPH を用いた），SDS 平均スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM，Unstructured（改訂第 3 版の基準に基づく有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.2-10 に示した。

SDS 平均スコアの変化量は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群（最小二乗平均差：−0.49，p = 0.0091）及び 3 mg 群（最小二乗平均差：−0.37，p = 0.0474）がプラセボ群より大きかった。改訂第 3 版の基準に基づく有効性解析対象集団を用いた SDS 平均スコアの解析結果も類似しており，あらかじめ規定した解析結果を裏付けていた。

表 2.7.6.2.2-9　SDS 平均スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM，TOEPH（有効性解析対象集団）

Variable	1 mg Brexpiprazole + ADT	3 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
SDS Mean Score, MMRM	N = 218	N = 212	N = 208
Mean (SD) End of Phase A	5.92 (1.95)	5.76 (2.26)	5.61 (1.93)
LS Mean (SE) Change At Week 14	-1.33 (0.14)	-1.21 (0.13)	-0.84 (0.13)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-0.49 (-0.87, -0.12)	-0.37 (-0.73, -0.00)	-
P-value[b]	0.0091	0.0474	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] MMRM, with trial site, treatment group, visit, and treatment group-by-visit interaction as factor and baseline-by-visit interaction as a covariate.　A heterogeneous toeplitz covariance structure was used.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.4.1.2.1.1-1＞

表 2.7.6.2.2-10　SDS 平均スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM，Unstructured（改訂第 3 版の基準に基づく有効性解析対象集団）

Variable	1 mg Brexpiprazole + ADT	3 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
SDS Mean Score, MMRM	N = 204	N =2 01	N = 194
Mean (SD) End of Phase A	5.95 (1.97)	5.81 (2.25)	5.62 (1.90)
LS Mean (SE) Change At Week 14	-1.27 (0.15)	-1.26 (0.15)	-0.78 (0.15)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-0.49 (-0.89, -0.09)	-0.48 (-0.88, -0.08)	-
P-value[b]	0.0158	0.0191	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] 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：Table 11.4.1.2.1.2-1＞

(c)　その他の副次的評価項目

i)　CGI-S スコア

CGI-S スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.2-11 に示した。

MMRM 解析で，CGI-S スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 3 mg 群とプラセボ群との間に軽微な差が認められた。

改訂第 3 版の基準に基づく有効性解析対象集団での同様な解析で，プラセボ群と比較して 3 mg 群（最小二乗平均差：−0.20，p = 0.0213）でより大きな改善（p < 0.05）が認められ，

1 mg 群（最小二乗平均差：−0.15，p = 0.0890）では有効性解析対象集団と同様な改善が認められた（資料番号 5.3.5.1-02，ST1-5.4.1 参照）。

表 2.7.6.2.2-11　CGI-S スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）

Variable	1 mg Brexpiprazole + ADT	3 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
CGI-Severity of Illness Score, MMRM	N = 225	N = 226	N = 218
Mean (SD) End of Phase A	4.17 (0.58)	4.13 (0.56)	4.15 (0.53)
LS Mean (SE) Change At Week 14	-0.86 (0.06)	-0.90 (0.06)	-0.75 (0.06)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-0.11 (-0.28, 0.06)	-0.15 (-0.32, 0.02)	-
P-value[b]	0.2015	0.0852	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] 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：Table 11.4.1.2.2.1-1＞

ii)　IDS-SR 合計スコア

IDS-SR 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.2-12 に示した。

MMRM 解析では，IDS-SR 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の各来院時までの変化は，プラセボ群と比較してブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 3 mg 群の両方でより大きかったが，最小二乗平均差ではブレクスピプラゾール 1 mg 群とプラセボ群の間で Week 9 から Week 12 にかけて差が認められた（p < 0.05）（資料番号 5.3.5.1-02，CT-5.5.1 参照）。

表 2.7.6.2.2-12　IDS-SR 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）

Variable	1 mg Brexpiprazole + ADT	3 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
IDS-SR Total Score, MMRM	N = 225	N = 226	N = 218
Mean (SD) End of Phase A	35.88 (10.38)	35.35 (10.10)	34.20 (9.20)
LS Mean (SE) Change At Week 14	-7.02 (0.66)	-6.94 (0.66)	-5.42 (0.67)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-1.60 (-3.40, 0.20)	-1.52 (-3.33, 0.29)	-
P-value[b]	0.0812	0.1001	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] 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：Table 11.4.1.2.2.2-1＞

iii) HAM-D17 項目合計スコア

HAM-D17 項目合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.2-13 に示した。

HAM-D17 項目合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量は，プラセボ群と比較してブレクスピプラゾール 3 mg 群でより大きかった（最小二乗平均差：−1.34，p = 0.0066，LOCF）。1 mg 群とプラセボ群の差は軽微であった。

表 2.7.6.2.2-13 HAM-D17 項目合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）

Variable	1 mg Brexpiprazole + ADT	3 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
HAM-D17 Total Score, LOCF	N = 222	N = 220	N = 213
Mean (SD) End of Phase A	21.08 (3.95)	21.10 (3.75)	20.65 (3.60)
LS Mean (SE) Change At Week 14	-5.47 (0.36)	-6.14 (0.36)	-4.80 (0.37)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-0.67 (-1.63, 0.29)	-1.34 (-2.31, -0.37)	-
P-value[b]	0.1732	0.0066	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] ANCOVA LOCF model with treatment and trial site as main effects, and baseline (end of Phase A [Week 8]) value as covariate.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.4.1.2.2.3-1＞

iv) HAM-A 合計スコア

HAM-A 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.2-14 に示した。

HAM-A 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 3 mg 群ともにプラセボ群と類似していた。

表 2.7.6.2.2-14　HAM-A 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）

Variable	1 mg Brexpiprazole + ADT	3 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
HAM-A Total Score, LOCF	N = 220	N = 216	N = 210
Mean (SD) End of Phase A	16.72 (5.02)	16.63 (5.15)	16.17 (4.51)
LS Mean (SE) Change at Week 14	-3.43 (0.31)	-3.89 (0.31)	-3.33 (0.32)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-0.10 (-0.93, 0.73)	-0.55 (-1.39, 0.28)	-
P-value[b]	0.8164	0.1939	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] ANCOVA LOCF model with treatment and trial site as main effects, and baseline (end of Phase A [Week 8]) value as covariate.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.4.1.2.2.4-1＞

v)　CGI-I スコア

Phase B 終了時（Week 14）の CGI-I スコア - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.2-15 に示した。

Phase B 終了時（Week 14）の CGI-I スコアは，プラセボ群と比較してブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 3 mg 群で低かった。

表 2.7.6.2.2-15　Phase B 終了時（Week 14）の CGI-I スコア - LOCF（有効性解析対象集団）

Variable	1 mg Brexpiprazole + ADT	3 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
CGI Improvement Score, LOCF	N = 225	N = 226	N = 218
Mean at Week 14 (SD)	2.69 (0.89)	2.66 (1.10)	2.85 (1.01)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.16 (-0.33, 0.02)	-0.20 (-0.39, 0.00)	-
P-value[a]	0.0755	0.0527	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, SD = standard deviation.

[a] CMH Row Mean Score Differ Test controlling for trial site.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.4.1.2.2.5-1＞

vi)　MADRS 反応率

MADRS 反応率は，Phase A 終了時（Week 8）から MADRS 合計スコアが 50%以上減少した被験者の割合とした。

Phase B 終了時（Week 14）の MADRS 反応率 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.2-16 に示した。

Phase B 終了時（Week 14）の 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 1 mg 群及び 3 mg 群で高かった。反応率のプラセボ群に対する比は 1 mg 群及び 3 mg 群でそれぞれ 1.53 及び 1.51 であった（それぞれ p = 0.0248 及び 0.0326）。

表 2.7.6.2.2-16　Phase B 終了時（Week 14）の MADRS 反応率 - LOCF（有効性解析対象集団）

Visit Treatment Group	N	Responders[a]		Treatment Comparisons[b]		
		n	(%)	Ratio of Response Rate	95% CI	P-Value
Week 14						
1 mg Brexpiprazole + ADT	225	52	23.1	1.53	(1.06, 2.20)	0.0248
3 mg Brexpiprazole + ADT	226	50	22.1	1.51	(1.03, 2.21)	0.0326
Placebo + ADT	218	33	15.1	-	-	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval.

[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：Table 11.4.1.2.2.6-1＞

vii)　MADRS 寛解率

MADRS 寛解率は，Phase A 終了時（Week 8）から MADRS 合計スコアが 50%以上減少し，かつ MADRS 合計スコアが 10 以下となった被験者の割合とした。

Phase B 終了時（Week 14）の MADRS 寛解率 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.2-17 に示した。

Phase B 終了時（Week 14）の MADRS 寛解率は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 3 mg 群とプラセボ群の間で類似しており差は認められなかった。

表 2.7.6.2.2-17　Phase B 終了時（Week 14）の MADRS 寛解率 - LOCF（有効性解析対象集団）

Visit Treatment Group	N	Subjects with Remission[a]		Treatment Comparisons[b]		
		n	(%)	Ratio of Remission Rate	95% CI	P-Value
Week 14						
1 mg Brexpiprazole + ADT	225	34	15.1	1.30	(0.81, 2.07)	0.2843
3 mg Brexpiprazole + ADT	226	31	13.7	1.19	(0.74, 1.92)	0.4640
Placebo + ADT	218	26	11.9	-	-	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval.

[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：Table 11.4.1.2.2.6-2＞

viii) CGI-I 反応率

CGI-I 反応率は，CGI-I スコアが 1（very much improved）又は 2（much improved）となった被験者の割合とした。

Phase B 終了時（Week 14）の CGI-I 反応率 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.2-18 に示した。

CGI-I 反応率は，Phase B の各来院時でプラセボ群と比較してブレクスピプラゾール 3 mg 群で高かった。プラセボ群に対する 3 mg 群の反応率の比は Week 10 から Week 14 にかけて 1.31～1.70 であった（$p < 0.05$）（資料番号 5.3.5.1-02，CT-5.11.1 参照）。CGI-I 反応率による治療効果は 1 mg 群でも Weeks 10 及び 13 で認められ，プラセボ群を上回っていた（プラセボ群に対する反応率の比：それぞれ 1.80 及び 1.36，$p < 0.05$）（資料番号 5.3.5.1-02，CT-5.11.1 参照）。

表 2.7.6.2.2-18　Phase B 終了時（Week 14）の CGI-I 反応率 - LOCF（有効性解析対象集団）

Visit Treatment Group	N	Responders[a]		Treatment Comparisons[b]		
		n	(%)	Ratio of Response Rate	95% CI	P-Value
Week 14						
1 mg Brexpiprazole + ADT	225	94	41.8	1.12	(0.89, 1.41)	0.3249
3 mg Brexpiprazole + ADT	226	108	47.8	1.33	(1.06, 1.66)	0.0122
Placebo + ADT	218	80	36.7	-	-	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval.

[a] A CGI-I response was defined as a CGI-I score of 1 (very much improved) or 2 (much improved).

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

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.4.1.2.2.7-1＞

(5)　薬物動態

ブレクスピプラゾールとその主要代謝物である DM-3411 の血漿中濃度は，大うつ病性障害患者を対象とした過去の試験での濃度と同程度であった。

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

Phase B での二重盲検治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.2-19 に示した。

Phase B で 455 例がブレクスピプラゾールに曝露され，内訳はブレクスピプラゾール 1 mg 群が 226 例，3 mg 群が 229 例であった。安全性解析対象集団の大部分は，6 週間以上（36 日間以上）ブレクスピプラゾール又はプラセボに曝露された。

抗うつ薬に曝露された期間は，ブレクスピプラゾール群の大部分の被験者で 6 週間以上（36 日間以上）であり（1 mg 群 94.7%，3 mg 群 91.7%），プラセボ群（95.0%）と類似していた（資料番号 5.3.5.1-02，CT-7.1.2 参照）。

抗うつ薬への曝露期間とブレクスピプラゾールへの曝露期間は，ブレクスピプラゾール群の被験者で類似していた。

表 2.7.6.2.2-19　　Phase B での二重盲検治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

Duration of Exposure [a]	**1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226) n (%)**	**3 mg Brexpiprazole + ADT (N = 229) n (%)**	**Placebo + ADT (N = 220) n (%)**
1 Week (1-7 Days)	1 (0.4)	4 (1.7)	4 (1.8)
2 Weeks (8-14 Days)	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)
3 Weeks (15-21 Days)	6 (2.7)	4 (1.7)	2 (0.9)
4 Weeks (22-28 Days)	0 (0.0)	5 (2.2)	3 (1.4)
5 Weeks (29-35 Days)	2 (0.9)	5 (2.2)	2 (0.9)
6 Weeks (36-42 Days)	152 (67.3)	146 (63.8)	154 (70.0)
> 6 Weeks (> 42 Days)	64 (28.3)	63 (27.5)	55 (25.0)
Any Exposure	226 (100.0)	229 (100.0)	220 (100.0)

ADT = antidepressant therapy, IMP = investigational medicinal product.

[a] Exposure is calculated as double-blind IMP end date (Phase B) minus double-blind IMP start date (Phase B) plus 1, not including treatment interruptions.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 12.1-1＞

(b)　有害事象

Phase B でいずれかのブレクスピプラゾール投与群で 5%以上の割合で発現しプラセボ群より発現割合が高かった有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.2-20 に，Phase B での器官別大分類別有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.2-25 に，Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.2-26 に示した。

Phase B での有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で高く，3 mg 群では 1 mg 群と比較して高かった（1 mg 群 54.9%，3 mg 群 63.3%，プラセボ群 46.8%）。

ブレクスピプラゾール群で 5%以上の割合で発現し発現割合がプラセボ群の 2 倍超であった有害事象は，3 mg 群ではアカシジア（3 mg 群 13.5%，プラセボ群 2.3%，以下同順），傾眠（5.7%，0.5%）及び体重増加（5.7%，0.9%），1 mg 群では体重増加（1 mg 群 6.6%，プラセボ群 0.9%，以下同順）及び鼻咽頭炎（6.6%，1.8%）であった。

大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。高度な有害事象の発現割合は 1 mg 群で 3.1%，3 mg 群で 2.6%，プラセボ群で 1.4%であった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.1.1 参照）。

表 2.7.6.2.2-20　Phase B でいずれかのブレクスピプラゾール投与群で 5%以上の割合で発現しプラセボ群より発現割合が高かった有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226) n (%)	3 mg Brexpiprazole + ADT (N = 229) n (%)	Placebo + ADT (N = 220) n (%)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	15 (6.6)	7 (3.1)	4 (1.8)
臨床検査			
体重増加	15 (6.6)	13 (5.7)	2 (0.9)
神経系障害			
アカシジア	10 (4.4)	31 (13.5)	5 (2.3)
頭痛	21 (9.3)	14 (6.1)	17 (7.7)
傾眠	9 (4.0)	13 (5.7)	1 (0.5)
振戦	9 (4.0)	12 (5.2)	7 (3.2)

MedDRA Version 16.0

ADT = antidepressant therapy, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = System Organ Class.

Note: Preferred terms within SOC are ordered by decreasing frequency in the 3 mg/day brexpiprazole + ADT group.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 12.2.2.1-2 より作成＞

(c)　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

Phase B でいずれかの投与群で 2%以上の割合で発現した副作用（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.2-21 に，Phase B での器官別大分類別副作用（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.2-27 に，Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.2-28 に示した。

Phase B での全体の副作用の発現割合は 37.8%であった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.3.1.1 参照）。内訳はブレクスピプラゾール 1 mg 群 37.6%，3 mg 群 45.9%及びプラセボ群 29.5%であった。

ブレクスピプラゾール 3 mg 群で 5%以上の割合で発現した副作用は，アカシジア（3 mg 群 13.1%，プラセボ群 1.8%，以下同順），傾眠（5.2%，0.5%）及び体重増加（5.2%，0.9%）であった。1 mg 群では体重増加のみが 5%以上の割合で発現した（1 mg 群 6.2%，プラセボ群 0.9%）。

表 2.7.6.2.2-21　　Phase B でいずれかの投与群で 2%以上の割合で発現した副作用
（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226) n (%)	3 mg Brexpiprazole + ADT (N = 229) n (%)	Placebo + ADT (N = 220) n (%)
At least one TEAE[a]	85 (37.6)	105 (45.9)	65 (29.5)
胃腸障害			
下痢	2 (0.9)	4 (1.7)	6 (2.7)
悪心	5 (2.2)	4 (1.7)	5 (2.3)
鼓腸	5 (2.2)	1 (0.4)	3 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	6 (2.7)	10 (4.4)	4 (1.8)
臨床検査			
体重増加	14 (6.2)	12 (5.2)	2 (0.9)
血中プロラクチン増加	0 (0.0)	7 (3.1)	0 (0.0)
血中コルチゾール減少	6 (2.7)	6 (2.6)	4 (1.8)
代謝および栄養障害			
食欲亢進	6 (2.7)	5 (2.2)	5 (2.3)
神経系障害			
アカシジア	10 (4.4)	30 (13.1)	4 (1.8)
傾眠	9 (4.0)	12 (5.2)	1 (0.5)
振戦	9 (4.0)	10 (4.4)	7 (3.2)
頭痛	11 (4.9)	5 (2.2)	11 (5.0)
精神障害			
落ち着きのなさ	4 (1.8)	10 (4.4)	0 (0.0)
不眠症	3 (1.3)	3 (1.3)	6 (2.7)

MedDRA Version 16.0

ADT = antidepressant therapy, AE = adverse event, IMP = investigational medicinal products, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = System Organ Class, TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Subjects with AEs in multiple SOCs were counted only once towards the total.　Includes events reported as related or possibly related to administration of double-blind IMP.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 12.2.2.2-1 より作成＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

Phase B での重篤な有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.2-22 に，Phase B での重篤な有害事象一覧表を治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.1-02，CT-9.2.1 参照）。

Phase B では重篤な有害事象がブレクスピプラゾール 1 mg 群で 1 例（0.4%），3 mg 群で 1 例（0.4%）発現した。

てんかんが 3 mg 群の 1 例で発現したが，発現時期はアカシジア発現による治験薬投与中止の 16 日後であった。当該事象は治験薬との関連性は not related と判断され，被験者は回復した。

1 mg 群の 1 例に発現した肺炎の治験薬との関連性は not related と判断され，被験者は回復した。

Phase A 及び Phase A+に発現した重篤な有害事象一覧表を治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.1-02，CT-9.2.2 参照）。

表 2.7.6.2.2-22　　Phase B での重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226) n (%)	3 mg Brexpiprazole + ADT (N = 229) n (%)	Placebo + ADT (N = 220) n (%)
At least one serious TEAE[a]	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症			
肺炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害			
てんかん	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

MedDRA Version 16.0

ADT = antidepressant therapy, AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = System Organ Class, TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Subjects with AEs in multiple SOCs were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 12.3.1.2-1 より作成＞

(e)　投与中止に至った有害事象

Phase B での投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.2-23 に示した。

Phase B で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全体で 2.4%であり（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.6.1.2 参照），内訳はブレクスピプラゾール 1 mg 群 1.3%，3 mg 群 3.5%であった。また，プラセボ群は 1.4%であった。投与中止に至った有害事象に，重篤な有害事象又は重症度が高度な有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.6.1.3 参照）。

1 mg 群及びプラセボ群では，2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は認められなかった。3 mg 群では，アカシジアのみが 5 例（2.2%）に発現した。

表 2.7.6.2.2-23　　Phase B での投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226) n (%)	3 mg Brexpiprazole + ADT (N = 229) n (%)	Placebo + ADT (N = 220) n (%)
At least one TEAE resulting in discontinuation[a]	3 (1.3)	8 (3.5)	3 (1.4)
胃腸障害			
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.4)	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 (0.4)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害			
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害			
アカシジア	0 (0.0)	5 (2.2)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
精神障害			
緊張	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
不安	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯乱状態	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害			
高血圧	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 16.0

ADT = antidepressant therapy, AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = System Organ Class, TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Subjects with AEs in multiple SOCs were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 12.3.1.3.1-1 より作成＞

(f)　錐体外路症状関連有害事象

i)　錐体外路症状関連有害事象

Phase B での錐体外路症状関連有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.2-24 に示した。

Phase B で多く発現した錐体外路症状関連有害事象はアカシジア症状及びパーキンソン症状であった。錐体外路症状関連有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較していずれのブレクスピプラゾール群でも高かった。特にアカシジアの発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群（4.4%）及びプラセボ群（2.3%）と比較して 3 mg 群（13.5%）で高かった。

3 mg 群で最も多く認められた錐体外路症状関連有害事象の基本語はアカシジアであり，重症度は 1 例を除いてすべて軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.2.1.3 参

照）。

表 2.7.6.2.2-24　　Phase B での錐体外路症状関連有害事象（安全性解析対象集団）

EPS Category MedDRA Preferred Term	1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226) n (%)	3 mg Brexpiprazole + ADT (N = 229) n (%)	Placeb o+ ADT (N = 220) n (%)
At least one EPS-related TEAE[a]	23 (10.2)	42 (18.3)	12 (5.5)
Akathisia Events	10 (4.4)	31 (13.5)	5 (2.3)
アカシジア	10 (4.4)	31 (13.5)	5 (2.3)
Dyskinetic Events	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジスキネジー	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dystonic Events	2 (0.9)	4 (1.7)	3 (1.4)
ジストニー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋固縮	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
筋痙縮	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)
Parkinsonian Events	11 (4.9)	13 (5.7)	8 (3.6)
歯車様固縮	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
錐体外路障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)
筋緊張亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
パーキンソン病安静時振戦	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	9 (4.0)	12 (5.2)	7 (3.2)
Residual Events	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋攣縮	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 16.0

ADT = antidepressant therapy, AE = adverse event, EPS = extrapyramidal symptoms, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Subjects with AEs in multiple EPS categories were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 12.3.1.3.2.1-1 より作成＞

ii)　AIMS，SAS，BARS

Phase B での AIMS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時までの平均変化量は，軽微で臨床的に意味のあるものではなかった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-13.2.1 参照）。

Phase B での SAS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時までの平均変化量はいずれの投与群でも類似していた（資料番号 5.3.5.1-02，CT-13.1.1 参照）。

Phase B での BARS スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時までの平均変化量は，ブレクスピプラゾール 3 mg 群とプラセボ群との間に差が認められたが，臨床的に意味のあるものではなかった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-13.3.1 参照）。

(g)　自殺リスク評価

C-SSRS の評価で，Phase B に自殺行動は報告されず，Phase B のベースラインには認められ

ず投与後新たに認められた自殺念慮の発現割合はブレクスピプラゾール 1 mg 群，3 mg 群及びプラセボ群の 3 投与群で類似していた（資料番号 5.3.5.1-02，CT-14.1.4 参照）。自殺又は自殺企図の有害事象は報告されなかった。Phase B で 1 mg 群の 1 例に自殺念慮の有害事象が報告された（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.2.1.2.1 参照）。

(h) 臨床検査

肝機能パラメータの平均変化量は臨床的に意味があるものではなかった。HDL コレステロール及びトリグリセリドの平均変化量に臨床的に意味のある投与群間の差は認められなかった。Phase B で空腹時血糖値及び HbA1c の軽微な変化が認められた（資料番号 5.3.5.1-02，CT-10.2.3.1，CT-10.2.3.2 参照）。

臨床的に重要な臨床検査値の変動の発現割合は概して投与群間で類似していた。本治験で薬物性肝障害の基準に合致する被験者は認められなかった。

プロラクチンの平均値の増加は，ブレクスピプラゾール 3 mg 群で他の投与群と比較して大きく，男性より女性で大きかったが，臨床的に意味のある変化とは判断されなかった（資料番号 5.3.5.1-02，Table 12.4.2.1.4-1 参照）。Phase B での 1 mg 群及び 3 mg 群の臨床的に重要なプロラクチンの変動の発現割合は，女性及び男性の両方でプラセボ群より高かった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-10.2.2 参照）。

(i) バイタルサイン及び体重

Phase B での仰臥位，座位及び立位の心拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧，及び体温の平均変化量は軽微であった（資料番号 5.3.5.1-02，Table 12.5.2.1-1，CT-11.2.3 参照）。Phase B で仰臥位の臨床的に重要なバイタルサインの変動が少数例に認められた（資料番号 5.3.5.1-02，Table 12.5.2.1-2 参照）。3 例（ブレクスピプラゾール 1 mg 群：1 例，プラセボ群：2 例）が起立性低血圧の基準（仰臥位から座位/立位への変更時の収縮期血圧の 20 mmHg 以上の低下及び心拍数の 25 拍/分以上の増加）に合致したが（資料番号 5.3.5.1-02，CT-11.2.2 参照），有害事象としては報告されなかった。バイタルサインでブレクスピプラゾール群とプラセボ群の間に意味のある差は認められなかった。

Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時までの体重の平均増加量はブレクスピプラゾール 1 mg 群（1.34 kg）及び 3 mg 群（1.56 kg）でプラセボ群（0.24 kg）と比較して大きかった（資料番号 5.3.5.1-02，Table 12.5.2.2-1 参照）。同様の増加はウエスト周囲径及び BMI でも認められた（資料番号 5.3.5.1-02，CT-15.2.1，CT-15.3.1 参照）。Phase B 終了時（Week 14）では，臨床的に重要な 7%以上の体重増加が，1 mg 群の 9 例（4.00%），3 mg 群の 3 例（1.32%）及びプラセボ群の 2 例（0.92%）で認められた（資料番号 5.3.5.1-02，CT-15.1.2 参照）。

(j) 心電図検査

安全性解析対象集団で心電図パラメータの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時までの平均変化量は軽微であり，いずれの変化も臨床的に意味があるものではなかった（資料番号 5.3.5.1-02，Table 12.5.3-1 参照）。

Phase B でいずれかのブレクスピプラゾール群で発現割合が 2%以上の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，対称性 T 波逆転及び QTcF 増加であり，発現割合はプラセボ群と類似していた（資料番号 5.3.5.1-02，Table 12.5.3-2 参照）。

Phase B で QTc（すべての補正法による）が Phase A 終了時（Week 8）から 60 msec 超増加した被験者の割合は，投与群間で類似していた。いずれかの補正法で QTc が 500 msec 超を示した被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-12.3.2 参照）。

心電図検査でブレクスピプラゾール群とプラセボ群の間に意味のある差は認められなかった。

(7) 結論

- 有効性評価項目全体の結果より，ブレクスピプラゾール 3 mg/日は，抗うつ薬治療への反応が不十分な被験者に対する抗うつ薬への補助療法として有効であることが示された。このことは，主要評価項目（MADRS 合計スコアの変化量）に関して，あらかじめ規定した補足的な複数の解析によって確認された。SDS 平均スコア，HAM-D17 項目合計スコア，MADRS 反応率及び CGI-I 反応率でプラセボ群と比較してブレクスピプラゾール 3 mg 群でより大きな改善が認められたこともまた，ブレクスピプラゾール 3 mg/日による補助療法の有効性を支持した。抗うつ薬に対する補助療法としてのブレクスピプラゾール 1 mg/日は，大うつ病性障害に関するいくつかの評価尺度で評価した場合，有効性でプラセボを上回る数値上の改善を示したが，治療効果は限られていた。
- 市販の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/日及び 3 mg/日を大うつ病性障害被験者に投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.2.2.3　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.2.2-25　　Phase B での器官別大分類別有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class	1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226) n (%)	3 mg Brexpiprazole + ADT (N = 229) n (%)	Placebo + ADT (N = 220) n (%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	3 (1.3)	0 (0.0)
心臓障害	4 (1.8)	3 (1.3)	2 (0.9)
耳および迷路障害	5 (2.2)	4 (1.7)	2 (0.9)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
眼障害	5 (2.2)	10 (4.4)	0 (0.0)
胃腸障害	31 (13.7)	27 (11.8)	28 (12.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (7.5)	16 (7.0)	8 (3.6)
免疫系障害	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	30 (13.3)	31 (13.5)	23 (10.5)
傷害、中毒および処置合併症	7 (3.1)	10 (4.4)	4 (1.8)
臨床検査	31 (13.7)	34 (14.8)	17 (7.7)
代謝および栄養障害	9 (4.0)	8 (3.5)	7 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害	16 (7.1)	13 (5.7)	18 (8.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
神経系障害	50 (22.1)	69 (30.1)	37 (16.8)
精神障害	29 (12.8)	37 (16.2)	15 (6.8)
腎および尿路障害	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (0.4)	4 (1.7)	3 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (4.0)	8 (3.5)	8 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	8 (3.5)	11 (4.8)	7 (3.2)
社会環境	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
血管障害	2 (0.9)	5 (2.2)	5 (2.3)
Total[a]	124 (54.9)	145 (63.3)	103 (46.8)

MedDRA Version 16.0

ADT = antidepressant therapy, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

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

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-8.2.1.1 より作成＞

表 2.7.6.2.2-26　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226) n (%)	3 mg Brexpiprazole + ADT (N = 229) n (%)	Placebo + ADT (N = 220) n (%)
血液およびリンパ系障害			
貧血	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
血小板増加症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
心臓障害			
第一度房室ブロック	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)
動悸	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
頻脈	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)
耳および迷路障害			
耳鳴	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
回転性めまい	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)
耳痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴覚過敏	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓膜穿孔	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害			
高プロラクチン血症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
眼障害			
霧視	2 (0.9)	5 (2.2)	0 (0.0)
結膜浮腫	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
流涙増加	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
瞳孔不同	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
硝子体浮遊物	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
調節障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼痙攣	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害			
下痢	8 (3.5)	5 (2.2)	8 (3.6)
悪心	7 (3.1)	5 (2.2)	7 (3.2)
歯痛	2 (0.9)	4 (1.7)	2 (0.9)
便秘	7 (3.1)	3 (1.3)	3 (1.4)
口内乾燥	2 (0.9)	3 (1.3)	2 (0.9)
腹痛	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.5)
消化不良	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
鼓腸	5 (2.2)	2 (0.9)	3 (1.4)
上腹部痛	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)
大腸炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
クローン病	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
流涎過多	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
腹部不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.2.2-26　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226) n (%)	3 mg Brexpiprazole + ADT (N = 229) n (%)	Placebo + ADT (N = 220) n (%)
齲歯	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉出血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
口腔内潰瘍形成	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	4 (1.8)	0 (0.0)	3 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	7 (3.1)	11 (4.8)	4 (1.8)
胸痛	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)
熱感	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
易刺激性	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)
不活発	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
胸部不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
泣き	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
冷感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
口渇	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害			
食物アレルギー	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
動物アレルギー	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性アレルギー	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	15 (6.6)	7 (3.1)	4 (1.8)
上気道感染	3 (1.3)	5 (2.2)	4 (1.8)
尿路感染	1 (0.4)	4 (1.7)	0 (0.0)
耳感染	1 (0.4)	3 (1.3)	2 (0.9)
副鼻腔炎	2 (0.9)	3 (1.3)	2 (0.9)
胃腸炎	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
気管支炎	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)
眼感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
眼瞼感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
歯膿瘍	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.2-26　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226) n (%)	3 mg Brexpiprazole + ADT (N = 229) n (%)	Placebo + ADT (N = 220) n (%)
歯感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)
膿創	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
口腔膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
ダニ皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
せつ	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性消化管感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
膿痂疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肺炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯髄炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腟感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
ウイルス性上気道感染	2 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.4)
傷害、中毒および処置合併症			
肉離れ	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.5)
企図的過量投与	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
靭帯断裂	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
下肢骨折	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
処置による疼痛	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
熱傷	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
歯牙破折	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
創傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
化学的損傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
眼挫傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ストレス骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
臨床検査			
体重増加	15 (6.6)	13 (5.7)	2 (0.9)
血中プロラクチン増加	1 (0.4)	7 (3.1)	0 (0.0)
血中コルチゾール減少	8 (3.5)	6 (2.6)	4 (1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	4 (1.7)	2 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	4 (1.7)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.5)
血中コルチコトロピン減少	1 (0.4)	3 (1.3)	2 (0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.9)	3 (1.3)	4 (1.8)

表 2.7.6.2.2-26　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226) n (%)	3 mg Brexpiprazole + ADT (N = 229) n (%)	Placebo + ADT (N = 220) n (%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.5)
肝機能検査異常	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
心雑音	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
心電図ＱＴ延長	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)
心電図Ｔ波振幅減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
高比重リポ蛋白増加	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
白血球数増加	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.5)
好塩基球数増加	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中インスリン増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
血圧上昇	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
収縮期血圧上昇	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
心電図Ｔ波逆転	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
リンパ球数減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数増加	3 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.5)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害			
食欲亢進	6 (2.7)	5 (2.2)	5 (2.3)
体液貯留	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
低脂血症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
２型糖尿病	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
痛風	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
低血糖症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミンＤ欠乏	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	3 (1.3)	3 (1.3)	5 (2.3)
筋固縮	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)

表 2.7.6.2.2-26　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226) n (%)	3 mg Brexpiprazole + ADT (N = 229) n (%)	Placebo + ADT (N = 220) n (%)
筋痙縮	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)
筋肉痛	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)
関節過伸展	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
筋緊張	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
筋骨格痛	2 (0.9)	1 (0.4)	5 (2.3)
四肢痛	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.9)
重感	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
背部痛	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.4)
肋軟骨炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
鼡径部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋攣縮	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
頚部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
変形性関節症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
関節リウマチ	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
滑液嚢腫	1 (0.4)	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）			
腎新生物	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
神経系障害			
アカシジア	10 (4.4)	31 (13.5)	5 (2.3)
頭痛	21 (9.3)	14 (6.1)	17 (7.7)
傾眠	9 (4.0)	13 (5.7)	1 (0.5)
振戦	9 (4.0)	12 (5.2)	7 (3.2)
浮動性めまい	3 (1.3)	4 (1.7)	1 (0.5)
注意力障害	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
よだれ	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
てんかん	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
錐体外路障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)
口下顎ジストニー	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
錯感覚	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.8)
安静時振戦	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
平衡障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯車様固縮	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
味覚異常	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジスキネジー	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.2-26　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226) n (%)	3 mg Brexpiprazole + ADT (N = 229) n (%)	Placebo + ADT (N = 220) n (%)
ジストニー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
頭部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
過眠症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋緊張亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
感覚鈍麻	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗜眠	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
片頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (2.3)
神経系障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
パーキンソン病安静時振戦	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
感覚障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
緊張性頭痛	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害			
落ち着きのなさ	4 (1.8)	10 (4.4)	0 (0.0)
不安	5 (2.2)	8 (3.5)	1 (0.5)
不眠症	5 (2.2)	6 (2.6)	7 (3.2)
緊張	2 (0.9)	4 (1.7)	0 (0.0)
激越	1 (0.4)	3 (1.3)	0 (0.0)
うつ病	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
中期不眠症	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)
早朝覚醒型不眠症	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
異常な夢	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.9)
初期不眠症	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.5)
リビドー減退	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
リビド消失	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
歯ぎしり	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
錯乱状態	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
殺人念慮	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
故意の自傷行為	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
悪夢	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪咬癖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
パニック反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
自殺念慮	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害			
排尿困難	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
排尿躊躇	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
夜間頻尿	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害			
乳房腫瘤	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
月経困難症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.2-26　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226) n (%)	3 mg Brexpiprazole + ADT (N = 229) n (%)	Placebo + ADT (N = 220) n (%)
射精障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
不正子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
卵巣嚢胞破裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
腟分泌物	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
喘息	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
副鼻腔うっ血	3 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
鼻出血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
鼻閉	3 (1.3)	0 (0.0)	4 (1.8)
気道うっ血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
いびき	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
喘鳴	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
あくび	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害			
多汗症	1 (0.4)	4 (1.7)	3 (1.4)
皮膚乾燥	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)
寝汗	3 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
肝斑	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
発疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚亀裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
社会環境			
性的虐待	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
血管障害			
高血圧	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)
血腫	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
静脈瘤	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
Total[a]	124 (54.9)	145 (63.3)	103 (46.8)

MedDRA Version 16.0

ADT = antidepressant therapy, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Note: 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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Adverse Events are presented in descending order of frequency based on the 3 mg dose group.
[a] Subjects with Adverse Events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.
＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-8.2.1.2.1 より作成＞

(2) 副作用

表 2.7.6.2.2-27　　Phase B での器官別大分類別副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class	1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226) n (%)	3 mg Brexpiprazole + ADT (N = 229) n (%)	Placebo + ADT (N = 220) n (%)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
心臓障害	2 (0.9)	3 (1.3)	2 (0.9)
耳および迷路障害	3 (1.3)	4 (1.7)	2 (0.9)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
眼障害	3 (1.3)	5 (2.2)	0 (0.0)
胃腸障害	19 (8.4)	15 (6.6)	19 (8.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (6.2)	12 (5.2)	6 (2.7)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
臨床検査	26 (11.5)	28 (12.2)	13 (5.9)
代謝および栄養障害	6 (2.7)	7 (3.1)	6 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害	5 (2.2)	7 (3.1)	3 (1.4)
神経系障害	37 (16.4)	58 (25.3)	25 (11.4)
精神障害	21 (9.3)	29 (12.7)	14 (6.4)
腎および尿路障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	6 (2.7)	7 (3.1)	5 (2.3)
血管障害	2 (0.9)	3 (1.3)	4 (1.8)
Total[a]	85 (37.6)	105 (45.9)	65 (29.5)

MedDRA Version 16.0

ADT = antidepressant therapy, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

Potentially drug-related Adverse Events include those classified as related or possibly related.

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

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-8.3.1.1 より作成＞

表 2.7.6.2.2-28　　Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226) n (%)	3 mg Brexpiprazole + ADT (N = 229) n (%)	Placebo + ADT (N = 220) n (%)
血液およびリンパ系障害			
好中球減少症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
心臓障害			
第一度房室ブロック	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
動悸	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.9)
耳および迷路障害			
耳鳴	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
回転性めまい	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
耳痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴覚過敏	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害			
高プロラクチン血症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
眼障害			
霧視	1 (0.4)	4 (1.7)	0 (0.0)
流涙増加	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
調節障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼痙攣	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害			
下痢	2 (0.9)	4 (1.7)	6 (2.7)
悪心	5 (2.2)	4 (1.7)	5 (2.3)
便秘	4 (1.8)	3 (1.3)	3 (1.4)
消化不良	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
腹痛	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)
鼓腸	5 (2.2)	1 (0.4)	3 (1.4)
流涎過多	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
腹部不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
口内乾燥	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
歯肉出血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
嘔吐	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	6 (2.7)	10 (4.4)	4 (1.8)
熱感	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
易刺激性	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)
悪寒	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
冷感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.2-28　　Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226) n (%)	3 mg Brexpiprazole + ADT (N = 229) n (%)	Placebo + ADT (N = 220) n (%)
末梢性浮腫	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
口渇	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症			
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症			
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
臨床検査			
体重増加	14 (6.2)	12 (5.2)	2 (0.9)
血中プロラクチン増加	0 (0.0)	7 (3.1)	0 (0.0)
血中コルチゾール減少	6 (2.7)	6 (2.6)	4 (1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	3 (1.3)	2 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.5)
血中コルチコトロピン減少	0 (0.0)	3 (1.3)	2 (0.9)
低比重リポ蛋白増加	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)
血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
心電図ＱＴ延長	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)
心電図Ｔ波振幅減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)
高比重リポ蛋白増加	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
好塩基球数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中インスリン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血圧上昇	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
収縮期血圧上昇	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図Ｔ波逆転	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
好中球数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
白血球数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害			
食欲亢進	6 (2.7)	5 (2.2)	5 (2.3)
体液貯留	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.2-28　　Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226) n (%)	3 mg Brexpiprazole + ADT (N = 229) n (%)	Placebo + ADT (N = 220) n (%)
２型糖尿病	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)
筋固縮	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
筋痙縮	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
筋緊張	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
重感	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋肉痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害			
アカシジア	10 (4.4)	30 (13.1)	4 (1.8)
傾眠	9 (4.0)	12 (5.2)	1 (0.5)
振戦	9 (4.0)	10 (4.4)	7 (3.2)
頭痛	11 (4.9)	5 (2.2)	11 (5.0)
注意力障害	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.5)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
よだれ	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
錐体外路障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)
口下顎ジストニー	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
錯感覚	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (1.8)
安静時振戦	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
歯車様固縮	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
味覚異常	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジストニー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
頭部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
過眠症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋緊張亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
嗜眠	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
神経系障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
パーキンソン病安静時振戦	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性頭痛	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害			
落ち着きのなさ	4 (1.8)	10 (4.4)	0 (0.0)
緊張	2 (0.9)	4 (1.7)	0 (0.0)
激越	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.2-28　　Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226) n (%)	3 mg Brexpiprazole + ADT (N = 229) n (%)	Placebo + ADT (N = 220) n (%)
不安	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.5)
不眠症	3 (1.3)	3 (1.3)	6 (2.7)
中期不眠症	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)
早朝覚醒型不眠症	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
異常な夢	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.9)
初期不眠症	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.5)
リビドー減退	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
リビド消失	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
歯ぎしり	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
錯乱状態	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪夢	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪咬癖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
パニック反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎および尿路障害			
排尿躊躇	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
夜間頻尿	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害			
射精障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
不正子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
腟分泌物	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
鼻出血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道うっ血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
あくび	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害			
多汗症	1 (0.4)	4 (1.7)	3 (1.4)
寝汗	3 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
肝斑	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.2.2-28　　Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**1 mg Brexpiprazole + ADT (N = 226) n (%)**	**3 mg Brexpiprazole + ADT (N = 229) n (%)**	**Placebo + ADT (N = 220) n (%)**
血管障害			
高血圧	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)
低血圧	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
Total[a]	85 (37.6)	105 (45.9)	65 (29.5)

MedDRA Version 16.0

ADT = antidepressant therapy, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

Potentially drug-related Adverse Events include those classified as related or possibly related.

Adverse Events are presented in descending order of frequency based on the 3 mg dose group.

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

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-8.3.1.2 より作成＞

2.7.6.2.3　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（外国人：331-10-228 試験，添付資料番号 5.3.5.1-03）【参考資料】

2.7.6.2.3.1　試験方法の概略

試験の目的：

主目的：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（2 mg/日）の有効性をプラセボと比較する。

副次目的：大うつ病性障害の上記患者集団を対象に，抗うつ薬への補助療法としてブレクスピプラゾール（2 mg/日）の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン：

多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，固定用量

試験デザインを図 2.7.6.2.3-1 に示した。

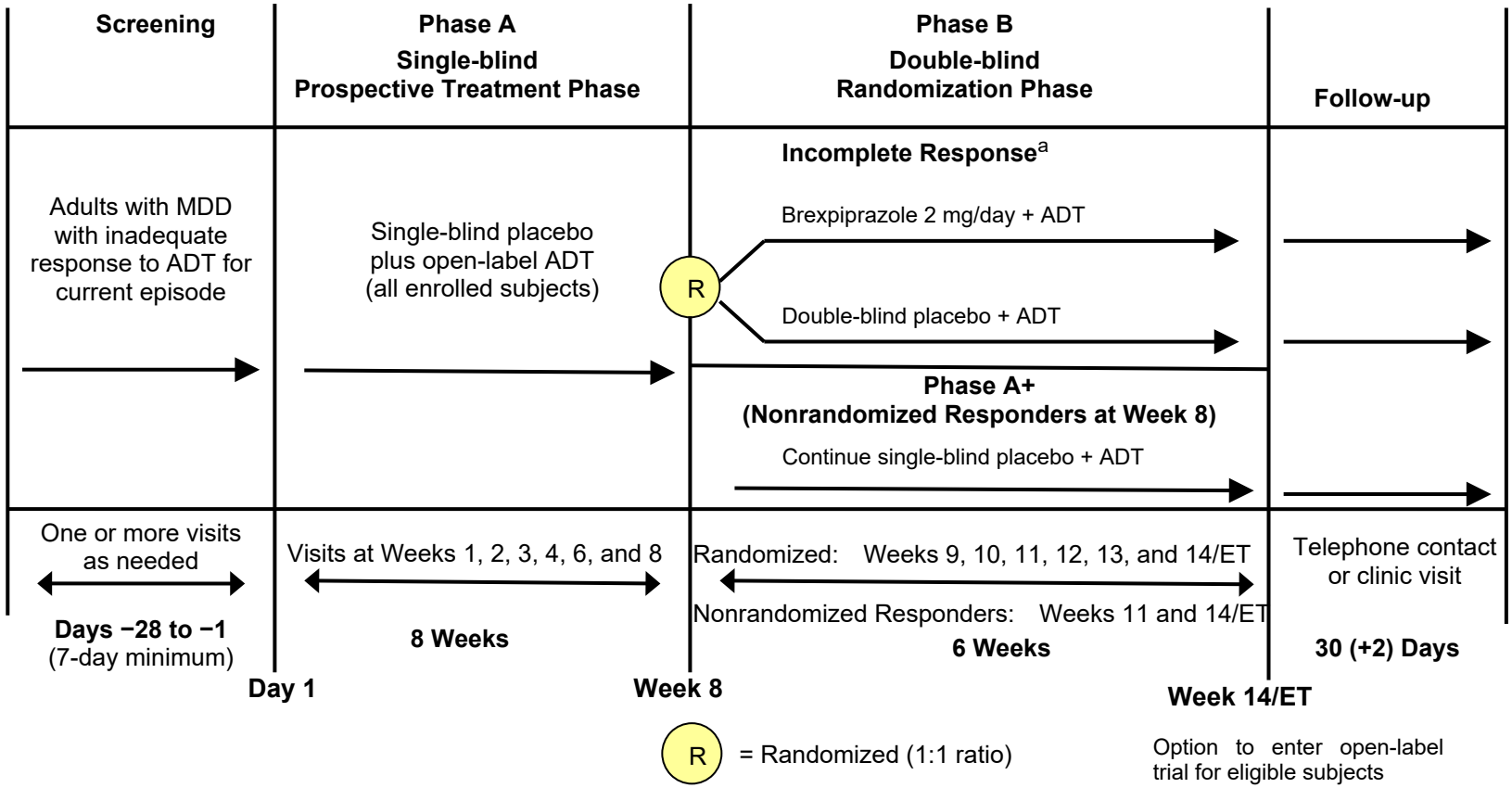


図 2.7.6.2.3-1　　試験デザイン

ADT = antidepressant therapy, ET = early termination, MDD = major depressive disorder.

[a] Incomplete response was defined as <50% reduction in HAM-D17 Total Score between baseline of Phase A and the Week 8 visit, HAM-D17 Total Score ≥14 at the Week 8 visit, <50% reduction in MADRS Total Score between baseline of Phase A and Weeks 2, 4, 6, and 8, and CGI-I ≥3 at Weeks 2, 4, 6, and 8.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Figure 9.1-1＞

対象：

大うつ病性障害患者

選択基準：

1) 本治験の開始に先立ち，本人及び/又は法的に容認される代諾者の文書による同意（IRB/IEC が必要とする）を得ることができた患者
2) 本治験の内容を理解し，規定の用法及び用量，錠剤/カプセル投与，及び併用禁止薬の中止を含む要求事項を遵守することができると治験責任医師が判断した患者。患者による自己評価結果を記入するため，文書を読解することができる患者。評価尺度で確実に評価できる患者
3) 文書による同意時に 18～65 歳であった男女の外来患者
4) 大うつ病性障害と診断され大うつ病エピソードを有する患者で，DSM-IV-TR 基準で診断され M.I.N.I 及び適切な精神医学的臨床評価の両方で確認された患者。大うつ病エピソードは 8 週間以上持続していることとした。さらに，今回の大うつ病エピソードにおいて，適切な抗うつ薬治療を 1～3 回行い，反応が不十分であることとした。反応が不十分とは，ATRQ による評価でうつ症状の改善率が 50%未満である状態と定義した。適切な抗うつ薬治療とは，ATRQ で規定された用量範囲での 6 週間以上の抗うつ薬治療と定義した。いずれかの抗うつ薬治療で今回のエピソードが 50%以上の症状改善を示していた場合には，登録前に他の抗うつ薬によるその後の適切な治療（上記の ATRQ による定義）で反応不十分でなければならないこととした。直近の抗うつ薬治療では，患者は 50%以上の改善（上記の ATRQ による定義）を示してはならないこととした。
5) スクリーニング時及びベースライン来院時の HAM-D17 項目合計スコアが 18 以上の患者
6) 文書による同意時から治験期間を通して，治験実施計画書で禁止されているすべての向精神薬を中止する意思がある患者

除外基準：

性別及び生殖状況

1) 性的活動を行っている妊娠可能な女性及び男性で，治験期間中及び治験薬最終投与後 30 日間 2 種の避妊法を用いない又は治験期間中及び治験薬最終投与後 30 日間禁欲を維持しない患者。避妊している場合，以下の避妊方法のうちの 2 種を使用することとした。精管切除，卵管結紮，ペッサリー，子宮内避妊器具，経口避妊薬，避妊用インプラント，避妊用デポ剤，コンドーム又は殺精子剤つき避妊スポンジ
2) 授乳中の女性及び/又は治験薬投与前の妊娠検査が陽性の女性

対象疾患

3) 今回の大うつ病エピソードに対し，スクリーニング期間に使用される抗うつ薬が適切な抗うつ薬治療の基準を満たす場合を含めて，適切な用量（ATRQ による定義）で十分な期間（6 週間以上）の抗うつ薬単剤治療を 4 回以上行っても反応不十分（うつ症状の改善率が 50%未満）であった患者

4) 今回の大うつ病エピソードにおいて，抗精神病薬による抗うつ薬への補助療法を 3 週間以上受けた患者
5) これまでの治療歴から，今回の大うつ病エピソードで処方されていない抗うつ薬で，治験で使われるすべての抗うつ薬に対してアレルギーを有する又は忍容性がないと報告された患者（すなわち，過去に忍容困難であった抗うつ薬を選択してはならないこととした）
6) 今回の大うつ病エピソードにおいて電気痙攣療法を受けた患者
7) 過去に電気痙攣療法に対して反応不十分であった患者，又は難治性うつ病の治療に迷走神経刺激装置又は深部脳刺激装置を埋め込んだ患者
8) スクリーニング時に強制的な入院が必要になった患者，又はスクリーニング前 4 週間以内に今回の大うつ病エピソードで入院した患者
9) スクリーニング時に DSM-IV-TR の I 軸診断で以下の診断を受けた患者

- せん妄，認知症，健忘性障害又は他の認知障害
- 統合失調症，統合失調感情障害又は他の精神病性障害
- 双極 I 型障害，双極 II 型障害
- 摂食障害（神経性無食欲症又は過食症を含む）
- 強迫性障害
- パニック障害
- 心的外傷後ストレス障害

10) スクリーニング時に DSM-IV-TR の II 軸診断で境界性パーソナリティ障害，反社会性パーソナリティ障害，妄想性パーソナリティ障害，シゾイドパーソナリティ障害，統合失調型パーソナリティ障害又は演技性パーソナリティ障害と診断された患者
11) 今回の大うつ病エピソードで幻覚，妄想又は何らかの精神病性症状が認められた患者
12) 新たな心理療法（個人療法，集団療法，夫婦療法又は家族療法）をスクリーニング前 42 日以内に受けた又は治験参加中に受ける予定の患者

既往歴及び合併症

13) C-SSRS 自殺念慮質問 4（Active Suicidal Ideation with Some Intent to Act，Without Specific Plan）で「はい」と答え，C-SSRS 質問 4 の基準を満たす直近のエピソードがスクリーニング前 6 ヵ月以内に発現した患者，又は C-SSRS 自殺念慮質問 5（Active Suicidal Ideation with Specific Plan and Intent）で「はい」と答え，C-SSRS 質問 5 の基準を満たす直近のエピソードがスクリーニング前 6 ヵ月以内に発現した患者，又は C-SSRS の 5 つの自殺行動項目（actual attempt，interrupted attempt，aborted attempt，preparatory acts 又は behavior）のいずれかに「はい」と答え，いずれかの項目に該当するエピソードがスクリーニング前 2 年以内に発現した患者，又は自殺のリスクが高いと治験責任医師等が判断した患者
14) スクリーニング前 180 日以内にアルコール及びベンゾジアゼピン類を含む DSM-IV-TR 基準の物質乱用又は物質依存と診断された患者。ただし，カフェイン及びニコチンを除く。
15) 甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を合併する患者（スクリーニング前 90 日間以上，薬物治療により病態が安定している場合を除く）及び/又はスクリーニング検査時に FT4 が

異常値を示した患者。FT4 の異常値に基づき除外された患者について，治験責任医師等により本治験の対象として適切な患者と判断された場合は，患者の適格性についてメディカルモニターと協議した。

16) スクリーニング時に心筋梗塞，うっ血性心不全，HIV 血清反応陽性/後天性免疫不全症候群，慢性 B 型肝炎又は慢性 C 型肝炎の病歴など，臨床的に問題となる神経系，肝臓，腎臓，代謝系，血液系，免疫系，心血管系，肺，又は消化器系の疾患を有している患者。ただし，病状が軽微又はコントロール良好であり，治験期間中に患者を重大な有害事象が発現する不当な危険にさらすことなく，安全性及び有効性の評価が妨げられないと考えられる場合，登録可能と判断した。患者の病状の安定及び治験参加に対する病状の潜在的影響に対して治験責任医師等が確信を持てない場合には，メディカルモニターに連絡することとした。

17) インスリン依存性糖尿病患者（インスリンを使用しているすべての患者）。インスリン非依存性糖尿病患者は，以下のすべての基準を満たし，状態が安定していると考えられる場合，登録可能とした。

- HbA1c が 7.0%未満の患者
- スクリーニング時の血糖値が 125 mg/dL 以下（絶食）又は 200 mg/dL 未満（非絶食）の患者。非絶食時の血糖値が 200 mg/dL 以上の場合，患者は空腹状態で再検査し，空腹時血糖値は 125 mg/dL 以下であることとした。
- スクリーニング前 28 日間以上，経口糖尿病治療薬を安定して処方された，又はスクリーニング前 28 日間以上，糖尿病が食事で良好にコントロールされていた患者
- スクリーニング前 12 ヵ月以内に，糖尿病又は糖尿病の合併症のために入院していない患者
- スクリーニング期間中に新たに糖尿病と診断されていない患者

18) コントロールされていない高血圧（いずれかの姿勢で拡張期血圧が 95 mmHg 超）又は症候性低血圧を有した患者，又は 3 分間以上の起立後，直前の仰臥位血圧に比べ，収縮期血圧が 30 mmHg 以上低下及び/又は拡張期血圧が 20 mmHg 以上低下する起立性低血圧を示した又は起立性低血圧の症状が発現した患者

19) 既知の虚血性心疾患を有する患者又は心筋梗塞，うっ血性心不全（コントロールの有無にかかわらない）の病歴，血管形成，ステント留置又は冠動脈バイパス術の術歴を有した患者

20) てんかん又は発作の病歴を有した患者。ただし，小児期の単発の熱性痙攣，心的外傷後又はアルコール離脱などによる単発作を除いた。

身体所見及び臨床検査値

21) コカイン，マリファナ又は他の違法薬物検査が陽性の患者。当該患者の再検査や再スクリーニングは実施しないこととした。医療用医薬品，一般用医薬品，又は患者の安全性又は治験結果の解釈に影響を及ぼす臨床症状を示さないとの治験責任医師等の判断が文書化された製品の使用による尿中薬物検査陽性の患者は，メディカルモニターの承諾が得られた後，治験を継続してよいこととした。

22) 以下の臨床検査値及び心電図パラメータを有する患者

- 血小板数 ≤75000/μL
- ヘモグロビン ≤9 g/dL
- 好中球絶対数 ≤1000/μL
- AST > 2 × 基準値上限
- ALT > 2 × 基準値上限
- CPK > 3 × 基準値上限，メディカルモニターの承認が得られなかった場合
- クレアチニン ≥2 mg/dL
- HbA1c ≥ 7.0%
- 異常 FT4，メディカルモニターの承認が得られなかった場合（注：FT4 は TSH が異常であった場合のみ測定することとした。）
- QTcF ≥ 450 msec

注）さらに，医学的に重要で患者の安全性又は治験結果の解釈に影響する他の何らかの臨床検査異常，バイタルサイン結果又は心電図所見が認められた場合，治験責任医師等の判断で患者は除外された。患者の病歴及び臨床症状に依存して医学的に重要である可能性のある結果を評価するうえで治験責任医師等を補助するために，基準を治験実施計画書（資料番号 5.3.5.1-03，Section 16.1.1 参照）に示した。異常値を示した検査は，異常の再現性を確認するため，上記の基準で患者を除外する前に再検査することとした。

併用禁止薬及び併用禁止療法

23) Phase A の治験薬投与開始前 14 日以内に MAO 阻害薬［Nardil®（フェネルジン）又は EMSAM®（セレギリン）など］による治療が行われた患者
24) Phase A の治験薬投与開始前 7 日以内にベンゾジアゼピン類及び/又は催眠薬（非ベンゾジアゼピンの睡眠補助剤を含む）を使用した患者
25) Phase A の治験薬投与開始前 7 日以内に経口神経遮断薬を使用した患者，又は Phase A の治験薬投与開始前 1 周期 ＋1/2 周期以内に，承認された持続性神経遮断薬を使用した患者
26) 治験期間中に併用禁止薬（資料番号 5.3.5.1-03，Section 9.4.7 参照）を必要とすると予想された患者
27) 過去の臨床試験でブレクスピプラゾールの投与を受けたことがある患者

アレルギー及び副作用

28) 悪性症候群又はセロトニン症候群の病歴を有する患者
29) 2 分類以上の薬剤に対して真のアレルギー反応（すなわち，不耐性でない）の病歴を有する患者

その他

30) 服役者，又は精神的又は身体疾患（感染症など）のいずれかの治療目的で強制的に拘留されている患者
31) スクリーニング前 180 日以内に他の治験に参加した患者，又は過去 1 年以内に 3 試験以上の治験に参加した患者

32) 治験責任医師等又はメディカルモニターの判断で治験に参加すべきでないと判断された患者

Week 8 での除外基準

33) MST 及び/又は IVRS/IWRS に従って既に規定された反応不十分という盲検の基準に合致しない被験者。治験実施計画書の盲検下での改訂版で規定された反応不十分の基準を以下に示す。[a]

- Phase A のベースラインと Week 8 来院時の間の HAM-D17 項目合計スコアの低下が 50%未満
- Week 8 来院時の HAM-D17 項目合計スコアが 14 以上
- Phase A のベースラインと Weeks 2，4，6 及び 8 の規定の来院時の間の MADRS 合計スコアの低下が 50%未満
- Weeks 2，4，6 及び 8 の規定の来院時の CGI-I スコアが 3 以上

[a] 治験実施計画書改訂第 3 版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日初回適用）以前の治験実施計画書では，無作為割付の基準が治験実施計画書本体に記載されており，治験責任医師等は INC Research の MST とともに，無作為割付におけるスコアによる基準に関して被験者の適格性を確認していた。その基準は，Phase A のベースラインと Week 8 来院時の間の HAM-D17 項目合計スコアによるうつ症状の重症度の低下が 50%未満，Week 8 来院時の HAM-D17 項目合計スコアが 14 以上及び Week 8 来院時の CGI-I スコアが 3 以上であった。

34) Week 6 来院時にコカイン，マリファナ又は他の違法薬物検査が陽性であった被験者。Week 6 の尿中薬物検査で，医療用医薬品，一般用医薬品又は製品のために陽性，及び/又は血中アルコールによって陽性であった被験者は，メディカルモニターの承諾が得られた後のみ，許容され無作為割付又は Phase A+に移行した。

35) Phase A 参加中に，治験責任医師又はメディカルモニターの判断で，何らかの臨床的に重要な安全性上の問題（臨床検査値，心電図所見又は病状など）が認められた被験者

36) 他の理由で，無作為割付に適さないと治験責任医師等又はメディカルモニターが判断した被験者

使用薬剤，ロット番号：

被験薬

ブレクスピプラゾール（OPC-34712）錠

ロット番号：[redacted]（0.5 mg），[redacted]（1 mg），[redacted]（2 mg）

対照薬

プラセボ錠

ロット番号：[redacted]

用量及び投与方法：

本治験は以下の治療期で実施された。

Phase A（抗うつ薬治療期）

すべての被験者は単盲検プラセボ及び治験責任医師等が選択した非盲検の市販抗うつ薬を以下の規定の範囲内で投与された。

抗うつ薬は市販品を用い，使用された市販抗うつ薬と用量範囲を以下に示した。

- 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）

製品の添付文書に特に記載のない限り，抗うつ薬は食事の有無に関係なく 1 日 1 回，毎日同じ時刻に経口投与した。効果を最大限にするため，Phase A で抗うつ薬を開始用量から最大耐量まで増量するよう治験責任医師等に指示した。

Phase B（二重盲検期）

Phase A の最終来院時（Week 8）に，反応不十分であった被験者は 6 週間の Phase B に移行した。被験者はブレクスピプラゾール群及びプラセボ群に 1：1 の割合で無作為割付され，Phase A で使用した最終用量の抗うつ薬に加え，ブレクスピプラゾール又はプラセボを 6 週間投与された。

Phase B でのブレクスピプラゾールの投与スケジュールを表 2.7.6.2.3-1 に示した。

6 週間の二重盲検期のうち，ブレクスピプラゾール群の被験者には 2 週間の用量漸増期間が設定された。ブレクスピプラゾール及びプラセボは食事の有無にかかわらず 1 日 1 回同じ時刻に経口投与された。

表 2.7.6.2.3-1　　Phase B でのブレクスピプラゾールの投与スケジュール

Treatment Arm	**Trial Visit**					
	Week 8[a]	**Week 9[a]**	**Week 10[a]**	**Week 11[a]**	**Week 12[a]**	**Week 13[a]**
Brexpiprazole 2 mg/day	0.5 mg/day	1 mg/day	2 mg/day	2 mg/day	2 mg/day	2 mg/day
Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo

[a] Subjects who experienced dose-related tolerability issues were withdrawn from the trial.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 9.4.1.2-1＞

Phase A+（抗うつ薬反応例治療継続期）

Phase B に無作為割付されなかったが，治験の継続が適格であった被験者は，治験参加を中止するか，又は Phase A+として単盲検プラセボ及び抗うつ薬治療を 6 週間継続した。

投与期間：

14 週間（抗うつ薬治療期の 8 週間及び二重盲検期又は抗うつ薬反応例治療継続期の 6 週間）

目標被験者数：

370 例（Phase B）

目標被験者数の設定根拠：

有効性主要評価項目は，MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの変化量とした。本治験では主要評価項目について試験全体の第 1 種の過誤率を 0.05 とし，1：1 の比で無作為割付されたブレクスピプラゾール群とプラセボ群を比較した。初期の第 II 相試験（331-08-211 試験）の結果を基に，Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの MADRS 合計スコアの平均変化量の群間差を−3.0（標準偏差：8.5）と仮定した。計画された評価可能なサンプルサイズ 340 例（各群 170 例）では，両側有意水準 0.05 で治療効果を検出するための検出力が 90%以上であった。Phase B での評価不能な被験者［すなわち，Phase A 終了時（Week 8）の MADRS 合計スコア及びその後の Phase B の MADRS 合計スコアを 1 つも有しない被験者］を 5%～10%上乗せし，無作為割付する総被験者数を 370 例（各群 185 例）と計画した。評価可能な 340 例を確保するため，評価不能な被験者数を治験期間中に盲検下で継続的にモニターした。

主な併用薬又は併用療法の規定：

併用する抗うつ薬については「用量及び投与方法」の項を参照。

主な併用禁止薬又は併用禁止療法の規定

向精神薬，CYP2D6 阻害剤，CYP3A4 阻害剤及び誘導剤は，治験期間中の使用を禁止した。バルビツール酸類は，片頭痛の治療への投与が医学的に適切であると治験責任医師等が判断した場合を除いて，治験期間中の使用を禁止した（資料番号 5.3.5.1-03，16.1.1，Section 4.1 参照）。

評価項目：

<u>有効性</u>

主要評価項目：

MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの変化量

主な副次的評価項目：

SDS 平均スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの変化量

その他の副次的評価項目：

- MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の Week 14 以外の各来院時までの変化量
- CGI-S スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の各来院時までの変化量
- IDS-SR 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の各来院時までの変化量
- SDS 平均スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の Week 14 以外の各来院時までの変化量
- SDS 項目別スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の各来院時までの変化量

- HAM-D17 項目合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの変化量
- HAM-A 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの変化量
- Phase B の各来院時での CGI-I スコア
- MADRS 反応率
- CGI-I 反応率
- MADRS 寛解率

薬物動態

ブレクスピプラゾール及びその主要代謝物 DM-3411 の血漿中濃度

安全性

有害事象，AIMS，SAS，BARS，C-SSRS，MSFQ，臨床検査，身体所見，バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，体温），体重，ウエスト周囲径，BMI 及び心電図検査

その他の評価項目

- CYP2D6 代謝型（同意が取れた被験者のみ）
- 母集団薬物動態解析の一環として血漿中濃度データを詳細に解析し，別途報告する予定である。

解析方法：

有効性の主要解析には，治験実施医療機関，投与群，時期，及び投与群と時期の交互作用を要因，ベースラインと時期の交互作用を共変量とする MMRM 解析を用いた。無構造（Unstructured）共分散構造を用いた。ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の比較は有意水準 0.05 で検定した。

治験実施計画書改訂第 3 版の反応不十分の改訂基準（資料番号 5.3.5.1-03，Table 9.2-1 参照）を満たした被験者からなるあらかじめ規定した有効性解析対象集団（改訂第 3 版の基準に基づく有効性解析対象集団）を用いて，主要解析と同じ MMRM モデルで解析した。

治験依頼者：

Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.

治験実施医療機関：

カナダ，フランス，ポーランド，スロバキア，米国など 59 施設

治験期間：

2011 年 7 月 25 日～2013 年 5 月 2 日

2.7.6.2.3.2　試験結果

本治験の治験総括報告書では，Phase A（抗うつ薬治療期），Phase A+（抗うつ薬反応例治療継続期）の結果も含まれているが，ここでは Phase B（二重盲検期）の解析結果を中心に記載する。

(1)　被験者の内訳

Phase B の被験者の内訳（無作為割付集団）を表 2.7.6.2.3-2 に，Phase B の中止理由の内訳（無作為割付集団）を表 2.7.6.2.3-3 に示した。

本治験では 1227 例がスクリーニングされ，826 例が Phase A に登録された。824 例が抗うつ薬を 1 回以上投与され，そのうちの 114 例が Phase A で治験を中止し，379 例が Phase B に移行し，331 例が Phase A+で抗うつ薬治療を継続した（資料番号 5.3.5.1-03，Figure 10.1-1 参照）。

Phase B で無作為割付された 379 例のうち，352 例（92.9%）が Phase B を完了した。中止例の割合はブレクスピプラゾール群（14 例，7.4%）とプラセボ群（13 例，6.8%）で類似していた。最も多かった中止理由は，ブレクスピプラゾール群では有害事象（6 例，3.2%），プラセボ群では同意撤回（8 例，4.2%）であった。

表 2.7.6.2.3-2　　Phase B の被験者の内訳（無作為割付集団）

Number of Subjects	**2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 188) n (%)[a]**	**Placebo + ADT (N = 191) n (%)[a]**	**Total (N = 379) n (%)[a]**
Randomized	188 (100.0)	191 (100.0)	379 (100.0)
Completed	174 (92.6)	178 (93.2)	352 (92.9)
Discontinued	14 (7.4)	13 (6.8)	27 (7.1)
Analyzed for safety[b]	188 (100.0)	191 (100.0)	379 (100.0)
Analyzed for efficacy[c]	187 (99.5)	191 (100.0)	378 (99.7)

ADT = antidepressant therapy.

[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 5.3.5.1-03：CT-1.2.1 より作成＞

表 2.7.6.2.3-3　　Phase B の中止理由の内訳（無作為割付集団）

Subjects	**2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 188) n (%)[a]**	**Placebo + ADT (N = 191) n (%)[a]**	**Total (N = 379) n (%)[a]**
Randomized	188 (100)	191 (100)	379 (100)
Completed	174 (92.6)	178 (93.2)	352 (92.9)
Discontinued	14 (7.4)	13 (6.8)	27 (7.1)
Lost to Follow-up	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
Adverse Events	6 (3.2)	0 (0.0)	6 (1.6)
Met Protocol-specified Withdrawal Criteria	3 (1.6)	2 (1.0)	5 (1.3)
Withdrawn by investigator	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrew Consent	3 (1.6)	8 (4.2)	11 (2.9)
Protocol Deviation	1 (0.5)	3 (1.6)	4 (1.1)
Lack of Efficacy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ADT = antidepressant therapy.

[a] Percentages were based on the number of subjects in the Randomized Sample.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 10.1.2-1＞

(2)　解析したデータセット

以下の解析対象集団を定義した。

- 無作為割付集団は Phase B で無作為割付されたすべての被験者で構成された。
- 安全性解析対象集団は Phase B で無作為割付され二重盲検期用治験薬を 1 回以上投与されたことが投与記録で示された被験者で構成された。
- 有効性解析対象集団は Phase B で無作為割付され Phase A 終了時（Week 8）と無作為割付後に 1 回以上の MADRS 合計スコアの評価が実施された安全性解析対象集団の被験者で構成された。
- 改訂第 3 版の基準に基づく有効性解析対象集団は治験実施計画書改訂第 3 版で定義された改訂後の無作為割付時の反応不十分の基準を満たした有効性解析対象集団の被験者で構成された。
- 改訂第 3 版適用後の有効性解析対象集団は治験実施計画書改訂第 3 版適用後に Phase A に登録された有効性解析対象集団で構成された。

有効性解析対象集団の内訳を図 2.7.6.2.3-2 に示した。

有効性解析対象集団の各投与群の例数は，ブレクスピプラゾール群の 187 例及びプラセボ群の 191 例の計 378 例，安全性解析対象集団の各投与群の例数は，ブレクスピプラゾール群の 188 例及びプラセボ群の 191 例の計 379 例であった（表 2.7.6.2.3-2 参照）。

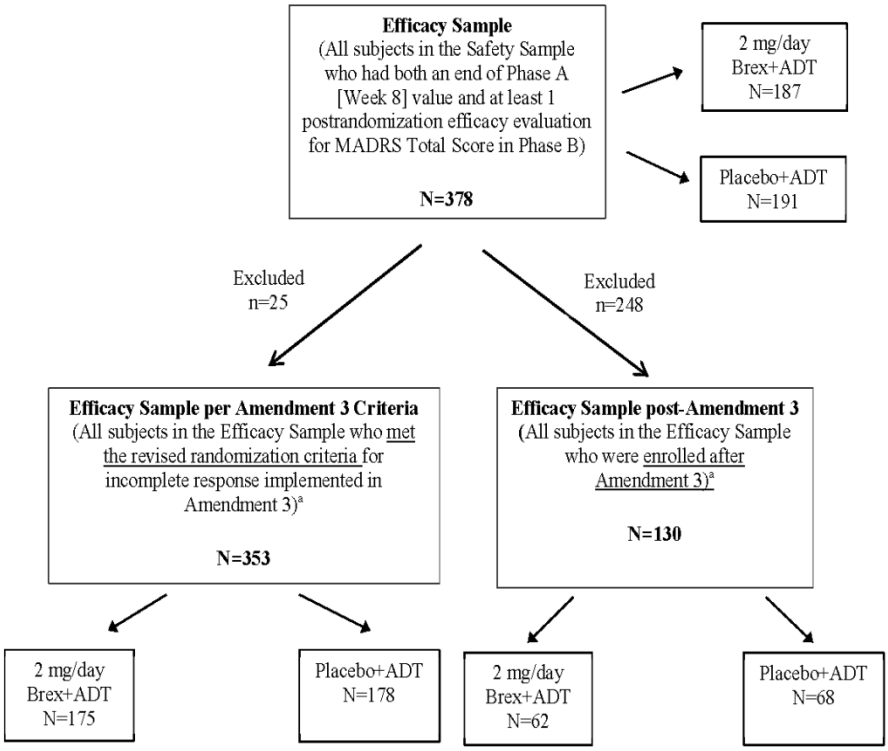


図 2.7.6.2.3-2　　有効性解析対象集団の内訳

ADT = antidepressant therapy, Brex = brexpiprazole.

[a] Refer to Section 9.1 and 9.2; see also Section 9.8.2.1 and 9.8.2.2.2 (Clinical Study Report 331-10-228).

＜資料番号 5.3.5.1-03：Figure 11.1-1＞

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為割付集団）を表 2.7.6.2.3-4 に，精神医学的病歴（無作為割付集団）を表 2.7.6.2.3-5 に，ベースライン（Phase A 終了時，Week 8）の精神医学的評価（無作為割付集団）を表 2.7.6.2.3-6 に示した。

無作為割付被験者の平均年齢は 44.6 歳であり，被験者は主に女性（70.4%）及び白人（86.8%）であった。人口統計学的特性（体重，BMI 及びウエスト周囲径など）及び精神疾患の既往は 2 投与群間で類似していた。

無作為割付被験者の大部分（89.2%）が反復性であり，平均 3.8 回の大うつ病エピソードを有していた。今回の大うつ病エピソードの平均罹病期間は 13.6 ヵ月であった。

Phase B のベースライン（Phase A 終了時，Week 8）で，精神症状評価尺度のスコアは 2 投与群間で同程度であった。ベースライン（Phase A 終了時，Week 8）の MADRS 合計スコア及び CGI-S スコアの平均値は，ブレクスピプラゾール群でそれぞれ 26.6 及び 4.1，プラセボ群でそれぞれ 27.1 及び 4.2 であった。ベースライン（Phase A 終了時，Week 8）の平均 CGI-I スコアは，いずれの投与群でも 3.5 であった。

表 2.7.6.2.3-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為割付集団）

Demographic Characteristic	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 188)	Placebo + ADT (N = 191)	Total (N = 379)
Age (yrs)			
n	188	191	379
Mean (SD)	44.1 (11.6)	45.2 (11.3)	44.6 (11.5)
Median	44	46	46
Min, Max	18, 65	18, 65	18, 65
Gender [n (%)]			
n	188	191	379
Male	58 (30.9)	54 (28.3)	112 (29.6)
Female	130 (69.1)	137 (71.7)	267 (70.4)
Race [n (%)]			
n	188	191	379
White	163 (86.7)	166 (86.9)	329 (86.8)
Black or African American	19 (10.1)	22 (11.5)	41 (10.8)
American Indian or Alaska Native	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
Asian	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
Other	3 (1.6)	2 (1.0)	5 (1.3)
Unknown	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Ethnicity [n (%)]			
n	188	191	379
Hispanic or Latino	20 (10.6)	18 (9.4)	38 (10.0)
Not Hispanic or Latino	162 (86.2)	168 (88.0)	330 (87.1)
Unknown	6 (3.2)	5 (2.6)	11 (2.9)
Height (cm)			
n	188	191	379
Mean (SD)	167.6 (8.6)	166.9 (8.1)	167.3 (8.3)
Median	167	166	166
Min, Max	147, 191	150, 198	147, 198
Weight (kg)			
n	188	191	379
Mean (SD)	84.2 (21.2)	82.3 (19.7)	83.2 (20.5)
Median	81	79	80.5
Min, Max	46, 172.7	48, 151.4	46, 172.7
Waist Circumference (cm)			
n	187	190	377
Mean (SD)	95.2 (16.1)	94.5 (16.0)	94.8 (16.0)
Median	93	92.5	93
Min, Max	66, 163	64, 143	64, 163
Body Mass Index (kg/m^2)			
n	188	191	379
Mean (SD)	29.9 (6.8)	29.6 (7.1)	29.7 (7.0)
Median	28.8	28.2	28.6
Min, Max	18.9, 60.1	17.7, 52.4	17.7, 60.1

ADT = antidepressant therapy, SD = standard deviation.

Note: 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 5.3.5.1-03：Table 11.2-1＞

表 2.7.6.2.3-5　　精神医学的病歴（無作為割付集団）

History	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 188)	Placebo + ADT (N = 191)	Total (N = 379)
Duration of Current Episode (Months)			
n	188	191	379
Mean (SD)	13.5 (14.2)	13.7 (17.1)	13.6 (15.7)
Median	9	8	8
Min, Max	2, 98	2, 114	2, 114
Number of Lifetime Episodes			
n	188	191	379
Mean (SD)	3.8 (3.2)	3.8 (2.9)	3.8 (3.0)
Median	3	3	3
Min, Max	1, 30	1, 24	1, 30
Type of Episode [n (%)]			
n	188	191	379
Single	21 (11.2)	20 (10.5)	41 (10.8)
Recurrent	167 (88.8)	171 (89.5)	338 (89.2)

ADT = antidepressant therapy, SD = standard deviation.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.2.1-1＞

表 2.7.6.2.3-6　　ベースライン（Phase A 終了時，Week 8）の精神医学的評価（無作為割付集団）

Evaluation	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 188)	Placebo + ADT (N = 191)	Total (N = 379)
MADRS Total Score			
n	188	191	379
Mean (SD)	26.6 (5.8)	27.1 (5.6)	26.9 (5.7)
Median	26	26	26
Min, Max	12, 42	13, 44	12, 44
SDS Mean Score			
n	186	190	376
Mean (SD)	6 (2.0)	6.3 (2.1)	6.2 (2.1)
Median	6	6.5	6
Min, Max	0.7, 10	0, 10	0, 10
CGI-S Mean Score			
n	188	191	379
Mean (SD)	4.1 (0.6)	4.2 (0.6)	4.2 (0.6)
Median	4	4	4
Min, Max	3, 6	3, 6	3, 6

表 2.7.6.2.3-6　　ベースライン（Phase A 終了時，Week 8）の精神医学的評価（無作為割付集団）（続き）

Evaluation	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 188)	Placebo + ADT (N = 191)	Total (N = 379)
CGI-I Score			
n	188	191	379
Mean (SD)	3.5 (0.6)	3.5 (0.6)	3.5 (0.6)
Median	3	3	3
Min, Max	3, 6	3, 5	3, 6
IDS-SR Total Score			
n	188	191	379
Mean (SD)	36.6 (10.5)	37.1 (11.9)	36.9 (11.2)
Median	36	36	36
Min, Max	16, 67	18, 71	16, 71
HAM-D17 Total Score			
n	187	191	378
Mean (SD)	21.2 (4.0)	21.6 (4.2)	21.4 (4.1)
Median	20	21	21
Min, Max	14, 32	14, 33	14, 33
HAM-A Total Score			
n	185	191	376
Mean (SD)	17.5 (5.7)	17.7 (5.9)	17.6 (5.8)
Median	16	17	16
Min, Max	7, 32	5, 35	5, 35

ADT = antidepressant therapy, SD = standard deviation.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.2.2-1＞

(4)　有効性

(a)　主要評価項目

主要評価項目である MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.3-7 に，MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（改訂第 3 版の基準に基づく有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.3-8 に，MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量の推移 - MMRM（有効性解析対象集団）を図 2.7.6.2.3-3 に示した。

ブレクスピプラゾール群では，MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量がプラセボ群よりも大きく，統計学的に有意であった。また，MADRS 合計スコアの平均変化量の投与群間差（$p < 0.05$）は Phase B の Week 1（Week 9）から認められ，その後の各来院時でも顕著であった。

改訂第 3 版の基準に基づく有効性解析対象集団を用いた解析から，有効性解析対象集団での解析と同様の結果が得られた。ブレクスピプラゾール 2 mg/日による補助療法では，プラセボによる補助療法と比較して，MADRS 合計スコアは Week 14 でより大きな平均変化量が認めら

れた。

主要評価項目の感度分析からも，ブレクスピプラゾール 2 mg/日による補助療法の有効性が同様に裏付けられた（資料番号 5.3.5.1-03，Section 11.4.1.1.3 参照）。本治験では脱落率が低く，MNAR に関連する感度分析では主要解析と同様の結果が示された（資料番号 5.3.5.1-03，Section 11.4.1.1.3.1 参照）。ノンパラメトリック法［MI（多重補完法に基づく）ロバスト回帰，MI van Elteren 検定］及びセミパラメトリック法（GEE，重み付き GEE）から治療群間の差が認められ，ブレクスピプラゾール 2 mg/日による補助療法の方が有効であった（p = 0.0051）（資料番号 5.3.5.1-03，Section 11.4.1.1.3.2 参照）。治験実施計画書第 3 版への改訂が本治験の結論に及ぼす影響をさらに検討するための感度分析として，主要評価項目の事後解析を改訂第 3 版適用後の有効性解析対象集団を用いて実施した結果，最小二乗平均差は−3.14（p = 0.0262）であった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 11.4.1.1.3.3-1 参照）。

表 2.7.6.2.3-7　MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）

Variable	2 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
MADRS Total Score, MMRM	N = 187	N = 191
Mean (SD) End of Phase A	26.61 (5.79)	27.14 (5.60)
LS Mean (SE) Change At Week 14	-8.27 (0.61)	-5.15 (0.60)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-3.12 (-4.70, -1.54)	-
P-value[b]	0.0001	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] 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 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.1.1-1＞

表 2.7.6.2.3-8　MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（改訂第 3 版の基準に基づく有効性解析対象集団）

Variable	2 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
MADRS Total Score, MMRM	N = 175	N = 178
Mean (SD) End of Phase A	26.87 (5.71)	27.32 (5.64)
LS Mean (SE) Change At Week 14	-8.36 (0.64)	-5.15 (0.63)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-3.21 (-4.87, -1.54)	-
P-value[b]	0.0002	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] 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 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.1.2-1＞

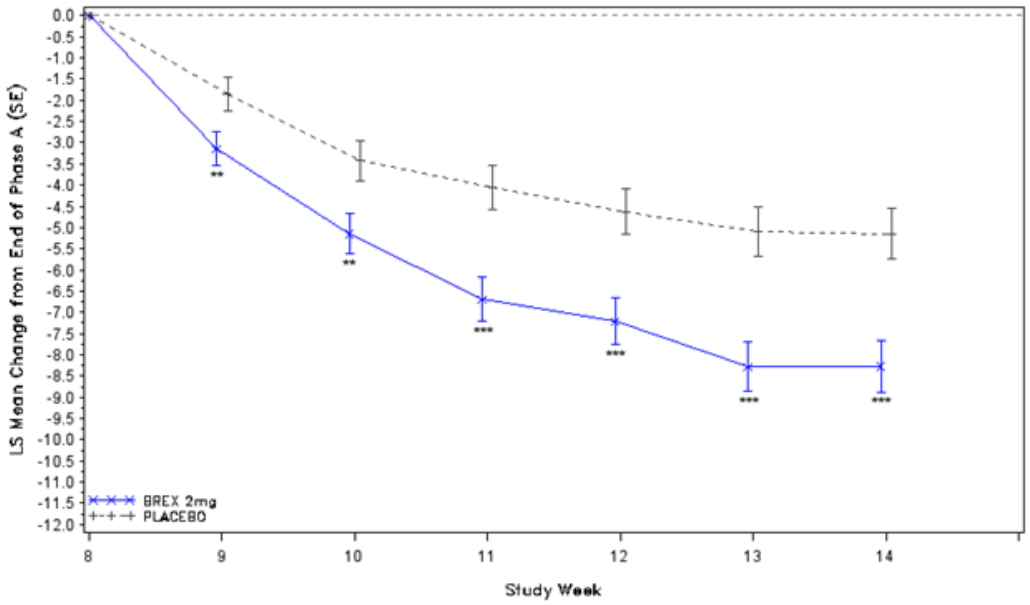


図 2.7.6.2.3-3　　MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量の推移 - MMRM（有効性解析対象集団）

BREX = brexpiprazole, LS = least squares, SE = standard error.
* = p-value <0.05, ** = p-value <0.01, *** = p-value <0.001.
Note:　Error bars are ±1 standard error.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Figure 11.4.1.1.4-1＞

(b)　主な副次的評価項目

主な副次的評価項目である SDS 平均スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.3-9 に，SDS 平均スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（改訂第 3 版の基準に基づく有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.3-10 に，SDS 項目別スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.3-11 に示した。

ブレクスピプラゾール群は，SDS 平均スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Week 14 までの平均変化量がプラセボ群より大きかった（最小二乗平均差：−0.45，p = 0.0372）。SDS の家庭生活に関する項目のスコアの変化量についても，多重性を調整する Hochberg の方法により，ブレクスピプラゾール群はプラセボ群より有効であった（最小二乗平均差：−0.60，p = 0.0129，MMRM）。

改訂第 3 版の基準に基づく有効性解析対象集団での SDS 平均スコアの解析は，有効性解析対象集団を用いた主な副次的評価項目の結果を支持し，最小二乗平均差でブレクスピプラゾール群はプラセボ群より有効であった（−0.46，p = 0.0349，MMRM）。

表 2.7.6.2.3-9　SDS 平均スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）

Variable	2 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
SDS Mean Score, MMRM	N = 179	N = 181
Mean (SD) End of Phase A	5.97 (1.95)	6.32 (2.16)
LS Mean (SE) Change At Week 14	-1.35 (0.17)	-0.91 (0.17)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-0.45 (-0.86, -0.03)	-
P-value[b]	0.0372	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] 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 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.1.1-1＞

表 2.7.6.2.3-10　SDS 平均スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（改訂第 3 版の基準に基づく有効性解析対象集団）

Variable	2 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
SDS Mean Score, MMRM	N = 167	N = 170
Mean (SD) End of Phase A	6.03 (1.94)	6.34 (2.15)
LS Mean (SE) Change At Week 14	-1.35 (0.17)	-0.89 (0.17)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-0.46 (-0.88, -0.03)	-
P-value[b]	0.0349	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] 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 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.1.2-1＞

表 2.7.6.2.3-11　SDS 項目別スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）

Variable	2 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
Work/School Score	N = 134	N = 131
Mean (SD) End of Phase A	5.71 (2.56)	5.81 (2.58)
LS Mean (SE) Change at Week 14	-1.09 (0.22)	-0.90 (0.22)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-0.19 (-0.73, 0.34)	-
P-value[b]	0.4771	-
Social Life Score	N=179	N=181
Mean (SD) End of Phase A	6.23 (2.13)	6.57 (2.24)
LS Mean (SE) Change at Week 14	-1.54 (0.19)	-1.04 (0.18)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-0.50 (-0.96, -0.04)	-
P-value[b]	0.0323	-

表 2.7.6.2.3-11　SDS 項目別スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）（続き）

Variable	2 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
Family Life Score	N = 179	N = 181
Mean (SD) End of Phase A	5.90 (2.26)	6.25 (2.40)
LS Mean (SE) Change at Week 14	-1.33 (0.19)	-0.73 (0.19)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-0.60 (-1.07, -0.13)	-
P-value[b]	0.0129	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] 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. The p-value for the family life score was statistically significant at the 0.0167 level after adjustment for multiplicity using a Hochberg procedure (see Section 9.7.1.5.2.1 [Clinical Study Report 331-10-228]).

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.1.4-1＞

(c)　その他の副次的評価項目

i)　CGI-S スコア

CGI-S スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.3-12 に示した。

CGI-S スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量は，ブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較して大きかった（最小二乗平均差：−0.34，p = 0.0004，MMRM）。

最小二乗平均差から Week 9 及びその後すべての来院時で 2 投与群間に差が認められた（p < 0.05）（資料番号 5.3.5.1-03，CT-5.4.1 参照）。

表 2.7.6.2.3-12　CGI-S スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）

Variable	2 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
CGI Severity Score, MMRM	N = 187	N = 191
Mean (SD) End of Phase A	4.13 (0.62)	4.22 (0.63)
LS Mean (SE) Change At Week 14	-0.91 (0.07)	-0.58 (0.07)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-0.34 (-0.52, -0.15)	-
P-value[b]	0.0004	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] 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 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.2.1-1＞

ii)　IDS-SR 合計スコア

IDS-SR 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.3-13 に示した。

IDS-SR 合計スコアは Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の各来院時までにブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較してより大きく低下した。

最小二乗平均差から Week 9（−1.57，p = 0.0139，MMRM），Week 10（−1.53，p = 0.0436，MMRM）及び Week 14（−1.96，p = 0.0435，MMRM）で 2 投与群間に差が認められた（資料番号 5.3.5.1-03，CT-5.5.1 参照）。

表 2.7.6.2.3-13　IDS-SR 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）

Variable	2 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
IDS-SR Total Score, MMRM	N = 187	N = 191
Mean (SD) End of Phase A	36.59 (10.47)	37.11 (11.91)
LS Mean (SE) Change At Week 14	-7.49 (0.74)	-5.52 (0.73)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-1.96 (-3.87, -0.06)	-
P-value[b]	0.0435	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] 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 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.2.2-1＞

iii)　HAM-D17 項目合計スコア

HAM-D17 項目合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.3-14 に示した。

HAM-D17 項目合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量は，ブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較して大きかった（最小二乗平均差：−2.34，p = 0.0001，LOCF）。

表 2.7.6.2.3-14　HAM-D17 項目合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）

Variable	2 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
HAM-D17 Total Score, LOCF	N = 183	N = 188
Mean (SD) End of Phase A	21.22 (4.01)	21.62 (4.25)
LS Mean (SE) Change At Week 14	-5.89 (0.48)	-3.55 (0.47)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-2.34 (-3.47, -1.22)	-
P-value[b]	0.0001	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.
[b] ANCOVA_LOCF model with treatment and trial site as main effects, and baseline (end of Phase A [Week 8]) value as a covariate.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.2.3-1＞

iv) HAM-A 合計スコア

HAM-A 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.3-15 に示した。

HAM-A 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量は，ブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較して大きかった（最小二乗平均差：−1.17，p = 0.0219，LOCF）。

表 2.7.6.2.3-15　HAM-A 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）

Variable	2 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
HAM-A Total Score, LOCF	N = 181	N = 188
Mean (SD) End of Phase A	17.55 (5.75)	17.75 (5.97)
LS Mean (SE) Change At Week 14	-3.94 (0.43)	-2.77 (0.42)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-1.17 (-2.17, -0.17)	-
P-value[b]	0.0219	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.
[a] LS mean difference = difference in LS mean change.
[b] ANCOVA_LOCF model with treatment and trial site as main effects, and baseline (end of Phase A [Week 8]) value as a covariate.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.2.4-1＞

v) CGI-I スコア

Phase B 終了時（Week 14）の CGI-I スコア - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.3-16 に示した。

Phase B 終了時（Week 14）の平均 CGI-I スコアは，ブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較して低かった（群間差：−0.39，p = 0.0005，LOCF）。

Week 9 及びその後のすべての来院時で 2 投与群間に差が認められた（p < 0.05）（資料番号 5.3.5.1-03，CT-5.8.1 参照）。

表 2.7.6.2.3-16　Phase B 終了時（Week 14）の CGI-I スコア - LOCF（有効性解析対象集団）

Variable	2 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
CGI Improvement Score, LOCF	N = 187	N = 191
Mean at Week 14 (SD)	2.75 (1.13)	3.13 (1.09)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.39 (-0.60, -0.17)	-
P-value[a]	0.0005	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, SD = standard deviation.

[a] CMH Row Mean Score Differ Test controlling for trial site.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.2.5-1＞

vi)　MADRS 反応率

MADRS 反応率は，Phase A 終了時（Week 8）から MADRS 合計スコアが 50%以上減少した被験者の割合とした。

Phase B 終了時（Week 14）の MADRS 反応率 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.3-17 に示した。

Phase B の各来院時の MADRS 反応率は，ブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較して大きかった。

反応率の比から Weeks 10，11，13 及び 14 で 2 投与群間に差が認められた（1.59～2.09，$p < 0.05$，LOCF）（資料番号 5.3.5.1-03，CT-5.9.1 参照）。

表 2.7.6.2.3-17　Phase B 終了時（Week 14）の MADRS 反応率 - LOCF（有効性解析対象集団）

Visit Treatment Group	N	Responders[a]		Treatment Comparisons[b]		
		n	(%)	Ratio of Response Rate	95% CI	P-Value
Week 14						
2 mg Brexpiprazole +ADT	187	44	23.5	1.63	(1.09, 2.44)	0.0176
Placebo + ADT	191	28	14.7	-	-	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.

[a] The 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 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.2.6-1＞

vii)　MADRS 寛解率

MADRS 寛解率は，Phase A 終了時（Week 8）から MADRS 合計スコアが 50%以上減少し，かつ MADRS 合計スコアが 10 以下となった被験者の割合とした。

Phase B 終了時（Week 14）の MADRS 寛解率 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.3-18 に示した。

Phase B の各来院時の MADRS 寛解率は，ブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較して

大きかった。

寛解率の比から Week 11（2.63，p = 0.0279，LOCF）及び Week 13（2.17，p = 0.0108）で 2 投与群間に差が認められ，Week 14（1.68，p = 0.0586，LOCF）ではブレクスピプラゾール群がより有効である傾向が認められた（資料番号 5.3.5.1-03，CT-5.10.1 参照）。

表 2.7.6.2.3-18　Phase B 終了時（Week 14）の MADRS 寛解率 - LOCF（有効性解析対象集団）

Visit Treatment Group	N	Subjects with Remission[a]		Treatment Comparisons[b]		
		n	(%)	Ratio of Remission Rate	95% CI	P-Value
Week 14						
2 mg Brexpiprazole + ADT	187	27	14.4	1.68	(0.98, 2.86)	0.0586
Placebo + ADT	191	16	8.38	-	-	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.

[a] MADRS remission was defined as ≤ 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 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.2.6-2＞

viii) CGI-I 反応率

CGI-I 反応率は，CGI-I スコアが 1（very much improved）又は 2（much improved）となった被験者の割合とした。

Phase B 終了時（Week 14）の CGI-I 反応率 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.3-19 に示した。

Phase B の各来院時の CGI-I 反応率は，ブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較して大きかった。

反応率の比から，Weeks 9，11，12，13 及び 14 で 2 投与群間に差が認められ（1.48～1.83，p < 0.05），Week 10（1.55，p = 0.0503，LOCF）ではブレクスピプラゾール群がより有効である傾向が認められた（資料番号 5.3.5.1-03，CT-5.11.1 参照）。

表 2.7.6.2.3-19　Phase B 終了時（Week 14）の CGI-I 反応率 - LOCF（有効性解析対象集団）

Visit Treatment Group	N	Responders[a]		Treatment Comparisons[b]		
		n	(%)	Ratio of Response Rate	95% CI	P-Value
Week 14						
2 mg Brexpiprazole + ADT	187	83	44.4	1.61	(1.23, 2.10)	0.0003
Placebo + ADT	191	53	27.7	-	-	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.

[a] A CGI-I response was defined as a CGI-I score of 1 (very much improved) or 2 (much improved).
[b] CMH General Association Test controlling for trial site.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.2.7-1＞

(5) 薬物動態

ブレクスピプラゾール及びその主要代謝物である DM-3411 の血漿中濃度は，大うつ病性障害患者を対象とした過去の試験の結果と類似していた。

(6) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

Phase B での治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.3-20 に示した。

Phase B で 188 例がブレクスピプラゾールに曝露された。そのうちの 1 例は Week 8 の来院時に治験薬を提供された後に追跡不能になり，治験薬が治験実施医療機関に返却されなかったことから曝露されたものと推測した。

ブレクスピプラゾール群の被験者の大部分（92.0%）は，6 週間以上（36 日間以上）ブレクスピプラゾールに曝露された。

ブレクスピプラゾール群の被験者の抗うつ薬への曝露期間はブレクスピプラゾールへの曝露期間と類似していた。Phase B で 92.6%以上の被験者が 6 週間以上（36 日間以上）抗うつ薬に曝露された（資料番号 5.3.5.1-03，CT-7.1.2 参照）。

表 2.7.6.2.3-20　　Phase B での治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

Duration of Exposure[a]	**2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 188) n (%)**	**Placebo + ADT (N = 191) n (%)**
1 Week (1-7 Days)	4 (2.1)	1 (0.5)
2 Weeks (8-14 Days)	2 (1.1)	6 (3.1)
3 Weeks (15-21 Days)	5 (2.7)	2 (1.0)
4 Weeks (22-28 Days)	1 (0.5)	2 (1.0)
5 Weeks (29-35 Days)	3 (1.6)	1 (0.5)
6 Weeks (36-42 Days)	110 (58.5)	117 (61.3)
> 6 Weeks (>42 Days)	63 (33.5)	62 (32.5)
Any Exposure	188 (100.0)	191 (100.0)

ADT = antidepressant therapy, IMP = investigational medicinal product.
[a] Exposure is calculated as double-blind IMP end date (Phase B) minus double-blind IMP start date (Phase B) plus 1, not including treatment interruptions.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 12.1-1＞

(b) 有害事象

Phase B でいずれかの投与群で 2%以上の割合で発現した有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.3-21 に，Phase B での器官別大分類別有害事象（安全性解析対象集団）を表

2.7.6.2.3-26 に，Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.3-27 に示した。

Phase B での有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群で 59.0%，プラセボ群で 46.6%であり，ブレクスピプラゾール群で高かった。ブレクスピプラゾール群で 5%以上の割合で発現しプラセボ群の発現割合の 2 倍超であった有害事象は，体重増加（ブレクスピプラゾール群 8.0%，プラセボ群 3.1%，以下同順）及びアカシジア（7.4%，1.0%）であった。

ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。Phase B での高度な有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群で 5.9%，プラセボ群で 0.5%であった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-8.1.1 参照）。ブレクスピプラゾール群の 2 例以上で発現した高度な有害事象は頭痛（2 例，1.1%）のみであった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-8.2.1.3 参照）。

表 2.7.6.2.3-21　Phase B でいずれかの投与群で 2%以上の割合で発現した有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**2 mg Brexpiprazole + ADT** **(N = 188)** **n (%)**	**Placebo + ADT** **(N = 191)** **n (%)**
At least one TEAE[a]	111 (59.0)	89 (46.6)
眼障害		
霧視	4 (2.1)	0 (0.0)
胃腸障害		
口内乾燥	6 (3.2)	1 (0.5)
下痢	5 (2.7)	10 (5.2)
腹痛	4 (2.1)	0 (0.0)
便秘	4 (2.1)	2 (1.0)
悪心	2 (1.1)	4 (2.1)
感染症および寄生虫症		
上気道感染	6 (3.2)	12 (6.3)
気管支炎	5 (2.7)	1 (0.5)
臨床検査		
体重増加	15 (8.0)	6 (3.1)
代謝および栄養障害		
食欲亢進	6 (3.2)	3 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	5 (2.7)	2 (1.0)
神経系障害		
アカシジア	14 (7.4)	2 (1.0)
浮動性めまい	9 (4.8)	3 (1.6)
傾眠	8 (4.3)	1 (0.5)
頭痛	7 (3.7)	7 (3.7)
錐体外路障害	6 (3.2)	1 (0.5)
振戦	4 (2.1)	2 (1.0)

表 2.7.6.2.3-21　Phase B でいずれかの投与群で 2%以上の割合で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 188) n (%)	Placebo + ADT (N = 191) n (%)
精神障害		
不安	7 (3.7)	3 (1.6)
落ち着きのなさ	6 (3.2)	0 (0.0)
不眠症	4 (2.1)	4 (2.1)
皮膚および皮下組織障害		
多汗症	4 (2.1)	2 (1.0)

MedDRA Version 15.0

ADT = antidepressant therapy, AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Subjects with AEs in multiple SOCs were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 12.2.2.1-1 より作成＞

(c)　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

Phase B でいずれかの投与群で 2%以上の割合で報告された副作用（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.3-22 に，Phase B での器官別大分類別副作用（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.3-28 に，Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.3-29 に示した。

Phase B での副作用の発現割合は 34.0%であった（ブレクスピプラゾール群 44.7%，プラセボ群 23.6%）（資料番号 5.3.5.1-03，CT-8.3.1.2 参照）。

ブレクスピプラゾール群で 5%以上の割合で報告された副作用は，体重増加（ブレクスピプラゾール群 7.4%，プラセボ群 2.1%，以下同順）及びアカシジア（7.4%，1.0%）であった。

表 2.7.6.2.3-22　Phase B でいずれかの投与群で 2%以上の割合で報告された副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 188) n (%)	Placebo + ADT (N = 191) n (%)
At least one potentially causally related TEAE[a]	84 (44.7)	45 (23.6)
眼障害		
霧視	4 (2.1)	0 (0.0)
胃腸障害		
口内乾燥	6 (3.2)	1 (0.5)
下痢	5 (2.7)	5 (2.6)
臨床検査		
体重増加	14 (7.4)	4 (2.1)
代謝および栄養障害		
食欲亢進	6 (3.2)	1 (0.5)

表 2.7.6.2.3-22　Phase B でいずれかの投与群で 2%以上の割合で報告された副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 188) n (%)	Placebo + ADT (N = 191) n (%)
神経系障害		
アカシジア	14 (7.4)	2 (1.0)
浮動性めまい	8 (4.3)	1 (0.5)
傾眠	7 (3.7)	1 (0.5)
錐体外路障害	6 (3.2)	1 (0.5)
頭痛	4 (2.1)	2 (1.0)
振戦	4 (2.1)	2 (1.0)
精神障害		
落ち着きのなさ	6 (3.2)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		
多汗症	4 (2.1)	1 (0.5)

MedDRA Version 15.0

ADT = antidepressant therapy, AE = adverse event, IMP = investigational medicinal product, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Subjects with AEs in multiple SOCs were counted only once towards the total.　Includes events reported as related or possibly related to administration of double-blind IMP.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 12.2.2.2-1 より作成＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

Phase B での重篤な有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.3-23 に示した。また，重篤な有害事象一覧表を治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.1-03，CT-9.2.1 参照）。

Phase B ではブレクスピプラゾール群の 2 例（1.1%）及びプラセボ群の 2 例（1.0%）に重篤な有害事象が認められた。2 例以上で報告された重篤な有害事象はなかった。

重症度は，高度と判断された腹痛を除いて，いずれの事象も中等度であり，投与中止に至った事象は認められなかった。

ブレクスピプラゾール群で発現した重篤な有害事象のうち，失神は治験薬との関連性は possibly related と判断された。ブレクスピプラゾール群の 1 例は，重篤な有害事象である失神及び粉砕骨折を発現したが，いずれの事象も回復した（資料番号 5.3.5.1-03，Table 12.3.1.2-2 参照）。

Phase A 及び Phase A+に発現した重篤な有害事象一覧表を治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.1-03，CT-9.2.2 参照）。

表 2.7.6.2.3-23　　Phase B での重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**2 mg Brexpiprazole + ADT** **(N = 188)** **n (%)**	**Placebo + ADT** **(N = 191)** **n (%)**
At least one serious TEAE[a]	2 (1.1)	2 (1.0)
心臓障害		
心房細動	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害		
腹痛	1 (0.5)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		
肺炎	0 (0.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症		
粉砕骨折	1 (0.5)	0 (0.0)
神経系障害		
失神	1 (0.5)	0 (0.0)

MedDRA Version 15.0

ADT = antidepressant therapy, AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Subjects with AEs in multiple SOCs were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 12.3.1.2-1 より作成＞

(e)　投与中止に至った有害事象

Phase B での投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.3-24 に示した。

Phase B では，投与中止に至った有害事象がブレクスピプラゾール群に 6 例（3.2%）発現し，プラセボ群での発現はなかった。2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象はなかった。投与中止に至った有害事象のうち，腹痛及び無オルガズム症は Phase A で発現し Phase B で投与中止に至った。

表 2.7.6.2.3-24　　Phase B での投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**2 mg Brexpiprazole + ADT** **(N = 188)** **n (%)**	**Placebo + ADT** **(N = 191)** **n (%)**
At least one TEAE resulting in discontinuation[a]	6 (3.2)	0 (0.0)
胃腸障害		
腹痛	1 (0.5)	0 (0.0)
下痢	1 (0.5)	0 (0.0)
神経系障害		
アカシジア	1 (0.5)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.5)	0 (0.0)
パーキンソニズム	1 (0.5)	0 (0.0)
精神障害		
無オルガズム症	1 (0.5)	0 (0.0)

MedDRA Version 15.0

ADT = antidepressant therapy, AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Subjects with AEs in multiple SOCs were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 12.3.1.3.1-1 より作成＞

(f) 錐体外路症状関連有害事象

i) 錐体外路症状関連有害事象

Phase B での錐体外路症状関連有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.3-25 に示した。

Phase B で多く発現した錐体外路症状関連有害事象は，アカシジア症状及びパーキンソン症状であった。

Phase B での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群でプラセボ群と比較して高かった（ブレクスピプラゾール群 14.9%，プラセボ群 3.1%）。ブレクスピプラゾール群で最も多く発現した錐体外路症状関連有害事象はアカシジアで，すべての被験者で重症度は軽度又は中等度と評価された（資料番号 5.3.5.1-03，CT-8.2.1.3 参照）。

表 2.7.6.2.3-25　Phase B での錐体外路症状関連有害事象（安全性解析対象集団）

EPS Category **MedDRA Preferred Term**	**2 mg Brexpiprazole + ADT** **(N = 188)** **n (%)**	**Placebo + ADT** **(N = 191)** **n (%)**
At least one EPS-related TEAE[a]	28 (14.9)	6 (3.1)
Akathisia Events	14 (7.4)	2 (1.0)
アカシジア	14 (7.4)	2 (1.0)
Dystonic Events	3 (1.6)	1 (0.5)
筋固縮	1 (0.5)	0 (0.0)
筋痙縮	2 (1.1)	1 (0.5)
Parkinsonian Events	12 (6.4)	3 (1.6)
錐体外路障害	6 (3.2)	1 (0.5)
運動低下	1 (0.5)	0 (0.0)
パーキンソニズム	1 (0.5)	0 (0.0)
振戦	4 (2.1)	2 (1.0)
Residual Events	1 (0.5)	0 (0.0)
筋攣縮	1 (0.5)	0 (0.0)

MedDRA Version 15.0

ADT = antidepressant therapy, AE = adverse event, EPS = extrapyramidal symptoms, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Subjects with AEs in multiple EPS categories were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 12.3.1.3.2.1-1 より作成＞

ii) AIMS，SAS，BARS

Phase B での AIMS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）

までの平均変化量は，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群で類似していた（資料番号 5.3.5.1-03，CT-13.2.1 参照）。

Phase B での SAS 合計スコア及び BARS スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量は，ブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較して増加したが，変化量は軽微であり臨床的に意味のあるものではなかった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-13.1.1，CT-13.3.1 参照）。

(g) 自殺リスク評価

C-SSRS の評価で，Phase B に自殺行動は報告されず（資料番号 5.3.5.1-03，CT-14.1.1 参照），Phase B のベースラインには認められず投与後新たに認められた自殺念慮の発現割合はプラセボ群（12 例，6.3%）よりブレクスピプラゾール群（9 例，4.8%）で低かった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-14.1.4 参照）。

Phase B で自殺，自殺企図及び自殺念慮の有害事象は報告されなかった（表 2.7.6.2.3-27 参照）。

(h) 臨床検査

臨床検査の各項目で，Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時の平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

臨床的に重要な臨床検査値の変動の発現割合は投与群間で概して類似していた。

治験期間中に薬物性肝障害の基準に合致する被験者は認められなかった。

Phase B でメタボリックシンドロームの基準に合致する被験者の割合は低く，ブレクスピプラゾール群（3 例，2.3%）とプラセボ群（2 例，1.4%）で類似していた（資料番号 5.3.5.1-03，CT-10.5.3.1 参照）。

Phase B で臨床検査値異常のために中止した被験者は認められなかった。

Phase B でのプロラクチンの平均値はブレクスピプラゾール群の男女で増加し，男性より女性でより大きな増加が認められた（資料番号 5.3.5.1-03，Table 12.4.2.1.4-1 参照）。Phase B での臨床的に重要なプロラクチンの変動の発現割合は，男女ともにプラセボ群よりブレクスピプラゾール群で高かった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-10.2.2 参照）。

臨床検査（血糖値，総コレステロール及びトリグリセリドを含む）で，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群との間に一貫した差は認められなかった。

(i) バイタルサイン及び体重

仰臥位，座位及び立位の心拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧，及び体温の Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量は軽微であった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-11.2.3 参照）。ブレクスピプラゾールは体重を除いてバイタルサインで一貫した臨床的に重要な変動を示さず，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群との間に一貫した差は認められなかった。

Phase B での体重の最小二乗平均増加量（Phase B 終了時）は，ブレクスピプラゾール群で 1.64 kg，プラセボ群で 0.37 kg であった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 12.5.2.2-1 参照）。同様

に，平均 BMI 及び平均ウエスト周囲径は，Phase B 終了時にブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較して増加していた（資料番号 5.3.5.1-03，CT-15.3.1，CT-15.2.1 参照）。

Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの間で 7%以上の臨床的に重要な体重増加を示した被験者は，ブレクスピプラゾール群（6 例，3.21%）でプラセボ群（1 例，0.53%）より多かった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-15.1.2 参照）。

(j)　心電図検査

心電図パラメータの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量は軽微であり，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群で類似していた（資料番号 5.3.5.1-03，Table 12.5.3-1 参照）。

Phase B のブレクスピプラゾール群で 2%以上の割合で確認された臨床的に重要な心電図パラメータの変動は，心室性期外収縮及び QTcF の増加であった。いずれかの補正法で QTc が 60 msec を超えて増加した被験者の割合は，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群で類似していた（資料番号 5.3.5.1-03，Table 12.5.3-2 参照）。いずれかの補正法で QTc が 500 msec 超を示した被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-12.3.2 参照）。

心電図検査で，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群との間に一貫した差は認められなかった。

(7)　結論

ブレクスピプラゾール 2 mg/日は，主要評価項目（MADRS 合計スコアの変化量）でプラセボによる補助療法に対する優越性が証明され，8 週間の抗うつ薬治療に反応不十分であった被験者で，抗うつ薬に対する補助療法として有効であった。

ブレクスピプラゾールによる改善が，MADRS 合計スコアによる検討から，Phase B の Week 1 及びその後の各来院時にプラセボと比較して認められた。

MADRS 合計スコア及び SDS 平均スコアだけでなく，治験責任医師等による複数の評価尺度及び被験者による評価尺度の結果からもブレクスピプラゾール群でプラセボ群よりも大きな改善が認められたことから，ブレクスピプラゾールの有効性の頑健性が示された。

ブレクスピプラゾールを大うつ病性障害被験者に市販の抗うつ薬に対する補助療法として投与した場合，ブレクスピプラゾールは 2 mg/日の用量で良好な忍容性を示した。

2.7.6.2.3.3　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.2.3-26　　Phase B での器官別大分類別有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 188) n (%)	Placebo + ADT (N = 191) n (%)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (0.5)
心臓障害	6 (3.2)	3 (1.6)
耳および迷路障害	3 (1.6)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (0.5)	0 (0.0)
眼障害	7 (3.7)	4 (2.1)
胃腸障害	27 (14.4)	25 (13.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (4.8)	5 (2.6)
感染症および寄生虫症	27 (14.4)	32 (16.8)
傷害、中毒および処置合併症	5 (2.7)	5 (2.6)
臨床検査	19 (10.1)	11 (5.8)
代謝および栄養障害	9 (4.8)	4 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	14 (7.4)	11 (5.8)
神経系障害	54 (28.7)	21 (11.0)
精神障害	26 (13.8)	12 (6.3)
腎および尿路障害	1 (0.5)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	4 (2.1)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3.2)	4 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	8 (4.3)	5 (2.6)
血管障害	5 (2.7)	3 (1.6)
Total[a]	111 (59.0)	89 (46.6)

MedDRA Version 15.0

ADT = antidepressant therapy, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

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

＜資料番号 5.3.5.1-03：CT-8.2.1.1 より作成＞

表 2.7.6.2.3-27　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 188) n (%)	Placebo + ADT (N = 191) n (%)
血液およびリンパ系障害		
正色素性正球性貧血	0 (0.0)	1 (0.5)
心臓障害		
動悸	3 (1.6)	1 (0.5)
狭心症	1 (0.5)	0 (0.0)
頻脈	1 (0.5)	2 (1.0)
心室性期外収縮	1 (0.5)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	1 (0.5)
耳および迷路障害		
回転性めまい	2 (1.1)	0 (0.0)
耳不快感	1 (0.5)	0 (0.0)
内分泌障害		
高コルチコイド症	1 (0.5)	0 (0.0)
高プロラクチン血症	1 (0.5)	0 (0.0)
眼障害		
霧視	4 (2.1)	0 (0.0)
眼瞼痙攣	1 (0.5)	1 (0.5)
眼瞼刺激	1 (0.5)	0 (0.0)
羞明	1 (0.5)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	1 (0.5)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (0.5)
眼部腫脹	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害		
口内乾燥	6 (3.2)	1 (0.5)
下痢	5 (2.7)	10 (5.2)
腹痛	4 (2.1)	0 (0.0)
便秘	4 (2.1)	2 (1.0)
消化不良	2 (1.1)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	2 (1.1)	0 (0.0)
歯肉痛	2 (1.1)	0 (0.0)
悪心	2 (1.1)	4 (2.1)
上腹部痛	1 (0.5)	1 (0.5)
鼓腸	1 (0.5)	2 (1.0)
食中毒	1 (0.5)	0 (0.0)
排便回数増加	1 (0.5)	0 (0.0)
流涎過多	1 (0.5)	0 (0.0)
嘔吐	1 (0.5)	1 (0.5)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (0.5)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (0.5)
嚥下障害	0 (0.0)	1 (0.5)
おくび	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸音異常	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.2.3-27　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 188) n (%)	Placebo + ADT (N = 191) n (%)
吐血	0 (0.0)	1 (0.5)
歯の知覚過敏	0 (0.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	3 (1.6)	3 (1.6)
易刺激性	2 (1.1)	1 (0.5)
無力症	1 (0.5)	1 (0.5)
胸部不快感	1 (0.5)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.5)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.5)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症		
上気道感染	6 (3.2)	12 (6.3)
気管支炎	5 (2.7)	1 (0.5)
鼻咽頭炎	2 (1.1)	3 (1.6)
尿路感染	2 (1.1)	1 (0.5)
急性副鼻腔炎	1 (0.5)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (0.5)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (0.5)	0 (0.0)
耳感染	1 (0.5)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (0.5)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (0.5)	0 (0.0)
外耳炎	1 (0.5)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (0.5)	1 (0.5)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.5)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)
歯髄炎	1 (0.5)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (0.5)	3 (1.6)
白癬感染	1 (0.5)	0 (0.0)
ウイルス感染	1 (0.5)	1 (0.5)
ウイルス性上気道感染	1 (0.5)	3 (1.6)
膿瘍	0 (0.0)	1 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	2 (1.0)
歯肉感染	0 (0.0)	1 (0.5)
中耳炎	0 (0.0)	1 (0.5)
爪囲炎	0 (0.0)	1 (0.5)
鼻炎	0 (0.0)	1 (0.5)
歯膿瘍	0 (0.0)	1 (0.5)
腟感染	0 (0.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症		
粉砕骨折	1 (0.5)	0 (0.0)
転倒	1 (0.5)	0 (0.0)
足骨折	1 (0.5)	0 (0.0)
関節損傷	1 (0.5)	1 (0.5)

表 2.7.6.2.3-27　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 188) n (%)	Placebo + ADT (N = 191) n (%)
靭帯捻挫	1 (0.5)	0 (0.0)
肉離れ	1 (0.5)	1 (0.5)
節足動物咬傷	0 (0.0)	1 (0.5)
外傷後頚部症候群	0 (0.0)	1 (0.5)
熱傷	0 (0.0)	1 (0.5)
臨床検査		
体重増加	15 (8.0)	6 (3.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)
血圧上昇	1 (0.5)	0 (0.0)
心電図ＱＴ延長	1 (0.5)	1 (0.5)
体重減少	1 (0.5)	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 (0.5)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.5)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害		
食欲亢進	6 (3.2)	3 (1.6)
脂質異常症	1 (0.5)	0 (0.0)
高コレステロール血症	1 (0.5)	0 (0.0)
高インスリン血症	1 (0.5)	0 (0.0)
高尿酸血症	1 (0.5)	0 (0.0)
食欲減退	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	5 (2.7)	2 (1.0)
関節痛	2 (1.1)	3 (1.6)
筋痙縮	2 (1.1)	1 (0.5)
筋緊張	2 (1.1)	0 (0.0)
筋骨格痛	2 (1.1)	0 (0.0)
筋肉痛	2 (1.1)	3 (1.6)
四肢痛	2 (1.1)	1 (0.5)
脛骨内側過労性症候群	1 (0.5)	0 (0.0)
筋固縮	1 (0.5)	0 (0.0)
筋攣縮	1 (0.5)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (0.5)	1 (0.5)
頚部痛	1 (0.5)	1 (0.5)
足底筋膜炎	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.2.3-27　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 188) n (%)	Placebo + ADT (N = 191) n (%)
神経系障害		
アカシジア	14 (7.4)	2 (1.0)
浮動性めまい	9 (4.8)	3 (1.6)
傾眠	8 (4.3)	1 (0.5)
頭痛	7 (3.7)	7 (3.7)
錐体外路障害	6 (3.2)	1 (0.5)
振戦	4 (2.1)	2 (1.0)
感覚鈍麻	2 (1.1)	1 (0.5)
片頭痛	2 (1.1)	1 (0.5)
下肢静止不能症候群	2 (1.1)	2 (1.0)
鎮静	2 (1.1)	0 (0.0)
運動低下	1 (0.5)	0 (0.0)
パーキンソニズム	1 (0.5)	0 (0.0)
嗅覚錯誤	1 (0.5)	0 (0.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.5)	0 (0.0)
失神	1 (0.5)	0 (0.0)
緊張性頭痛	1 (0.5)	0 (0.0)
注意力障害	0 (0.0)	1 (0.5)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (0.5)
よだれ	0 (0.0)	1 (0.5)
過眠症	0 (0.0)	1 (0.5)
記憶障害	0 (0.0)	1 (0.5)
感覚障害	0 (0.0)	1 (0.5)
精神障害		
不安	7 (3.7)	3 (1.6)
落ち着きのなさ	6 (3.2)	0 (0.0)
不眠症	4 (2.1)	4 (2.1)
中期不眠症	3 (1.6)	0 (0.0)
無オルガズム症	2 (1.1)	0 (0.0)
リビドー減退	2 (1.1)	1 (0.5)
怒り	1 (0.5)	0 (0.0)
初期不眠症	1 (0.5)	0 (0.0)
睡眠障害	1 (0.5)	0 (0.0)
早朝覚醒型不眠症	1 (0.5)	0 (0.0)
離脱症候群	1 (0.5)	0 (0.0)
異常な夢	0 (0.0)	2 (1.0)
悪夢	0 (0.0)	1 (0.5)
パニック発作	0 (0.0)	1 (0.5)
腎および尿路障害		
頻尿	1 (0.5)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害		
乳房腫大	1 (0.5)	0 (0.0)
乳房痛	1 (0.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.3-27　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 188) n (%)	Placebo + ADT (N = 191) n (%)
射精不能	1 (0.5)	0 (0.0)
勃起不全	1 (0.5)	0 (0.0)
月経過多	1 (0.5)	0 (0.0)
不規則月経	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	2 (1.1)	0 (0.0)
喘息	1 (0.5)	1 (0.5)
労作性呼吸困難	1 (0.5)	0 (0.0)
鼻出血	1 (0.5)	2 (1.0)
副鼻腔うっ血	1 (0.5)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	1 (0.5)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (0.5)
咽喉絞扼感	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害		
多汗症	4 (2.1)	2 (1.0)
ざ瘡	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚乾燥	1 (0.5)	0 (0.0)
発疹	1 (0.5)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.5)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (0.5)	0 (0.0)
脱毛症	0 (0.0)	1 (0.5)
寝汗	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚病変	0 (0.0)	1 (0.5)
血管障害		
高血圧	3 (1.6)	1 (0.5)
潮紅	1 (0.5)	0 (0.0)
ほてり	1 (0.5)	1 (0.5)
大動脈瘤	0 (0.0)	1 (0.5)
Total[a]	111 (59.0)	89 (46.6)

MedDRA Version 15.0

ADT = antidepressant therapy, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

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

＜資料番号 5.3.5.1-03：CT-8.2.1.2.1 より作成＞

(2) 副作用

表 2.7.6.2.3-28　　Phase B での器官別大分類別副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 188) n (%)	Placebo + ADT (N = 191) n (%)
心臓障害	5 (2.7)	2 (1.0)
耳および迷路障害	2 (1.1)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (0.5)	0 (0.0)
眼障害	6 (3.2)	1 (0.5)
胃腸障害	20 (10.6)	14 (7.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (3.7)	4 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	0 (0.0)
臨床検査	16 (8.5)	8 (4.2)
代謝および栄養障害	7 (3.7)	2 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	7 (3.7)	3 (1.6)
神経系障害	48 (25.5)	14 (7.3)
精神障害	19 (10.1)	8 (4.2)
腎および尿路障害	1 (0.5)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.6)	2 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (2.7)	2 (1.0)
血管障害	3 (1.6)	1 (0.5)
Total[a]	84 (44.7)	45 (23.6)

MedDRA Version 15.0

ADT = antidepressant therapy, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

Potentially drug-related Adverse Events include those classified as related or possibly related.

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

＜資料番号 5.3.5.1-03：CT-8.3.1.1 より作成＞

表 2.7.6.2.3-29　　Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 188) n (%)	Placebo + ADT (N = 191) n (%)
心臓障害		
動悸	2 (1.1)	0 (0.0)
狭心症	1 (0.5)	0 (0.0)
頻脈	1 (0.5)	2 (1.0)
心室性期外収縮	1 (0.5)	0 (0.0)
耳および迷路障害		
回転性めまい	2 (1.1)	0 (0.0)
内分泌障害		
高コルチコイド症	1 (0.5)	0 (0.0)
高プロラクチン血症	1 (0.5)	0 (0.0)
眼障害		
霧視	4 (2.1)	0 (0.0)
眼瞼痙攣	1 (0.5)	1 (0.5)
羞明	1 (0.5)	0 (0.0)
胃腸障害		
口内乾燥	6 (3.2)	1 (0.5)
下痢	5 (2.7)	5 (2.6)
便秘	3 (1.6)	2 (1.0)
消化不良	2 (1.1)	0 (0.0)
悪心	2 (1.1)	2 (1.0)
腹痛	1 (0.5)	0 (0.0)
鼓腸	1 (0.5)	0 (0.0)
排便回数増加	1 (0.5)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	0 (0.0)
歯肉痛	1 (0.5)	0 (0.0)
流涎過多	1 (0.5)	0 (0.0)
嘔吐	1 (0.5)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (0.5)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (0.5)
嚥下障害	0 (0.0)	1 (0.5)
おくび	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸音異常	0 (0.0)	1 (0.5)
歯の知覚過敏	0 (0.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	3 (1.6)	2 (1.0)
易刺激性	2 (1.1)	1 (0.5)
無力症	1 (0.5)	1 (0.5)
胸部不快感	1 (0.5)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症		
転倒	1 (0.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.3-29　　Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 188) n (%)	Placebo + ADT (N = 191) n (%)
臨床検査		
体重増加	14 (7.4)	4 (2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)
血圧上昇	1 (0.5)	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 (0.5)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.5)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害		
食欲亢進	6 (3.2)	1 (0.5)
脂質異常症	1 (0.5)	0 (0.0)
食欲減退	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害		
筋肉痛	2 (1.1)	2 (1.0)
背部痛	1 (0.5)	0 (0.0)
筋固縮	1 (0.5)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (0.5)	0 (0.0)
筋緊張	1 (0.5)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (0.5)	1 (0.5)
神経系障害		
アカシジア	14 (7.4)	2 (1.0)
浮動性めまい	8 (4.3)	1 (0.5)
傾眠	7 (3.7)	1 (0.5)
錐体外路障害	6 (3.2)	1 (0.5)
頭痛	4 (2.1)	2 (1.0)
振戦	4 (2.1)	2 (1.0)
下肢静止不能症候群	2 (1.1)	2 (1.0)
感覚鈍麻	1 (0.5)	1 (0.5)
運動低下	1 (0.5)	0 (0.0)
片頭痛	1 (0.5)	0 (0.0)
パーキンソニズム	1 (0.5)	0 (0.0)
嗅覚錯誤	1 (0.5)	0 (0.0)
鎮静	1 (0.5)	0 (0.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.5)	0 (0.0)
失神	1 (0.5)	0 (0.0)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (0.5)
よだれ	0 (0.0)	1 (0.5)
過眠症	0 (0.0)	1 (0.5)
記憶障害	0 (0.0)	1 (0.5)
感覚障害	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.2.3-29　　Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 188) n (%)	Placebo + ADT (N = 191) n (%)
精神障害		
落ち着きのなさ	6 (3.2)	0 (0.0)
中期不眠症	3 (1.6)	0 (0.0)
不眠症	2 (1.1)	1 (0.5)
リビドー減退	2 (1.1)	1 (0.5)
怒り	1 (0.5)	0 (0.0)
無オルガズム症	1 (0.5)	0 (0.0)
不安	1 (0.5)	3 (1.6)
初期不眠症	1 (0.5)	0 (0.0)
睡眠障害	1 (0.5)	0 (0.0)
早朝覚醒型不眠症	1 (0.5)	0 (0.0)
離脱症候群	1 (0.5)	0 (0.0)
異常な夢	0 (0.0)	2 (1.0)
パニック発作	0 (0.0)	1 (0.5)
腎および尿路障害		
頻尿	1 (0.5)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害		
射精不能	1 (0.5)	0 (0.0)
不規則月経	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	2 (1.1)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	1 (0.5)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	1 (0.5)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (0.5)
咽喉絞扼感	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害		
多汗症	4 (2.1)	1 (0.5)
ざ瘡	1 (0.5)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	1 (0.5)	0 (0.0)
寝汗	0 (0.0)	1 (0.5)
血管障害		
潮紅	1 (0.5)	0 (0.0)
ほてり	1 (0.5)	1 (0.5)
高血圧	1 (0.5)	0 (0.0)
Total[a]	84 (44.7)	45 (23.6)

MedDRA Version 15.0

ADT = antidepressant therapy, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

Potentially drug-related Adverse Events include those classified as related or possibly related.

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

＜資料番号 5.3.5.1-03：CT-8.3.1.2 より作成＞

2.7.6.2.4　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（外国人：331-12-282 試験，添付資料番号 5.3.5.1-04）【参考資料】

2.7.6.2.4.1　試験方法の概略

試験の目的：

主目的：大うつ病性障害患者を対象に，抗うつ薬の補助療法として，ブレクスピプラゾール（可変用量）の有効性をプラセボと比較する。

副次目的：大うつ病性障害患者を対象に，抗うつ薬の補助療法としてのブレクスピプラゾール（可変用量）の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン：

多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，実薬対照，可変用量

本試験では試験デザイン自体を治験責任医師等に対して盲検とした。盲検下及び非盲検下の試験デザインをそれぞれ図 2.7.6.2.4-1 及び図 2.7.6.2.4-2 に示した。

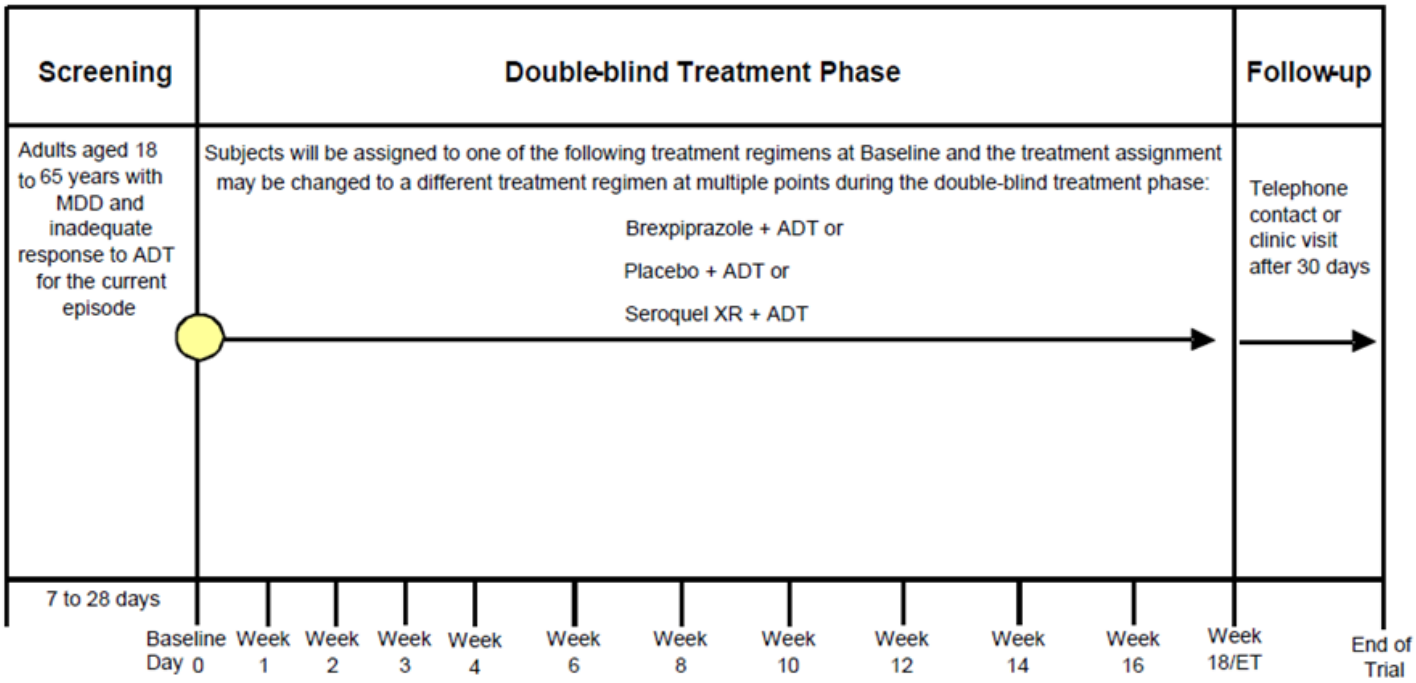


図 2.7.6.2.4-1　　盲検下の試験デザイン

＜資料番号 5.3.5.1-04：Figure 9.1-1＞

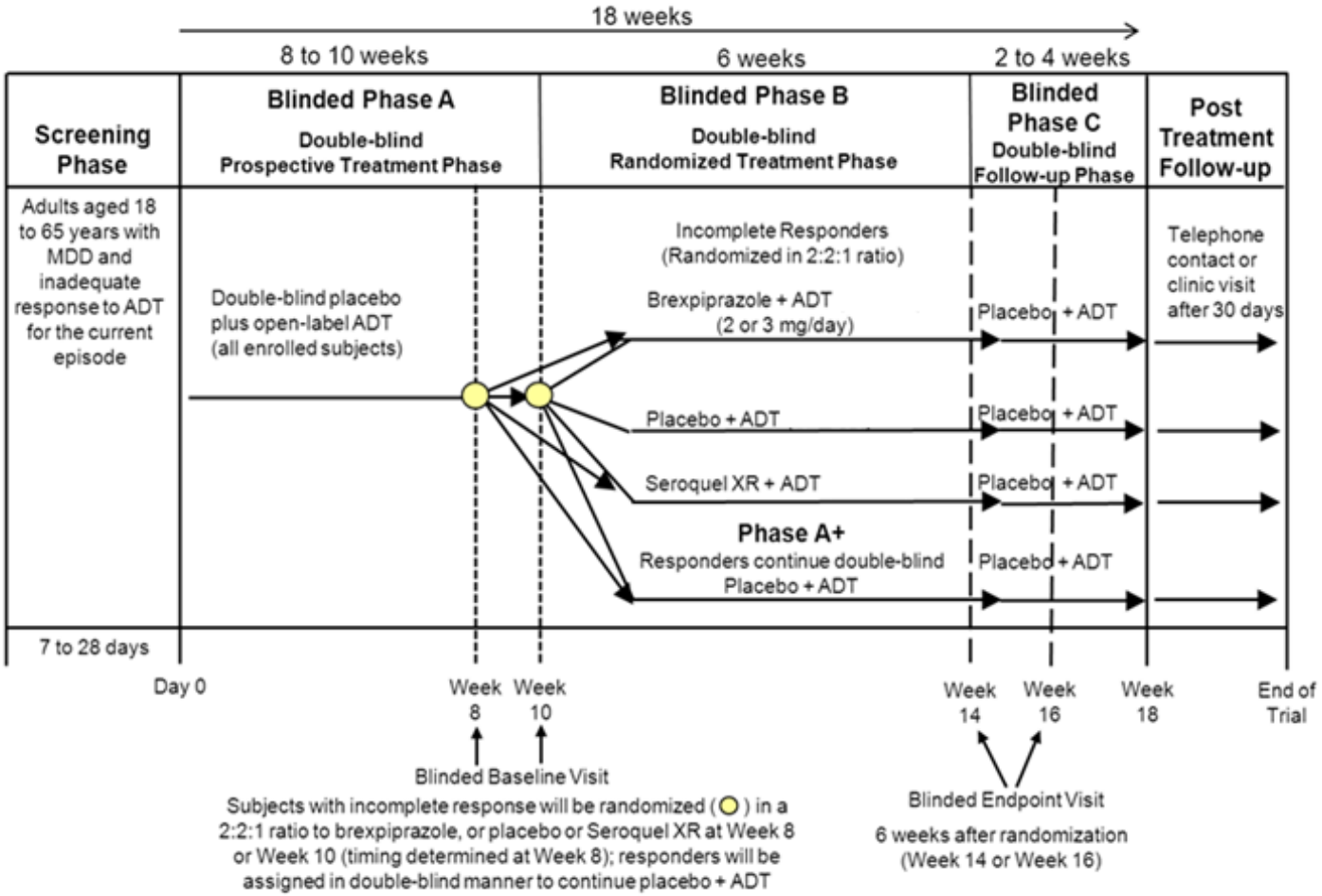


図 2.7.6.2.4-2　　非盲検下の試験デザイン

＜資料番号 5.3.5.1-04：Figure 9.1-2＞

対象：

大うつ病性障害患者

選択基準：

1) 本治験の開始に先立ち，本人及び/又は法的に容認される代諾者の文書による同意（IRB/IEC が必要とする）を得ることができた患者
2) 本治験の内容を理解し，規定の用法及び用量，錠剤/カプセル投与，及び併用禁止薬の中止を含む要求事項を遵守することができると治験責任医師が判断した患者。患者による自己評価結果を記入するため，文書を読解することができると治験責任医師が判断した患者。評価尺度で確実に評価できると治験責任医師が判断した患者
3) 文書による同意時に 18～65 歳であった男女の外来患者
4) 大うつ病性障害と診断され大うつ病エピソードを有する患者で，DSM-IV-TR 基準で診断され M.I.N.I 及び適切な精神医学的臨床評価のいずれでも確認された患者。今回の大うつ病エピソードは 8 週間以上持続していることとした。さらに，今回の大うつ病エピソードにおいて，適切な抗うつ薬治療を 1～3 回行い，反応が不十分であることとした。反応が不十分とは，ATRQ による評価でうつ症状の改善率が 50%未満である状態と定義した。適切な抗うつ薬治療とは，ATRQ で規定された用量範囲での 6 週間以上の抗うつ薬治療と定義した。いずれかの抗うつ薬治療で今回のエピソードが 50%以上の症状改善を示していた場合には，登録前に他の抗うつ薬によるその後の適切な治療（上記の ATRQ による定義）で反応不十分でなければならないこととした。直近の抗うつ薬治療では，患者は 50%以上の改善（上記の ATRQ による定義）を示してはならないこととした。
5) スクリーニング時及びベースライン来院時の MADRS 合計スコアが 26 以上の患者
6) 文書による同意時から治験期間を通して，禁止されているすべての向精神薬を中止する意思がある患者

除外基準：

性別及び生殖状況

1) 性的活動を行っている妊娠可能な女性及び男性で，治験期間中及び治験薬最終投与後 30 日間 2 種の避妊法を用いない又は治験期間中及び治験薬最終投与後 30 日間禁欲を維持しない患者。避妊している場合，以下の避妊方法のうちの 2 種を使用することとした。精管切除，卵管結紮，ペッサリー，子宮内又は他の認可された避妊器具，経口避妊薬，避妊用インプラント，避妊用デポ剤，コンドーム又は殺精子剤つき避妊スポンジ
2) 授乳中の女性及び/又は治験薬投与前のスクリーニング時の妊娠検査が陽性の女性

対象疾患

3) 今回の大うつ病エピソードに対し，スクリーニング期間に使用される抗うつ薬が適切な抗うつ薬治療の基準を満たす場合を含めて，適切な用量（ATRQ による定義）で十分な期間（6 週間以上）の抗うつ薬治療を 4 回以上行っても反応不十分（うつ症状の改善率が 50%未満）であった患者

4) 今回の大うつ病エピソードにおいて，抗精神病薬による抗うつ薬への補助療法を 3 週間以上受けた患者
5) これまでの治療歴から，今回の大うつ病エピソードで処方されていない抗うつ薬で，治験で使われるすべての抗うつ薬に対してアレルギーを有する又は忍容性がないと報告された患者（すなわち，過去に忍容困難であった抗うつ薬を選択してはならないこととした）
6) 今回の大うつ病エピソードにおいて電気痙攣療法を受けた患者
7) 過去に電気痙攣療法に対して反応不十分であった患者，又は難治性うつ病の治療に迷走神経刺激装置又は深部脳刺激装置を埋め込んだ患者
8) スクリーニング時に強制的な入院が必要になった患者，又はスクリーニング前 4 週間以内に今回の大うつ病エピソードで入院した患者
9) スクリーニング時に DSM-IV-TR の I 軸診断で以下の診断を受けた患者

- せん妄，認知症，健忘性障害又は他の認知障害
- 統合失調症，統合失調感情障害又は他の精神病性障害
- 双極 I 型障害，双極 II 型障害又は特定できない双極性障害
- 摂食障害（神経性無食欲症又は過食症を含む）
- 強迫性障害
- パニック障害
- 心的外傷後ストレス障害

10) スクリーニング時に DSM-IV-TR の II 軸診断で境界性パーソナリティ障害，反社会性パーソナリティ障害，妄想性パーソナリティ障害，シゾイドパーソナリティ障害，統合失調型パーソナリティ障害又は演技性パーソナリティ障害，又は精神遅滞と診断された患者
11) 今回の大うつ病エピソードで幻覚，妄想又は何らかの精神病性症状が認められた患者
12) 新たな心理療法（個人療法，集団療法，夫婦療法又は家族療法）をスクリーニング前 42 日以内に受けた又は治験参加中に受ける予定の患者

既往歴及び合併症

13) C-SSRS 自殺念慮質問 4（Active Suicidal Ideation with Some Intent to Act，Without Specific Plan）で「はい」と答え，C-SSRS 質問 4 の基準を満たす直近のエピソードがスクリーニング前 6 ヵ月以内に発現した患者，又は C-SSRS 自殺念慮質問 5（Active Suicidal Ideation with Specific Plan and Intent）で「はい」と答え，C-SSRS 質問 5 の基準を満たす直近のエピソードがスクリーニング前 6 ヵ月以内に発現した患者，又は C-SSRS の 5 つの自殺行動項目（actual attempt，interrupted attempt，aborted attempt，preparatory acts 又は behavior）のいずれかに「はい」と答え，いずれかの項目に該当する直近のエピソードがスクリーニング前 2 年以内に発現した患者，又は自殺のリスクが高いと治験責任医師等が判断した患者
14) スクリーニング前 180 日以内にアルコール及びベンゾジアゼピン類を含む DSM-IV-TR 基準の物質乱用又は物質依存と診断された患者。ただし，ニコチン依存を除く。
15) 甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を合併する患者（スクリーニング前 90 日間以上，薬物治療により病態が安定している場合を除く）及び/又はスクリーニング時に FT4 が異常

値を示した患者

16) スクリーニング時に心筋梗塞，うっ血性心不全，HIV 血清反応陽性/後天性免疫不全症候群，慢性 B 型肝炎又は慢性 C 型肝炎の病歴など，臨床的に問題となる神経系，肝臓，腎臓，代謝系，血液系，免疫系，心血管系，肺，又は消化器系の疾患を有している患者。ただし，病状が軽微又はコントロール良好であり，治験期間中に患者を重大な有害事象が発現する不当な危険にさらすことなく，安全性及び有効性の評価が妨げられないと考えられる場合，登録可能と判断した。患者の病状の安定及び治験参加に対する病状の潜在的影響について治験責任医師等が確信を持てない場合には，メディカルモニターに連絡することとした。

登録前にメディカルモニターと再検討及び協議する必要がある程度の BMI 高値を示す高度な肥満を有する患者

17) 糖尿病でインスリンを使用している患者。糖尿病でインスリン以外の治療薬を使用している患者は，以下のすべての基準を満たし，状態が安定していると考えられる場合，登録可能とした。

- HbA1c が 7.0%未満の患者
- スクリーニング時の血糖値が 125 mg/dL 以下（絶食）又は 200 mg/dL 未満（非絶食）の患者。非絶食時の血糖値が 200 mg/dL 以上の場合，患者は空腹状態で再検査し，空腹時血糖値は 125 mg/dL 以下であることとした。
- スクリーニング前 28 日間以上，経口糖尿病治療薬を安定して処方されていた，又はスクリーニング前 28 日間以上，糖尿病が食事で良好にコントロールされていた患者
- スクリーニング前 12 ヵ月以内に，糖尿病又は糖尿病の合併症のために入院していない患者
- スクリーニング期間中に新たに糖尿病と診断されていない患者

18) コントロールされていない高血圧（いずれかの姿勢で拡張期血圧が 95 mmHg 超）又は症候性低血圧を有する患者，又は 3 分間以上の起立後，直前の仰臥位血圧に比べ，収縮期血圧が 30 mmHg 以上低下及び/又は拡張期血圧が 20 mmHg 以上低下する起立性低血圧を示した又は起立性低血圧の症状が発現した患者

注）上記の基準で患者を除外する前に，除外結果の再現性を確認するうえで血圧測定は 1 回再測定してよいこととした。

19) 既知の虚血性心疾患を有する患者又は心筋梗塞，うっ血性心不全（コントロールの有無にかかわらない）の病歴，血管形成，ステント留置又は冠動脈バイパス術の術歴を有する患者

20) てんかん又は発作の病歴を有する患者。ただし，小児期の単発の熱性痙攣，心的外傷後又はアルコール離脱などによる単発作を除いた。

身体所見及び臨床検査値

21) コカイン，マリファナ又は他の違法薬物の薬物検査が陽性の患者。当該患者の再検査や再スクリーニングは実施しないこととした。医療用医薬品，一般用医薬品，又は患者の安全

性又は試験結果の解釈に影響を及ぼす臨床症状を示さないとの治験責任医師等の判断が文書化された製品の使用による尿中薬物検査陽性の患者は，メディカルモニターの承諾が得られた後，治験を継続してよいこととした。

22) 以下の臨床検査値及び心電図パラメータを有する患者

- 血小板数 ≤75000/mm^3
- ヘモグロビン ≤9 g/dL
- 好中球絶対数 ≤1000/mm^3
- AST > 2 × 基準値上限
- ALT > 2 × 基準値上限
- CPK > 3 × 基準値上限，メディカルモニターの承認が得られなかった場合
- クレアチニン ≥2 mg/dL
- HbA1c ≥ 7.0%
- 異常 FT4（注：FT4 は TSH が異常であった場合のみ測定することとした。）
- QTcF ≥ 450 msec

注）さらに，医学的に重要で患者の安全性又は試験結果の解釈に影響すると治験責任医師等が判断した他の何らかの臨床検査値異常，バイタルサイン結果又は心電図所見が認められた場合，患者は除外された。患者の病歴及び臨床症状に依存して医学的に重要である可能性のある結果を評価するうえで治験責任医師等を補助するために，その基準を提示した。異常値を示した検査は，異常値の再現性を確認するため，患者を除外する前に上記の基準で再検査することとした。

23) 嚥下困難の病歴を有する患者又は大きなカプセルを嚥下しにくい患者

併用禁止薬及び併用禁止療法

24) Phase A のベースライン来院時前 14 日以内に MAO 阻害薬［Nardil®（フェネルジン）又は EMSAM®（セレギリン）など］による治療が行われた患者
25) 治験薬投与開始前 7 日以内にベンゾジアゼピン類及び/又は催眠薬（非ベンゾジアゼピンの睡眠補助剤を含む）を使用した患者
26) Phase A の治験薬投与開始前 7 日以内に経口（又は筋肉内即時放出性）神経遮断薬を使用した患者，又は Phase A の治験薬投与開始前 1 周期 + 1/2 周期（添付文書を基にした 1 周期）以内に，承認された持続性神経遮断薬を使用した患者
27) 治験期間中に併用禁止薬を必要とすると予想された患者 [a]

[a] CYP2D6 阻害剤又は CYP3A4 阻害剤及び誘導剤は，治験期間中使用を禁止した。フルオキセチン及びパロキセチンは強力な CYP2D6 阻害剤であり，そのような阻害剤とブレクスピプラゾールを併用した場合，ブレクスピプラゾールの高度な曝露の可能性が予想された。抗うつ薬及びブレクスピプラゾールの両方が同時に高濃度になる可能性を回避するために，これらの抗うつ薬の用量範囲の上限はフルオキセチンで 40 mg，パロキセチン CR で 50 mg とした。

28) 過去にブレクスピプラゾールの臨床試験に参加した患者

アレルギー及び副作用

29) 悪性症候群又はセロトニン症候群の病歴を有する患者

30) 2 分類以上の薬剤に対して真のアレルギー反応（すなわち，不耐性でない）の病歴を有する患者

その他

31) 服役者，又は精神疾患又は身体疾患（感染症など）のいずれかの治療目的で強制的に拘留されている患者

32) スクリーニング前 180 日以内に他の治験に参加した患者，又は過去 1 年以内に 3 試験以上の治験に参加した患者

33) 治験責任医師等又はメディカルモニターの判断で治験に参加すべきでないと判断された患者，又は試験結果に影響しうる利益相反が認められた患者（すなわち，大うつ病性障害のために治験参加不能であるかもしれない患者）

使用薬剤，ロット番号：

被験薬

ブレクスピプラゾール（OPC-34712）錠

ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]（1 mg），[redacted]，[redacted]，[redacted]（2 mg），[redacted]，[redacted]，[redacted]（3 mg）

対照薬

プラセボ錠

ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]

セロクエル XR

ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]（50 mg），[redacted]，[redacted]，[redacted]（150 mg），[redacted]，[redacted]，[redacted]（300 mg）

プラセボカプセル

ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]

用量及び投与方法：

本治験は以下の治療期で実施された。

Phase A（抗うつ薬治療期）

すべての被験者は二重盲検プラセボ（プラセボ錠及びプラセボカプセル）及び治験責任医師等が選択した非盲検の市販抗うつ薬を治験期間中同じ用量で以下の規定の範囲内で投与された。

【SSRI】

エスシタロプラム（Lexapro®）錠，10～20 mg/日

フルオキセチン（Prozac®）カプセル，20～40 mg/日

パロキセチン（Paxil CR®）CR 錠，25～50 mg/日

セルトラリン（Zoloft®）錠，50～200 mg/日

【SNRI】

デュロキセチン（Cymbalta®）徐放性カプセル，40～60 mg/日

ベンラファキシン（Effexor XR®）XR カプセル，37.5～225 mg/日

抗うつ薬は治験期間を通して治験責任医師等が選択した抗うつ薬を投与することとし，フルオキセチン 40 mg/日並びにデュロキセチン 60 mg/日及び 40 mg/日を除いてすべて 1 日 1 回経口投与した。フルオキセチン及びデュロキセチンは 1 日 1 回又は 1 日 2 回の分与で投与した。被験者は，可能な限り毎日同じ時刻に抗うつ薬を服用するよう指導された。

Phase B（二重盲検期）

Phase A の最終来院時（Week 8 又は Week 10）に，反応不十分であった被験者は 6 週間の Phase B に移行した。治験実施計画書最終版で反応不十分の定義は，Phase A のベースラインから規定の来院時の Weeks 2，4，6 及び 8（及び必要であれば Week 10）までの MADRS 合計スコアの低下が 50%未満，Week 8（又は必要であれば Week 10）の MADRS 合計スコアが 18 以上，及び規定の来院時の Weeks 2，4，6 及び 8（及び必要であれば Week 10）の CGI-I スコアが 3 以上（minimally improved）とした。被験者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に 2：1：2 の割合で無作為割付され，Phase A で選択された最終用量の抗うつ薬に加え，ブレクスピプラゾール，セロクエル又はプラセボを 6 週間投与された。

Phase B での二重盲検治験薬の投与スケジュールを表 2.7.6.2.4-1 に示した。

ブレクスピプラゾール群の被験者は 1 mg/日の用量から投与を開始し，Day 7（± 2 days）に 2 mg/日に増量した。治験責任医師等が増量を要請しない限り，目標用量（2 mg/日）を持続した。セロクエル群の被験者は Day 1 及び Day 2 に 50 mg/日の用量から開始し，Day 3～14 に 150 mg/日に増量した。治験責任医師等が増量を要請しない限り目標用量（150 mg/日）を持続した。プラセボ群の被験者は二重盲検プラセボ（プラセボ錠及びプラセボカプセル）と Phase A で選択された抗うつ薬を最終用量で投与された。18 週間のすべての来院時に治験責任医師等は被験者の利益及び治験薬に対する忍容性の臨床評価を基に，二重盲検治験薬の用量変更を要請できることとした。増量の要請は規定の来院時のみ，減量の要請は規定外の来院時を含めていつでも可能とした。

6 週間の Phase B 終了時，無作為割付されたすべての被験者は二重盲検プラセボ（プラセボ錠及びプラセボカプセル）及び非盲検抗うつ薬の治療に移行した（Phase C）。

表 2.7.6.2.4-1　　Phase B での二重盲検治験薬の投与スケジュール

Group	Scheduled Visit				
	Week 8	Week 10	Week 12	Week 14	Week 16
Randomly Assigned Subjects (Phase B and Phase C)					
Brexpiprazole arm (mg/day)					
Randomly assigned at Week 8	1 mg × 1 wk 2 mg × 1 wk	2 mg (or 3 mg) × 2 wk[a,b]	2 mg (or 3 mg) × 2 wk[b]	Placebo[c]	Placebo[c]
Randomly assigned at Week 10	-	1 mg × 1 wk 2 mg × 1 wk	2 mg (or 3 mg) × 2 wk[a,b]	2 mg (or 3 mg) × 2 wk[a,b]	Placebo[c]

表 2.7.6.2.4-1　　Phase B での二重盲検治験薬の投与スケジュール（続き）

Group	Scheduled Visit				
	Week 8	**Week 10**	**Week 12**	**Week 14**	**Week 16**
Placebo arm[d]					
Randomly assigned at Week 8 or Week 10	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Seroquel XR arm (mg/day)					
Randomly assigned at Week 8	50 mg × 2 days 150 mg × 5 days 150 mg × 7 days	150 mg (or 300 mg) × 2 wk[e]	150 (or 300 mg) × 2 wk	Placebo[c]	Placebo[c]
Randomly assigned at Week 10	-	50 mg × 2 days 150 mg × 5 days 150 mg × 7 days	150 mg (300 mg) × 2 wk[e]	150 (or 300 mg) × 2 wk[e]	Placebo[c]
Non-randomly Assigned Subjects (Phase A+)					
Complete Response	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo

ADT = antidepressant therapy, IVRS = interactive voice response system, IWRS = interactive web response system.

Note: All subjects received open-label ADT therapy throughout the 18-week trial in conjunction with the randomly assigned double-blind IMP.

[a] All subjects randomly assigned to brexpiprazole were titrated to the target dose of brexpiprazole 2 mg/day over the first 2 weeks of Phase B.

[b] If tolerability issues arose, the investigator may have requested a decrease in dose at any time (scheduled or unscheduled visits); however, the dose decrease was only implemented by the IVRS/IWRS if the subject was randomly assigned to brexpiprazole and was taking brexpiprazole 3 mg/day at the time of the request for dose decrease.　Subjects who could no tolerate treatment after multiple requests for dose reduction were withdrawn from the trial by the investigator.

[c] At 6 weeks after randomization, all randomly assigned subjects entered Phase C and received double-blind placebo+open label ADT through the Week 18 visit.

[d] Subjects randomly assigned to placebo received matching placebo tablets instead of brexpiprazole or matching placebo tablets instead of Seroquel XR daily.

[e] If tolerability issues arose, the investigator may have requested a decrease in dose at any time (scheduled or unscheduled visits); however, the dose decrease was only implemented by the IVRS/IWRS if the subject was randomly assigned to Seroquel XR and was taking Seroquel XR 300 mg/day at the time of the request for dose decrease.　Subjects who could not tolerate treatment after multiple sequential requests for dose reduction were withdrawn from the trial by the investigator.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 9.4.1.3-1＞

Phase A+（抗うつ薬反応例治療継続期）

Phase A で反応基準を満たした被験者は Phase A+で二重盲検プラセボ（プラセボ錠及びプラセボカプセル）及び抗うつ薬を追加で 6 週間継続投与された。その後，被験者は Phase C でさらに継続投与され，治療期間は計 18 週間（Phase A，Phase A+及び Phase C）とした。

Phase C（二重盲検追跡期）

6 週間の Phase B 及び Phase A+を完了した被験者（投与群に関わらない）は二重盲検プラセボ（プラセボ錠及びプラセボカプセル）及び非盲検抗うつ薬治療の Phase C に移行した（Week 18 来院時まで）。Phase C ではさらに 2 週間（Phase A が 10 週間の被験者）又は 4 週間（Phase A が 8 週間の被験者）の治療を継続し，二重盲検治験薬による全治療期間はすべての被験者で 18 週間であった。

投与期間：

18 週間（抗うつ薬治療期の 8 又は 10 週間，二重盲検期又は抗うつ薬反応例治療継続期の 6 週間，二重盲検追跡期の 2 又は 4 週間）

目標被験者数：

1785 例

目標被験者数の設定根拠：

サンプルサイズは MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（無作為割付時）から Phase B 終了時（無作為割付後 6 週）までの平均変化量の群間差が−3.0（標準偏差：8.5）という仮定を基に算出した。ブレクスピプラゾール群及びプラセボ群の各投与群 200 例の計画されたサンプルサイズでは，両側有意水準 0.05 で 3.0 の治療効果を検出するための検出力が 90%以上であった。無作為割付は 2：1：2（ブレクスピプラゾール群：セロクエル群：プラセボ群）の比に計画されているので，セロクエル群は 100 例としたが，同じ治療効果に対して，セロクエル群 100 例の検出力は 82%であった。したがって，サンプルサイズは計 500 例（ブレクスピプラゾール群：セロクエル群：プラセボ群 ＝200：100：200）とした。

主な併用薬又は併用療法の規定：

併用する抗うつ薬については「用量及び投与方法」の項を参照。

主な併用禁止薬又は併用禁止療法の規定：

向精神薬，CYP2D6 阻害剤，CYP3A4 阻害剤及び誘導剤は，治験期間中の使用を禁止した。バルビツール酸類は，片頭痛の治療への投与が医学的に適切であると治験責任医師等が判断した場合を除いて，治験期間中の使用を禁止した（資料番号 5.3.5.1-04，16.1.1，Section 4.1 参照）。

評価項目：

有効性

主要評価項目：

MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（無作為割付時）から Phase B 終了時（無作為割付後 6 週）までの変化量

主な副次的評価項目：

SDS 平均スコアの Phase A 終了時（無作為割付時）から Phase B 終了時（無作為割付後 6 週）までの変化量

その他の副次的評価項目：

- MADRS 合計スコアの Phase A 終了時から Phase B の Week 2 及び Week 4 までの変化量
- CGI-S スコアの Phase A 終了時から Phase B の各来院時までの変化量
- Phase B の各来院時の CGI-I スコア
- MADRS 反応率
- MADRS 寛解率
- CGI-I 反応率

安全性

有害事象，AIMS，SAS，BARS，C-SSRS，臨床検査，身体所見，バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，体温），体重，ウエスト周囲径，BMI 及び心電図検査

解析方法：

主要解析は無構造（Unstructured）共分散構造の MMRM 解析を用いて実施し，OC データセットを基に MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（無作為割付時）からの変化量（無作為割付後 2，4 及び 6 週）を従属変数とした。モデルは投与群（ブレクスピプラゾール群，セロクエル群及びプラセボ群），治験実施医療機関，時期（無作為割付後の来院時）及び投与群と時期の交互作用を要因，ベースラインと時期の交互作用を共変量とした。無作為割付後 6 週のブレクスピプラゾール群とプラセボ群の主要な比較は，最小二乗平均差に基づき，両側 0.05 の有意水準で統計学的有意性を検定した。

治験依頼者：

Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.

治験実施医療機関：

米国，ロシア，ポーランドなど 75 施設

治験期間：

2012 年 12 月 4 日～2016 年 11 月 10 日

2.7.6.2.4.2　試験結果

本治験の治験総括報告書では，Phase A（抗うつ薬治療期），Phase A+（抗うつ薬反応例治療継続期）の結果も含まれているが，ここでは Phase B（二重盲検期）の解析結果を中心に記載する。

(1) 被験者の内訳

Phase B の被験者の内訳（無作為割付集団）を表 2.7.6.2.4-2 に，Phase B の中止理由の内訳（無作為割付集団）を表 2.7.6.2.4-3 に示した。

本治験で 3001 例がスクリーニングされ，2182 例が Phase A に登録された（資料番号 5.3.5.1-04，Figure 10.1-1 参照）。Phase A で 2174 例が抗うつ薬を 1 回以上投与された。これらの被験者のうち，277 例が Phase A で治験を中止し，503 例はその後 Phase B で二重盲検治験薬を無作為割付された（ブレクスピプラゾール群 197 例，セロクエル群 100 例及びプラセボ群 206 例）。1394 例は Phase A+で二重盲検プラセボ（プラセボ錠及びプラセボカプセル）及び抗うつ薬治療を継続した。

Phase B に無作為割付された 503 例のうち，443 例（88.1%）の被験者は 6 週間の二重盲検期（Phase B）を完了した。中止例はブレクスピプラゾール群の 26 例（13.2%），セロクエル群の 14 例（14.0%），プラセボ群の 20 例（9.7%）であった。Phase B 全体で最も多かった中止理由は被験者による参加同意の撤回（22 例，4.4%）であった。

表 2.7.6.2.4-2　　Phase B の被験者の内訳（無作為割付集団）

Number of Subjects	**Brexpiprazole 2-3 mg (N = 197) n (%)[a]**	**Seroquel XR (N = 100) n (%)[a]**	**Placebo (N = 206) n (%)[a]**	**Total (N = 503) n (%)[a]**
Randomized	197 (100.0)	100 (100.0)	206 (100.0)	503 (100.0)
Completed	171 (86.8)	86 (86.0)	186 (90.3)	443 (88.1)
Discontinued	26 (13.2)	14 (14.0)	20 (9.7)	60 (11.9)
Analyzed for safety[b]	197 (100.0)	100 (100.0)	206 (100.0)	503 (100.0)
Analyzed for efficacy[c]	191 (97.0)	99 (99.0)	205 (99.5)	495 (98.4)

[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 value and at least one post-randomization value for MADRS total score are included in efficacy analysis.

＜資料番号 5.3.5.1-04：CT-1.2.1 より作成＞

表 2.7.6.2.4-3　　Phase B の中止理由の内訳（無作為割付集団）

Number of Subjects	Brexpiprazole 2-3 mg (N = 197)	Seroquel XR (N = 100)	Placebo (N = 206)	Total (N = 503)
	n (%)[a]	n (%)[a]	n (%)[a]	n (%)[a]
Randomized	197 (100.0)	100 (100.0)	206 (100.0)	503 (100.0)
Completed	171 (86.8)	86 (86.0)	186 (90.3)	443 (88.1)
Discontinued	26 (13.2)	14 (14.0)	20 (9.7)	60 (11.9)
Lost To Follow-Up	1 (0.5)	2 (2.0)	1 (0.5)	4 (0.8)
Adverse Events	2 (1.0)	4 (4.0)	2 (1.0)	8 (1.6)
Sponsor Discontinued Study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject Met (Protocol Specified) Withdrawal Criteria	9 (4.6)	2 (2.0)	3 (1.5)	14 (2.8)
Subject Was Withdrawn From Participation By The Investigator	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
Subject Withdrew Consent To Participate	10 (5.1)	3 (3.0)	9 (4.4)	22 (4.4)
Protocol Deviation	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.6)
Lack Of Efficacy	1 (0.5)	2 (2.0)	4 (1.9)	7 (1.4)

[a] Percentages were based on the number of subjects in the Randomized Sample.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 10.1.2-1＞

(2)　解析したデータセット

以下の解析対象集団を定義した。

- 無作為割付集団は Phase B で無作為割付されたすべての被験者で構成された。
- 安全性解析対象集団は Phase B で無作為割付され二重盲検治験薬を 1 回以上投与されたことが投与記録で示されたすべての被験者で構成された。
- 有効性解析対象集団は MADRS 合計スコアで Phase A 終了時（無作為割付時）のデータと 1 つ以上の無作為割付後のデータを有する安全性解析対象集団のすべての被験者で構成された。

有効性の解析は有効性解析対象集団を用いて実施した。有効性解析対象集団は全体で 495 例であり，内訳はブレクスピプラゾール群が 191 例，セロクエル群が 99 例，プラセボ群が 205 例であった（表 2.7.6.2.4-2 参照）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為割付集団）を表 2.7.6.2.4-4 に，精神医学的病歴（無作為割付集団）を表 2.7.6.2.4-5 に，無作為割付（Phase A 終了）時の精神医学的評価（無作為割付集団）を表 2.7.6.2.4-6 に示した。

人口統計学的特性は，ブレクスピプラゾール群，セロクエル群及びプラセボ群で類似していた。全体で，無作為割付された被験者の平均年齢は 43.0 歳で，大部分（90.3%）の被験者は白人であった。無作為割付集団は女性（68.2%）の割合が男性（31.8%）より高かった。ベースライン時（Phase A 終了時）の体重，BMI 及びウエスト周囲径の平均値は 3 投与群間で類似してい

た。

精神医学的病歴は，ブレクスピプラゾール群，セロクエル群及びプラセボ群で類似していた。無作為割付された被験者の大部分（84.7%）は反復性であり，大うつ病性障害の生涯のエピソード回数は全体で平均 3.2 回であった。本治験で評価された大うつ病エピソードの罹病期間は平均 12.4 ヵ月であった。

精神医学的評価の各投与群の平均スコアは，Phase A のベースライン（資料番号 5.3.5.1-04, CT-3.4.2 参照）及び Phase A 終了時（無作為割付時）の両方で類似していた。全体の MADRS 合計スコアの平均値は，Phase A のベースラインで 32.0，Phase B のベースライン（Phase A 終了時）で 25.4 であった。Phase A 終了時の SDS 平均スコア，CGI-S スコア及び CGI-I スコアの平均値はそれぞれ 5.6，4.0 及び 3.3 であった。

表 2.7.6.2.4-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為割付集団）

Demographic Characteristic	Brexpiprazole 2-3 mg (N = 197)	Seroquel XR (N = 100)	Placebo (N = 206)	Total (N = 503)
Age (yrs)				
n	197	100	206	503
Mean (SD)	43.6 (11.5)	44.6 (11.6)	41.8 (11.7)	43.0 (11.7)
Range	18.0, 65.0	19.0, 64.0	18.0, 65.0	18.0, 65.0
Sex [n (%)]				
Male	69 (35.0)	34 (34.0)	57 (27.7)	160 (31.8)
Female	128 (65.0)	66 (66.0)	149 (72.3)	343 (68.2)
Race [n (%)]				
White	178 (90.4)	90 (90.0)	186 (90.3)	454 (90.3)
Black or African American	15 (7.6)	9 (9.0)	14 (6.8)	38 (7.6)
American Indian or Alaska Native	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.4)
Asian	1 (0.5)	1 (1.0)	3 (1.5)	5 (1.0)
Other	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	4 (0.8)
Ethnicity [n (%)]				
Hispanic or Latino	12 (6.1)	5 (5.0)	10 (4.9)	27 (5.4)
Not Hispanic or Latino	182 (92.4)	93 (93.0)	192 (93.2)	467 (92.8)
Unknown	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)	3 (0.6)
Height (cm)				
n	197	100	206	503
Mean (SD)	169.5 (8.3)	168.9 (8.4)	168.7 (8.5)	169.0 (8.4)
Range	144.0, 191.0	153.0, 191.0	151.0, 201.0	144.0, 201.0
Weight (kg)				
n	197	100	206	503
Mean (SD)	80.4 (18.1)	80.0 (23.2)	79.3 (19.8)	79.9 (19.9)
Range	42.5, 129.7	49.0, 183.3	41.0, 140.7	41.0, 183.3
Waist Circumference (cm)				
n	197	100	206	503
Mean (SD)	91.1 (16.2)	91.1 (18.4)	91.0 (18.4)	91.0 (17.5)
Range	60.0, 141.0	56.0, 142.0	58.0, 145.0	56.0, 145.0

表 2.7.6.2.4-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為割付集団）（続き）

Demographic Characteristic	Brexpiprazole 2-3 mg (N = 197)	Seroquel XR (N = 100)	Placebo (N = 206)	Total (N = 503)
BMI (kg/m)				
n	197	100	206	503
Mean (SD)	27.9 (5.9)	28.0 (7.3)	27.9 (6.9)	27.9 (6.6)
Range	16.6, 47.0	18.1, 54.7	16.4, 52.3	16.4, 54.7

SD = standard deviation.

Note: Weight, waist circumference and BMI were based on 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 5.3.5.1-04：Table 11.2-1＞

表 2.7.6.2.4-5　精神医学的病歴（無作為割付集団）

History	Brexpiprazole 2-3 mg (N = 197)	Seroquel XR (N = 100)	Placebo (N = 206)	Total (N = 503)
Duration of Current Episode (Months)				
n	197	100	206	503
Mean (SD)	12.3 (19.0)	14.3 (19.1)	11.7 (14.6)	12.4 (17.3)
Range	1.0, 198.0	2.0, 118.0	2.0, 119.0	1.0, 198.0
Number of Lifetime Episodes				
n	197	100	206	503
Mean (SD)	3.3 (2.6)	3.2 (3.2)	3.2 (2.0)	3.2 (2.5)
Range	1.0, 25.0	1.0, 30.0	1.0, 10.0	1.0, 30.0
Type of Episode [n (%)]				
Single Episode	28 (14.2)	19 (19.0)	30 (14.6)	77 (15.3)
Recurrent Episode	169 (85.8)	81 (81.0)	176 (85.4)	426 (84.7)

SD = standard deviation.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.2.1-1＞

表 2.7.6.2.4-6　無作為割付（Phase A 終了）時の精神医学的評価（無作為割付集団）

Evaluation	Brexpiprazole 2-3 mg (N = 197)	Seroquel XR (N = 100)	Placebo (N = 206)	Total (N = 503)
MADRS Total Score				
n	197	100	206	503
Mean (SD)	25.4 (5.1)	25.6 (5.5)	25.4 (5.2)	25.4 (5.2)
Median	25.0	24.5	25.0	25.0
Range	18.0, 41.0	18.0, 43.0	18.0, 46.0	18.0, 46.0
SDS Mean Score				
n	197	100	206	503
Mean (SD)	5.6 (1.7)	5.6 (2.0)	5.7 (1.9)	5.6 (1.9)
Median	5.3	5.4	6.0	5.5
Range	0.7, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0

表 2.7.6.2.4-6　　無作為割付（Phase A 終了）時の精神医学的評価（無作為割付集団）（続き）

Evaluation	Brexpiprazole 2-3 mg (N = 197)	Seroquel XR (N = 100)	Placebo (N = 206)	Total (N = 503)
CGI Severity of Illness Score				
n	197	100	206	503
Mean (SD)	4.0 (0.6)	4.1 (0.6)	4.0 (0.6)	4.0 (0.6)
Median	4.0	4.0	4.0	4.0
Range	3.0, 6.0	2.0, 6.0	3.0, 6.0	2.0, 6.0
CGI Improvement Score				
n	197	100	206	503
Mean (SD)	3.3 (0.5)	3.3 (0.5)	3.3 (0.5)	3.3 (0.5)
Median	3.0	3.0	3.0	3.0
Range	3.0, 5.0	3.0, 5.0	3.0, 6.0	3.0, 6.0

SD = standard deviation.
＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.2.2-1＞

(4)　有効性

(a)　主要評価項目

主要評価項目である MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（無作為割付時）から Phase B 終了時までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.4-7 に，MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（無作為割付時）から Phase B 終了時までの平均変化量の推移 - MMRM（有効性解析対象集団）を図 2.7.6.2.4-3 に示した。

MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（無作為割付時）から Phase B 終了時までの平均変化量で，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差を示した（Phase B 終了時の最小二乗平均差：−1.48，p = 0.0078）。また，MADRS 合計スコアの最小二乗平均差からブレクスピプラゾール群は，二重盲検治験薬投与開始 2 週間後及びその後の Phase B でのすべての来院時でプラセボ群より有効であった（p < 0.05）。

セロクエル群はプラセボ群と比較して MADRS 合計スコアで統計学的に有意な差を示さなかった（最小二乗平均差：−0.30，p = 0.6642）。

ブレクスピプラゾール可変用量による補助療法の有効性は，主要評価項目の感度分析からも支持された（資料番号 5.3.5.1-04，Section 11.4.1.1.2 参照）。

表 2.7.6.2.4-7　　MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（無作為割付時）から Phase B 終了時までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）

Variable	Brexpiprazole 2-3 mg	Seroquel XR	Placebo
MADRS Total Score, MMRM	N = 191	N = 99	N = 205
Mean (SD) End of Phase A	25.28 (5.02)	25.56 (5.44)	25.39 (5.19)
LS Mean (SE) Change At Phase B Week 6	-6.04 (0.43)	-4.86 (0.57)	-4.57 (0.41)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-1.48 (-2.56, -0.39)	-0.30 (-1.63, 1.04)	-
P-value[b]	0.0078	0.6642	-

CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] Comparison between treatment groups was carried out using MMRM, with trial site, treatment group, visit, and treatment group-by-visit interaction as factor and baseline-by-visit interaction as a covariate; "unstructured" covariance was used.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.1.1-1＞

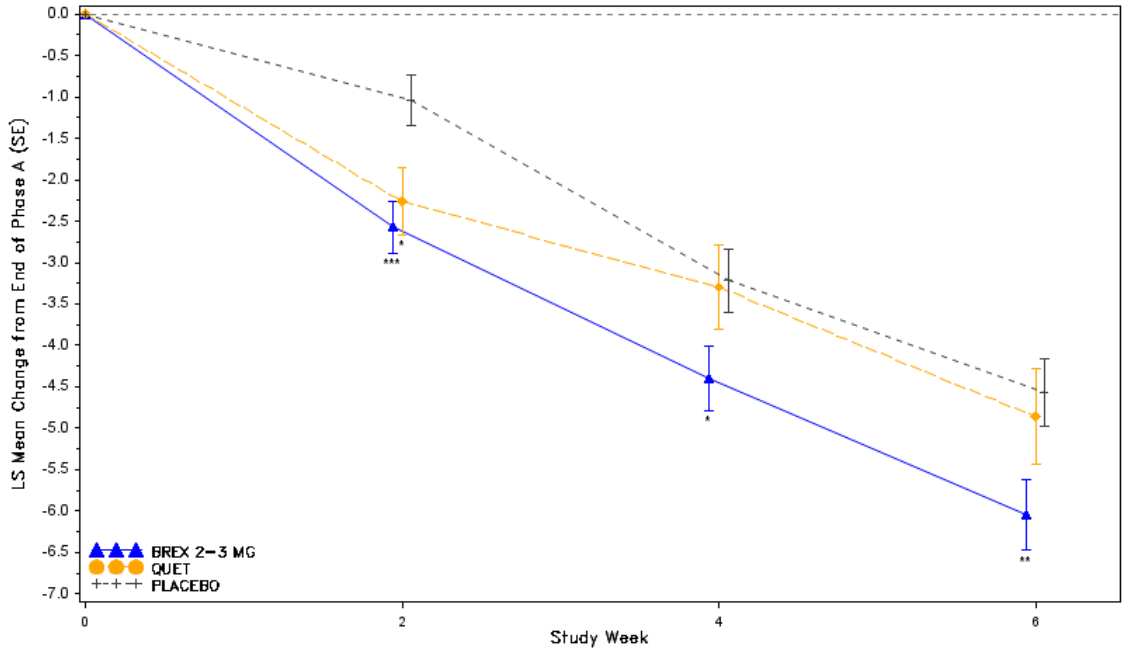


図 2.7.6.2.4-3　　MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（無作為割付時）から Phase B 終了時までの平均変化量の推移 - MMRM（有効性解析対象集団）

BREX = brexpiprazole, LS = least squares, QUET = seroquel XR, 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 5.3.5.1-04：Figure 11.4.1.1.3-1＞

(b)　主な副次的評価項目

主な副次的評価項目である SDS 平均スコアの Phase A 終了時（無作為割付時）から Phase B 終了時までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.4-8 に，SDS 項目別ス

コアの Phase A 終了時（無作為割付時）から Phase B 終了時までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.4-9 に示した。

SDS 平均スコアの Phase A 終了時から Phase B 終了時までの変化量で，ブレクスピプラゾール群は，プラセボ群と比較して数値上より大きな改善を示した（最小二乗平均差：−0.23，p = 0.1334）。SDS 項目別スコアの Phase A 終了時から Phase B 終了時までの平均変化量で，ブレクスピプラゾール群はプラセボ群と比較して社会生活スコア（最小二乗平均差：−0.34，p = 0.0436）及び家族生活スコア（最小二乗平均差：−0.35，p = 0.0424）で改善（p < 0.05）を示したが，職場/学校スコア（最小二乗平均差：0.16，p = 0.4480）では改善を示さなかった。

表 2.7.6.2.4-8　SDS 平均スコアの Phase A 終了時（無作為割付時）から Phase B 終了時までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）

Variable	**Brexpiprazole 2-3 mg**	**Seroquel XR**	**Placebo**
SDS Mean Score, MMRM	N = 191	N = 99	N = 205
Mean (SD) End of Phase A	5.57 (1.74)	5.62 (1.96)	5.73 (1.95)
LS Mean (SE) Change At Phase B Week 6	-0.97 (0.12)	-0.32 (0.16)	-0.74 (0.11)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-0.23 (-0.52, 0.07)	0.42 (0.06, 0.78)	-
P-value[b]	0.1334	0.0237	-

CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] Comparison between treatment groups was carried out using 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 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.1.1-1＞

表 2.7.6.2.4-9　SDS 項目別スコアの Phase A 終了時（無作為割付時）から Phase B 終了時までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）

Variable	**Brexpiprazole 2-3 mg**	**Seroquel XR**	**Placebo**
Work/School Score	N = 125	N = 67	N = 136
Mean (SD) End of Phase A	5.31 (1.84)	5.27 (2.27)	5.62 (2.06)
LS Mean (SE) Change at Phase B Week 6	-0.59 (0.16)	-0.22 (0.21)	-0.74 (0.16)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	0.16 (-0.25, 0.56)	0.52 (0.03, 1.02)	-
P-value[b]	0.4480	0.0380	-
Social Life Score	N = 191	N = 99	N = 205
Mean (SD) End of Phase A	5.73 (1.83)	5.69 (2.12)	5.78 (2.04)
LS Mean (SE) Change at Phase B Week 6	-1.03 (0.13)	-0.26 (0.17)	-0.70 (0.12)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-0.34 (-0.66, -0.01)	0.43 (0.03, 0.84)	-
P-value[b]	0.0436	0.0350	-

表 2.7.6.2.4-9　SDS 項目別スコアの Phase A 終了時（無作為割付時）から Phase B 終了時までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）（続き）

Variable	Brexpiprazole 2-3 mg	Seroquel XR	Placebo
Family Life Score	N = 191	N = 99	N = 205
Mean (SD) End of Phase A	5.50 (1.97)	5.76 (2.05)	5.68 (2.04)
LS Mean (SE) Change at Phase B Week 6	-1.02 (0.13)	-0.34 (0.18)	-0.67 (0.13)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-0.35 (-0.69, -0.01)	0.33 (-0.09, 0.75)	-
P-value[b]	0.0424	0.1230	-

CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] Comparison between treatment groups was carried out using 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 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.1.1.1-1＞

(c)　その他の副次的評価項目

i)　CGI-S スコア

CGI-S スコアの Phase A 終了時（無作為割付時）から Phase B 終了時までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.4-10 に示した。

ブレクスピプラゾール群は，副次的評価項目である CGI-S スコアの Phase A 終了時から Phase B 終了時までの平均変化量で，プラセボ群と比較してより大きな改善を示した（最小二乗平均差：−0.15，p = 0.0350，MMRM）。

表 2.7.6.2.4-10　CGI-S スコアの Phase A 終了時（無作為割付時）から Phase B 終了時までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）

Variable	Brexpiprazole 2-3 mg	Seroquel XR	Placebo
CGI Severity of Illness Score, MMRM	N = 191	N = 99	N = 205
Mean (SD) End of Phase A	3.98 (0.56)	4.07 (0.58)	4.02 (0.58)
LS Mean (SE) Change At Phase B Week 6	-0.70 (0.05)	-0.60 (0.07)	-0.55 (0.05)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-0.15 (-0.29, -0.01)	-0.05 (-0.22, 0.12)	-
P-value[b]	0.0350	0.5601	-

CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] Comparison between treatment groups was carried out using 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 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.2.1-1＞

ii) CGI-I スコア

Phase B 終了時の CGI-I スコア - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.4-11 に示した。

Phase B 終了時の平均 CGI-I スコアは，ブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較して低く，ブレクスピプラゾール群はより大きな改善を示した（最小二乗平均差：−0.19，p = 0.0146，LOCF）。改善は各来院時でも認められた（資料番号 5.3.5.1-04，CT-5.5.1 参照）。

表 2.7.6.2.4-11　Phase B 終了時の CGI-I スコア - LOCF（有効性解析対象集団）

Variable	Brexpiprazole 2-3 mg	Seroquel XR	Placebo
CGI Improvement Score, LOCF	N = 191	N = 99	N = 205
Mean at Phase B Week 6 (SD)	2.55 (0.84)	2.71 (0.87)	2.74 (0.83)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.19 (-0.35, -0.04)	-0.04 (-0.23, 0.15)	-
P-value[a]	0.0146	0.7127	-

CI = confidence interval, SD = standard deviation.

[a] Comparison between treatment groups was carried out using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Row Mean Score Differ Test controlling for trial site.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.2.2-1＞

iii) MADRS 反応率

MADRS 反応率は，Phase A 終了時から MADRS 合計スコアが 50%以上減少した被験者の割合とした。

Phase B 終了時の MADRS 反応率 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.4-12 に示した。

ブレクスピプラゾール群の MADRS 反応率は，Phase B のすべての週でプラセボ群と比較して数値上大きかった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-5.6.1 参照）。

表 2.7.6.2.4-12　Phase B 終了時の MADRS 反応率 - LOCF（有効性解析対象集団）

Visit Treatment Group	N	Responders[a]		Treatment Comparisons[b]		
		n	(%)	Ratio of Response Rate	95% CI	P-Value
Phase B Week 6						
Brexpiprazole 2-3 mg	191	20	10.5	1.49	(0.78, 2.84)	0.2242
Seroquel XR	99	8	8.08	1.26	(0.53, 2.98)	0.5998
Placebo	205	14	6.83	-	-	-

CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.

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

[b] Comparison between treatment groups was carried out using the CMH general association test controlling for trial site.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.2.3-1＞

iv)　MADRS 寛解率

MADRS 寛解率は，Phase A 終了時から MADRS 合計スコアが 50%以上減少し，かつ MADRS 合計スコアが 10 以下となった被験者の割合とした。

Phase B 終了時の MADRS 寛解率 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.4-13 に示した。

ブレクスピプラゾール群の MADRS 寛解率は，Phase B のすべての週でプラセボ群と比較して数値上大きかった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-5.7.1 参照）。

表 2.7.6.2.4-13　Phase B 終了時の MADRS 寛解率 - LOCF（有効性解析対象集団）

Visit Treatment Group	N	Subjects with Remission[a]		Treatment Comparisons[b]		
		n	(%)	Ratio of Remission Rate	95% CI	P-Value
Phase B Week 6						
Brexpiprazole 2-3 mg	191	13	6.81	1.52	(0.66, 3.49)	0.3321
Seroquel XR	99	2	2.02	0.51	(0.11, 2.46)	0.3917
Placebo	205	9	4.39	-	-	-

CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.

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

[b] Comparison between treatment groups was carried out using the CMH general association test controlling for trial site.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.2.3-2＞

v)　CGI-I 反応率

CGI-I 反応率は，CGI-I スコアが 1（very much improved）又は 2（much improved）となった被験者の割合とした。

Phase B 終了時の CGI-I 反応率 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.4-14 に示した。

ブレクスピプラゾール群の CGI-I 反応率は，Phase B の各来院時でプラセボ群と比較して数値上大きかった。投与群間の反応率の比から，ブレクスピプラゾール群が Phase B のすべての週でプラセボ群より優れていることが示された［反応率の比 = 1.62（Week 2），1.35（Week 4）及び 1.35（Week 6），すべて $p < 0.05$］（資料番号 5.3.5.1-04，CT-5.8.1 参照）。

表 2.7.6.2.4-14　　Phase B 終了時の CGI-I 反応率 - LOCF（有効性解析対象集団）

Visit Treatment Group	N	Responders[a]		Treatment Comparisons[b]		
		n	(%)	Ratio of Response Rate	95% CI	P-Value
Phase B Week 6						
Brexpiprazole 2-3 mg	191	100	52.4	1.35	(1.10, 1.66)	0.0032
Seroquel XR	99	48	48.5	1.24	(0.98, 1.59)	0.0898
Placebo	205	79	38.5	-	-	-

CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.

[a] A CGI-I response was defined as a CGI-I score of 1 (very much improved) or 2 (much improved).

[b] Comparison between treatment groups was carried out using the CMH general association test controlling for trial site.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.2.4-1＞

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

Phase B での治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.4-15 に示した。

Phase B で 197 例がブレクスピプラゾール及び抗うつ薬に曝露され，大部分（88.3%）は 6 週間以上（36 日間以上）ブレクスピプラゾールに曝露された。

ブレクスピプラゾール群に無作為割付された被験者で，抗うつ薬に曝露された期間はブレクスピプラゾール及び抗うつ薬に曝露された期間と類似していて，これらの被験者の 88.8%は抗うつ薬に 6 週間以上（36 日間以上）曝露された（資料番号 5.3.5.1-04，CT-7.1.2 参照）。

ブレクスピプラゾール及びセロクエル XR の平均 1 日用量は，それぞれ 2.173 mg/日及び 198.485 mg/日であった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-7.2.1 参照）。

表 2.7.6.2.4-15　　Phase B での治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

Duration of Exposure[a]	Brexpiprazole 2-3 mg (N = 197)	Seroquel XR (N = 100)	Placebo (N = 206)	Total (N = 503)
1 Week (1-7 Days)	2 (1.0)	2 (2.0)	1 (0.5)	5 (1.0)
2 Weeks (8-14 Days)	7 (3.6)	2 (2.0)	2 (1.0)	11 (2.2)
3 Weeks (15-21 Days)	3 (1.5)	3 (3.0)	1 (0.5)	7 (1.4)
4 Weeks (22-28 Days)	5 (2.5)	4 (4.0)	6 (2.9)	15 (3.0)
5 Weeks (29-35 Days)	6 (3.0)	0 (0.0)	3 (1.5)	9 (1.8)
6 Weeks (36-42 Days)	148 (75.1)	75 (75.0)	156 (75.7)	379 (75.3)
>6 Weeks (>42 Days)	26 (13.2)	14 (14.0)	37 (18.0)	77 (15.3)
Any Exposure	197 (100.0)	100 (100.0)	206 (100.0)	503 (100.0)

IMP = investigational medicinal product(s).

[a] Exposure is calculated as double-blind IMP end date (Phase B) minus double-blind IMP start date (Phase B) plus 1.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 12.1-1＞

(b)　有害事象

Phase B にブレクスピプラゾール群で 2%以上の割合で発現しプラセボ群より発現割合が高か

った有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.4-16 に，Phase B での器官別大分類別有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.4-21 に，Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.4-22 に示した。

Phase B での有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群で 50.8%，セロクエル群で 58.0%，プラセボ群で 51.9%であった。

ブレクスピプラゾール群で 5%以上の割合で発現しプラセボ群の 2 倍超の発現割合を示した有害事象は，アカシジア（ブレクスピプラゾール群 6.1%，プラセボ群 1.9%，以下同順）及び傾眠（5.6%，1.0%）であった。

セロクエル群で 5%以上の割合で発現しプラセボ群の 2 倍超の発現割合を示した有害事象は，傾眠（セロクエル群 18.0%，プラセボ群 1.0%，以下同順）及び食欲亢進（5.0%，1.0%）であった。

有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。Phase B での高度な有害事象の発現割合はブレクスピプラゾール群で 0.5%，セロクエル群で 7.0%，プラセボ群で 1.0%であった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-8.1.1 参照）。ブレクスピプラゾール群で 2 例以上に発現した高度な有害事象は報告されなかった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-8.2.1.3 参照）。

表 2.7.6.2.4-16　Phase B にブレクスピプラゾール群で 2%以上の割合で発現しプラセボ群より発現割合が高かった有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 2-3 mg (N = 197) n (%)	Seroquel XR (N = 100) n (%)	Placebo (N = 206) n (%)
At least one TEAE[a] in this category	62 (31.5)	33 (33.0)	39 (18.9)
一般・全身障害および投与部位の状態			
無力症	4 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
疲労	3 (1.5)	4 (4.0)	3 (1.5)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	9 (4.6)	2 (2.0)	9 (4.4)
臨床検査			
体重増加	7 (3.6)	4 (4.0)	4 (1.9)
代謝および栄養障害			
食欲亢進	5 (2.5)	5 (5.0)	2 (1.0)
神経系障害			
アカシジア	12 (6.1)	3 (3.0)	4 (1.9)
浮動性めまい	7 (3.6)	3 (3.0)	5 (2.4)
頭痛	11 (5.6)	1 (1.0)	10 (4.9)
傾眠	11 (5.6)	18 (18.0)	2 (1.0)
精神障害			
不眠症	5 (2.5)	3 (3.0)	4 (1.9)
易刺激性	4 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
落ち着きのなさ	5 (2.5)	1 (1.0)	2 (1.0)

MedDRA Version 18.0

AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Subjects with AEs in multiple SOCs were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 12.2.2.1-1 より作成＞

(c) 治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

Phase B にいずれかの投与群で 2%以上の割合で報告された副作用（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.4-17 に，Phase B での器官別大分類別副作用（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.4-23 に，Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.4-24 に示した。

Phase B での全体の副作用の発現割合は 29.4%であった（ブレクスピプラゾール群 28.4%，セロクエル群 42.0%，プラセボ群 24.3%）（資料番号 5.3.5.1-04，CT-8.3.1.2 参照）。

ブレクスピプラゾール群で 5%以上の割合で報告された副作用は，アカシジア（ブレクスピプラゾール群 6.1%，セロクエル群 0.0%，プラセボ群 1.9%，以下同順），傾眠（5.6%，18.0%，1.0%）であった。

セロクエル群で 5%以上の割合で報告された副作用は，傾眠（セロクエル群 18.0%，ブレクスピプラゾール群 5.6%，プラセボ群 1.0%，以下同順），口内乾燥（6.0%，1.0%，0.5%），食欲亢進（5.0%，2.5%，1.0%）であった。

表 2.7.6.2.4-17　Phase B にいずれかの投与群で 2%以上の割合で報告された副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 2-3 mg (N = 197) n (%)	Seroquel XR (N = 100) n (%)	Placebo (N = 206) n (%)
At least one potentially causally related TEAE[a]	56 (28.4)	42 (42.0)	50 (24.3)
胃腸障害			
便秘	1 (0.5)	2 (2.0)	0 (0.0)
口内乾燥	2 (1.0)	6 (6.0)	1 (0.5)
嚥下障害	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	2 (2.0)	5 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態			
無力症	1 (0.5)	2 (2.0)	0 (0.0)
疲労	3 (1.5)	3 (3.0)	3 (1.5)
臨床検査			
体重増加	7 (3.6)	4 (4.0)	4 (1.9)
代謝および栄養障害			
食欲亢進	5 (2.5)	5 (5.0)	2 (1.0)

表 2.7.6.2.4-17　Phase B にいずれかの投与群で 2%以上の割合で報告された副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 2-3 mg (N = 197) n (%)	Seroquel XR (N = 100) n (%)	Placebo (N = 206) n (%)
神経系障害			
アカシジア	12 (6.1)	0 (0.0)	4 (1.9)
浮動性めまい	2 (1.0)	2 (2.0)	2 (1.0)
過眠症	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
鎮静	0 (0.0)	3 (3.0)	2 (1.0)
傾眠	11 (5.6)	18 (18.0)	2 (1.0)
振戦	1 (0.5)	2 (2.0)	0 (0.0)
精神障害			
不安	1 (0.5)	2 (2.0)	1 (0.5)
不眠症	3 (1.5)	2 (2.0)	4 (1.9)
中期不眠症	2 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	5 (2.5)	1 (1.0)	2 (1.0)
皮膚および皮下組織障害			
多汗症	0 (0.0)	3 (3.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 18.0

AE = adverse event, IMP = investigational medicinal product(s), MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Subjects with AEs in multiple SOCs were counted only once towards the total.　Includes events reported as related or possibly related to administration of double-blind IMP.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 12.2.2.2-1 より作成＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

Phase A でのみ 1 例の死亡が報告された（資料番号 5.3.5.1-04，CT-8.4.3.2 参照）。2[redacted]歳[redacted]性が偶発的過量投与で死亡した。治験薬との関連性は not related と判断された（資料番号 5.3.5.1-04，CT-9.1.2 参照）。

ii)　その他の重篤な有害事象

Phase B での重篤な有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.4-18 に示した。また，死亡以外の重篤な有害事象一覧表を治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.1-04，CT-9.2.1 参照）。

Phase B で 2 例が重篤な有害事象を発現した。1 例（1.0%）はセロクエル群で，重篤な有害事象である悪性黒色腫を発現し，治療との関連性は not related と判断された。他の 1 例（0.5%）はプラセボ群で，重篤な有害事象であるパニック発作を発現し，治療との関連性は not related と判断された。

抗うつ薬治療期（Phase A）及び抗うつ薬反応例治療継続期（Phase A+）に発現した重篤な有害事象一覧表を治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.1-04，CT-9.2.2 参照）。

表 2.7.6.2.4-18　　Phase B での重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 2-3 mg (N = 197) n (%)	Seroquel XR (N = 100) n (%)	Placebo (N = 206) n (%)
At least one serious TEAE[a]	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
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）			
悪性黒色腫	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
精神障害			
パニック発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

MedDRA Version 18.0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

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

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 12.3.1.2-1 より作成＞

(e)　投与中止に至った有害事象

Phase B での投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.4-19 に示した。

Phase B でブレクスピプラゾール群の 2 例（1.0%），セロクエル群の 4 例（4.0%）及びプラセボ群の 1 例（0.5%）が有害事象のため治験薬投与を中止した。2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6.2.4-19　　Phase B での投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 2-3 mg (N = 197) n (%)	Seroquel XR (N = 100) n (%)	Placebo (N = 206) n (%)
At least one TEAE resulting in discontinuation[a]	2 (1.0)	4 (4.0)	1 (0.5)
臨床検査			
白血球百分率数異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
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）			
悪性黒色腫	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
神経系障害			
アカシジア	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎮静	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
精神障害			
落ち着きのなさ	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害			
乳房うっ滞	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 18.0

AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class, TEAE =

treatment-emergent adverse event.

[a] Subjects with AEs in multiple SOCs were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 12.3.1.3-1 より作成＞

(f) 錐体外路症状関連有害事象

i) 錐体外路症状関連有害事象

Phase B での錐体外路症状関連有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.4-20 に示した。

Phase B で多く報告された錐体外路症状関連有害事象はアカシジア症状及びパーキンソン症状であった。錐体外路症状関連有害事象の発現割合はセロクエル群及び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（ブレクスピプラゾール群 8.6%，セロクエル群 6.0%，プラセボ群 2.4%）（資料番号 5.3.5.1-04，CT-8.7.1 参照）。ブレクスピプラゾール群で最も多く報告された錐体外路症状関連有害事象はアカシジアであり，重症度はすべて軽度又は中等度と判断された（資料番号 5.3.5.1-04，CT-8.2.1.3 参照）。

表 2.7.6.2.4-20　Phase B での錐体外路症状関連有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	**Brexpiprazole 2-3 mg (N = 197) n (%)**	**Seroquel XR (N = 100) n (%)**	**Placebo (N = 206) n (%)**
Akathisia Events			
アカシジア	12 (6.1)	3 (3.0)	4 (1.9)
Dyskinetic Events			
ジスキネジア	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
Dystonic Events			
筋痙縮	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Parkinsonian Events			
錐体外路障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
パーキンソニズム	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
振戦	1 (0.5)	2 (2.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 18.0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 12.3.1.4.1-1 より作成＞

ii) AIMS，SAS，BARS

Phase B での AIMS 合計スコアの Phase A 終了時（無作為割付時）から Phase B 終了時（Phase B Week 6 来院時）までの平均変化量は，各投与群で類似していた（資料番号 5.3.5.1-04，CT-13.2.1 参照）。

Phase B での SAS 合計スコア及び BARS スコアの Phase A 終了時から Phase B 終了時までの平均変化量は，ブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較して数値上より大きな増加を示したが，変化量は小さく臨床的に意味のあるものとは判断されなかった（資料番号 5.3.5.1-

04，CT-13.1.1，CT-13.3.1 参照）。

(g)　自殺リスク評価

C-SSRS の評価で，Phase B に自殺関連事象としてブレクスピプラゾール群で自殺行動が 1 例報告された（資料番号 5.3.5.1-04，CT-14.1.1 参照）。また，ブレクスピプラゾール群では Phase B のベースラインには認められず投与後新たに認められた自殺念慮が 6 例，Phase B のベースラインには認められず投与後新たに認められた自殺行動が 1 例報告された（資料番号 5.3.5.1-04，CT-14.1.4 参照）。Phase B で，自殺に関連する有害事象として，ブレクスピプラゾール群で自殺念慮が 1 例報告された（表 2.7.6.2.4-22 参照）。

(h)　臨床検査

臨床検査の各項目で，ベースライン（Phase A 終了時，Week 8）から Phase B 終了時までの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

臨床検査の各項目で，ブレクスピプラゾール群，セロクエル群，プラセボ群の間に一貫した差は認められなかった。

Phase B でプロラクチンの平均値がブレクスピプラゾール群の男女で増加し，増加量は女性で男性より大きかった（資料番号 5.3.5.1-04，Table 12.4.2.1.4-1 参照）。なお，Phase A 終了時から Phase B 終了時までに軽微な変化がすべての投与群で認められたが，これらの変化は臨床的に意味があるとは判断されなかった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-10.2.3.4 参照）。Phase B での臨床的に重要なプロラクチンの変動の発現割合は，女性（ブレクスピプラゾール群 11.4%，プラセボ群 4.7%）及び男性（ブレクスピプラゾール群 19.1%，プラセボ群 8.9%）ともにブレクスピプラゾール群でプラセボ群の約 2 倍であった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-10.4.1.1 参照）。

(i)　バイタルサイン及び体重

仰臥位，座位及び立位の心拍数，収縮期血圧，拡張期血圧及び体温のベースライン（Phase A 終了時，Week 8）と Phase B 終了時の間の平均変化量は軽微であった（資料番号 5.3.5.1-04，Table 12.5.2.1-1，CT-11.2.3 参照）。Phase B で仰臥位での臨床的に重要なバイタルサインの変動はブレクスピプラゾール群で認められなかった（資料番号 5.3.5.1-04，Table 12.5.2.1-2 参照）。

バイタルサインで，ブレクスピプラゾール群，セロクエル群，プラセボ群の間に一貫した差は認められなかった。

体重の Phase A 終了時（無作為割付時）から Phase B 終了時までの最小二乗平均変化量は，ブレクスピプラゾール群で 0.96 kg，セロクエル群で 1.30 kg 及びプラセボ群で 0.19 kg であった（資料番号 5.3.5.1-04，Table 12.5.2.2-1 参照）。ウエスト周囲径の Phase A 終了時（無作為割付時）から Phase B 終了時までの平均変化量は投与群間で差が認められ，ブレクスピプラゾール群で増加し，プラセボ群で減少した（資料番号 5.3.5.1-04，CT-15.2.1 参照）。平均 BMI は投与群間で差が認められ，ブレクスピプラゾール群及びセロクエル群ではプラセボ群より大きく増加した（資料番号 5.3.5.1-04，CT-15.3.1 参照）。

Phase A 終了時から Phase B 終了時までの臨床的に重要な 7%以上の体重増加の発現割合は，

ブレクスピプラゾール群で 3.19%（6 例），セロクエル群で 3.13%（3 例）及びプラセボ群で 0.49%（1 例）であった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-15.1.2 参照）。

(j)　心電図検査

心電図パラメータのベースライン（Phase A 終了時，Week 8）から Phase B 終了時までの平均変化量は軽微であり，ブレクスピプラゾール群，セロクエル群，プラセボ群間で類似していた（資料番号 5.3.5.1-04，Table 12.5.3-1 参照）。

Phase B のブレクスピプラゾール群で 2%以上の割合で発現した臨床的に重要な心電図パラメータの変動は，QTcF の増加のみであった（資料番号 5.3.5.1-04，Table 12.5.3-2 参照）。ブレクスピプラゾール群でいずれかの補正法で QTc が 500 msec 超を示した被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-12.3.2 参照）。

心電図で，ブレクスピプラゾール群，セロクエル群，プラセボ群の間に一貫した差は認められなかった。

(6)　結論

ブレクスピプラゾール（2～3 mg）による補助療法は，主要評価項目（MADRS 合計スコアの変化量，p = 0.0078）でプラセボによる補助療法に対する優越性が証明され，抗うつ薬治療に反応不十分な被験者で抗うつ薬の補助療法として有効であった。

ブレクスピプラゾール（2～3 mg）は，市販の抗うつ薬に対する補助療法として投与された時，大うつ病性障害被験者で良好な忍容性を示した。ブレクスピプラゾールの安全性及び忍容性プロファイルから予想されない副作用は認められなかった。

2.7.6.2.4.3　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.2.4-21　　Phase B での器官別大分類別有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class	Brexpiprazole 2-3 mg (N = 197) n (%)	Seroquel XR (N = 100) n (%)	Placebo (N = 206) n (%)
血液およびリンパ系障害	3 (1.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
心臓障害	2 (1.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
耳および迷路障害	3 (1.5)	1 (1.0)	3 (1.5)
眼障害	4 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
胃腸障害	14 (7.1)	14 (14.0)	17 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (5.1)	8 (8.0)	8 (3.9)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
感染症および寄生虫症	20 (10.2)	12 (12.0)	37 (18.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	2 (2.0)	5 (2.4)
臨床検査	17 (8.6)	5 (5.0)	13 (6.3)
代謝および栄養障害	8 (4.1)	5 (5.0)	5 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	10 (5.1)	6 (6.0)	16 (7.8)
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）	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
神経系障害	42 (21.3)	30 (30.0)	33 (16.0)
精神障害	26 (13.2)	9 (9.0)	21 (10.2)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	1 (1.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3.0)	2 (2.0)	4 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.0)	6 (6.0)	7 (3.4)
血管障害	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)
Total[a]	100 (50.8)	58 (58.0)	107 (51.9)

MedDRA Version 18.0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

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

＜資料番号 5.3.5.1-04：CT-8.2.1.1 より作成＞

表 2.7.6.2.4-22　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 2-3 mg (N = 197) n (%)	Seroquel XR (N = 100) n (%)	Placebo (N = 206) n (%)
血液およびリンパ系障害			
貧血	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球増加症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
内出血発生の増加傾向	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
心臓障害			
第一度房室ブロック	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性頻脈	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
耳および迷路障害			
耳閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
耳漏	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
回転性めまい	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
眼障害			
眼瞼痙攣	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	2 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
胃腸障害			
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
腹痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	2 (1.0)	3 (3.0)	0 (0.0)
齲歯	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
下痢	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
口内乾燥	2 (1.0)	6 (6.0)	1 (0.5)
消化不良	3 (1.5)	0 (0.0)	2 (1.0)
嚥下障害	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
放屁	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
歯肉出血	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸ポリープ	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
悪心	2 (1.0)	2 (2.0)	8 (3.9)
口腔内痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	2 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態			
無力症	4 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
胸部不快感	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
疲労	3 (1.5)	4 (4.0)	3 (1.5)
異常感	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.2.4-22　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 2-3 mg (N = 197) n (%)	Seroquel XR (N = 100) n (%)	Placebo (N = 206) n (%)
倦怠感	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
小結節	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
疼痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
不活発	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
温度変化不耐症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
免疫系障害			
節足動物刺傷アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症			
気管支炎	1 (0.5)	1 (1.0)	3 (1.5)
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
蓄膿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
インフルエンザ	1 (0.5)	1 (1.0)	4 (1.9)
乳腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
鼻咽頭炎	9 (4.6)	2 (2.0)	9 (4.4)
口腔ヘルペス	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
気道感染	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
ウイルス性気道感染	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
歯感染	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
上気道感染	3 (1.5)	3 (3.0)	10 (4.9)
尿路感染	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症			
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
靭帯断裂	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
靭帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
肉離れ	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
脳振盪後症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
交通事故	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
軟部組織損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
歯牙破折	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.4-22　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 2-3 mg (N = 197) n (%)	Seroquel XR (N = 100) n (%)	Placebo (N = 206) n (%)
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中インスリン増加	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中プロラクチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中トリグリセリド増加	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球百分率数異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
心電図Ｔ波逆転	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
リンパ球数増加	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.9)
体重増加	7 (3.6)	4 (4.0)	4 (1.9)
白血球数減少	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害			
食欲減退	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食物渇望	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)
食欲亢進	5 (2.5)	5 (5.0)	2 (1.0)
ビタミンＤ欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	2 (1.0)	0 (0.0)	3 (1.5)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
背部痛	2 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
中足骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋痙縮	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋緊張	1 (0.5)	1 (1.0)	2 (1.0)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
筋炎	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.4-22　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 2-3 mg (N = 197) n (%)	Seroquel XR (N = 100) n (%)	Placebo (N = 206) n (%)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
変形性脊椎症	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
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）			
悪性黒色腫	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
神経系障害			
アカシジア	12 (6.1)	3 (3.0)	4 (1.9)
注意力障害	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)
浮動性めまい	7 (3.6)	3 (3.0)	5 (2.4)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
よだれ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
味覚異常	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
ジスキネジア	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
錐体外路障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
頭痛	11 (5.6)	1 (1.0)	10 (4.9)
過眠症	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
記憶障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
片頭痛	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
錯感覚	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
パーキンソニズム	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
坐骨神経痛	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
鎮静	0 (0.0)	3 (3.0)	2 (1.0)
傾眠	11 (5.6)	18 (18.0)	2 (1.0)
緊張性頭痛	2 (1.0)	0 (0.0)	4 (1.9)
振戦	1 (0.5)	2 (2.0)	0 (0.0)
精神障害			
異常な夢	2 (1.0)	0 (0.0)	5 (2.4)
激越	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
不安	1 (0.5)	2 (2.0)	3 (1.5)
歯ぎしり	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
抑うつ症状	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
摂食障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
感情の貧困	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
初期不眠症	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
不眠症	5 (2.5)	3 (3.0)	4 (1.9)
易刺激性	4 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)

表 2.7.6.2.4-22　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 2-3 mg (N = 197) n (%)	Seroquel XR (N = 100) n (%)	Placebo (N = 206) n (%)
リビドー減退	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
中期不眠症	2 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
神経過敏	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
パニック発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
落ち着きのなさ	5 (2.5)	1 (1.0)	2 (1.0)
夢遊症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
ストレス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
自殺念慮	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
早朝覚醒型不眠症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害			
排尿躊躇	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害			
乳房うっ滞	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
月経過多	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経前症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸困難	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
鼻閉	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
鼻乾燥	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
アレルギー性鼻炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
あくび	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害			
ざ瘡	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
多汗症	0 (0.0)	3 (3.0)	1 (0.5)
嵌入爪	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
寝汗	1 (0.5)	1 (1.0)	2 (1.0)
光線過敏性反応	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.2.4-22　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**Brexpiprazole 2-3 mg** **(N = 197)** **n (%)**	**Seroquel XR** **(N = 100)** **n (%)**	**Placebo** **(N = 206)** **n (%)**
血管障害			
本態性高血圧症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
Total[a]	100 (50.8)	58 (58.0)	107 (51.9)

MedDRA Version 18.0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

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

＜資料番号 5.3.5.1-04：CT-8.2.1.2.1 より作成＞

(2) 副作用

表 2.7.6.2.4-23　　Phase B での器官別大分類別副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class	Brexpiprazole 2-3 mg (N = 197) n (%)	Seroquel XR (N = 100) n (%)	Placebo (N = 206) n (%)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
耳および迷路障害	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
眼障害	4 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
胃腸障害	5 (2.5)	10 (10.0)	8 (3.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (2.5)	6 (6.0)	5 (2.4)
臨床検査	13 (6.6)	5 (5.0)	11 (5.3)
代謝および栄養障害	8 (4.1)	5 (5.0)	4 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (1.0)
神経系障害	29 (14.7)	26 (26.0)	19 (9.2)
精神障害	17 (8.6)	8 (8.0)	15 (7.3)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	1 (1.0)	2 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.0)	5 (5.0)	3 (1.5)
血管障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total[a]	56 (28.4)	42 (42.0)	50 (24.3)

MedDRA Version 18.0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

Potentially drug-related Adverse Events include those classified as related or possibly related.

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

＜資料番号 5.3.5.1-04：CT-8.3.1.1 より作成＞

表 2.7.6.2.4-24　　Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**Brexpiprazole 2-3 mg** **(N = 197)** **n (%)**	**Seroquel XR** **(N = 100)** **n (%)**	**Placebo** **(N = 206)** **n (%)**
血液およびリンパ系障害			
白血球減少症	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
心臓障害			
頻脈	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
耳および迷路障害			
回転性めまい	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
眼障害			
眼瞼痙攣	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	2 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
胃腸障害			
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
便秘	1 (0.5)	2 (2.0)	0 (0.0)
口内乾燥	2 (1.0)	6 (6.0)	1 (0.5)
消化不良	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
嚥下障害	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
歯肉出血	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	2 (2.0)	5 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態			
無力症	1 (0.5)	2 (2.0)	0 (0.0)
胸部不快感	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	3 (1.5)	3 (3.0)	3 (1.5)
異常感	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
不活発	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
温度変化不耐症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
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	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中インスリン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中プロラクチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中トリグリセリド増加	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球百分率数異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.9)
体重増加	7 (3.6)	4 (4.0)	4 (1.9)

表 2.7.6.2.4-24　　Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 2-3 mg (N = 197) n (%)	Seroquel XR (N = 100) n (%)	Placebo (N = 206) n (%)
代謝および栄養障害			
食欲減退	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食物渇望	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)
食欲亢進	5 (2.5)	5 (5.0)	2 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋痙縮	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋緊張	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害			
アカシジア	12 (6.1)	0 (0.0)	4 (1.9)
注意力障害	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
浮動性めまい	2 (1.0)	2 (2.0)	2 (1.0)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
よだれ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
味覚異常	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
ジスキネジア	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
錐体外路障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.5)
過眠症	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
片頭痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
パーキンソニズム	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
鎮静	0 (0.0)	3 (3.0)	2 (1.0)
傾眠	11 (5.6)	18 (18.0)	2 (1.0)
緊張性頭痛	2 (1.0)	0 (0.0)	4 (1.9)
振戦	1 (0.5)	2 (2.0)	0 (0.0)
精神障害			
異常な夢	2 (1.0)	0 (0.0)	4 (1.9)
激越	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
不安	1 (0.5)	2 (2.0)	1 (0.5)
歯ぎしり	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
抑うつ症状	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
初期不眠症	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
不眠症	3 (1.5)	2 (2.0)	4 (1.9)
易刺激性	2 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
リビドー減退	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
中期不眠症	2 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	5 (2.5)	1 (1.0)	2 (1.0)
自殺念慮	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.4-24　　Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**Brexpiprazole 2-3 mg** **(N = 197)** **n (%)**	**Seroquel XR** **(N = 100)** **n (%)**	**Placebo** **(N = 206)** **n (%)**
緊張	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
早朝覚醒型不眠症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害			
排尿躊躇	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害			
乳房うっ滞	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
月経過多	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
鼻閉	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
鼻乾燥	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
あくび	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害			
ざ瘡	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
多汗症	0 (0.0)	3 (3.0)	0 (0.0)
寝汗	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)
光線過敏性反応	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血管障害			
本態性高血圧症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total[a]	56 (28.4)	42 (42.0)	50 (24.3)

MedDRA Version 18.0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

Potentially drug-related Adverse Events include those classified as related or possibly related.

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

＜資料番号 5.3.5.1-04：CT-8.3.1.2 より作成＞

2.7.6.2.5　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：331-13-214 試験，添付資料番号 5.3.5.1-05）【参考資料】

2.7.6.2.5.1　試験方法の概略

試験の目的：

主目的：抗うつ薬による 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（2 mg/日）の有効性をプラセボと比較する。

副次目的：大うつ病性障害患者を対象に，抗うつ薬治療の補助療法としてのブレクスピプラゾール（2 mg/日）の安全性及び忍容性を評価する。8 週間の抗うつ薬治療期で最小限の改善を示した患者及び不安性の苦痛を有する患者でブレクスピプラゾールの有効性の特性を明らかにする。

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

試験デザインを図 2.7.6.2.5-1 に示した。

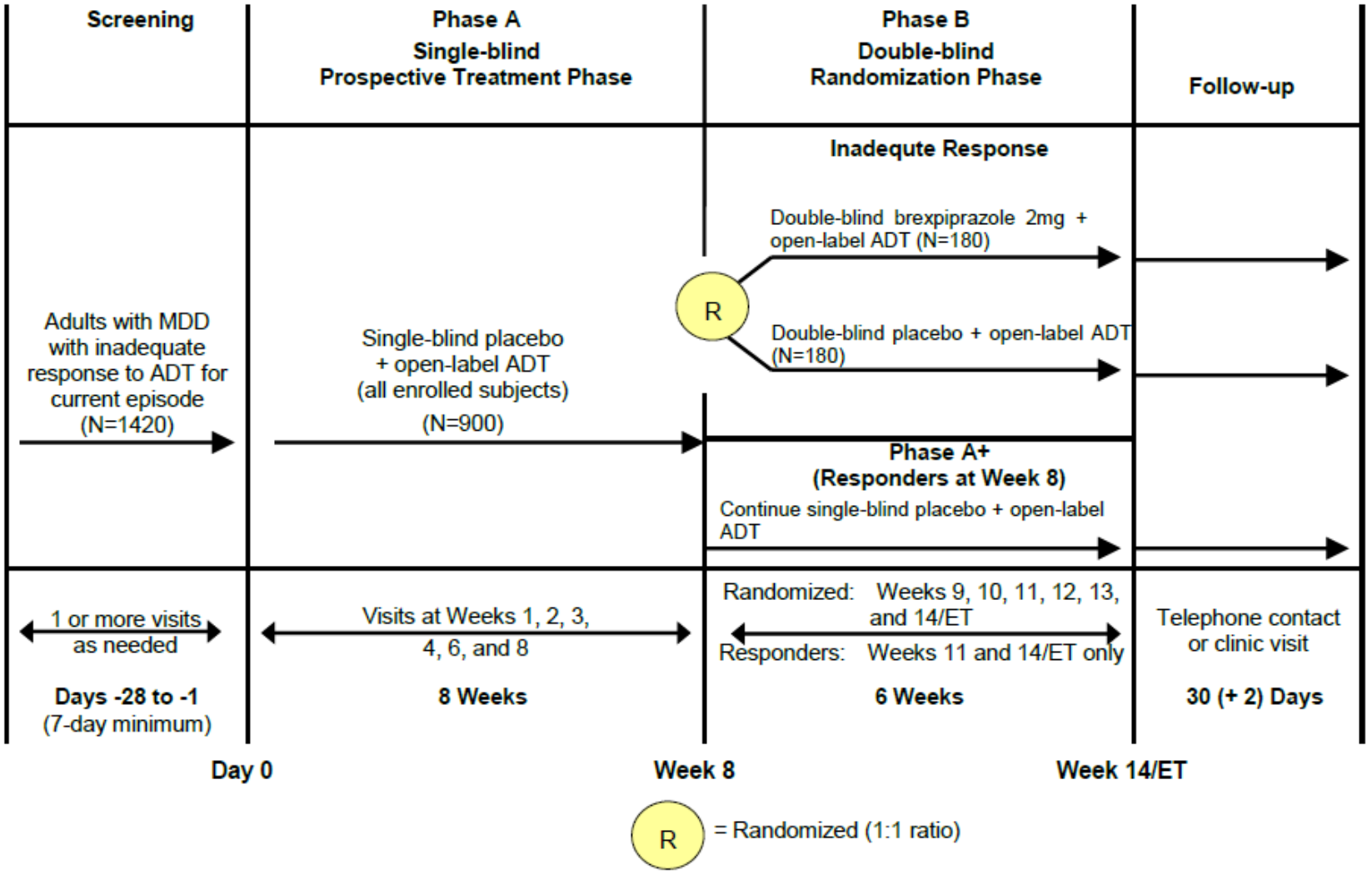


図 2.7.6.2.5-1　　試験デザイン

ADT = antidepressant therapy, ET = early termination, MDD = major depressive disorder
＜資料番号 5.3.5.1-05：Figure 9.1-1＞

対象：

大うつ病性障害患者

選択基準：

1) 本治験の開始に先立ち，本人及び/又は法的に容認される代諾者の文書による同意（IRB/IEC が必要とする）を得ることができた患者
2) 本治験の内容を理解し，規定の用法及び用量，錠剤/カプセル投与，及び併用禁止薬の中止を含む要求事項を遵守することができると治験責任医師が判断した患者。患者による自己評価結果を記入するため，文書を読解することができると治験責任医師が判断した患者。評価尺度で確実に評価できると治験責任医師が判断した患者
3) 文書による同意時に 18～65 歳であった男女の外来患者
4) 大うつ病性障害と診断され大うつ病エピソードを有する患者で，DSM-IV-TR 基準で診断され M.I.N.I 及び適切な精神医学的臨床評価の両方で確認された患者。今回の大うつ病エピソードは 8 週間以上持続していることとした。さらに，今回の大うつ病エピソードにおいて，適切な抗うつ薬治療を 1～3 回行い，反応が不十分であることとした。反応が不十分とは，ATRQ による評価でうつ症状の改善率が 50%未満である状態と定義した。適切な抗うつ薬治療とは，ATRQ で規定された用量範囲での 6 週間以上の抗うつ薬治療と定義した。いずれかの抗うつ薬治療で今回のエピソードが 50%以上の症状改善を示していた場合には，登録前に他の抗うつ薬によるその後の適切な治療（上記の ATRQ による定義）で反応不十分でなければならないこととした。直近の抗うつ薬治療では，患者は 50%以上の改善（上記の ATRQ による定義）を示してはならないこととした。
5) スクリーニング時及びベースライン来院時の HAM-D17 項目合計スコアが 18 以上の患者
6) 文書による同意時から治験期間を通して，治験実施計画書で禁止されているすべての向精神薬を中止する意思がある患者

除外基準：

性別及び生殖状況

1) 性的活動を行っている妊娠可能な女性及び男性で，治験期間中及び治験薬最終投与後 30 日間 2 種の避妊法を用いない又は治験期間中及び治験薬最終投与後 30 日間禁欲を維持しない患者。避妊している場合，以下の避妊方法のうちの 2 種を使用することとした。精管切除，卵管結紮，ペッサリー，子宮内避妊器具又は他の避妊器具，経口避妊薬，避妊用インプラント，避妊用デポ剤，コンドーム又は殺精子剤つき避妊スポンジ
2) 授乳中の女性及び/又は治験薬投与前の妊娠検査が陽性の女性

対象疾患

3) 今回の大うつ病エピソードに対し，スクリーニング期間に使用される抗うつ薬が適切な抗うつ薬治療の基準を満たす場合を含めて，適切な用量（ATRQ による定義）で十分な期間（6 週間以上）の抗うつ薬単剤治療を 4 回以上行っても反応不十分（うつ症状の改善率が 50%未満）であった患者

4) 今回の大うつ病エピソードにおいて，抗精神病薬による抗うつ薬への補助療法を 3 週間以上受けた患者
5) これまでの治療歴から，今回の大うつ病エピソードで処方されていない抗うつ薬で，治験で使われるすべての抗うつ薬に対してアレルギーを有する又は忍容性がないと報告された患者（すなわち，過去に忍容困難であった抗うつ薬を選択してはならないこととした）
6) 今回の大うつ病エピソードにおいて電気痙攣療法を受けた患者
7) 過去に電気痙攣療法に対して反応不十分であった患者，又は難治性うつ病の治療に迷走神経刺激装置又は深部脳刺激装置を埋め込んだ患者。今回の大うつ病エピソードで経頭蓋磁気刺激を受けた患者
8) スクリーニング時に強制的な入院が必要になった患者，又はスクリーニング前 4 週間以内に今回の大うつ病エピソードで入院した患者
9) スクリーニング時に DSM-IV-TR の I 軸診断で以下の診断を受けた患者

- せん妄，認知症，健忘性障害又は他の認知障害
- 統合失調症，統合失調感情障害又は他の精神病性障害
- 双極 I 型障害，双極 II 型障害，又は特定されない双極性障害
- 摂食障害（神経性無食欲症又は過食症を含む）
- 強迫性障害
- パニック障害
- 心的外傷後ストレス障害

10) スクリーニング時に DSM-IV-TR の II 軸診断で境界性パーソナリティ障害，反社会性パーソナリティ障害，妄想性パーソナリティ障害，シゾイドパーソナリティ障害，統合失調型パーソナリティ障害，演技性パーソナリティ障害又は精神遅滞と診断された患者
11) 今回の大うつ病エピソードで幻覚，妄想又は何らかの精神病性症状が認められた患者
12) 新たな心理療法（個人療法，集団療法，夫婦療法又は家族療法）をスクリーニング前 42 日以内に受けた又は治験参加中に受ける予定の患者

既往歴及び合併症

13) C-SSRS 自殺念慮質問 4（Active Suicidal Ideation with Some Intent to Act，Without Specific Plan）で「はい」と答え，C-SSRS 質問 4 の基準を満たす直近のエピソードがスクリーニング前 6 ヵ月以内に発現した患者，又は C-SSRS 自殺念慮質問 5（Active Suicidal Ideation with Specific Plan and Intent）で「はい」と答え，C-SSRS 質問 5 の基準を満たす直近のエピソードがスクリーニング前 6 ヵ月以内に発現した患者，又は C-SSRS の 5 つの自殺行動項目（actual attempt，interrupted attempt，aborted attempt，preparatory acts 又は behavior）のいずれかに「はい」と答え，いずれかの項目に該当する直近のエピソードがスクリーニング前 2 年以内に発現した患者，又は自殺のリスクが高いと治験責任医師等が判断した患者
14) スクリーニング前 180 日以内にアルコール及びベンゾジアゼピン類を含む DSM-IV-TR 基準の物質乱用又は物質依存と診断された患者。ただし，ニコチンを除く。
15) 甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を合併する患者（スクリーニング前 90 日間以上，

薬物治療により病態が安定している場合を除く）及び/又はスクリーニング時に FT4 が異常値を示した患者

16) スクリーニング時に心筋梗塞，うっ血性心不全，HIV 血清反応陽性/後天性免疫不全症候群，慢性 B 型肝炎又は慢性 C 型肝炎の病歴など，臨床的に問題となる神経系，肝臓，腎臓，代謝系，血液系，免疫系，心血管系，肺，又は消化器系の疾患を有している患者。ただし，病状が軽微又はコントロール良好であり，治験期間中に患者を重大な有害事象が発現する不当な危険にさらすことなく，安全性及び有効性の評価が妨げられないと考えられる場合，登録可能と判断した。患者の病状の安定及び治験参加に対する病状の潜在的影響について治験責任医師等が確信を持てない場合には，メディカルモニターに連絡することとした。それ相応の BMI 高値で高度の肥満と判断された患者は，メディカルモニターと精査及び協議することとした。

17) インスリン依存性糖尿病患者（インスリンを使用しているすべての患者）。インスリン非依存性糖尿病患者は，以下のすべての基準を満たし，状態が安定していると考えられる場合，登録可能とした。

- HbA1c が 7.0%未満の患者
- スクリーニング時の血糖値が 125 mg/dL 以下（絶食）又は 200 mg/dL 未満（非絶食）の患者。非絶食時の血糖値が 200 mg/dL 以上の場合，患者は空腹状態で再検査し，空腹時血糖値は 125 mg/dL 以下であることとした。
- スクリーニング前 28 日間以上，経口糖尿病治療薬を安定して処方された，又はスクリーニング前 28 日間以上，糖尿病が食事で良好にコントロールされていた患者
- スクリーニング前 12 ヵ月以内に，糖尿病又は糖尿病の合併症のために入院していない患者
- スクリーニング期間中に新たに糖尿病と診断されていない患者

18) コントロールされていない高血圧（いずれかの体位で拡張期血圧が 95 mmHg 超）又は症候性低血圧を有する患者，又は 3 分間以上の起立後，直前の仰臥位血圧に比べ，収縮期血圧が 30 mmHg 以上低下及び/又は拡張期血圧が 20 mmHg 以上低下する起立性低血圧を示した又は起立性低血圧の症状が発現した患者

注）上記の基準で患者を除外する前に，除外結果の再現性を確認するうえで血圧測定は 1 回再測定してよいこととした。

19) 既知の虚血性心疾患を有する患者又は心筋梗塞，うっ血性心不全（コントロールの有無にかかわらない）の病歴，血管形成，ステント留置又は冠動脈バイパス術の術歴を有する患者

20) てんかん又は発作の病歴を有する患者。ただし，小児期の単発の熱性痙攣，心的外傷後又はアルコール離脱などによる単発作を除いた。

身体所見及び臨床検査値

21) コカイン，マリファナ又は他の違法薬物の薬物検査が陽性の患者。当該患者の再検査や再スクリーニングは実施しないこととした。医療用医薬品，一般用医薬品，又は患者の安全

性又は試験結果の解釈に影響を及ぼす臨床症状を示さないとの治験責任医師等の判断が文書化された製品の使用による尿中薬物検査陽性の患者は，メディカルモニターの承諾が得られた後，治験を継続してよいこととした。

22) 以下の臨床検査値及び心電図パラメータを有する患者

- 血小板数 ≤75000/mm^3
- ヘモグロビン ≤9 g/dL
- 好中球絶対数 ≤1000/mm^3
- AST > 2 × 基準値上限
- ALT > 2 × 基準値上限
- CPK > 3 × 基準値上限，メディカルモニターの承認が得られなかった場合
- クレアチニン ≥2 mg/dL
- HbA1c ≥ 7.0%
- 異常 FT4（注：FT4 は TSH が異常であった場合のみ測定することとした。）
- QTcF ≥ 450 msec

注）さらに，医学的に重要で患者の安全性又は試験結果の解釈に影響すると治験責任医師等が判断した他の何らかの臨床検査値異常，バイタルサイン結果又は心電図所見が認められた場合，患者は除外された。患者の病歴及び臨床症状に依存して医学的に重要である可能性のある結果を評価するうえで治験責任医師等を補助するために，基準を治験実施計画書に示した（資料番号 5.3.5.1-05，16.1.1，Appendix 3，Appendix 4，Appendix 5 参照）。異常値を示した検査は，異常値の再現性を確認するため，上記の基準で患者を除外する前に再検査することとした。

併用禁止薬及び併用禁止療法

23) Phase A の治験薬投与開始前 14 日以内に MAO 阻害薬［Nardil®（フェネルジン）又は EMSAM®（セレギリン）など］による治療が行われた患者

24) Phase A の治験薬投与開始前 7 日以内にベンゾジアゼピン類及び/又は催眠薬（非ベンゾジアゼピンの睡眠補助剤を含む）を使用した患者

25) Phase A の治験薬投与開始前 7 日以内に経口（又は筋肉内即時放出性）神経遮断薬を使用した患者，又は Phase A の治験薬投与開始前 1 周期 + 1/2 周期（添付文書を基にした 1 周期）以内に，承認された持続性神経遮断薬を使用した患者

26) 治験期間中に併用禁止薬（資料番号 5.3.5.1-05，16.1.1，Section 4.1 参照）を必要とすると予想された患者 [a]

[a] CYP2D6 阻害剤又は CYP3A4 阻害剤及び誘導剤は，治験期間中使用を禁止した。フルオキセチン，パロキセチン及びデュロキセチンは，治験実施計画書で規定された抗うつ薬であり，CYP2D6 阻害剤でもある。これらの阻害剤とブレクスピプラゾールを併用した場合のブレクスピプラゾールに対する高度の曝露の可能性を抑制するため，抗うつ薬の治療用量の上限はフルオキセチンで 40 mg，パロキセチン CR で 50 mg，デュロキセチンで 60 mg とした。

27) 過去の臨床試験でブレクスピプラゾールの投与を受けたことがある患者

アレルギー及び副作用

28) 悪性症候群又はセロトニン症候群の病歴を有する患者

29) 2 分類以上の薬剤に対して真のアレルギー反応（すなわち，不耐性でない）の病歴を有する患者

その他

30) 服役者，又は精神疾患又は身体疾患（感染症など）のいずれかの治療目的で強制的に拘留されている患者

31) スクリーニング前 180 日以内に他の治験に参加した患者，又は過去 1 年以内に 3 試験以上の治験に参加した患者

32) 治験依頼者，治験責任医師等又はメディカルモニターの判断で治験に参加すべきでないと判断された患者，又は試験結果に影響しうる利益相反が認められた患者（すなわち，大うつ病性障害のために治験参加不能の状態にある患者）

Week 8 来院時の除外基準

33) IWRS に従って既に規定された反応不十分という盲検の基準に合致しない被験者

34) Week 6 来院時にコカイン，マリファナ又は他の違法薬物検査が陽性であった被験者。Week 6 の尿中薬物検査で，医療用医薬品，一般用医薬品又は製品によって陽性，及び/又は血中アルコールによって陽性であった被験者は，メディカルモニターの承諾が得られた後のみ，許容され無作為割付又は Phase A+に移行した。

35) Phase A 参加中に，治験責任医師又はメディカルモニターの判断で，何らかの臨床的に重要な安全性上の問題（臨床検査値，心電図所見又は病状など）が認められた被験者

36) 他の理由で，無作為割付に適さないと治験責任医師等，メディカルモニター又は医学専門家が判断した被験者

使用薬剤，ロット番号：

被験薬

ブレクスピプラゾール（OPC-34712）錠

ロット番号：[redacted] 及び [redacted]（0.5 mg），[redacted] 及び [redacted]（1 mg），[redacted] 及び [redacted]（2 mg）

対照薬

プラセボ錠

ロット番号：[redacted] 及び [redacted]

用量及び投与方法：

本治験は以下の治療期で実施された。

Phase A（抗うつ薬治療期）

すべての被験者は単盲検プラセボ及び治験責任医師等が選択した非盲検の市販抗うつ薬を以下の規定の範囲内で投与された。

抗うつ薬は市販品を用い，使用された市販抗うつ薬と用量範囲を以下に示した。

【SSRI】

- 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（25～50 mg/日）
- セルトラリン（50～200 mg/日）

【SNRI】

- デュロキセチン（30～60 mg/日）
- ベンラファキシン XR（37.5～225 mg/日）

製品の添付文書に特に記載のない限り，抗うつ薬は食事の有無に関係なく 1 日 1 回（ただし，デュロキセチン及びフルオキセチンは 1 日 2 回でも可能），毎日同じ時刻に経口投与した（ただし，ベンラファキシン XR は食事とともに投与）。効果を最大限にするため，Phase A で抗うつ薬を開始用量から最大耐量まで増量するよう治験責任医師等に指示した。

Phase B（二重盲検期）

Phase A の最終来院時（Week 8）に，反応不十分であった被験者は 6 週間の Phase B に移行した。反応不十分の定義は，Phase A のベースラインから Week 8 までの HAM-D17 項目合計スコアの低下が 50%未満，Week 8 の HAM-D17 項目合計スコアが 14 以上，Weeks 2，4，6 及び 8 の CGI-I スコアが 3 以上，Phase A のベースラインから Week 2，4，6 及び 8 までの MADRS 合計スコアの低下が 50%未満とした。被験者はブレクスピプラゾール群及びプラセボ群に 1：1 の割合で無作為割付され，Phase A で使用した最終用量の抗うつ薬に加え，ブレクスピプラゾール又はプラセボ（二重盲検治験薬）を 6 週間投与された。Phase B でのブレクスピプラゾールの投与スケジュールを表 2.7.6.2.5-1 に示した。6 週間の二重盲検期のうち，ブレクスピプラゾール群の被験者には 2 週間の用量漸増期間が設定された。ブレクスピプラゾール及びプラセボは食事の有無にかかわらず 1 日 1 回同じ時刻に経口投与された。

表 2.7.6.2.5-1　　Phase B でのブレクスピプラゾールの投与スケジュール

Treatment Arm	Trial Visit					
	Week 8[a]	Week 9[a]	Week 10[a]	Week 11[a]	Week 12[a]	Week 13[a]
Brexpiprazole 2 mg/day	0.5 mg/day	1 mg/day	2 mg/day	2 mg/day	2 mg/day	2 mg/day
Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo

[a] Subjects who experienced dose-related tolerability issues were withdrawn from the trial.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 9.4.1.2-1＞

Phase A+（抗うつ薬反応例治療継続期）

Phase B に無作為割付されなかったが，治験の継続が適格であった被験者は，治験参加を中止するか，又は Phase A+として単盲検プラセボ及び抗うつ薬治療を 6 週間継続した。

投与期間：

14 週間（抗うつ薬治療期の 8 週間及び二重盲検期又は抗うつ薬反応例治療継続期の 6 週間）

目標被験者数：

360 例（Phase B）

目標被験者数の設定根拠：

有効性主要評価項目は MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの変化量とした。本治験では主要評価項目について 1：1 の比で無作為割付されたブレクスピプラゾール群とプラセボ群を有意水準 0.05 で比較した。

完了している第 III 相固定用量試験（331-10-228 試験）の結果を基に，MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量で群間差を−3.0（標準偏差 ＝8.3）と仮定した。計画された評価可能なサンプルサイズ 324 例（各投与群 162 例）は，両側有意水準 0.05 で治療効果を検出するための検出力が 90%以上であった。

完了している第 III 相固定用量試験（331-10-228 試験）の結果を基に，Phase A 終了時（Week 8）に MADRS 合計スコアで 25%未満の改善を示す被験者の割合及びベースラインで不安性の苦痛を有する被験者の割合は無作為割付された被験者のそれぞれ 80%及び 70%と予想された。MADRS 合計スコアで Phase A 終了時（Week 8）に 25%未満の改善を示す部分集団及び DSM-5 による不安性の苦痛を有する部分集団で，それぞれ 85%及び 80%の検出力を確保するために，それぞれ 280 例（各投与群 140 例）及び 244 例（各投与群 122 例）のサンプルサイズが算出された。本治験では，これらの 2 部分集団でのサンプルサイズ及び検出力を確保する必要はないとした。

Phase B で約 324 例の評価可能な被験者［すなわち，MADRS 合計スコアを Phase A 終了時（Week 8）と Phase B 期間中に 1 つ以上有する被験者数］を確保するために，Phase B で評価不可能な被験者を 10%上乗せし，無作為割付される被験者数を 360 例（各投与群 180 例）とした。評価可能な 324 例を確保するために，評価不可能な被験者数を治験期間中に盲検下で継続的にモニターした。

主な併用薬又は併用療法の規定：

併用する抗うつ薬については「用量及び投与方法」の項を参照。

主な併用禁止薬又は併用禁止療法の規定：

向精神薬，CYP2D6 阻害剤，CYP3A4 阻害剤及び誘導剤は，治験期間中の使用を禁止した。バルビツール酸類は，片頭痛の治療への投与が医学的に適切であると治験責任医師等が判断した場合を除いて，治験期間中の使用を禁止した（資料番号 5.3.5.1-05，16.1.1，Section 4.1 参照）。

評価項目：

<u>有効性</u>

主要評価項目：

MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの変化量

主な副次的評価項目：

1) SDS 平均スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの変化量
2) MADRS 合計スコアで Phase A のベースライン（Week 0）から Phase A 終了時（Week 8）までの改善率が 25%未満であった部分集団での MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの変化量
3) 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部分集団での MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの変化量

その他の副次的評価項目：

- MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の Week 14 以外の各来院時までの変化量
- CGI-S スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の各来院時までの変化量
- IDS-SR 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の各来院時までの変化量
- SDS 平均スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の Week 11 までの変化量
- SDS 項目別スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の Week 11 及び Phase B 終了時（Week 14）までの変化量
- SIS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の Week 11 及び Phase B 終了時（Week 14）までの変化量
- CUDOS-A サブスケールスコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの変化量
- HAM-D17 項目合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14, LOCF）までの変化量
- Phase B の各来院時の CGI-I スコア
- MADRS 反応率
- MADRS 寛解率
- CGI-I 反応率

<u>安全性</u>

有害事象，AIMS，SAS，BARS，C-SSRS，MSFQ，臨床検査，身体所見，バイタルサイン（体温，収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数），体重，ウエスト周囲径，BMI，心電図検査

解析方法：

有効性の主要解析には，治験実施医療機関，投与群，時期，及び投与群と時期の交互作用を要因，ベースラインと時期の交互作用を共変量とする MMRM 解析を用いた。無構造（Unstructured）共分散構造を用いた。ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の比較は，有意水準

0.05（両側）で検定した。

治験依頼者：

Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.

治験実施医療機関：

ドイツ，ハンガリー，ポーランド，スロバキア及び米国の 51 施設

治験期間：

2014 年 7 月 9 日～2016 年 5 月 20 日

2.7.6.2.5.2　試験結果

本治験の治験総括報告書では，Phase A（抗うつ薬治療期）及び Phase A+（抗うつ薬反応例治療継続期）の結果も含まれているが，ここでは Phase B（二重盲検期）の解析結果を中心に記載する。

(1)　被験者の内訳

Phase B の被験者の内訳（無作為割付集団）を表 2.7.6.2.5-2 に，Phase B の中止理由の内訳（無作為割付集団）を表 2.7.6.2.5-3 に，それぞれ示した。

本治験に 1144 例がスクリーニングされ，837 例が Phase A に登録された。Phase A で 837 例が抗うつ薬を 1 回以上投与され，121 例が中止し，394 例が Phase B で無作為割付された（ブレクスピプラゾール群 192 例，プラセボ群 202 例）。322 例は Phase A+で治療を継続した（資料番号 5.3.5.1-05，Figure 10.1-1 参照）。

無作為割付集団の 373 例（94.7%）が Phase B を完了した［ブレクスピプラゾール群 177 例（92.2%），プラセボ群 196 例（97.0%）］。各投与群で最も多かった中止理由は，ブレクスピプラゾール群では同意撤回（8 例，4.2%），プラセボ群では効果不十分（2 例，1.0%）であった。

表 2.7.6.2.5-2　　Phase B の被験者の内訳（無作為割付集団）

Number of Subjects:	**2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 192) n (%)[a]**	**Placebo + ADT (N = 202) n (%)[a]**	**Total (N = 394) n (%)[a]**
Randomized	192 (100.0)	202 (100.0)	394 (100.0)
Completed	177 (92.2)	196 (97.0)	373 (94.7)
Discontinued	15 (7.8)	6 (3.0)	21 (5.3)
Analyzed for safety[b]	192 (100.0)	202 (100.0)	394 (100.0)
Analyzed for efficacy[c]	191 (99.5)	202 (100.0)	393 (99.7)

ADT = antidepressant therapy,

[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 5.3.5.1-05：CT-1.2.1 より作成＞

表 2.7.6.2.5-3　　Phase B の中止理由の内訳（無作為割付集団）

	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 192)	**Placebo + ADT (N = 202)**	**Total (N = 394)**
Number of Subjects	**n (%)[a]**	**n (%)[a]**	**n (%)[a]**
Randomized	192 (100.0)	202 (100.0)	394 (100.0)
Completed	177 (92.2)	196 (97.0)	373 (94.7)
Discontinued	15 (7.8)	6 (3.0)	21 (5.3)
Lost To Follow-Up	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)
Adverse Events	4 (2.1)	1 (0.5)	5 (1.3)
Sponsor Discontinued Study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject Met (Protocol Specified) Withdrawal Criteria	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
Subject Was Withdrawn From Participation By The Investigator	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject Withdrew Consent To Participate	8 (4.2)	1 (0.5)	9 (2.3)
Protocol Deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lack Of Efficacy	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)

ADT = antidepressant therapy

[a] Percentages were based on the number of subjects in the Randomized Sample.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 10.1.2-1＞

(2)　解析したデータセット

以下の解析対象集団を定義した。

- 無作為割付集団は Phase B に無作為割付されたすべての被験者で構成された。
- 安全性解析対象集団は二重盲検治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者で構成された。
- 有効性解析対象集団は Phase A 終了時（Week 8）及び無作為割付後の Phase B の両方で MADRS 合計スコアの有効性評価が 1 回以上得られた安全性解析対象集団のすべての被験者で構成された。
- 改善率が 25%未満であった部分集団は有効性解析対象集団のうち，Phase A 終了時（Week 8）の MADRS 合計スコアの改善率が 25%未満であったすべての被験者で構成された。
- 不安性の苦痛を有する部分集団は有効性解析対象集団のうち，スクリーニング時に DSM-5 の規定に従い不安性の苦痛を有していたすべての被験者で構成された。

無作為割付集団及び安全性解析対象集団は 394 例であった。このうちの 1 例は無作為割付後の MADRS 合計スコアの評価が得られていなかったことから，有効性解析対象集団から除外された。有効性解析対象集団は 393 例で，内訳はブレクスピプラゾール群の 191 例及びプラセボ群の 202 例であった（表 2.7.6.2.5-2 参照）。

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為割付集団）を表 2.7.6.2.5-4 に，精神医学的病歴（無作為割付集団）を表 2.7.6.2.5-5 に，ベースライン（Phase A 終了時，Week 8）の精神医学的評価（無作為割付集団）を表 2.7.6.2.5-6 に示した。

無作為割付集団の平均年齢は 42.9 歳であり，被験者は主に女性（73.9%）及び白人（85.0%）であった。人口統計学的特性（体重，BMI，ウエスト周囲径など）及び精神疾患の既往は投与群間で同様であった。

無作為割付被験者の大部分（83.0%）が反復性であり，大うつ病エピソード回数は平均 3.1 回であった。今回の大うつ病エピソードの平均罹病期間は 16.4 ヵ月であった。

Phase B のベースライン（Phase A 終了時，Week 8）で，精神症状評価尺度のスコアは投与群間で同程度であった。ベースライン（Phase A 終了時，Week 8）の MADRS 合計スコア及び CGI-S スコアの平均値は，ブレクスピプラゾール群でそれぞれ 27.1 及び 4.3，プラセボ群でそれぞれ 26.2 及び 4.2 であった。

表 2.7.6.2.5-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為割付集団）

Demographic Characteristic	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 192)	Placebo + ADT (N = 202)	Total (N = 394)
Age (yrs)			
n	192	202	394
Mean (SD)	43.0 (12.7)	42.7 (12.5)	42.9 (12.6)
Range	19.0, 64.0	19.0, 65.0	19.0, 65.0
Sex [n (%)]			
Male	45 (23.4%)	58 (28.7%)	103 (26.1%)
Female	147 (76.6%)	144 (71.3%)	291 (73.9%)
Race [n (%)]			
White	164 (85.4%)	171 (84.7%)	335 (85.0%)
Black or African American	22 (11.5%)	23 (11.4%)	45 (11.4%)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)	3 (1.5%)	3 (0.8%)
Asian	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	5 (2.6%)	1 (0.5%)	6 (1.5%)
Ethnicity [n (%)]			
Hispanic or Latino	11 (5.7%)	9 (4.5%)	20 (5.1%)
Not Hispanic or Latino	18 (94.3%)	192 (95.0%)	373 (94.7%)
Unknown	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)

表 2.7.6.2.5-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為割付集団）（続き）

Demographic Characteristic	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 192)	Placebo + ADT (N = 202)	Total (N = 394)
Height (cm)			
n	192	202	394
Mean (SD)	168.2 (8.3)	169.0 (8.9)	168.6 (8.6)
Range	151.0, 198.0	151.0, 193.0	151.0, 198.0
Weight (kg)			
n	192	202	394
Mean (SD)	83.1 (20.2)	84.7 (21.6)	83.9 (20.9)
Range	46.6, 149.5	45.0, 191.4	45.0, 191.4
Waist Circumference (cm)			
n	191	202	393
Mean (SD)	96.9 (16.7)	97.0 (17.1)	96.9 (16.9)
Range	66.0, 150.0	54.0, 164.0	54.0, 164.0
BMI (kg/m^2)			
n	192	202	394
Mean (SD)	29.4 (6.9)	29.7 (7.2)	29.5 (7.1)
Range	17.1, 53.8	17.4, 54.1	17.1, 54.1

ADT = antidepressant therapy, SD = standard deviation.

Note: Weight, waist circumference and BMI were based on 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 5.3.5.1-05：Table 11.2-1＞

表 2.7.6.2.5-5　　精神医学的病歴（無作為割付集団）

History	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 192)	Placebo + ADT (N = 202)	Total (N = 394)
Duration of Current Episode (Months)			
n	192	202	394
Mean (SD)	13.3 (14.2)	19.4 (46.8)	16.4 (35.0)
Median	8.0	8.0	8.0
Range	2.0, 83.0	2.0, 505.0	2.0, 505.0
Number of Lifetime Episodes			
n	192	202	394
Mean (SD)	3.1 (1.8)	3.2 (2.4)	3.1 (2.1)
Median	3.0	3.0	3.0
Range	1.0, 12.0	1.0, 25.0	1.0, 25.0
Type of Episode [n (%)]			
Single Episode	32 (16.7%)	35 (17.3%)	67 (17.0%)
Recurrent Episode	160 (83.3%)	167 (82.7%)	327 (83.0%)

ADT = antidepressant therapy, SD = standard deviation.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.2.1-1＞

表 2.7.6.2.5-6　　ベースライン（Phase A 終了時，Week 8）の精神医学的評価（無作為割付集団）

Evaluation	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 192)	Placebo + ADT (N = 202)	Total (N = 394)
MADRS Total Score			
n	192	202	394
Mean (SD)	27.1 (5.7)	26.2 (6.2)	26.6 (6.0)
Median	27.0	26.0	26.0
Range	14.0, 47.0	12.0, 48.0	12.0, 48.0
SDS Mean Score			
n	191	202	393
Mean (SD)	5.6 (2.3)	5.6 (2.2)	5.6 (2.3)
Median	5.7	5.7	5.7
Range	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0
CGI Severity of Illness Score			
n	192	202	394
Mean (SD)	4.3 (0.6)	4.2 (0.6)	4.3 (0.6)
Median	4.0	4.0	4.0
Range	3.0, 6.0	3.0, 6.0	3.0, 6.0
CGI Improvement Score			
n	192	202	394
Mean (SD)	3.6 (0.7)	3.5 (0.6)	3.6 (0.7)
Median	4.0	3.0	3.0
Range	3.0, 6.0	3.0, 6.0	3.0, 6.0
IDS-Self Report Score			
n	192	202	394
Mean (SD)	35.7 (11.2)	34.5 (10.4)	35.1 (10.8)
Median	35.0	34.0	34.0
Range	8.0, 75.0	10.0, 63.0	8.0, 75.0
HAM-D17 Total Score			
n	191	202	393
Mean (SD)	21.5 (3.5)	21.0 (3.7)	21.3 (3.6)
Median	22.0	21.0	21.0
Range	14.0, 31.0	14.0, 33.0	14.0, 33.0
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
Range	0.0, 70.0	0.0, 68.0	0.0, 70.0
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
Range	0.0, 20.0	0.0, 20.0	0.0, 20.0

ADT = antidepressant therapy, SD = standard deviation.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.2.2-1＞

(4) 有効性

(a) 主要評価項目

MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.5-7 に，MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量の推移 - MMRM（有効性解析対象集団）を図 2.7.6.2.5-2 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（Phase A 終了時，Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量でブレクスピプラゾール群はプラセボ群に対する優越性を示した（最小二乗平均差：−2.30，p = 0.0074，MMRM）。

来院時ごとの MADRS 合計スコアの変化量の副次的解析で，MADRS 合計スコアのベースライン（Phase A 終了時，Week 8）から Phase B の各来院時までの変化量は，ブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較して大きかった。二重盲検治験薬投与開始から 3 週間後及びそれ以降のすべての来院時でブレクスピプラゾール群とプラセボ群の差が認められた（p < 0.05）（資料番号 5.3.5.1-05，Table 11.4.1.1.3-1 参照）。

有効性の主要評価項目に関する感度解析から，ブレクスピプラゾール 2 mg/日による補助療法の有効性が同様に裏付けられた（資料番号 5.3.5.1-05，Section 11.4.1.1.2 参照）。

表 2.7.6.2.5-7　MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）

Variable	2 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
MADRS Total Score, MMRM	N = 191	N = 202
Mean (SD) End of Phase A	27.05 (5.67)	26.20 (6.20)
LS Mean (SE) Change At Week 14	-10.4 (0.63)	-8.07 (0.61)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-2.30 (-3.97, -0.62)	-
P-value[b]	0.0074	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] Comparison between treatment groups was carried out using 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 5.3.5.1-05：Table 11.4.1.1.1-1＞

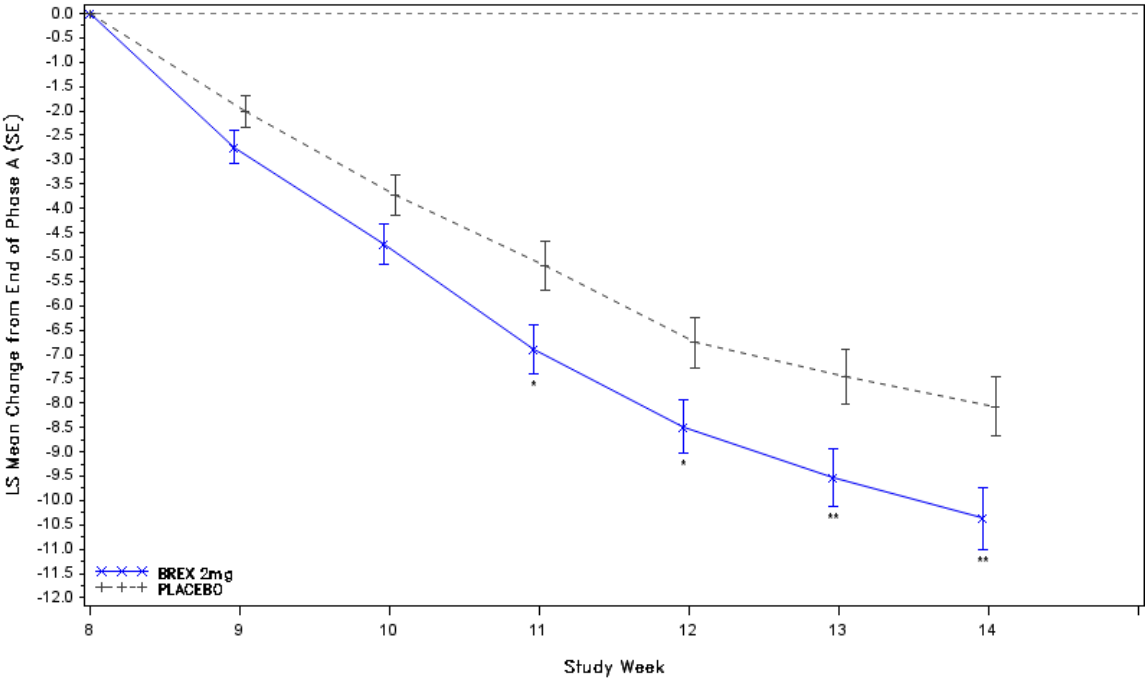


図 2.7.6.2.5-2　　MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量の推移 - MMRM（有効性解析対象集団）

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＞

(b)　主な副次的評価項目

i)　SDS 平均スコア

SDS 平均スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.5-8 に，SDS 項目別スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.5-9 に示した。

主な副次的評価項目である SDS 平均スコアのベースライン（Phase A 終了時，Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量で，ブレクスピプラゾール群がプラセボ群と比較して数値上大きな改善を示した（最小二乗平均差：−0.22，p = 0.3331，MMRM）。

SDS 項目別スコアでは，社会生活及び家庭生活の項目のベースライン（Phase A 終了時，Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量で，ブレクスピプラゾール群はプラセボ群と比較して数値上の改善を示した。

表 2.7.6.2.5-8　　SDS 平均スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）

Variable	2 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
SDS Mean Score, MMRM	N = 187	N = 200
Mean (SD) End of Phase A	5.61 (2.35)	5.60 (2.17)
LS Mean (SE) Change At Week 14	-1.63 (0.18)	-1.41 (0.17)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-0.22 (-0.66, 0.23)	-
P-value[b]	0.3331	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] Comparison between treatment groups was carried out using 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 5.3.5.1-05：Table 11.4.1.2.1.1-1＞

表 2.7.6.2.5-9　　SDS 項目別スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）

Variable	2 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
Work/School Score	N = 142	N = 162
Mean (SD) End of Phase A	5.16 (2.53)	5.30 (2.42)
LS Mean (SE) Change at Week 14	-1.26 (0.23)	-1.37 (0.21)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	0.12 (-0.44, 0.67)	-
P-value[b]	0.6812	-
Social Life Score	N=187	N=200
Mean (SD) End of Phase A	5.96 (2.61)	5.83 (2.48)
LS Mean (SE) Change at Week 14	-1.80 (0.19)	-1.46 (0.18)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-0.34 (-0.82, 0.14)	-
P-value[b]	0.1607	-
Family Life Score	N = 187	N = 200
Mean (SD) End of Phase A	5.53 (2.47)	5.48 (2.40)
LS Mean (SE) Change at Week 14	-1.65 (0.19)	-1.37 (0.18)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-0.27 (-0.74, 0.19)	-
P-value[b]	0.2474	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] Comparison between treatment groups was carried out using 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 5.3.5.1-05：Table 11.4.1.2.1.1.1-1＞

ii)　MADRS 合計スコア（改善率が 25%未満であった部分集団）

MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（改善率が 25%未満であった部分集団）を表 2.7.6.2.5-10 に示した。

主な副次的評価項目である改善率が 25%未満であった部分集団での解析では，MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの変化量に関して，ブレクスピプラゾール群はプラセボ群より大きな改善を示した（最小二乗平均差：−2.25，p = 0.0263，MMRM）。

表 2.7.6.2.5-10　MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（改善率が 25%未満であった部分集団）

Variable	2 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
MADRS Total Score, MMRM	N = 161	N = 158
Mean (SD) End of Phase A	28.02 (5.47)	27.80 (5.82)
LS Mean (SE) Change At Week 14	-11.1 (0.71)	-8.87 (0.71)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-2.25 (-4.23, -0.27)	-
P-value[b]	0.0263	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] Comparison between treatment groups was carried out using MMRM, with 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 5.3.5.1-05：Table 11.4.1.2.1.2-1＞

iii)　MADRS 合計スコア（不安性の苦痛を有する部分集団）

MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（不安性の苦痛を有する部分集団）を表 2.7.6.2.5-11 に示した。

主な副次的評価項目である不安性の苦痛を有する部分集団での解析では，MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの変化量に関して，ブレクスピプラゾール群はプラセボ群より大きな改善を示した（最小二乗平均差：−2.98，p = 0.0099，MMRM）。

表 2.7.6.2.5-11　MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（不安性の苦痛を有する部分集団）

Variable	2 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
MADRS Total Score, MMRM	N = 124	N = 124
Mean (SD) End of Phase A	27.59 (5.37)	27.11 (6.23)
LS Mean (SE) Change At Week 14	-11.8 (0.81)	-8.87 (0.81)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-2.98 (-5.24, -0.72)	-
P-value[b]	0.0099	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] Comparison between treatment groups was carried out using MMRM, with 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 5.3.5.1-05：Table 11.4.1.2.1.3-1＞

(c)　その他の副次的評価項目

i)　CGI-S スコア

CGI-S スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.5-12 に示した。

CGI-S スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量で，ブレクスピプラゾール群はプラセボ群と比較して数値上大きな改善が認められた（最小二乗平均差：−0.20，p = 0.0708，MMRM）。

各来院時では，ブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較して軽微な改善が認められた（資料番号 5.3.5.1-05，CT-5.4.1 参照）。

表 2.7.6.2.5-12　CGI-S スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）

Variable	**2 mg Brexpiprazole + ADT**	**Placebo + ADT**
CGI Severity of Illness Score, MMRM	N = 191	N = 202
Mean (SD) End of Phase A	4.33 (0.63)	4.25 (0.65)
LS Mean (SE) Change At Week 14	-1.29 (0.08)	-1.09 (0.08)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-0.20 (-0.42, 0.02)	-
P-value[b]	0.0708	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] Comparison between treatment groups was carried out using 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 5.3.5.1-05：Table 11.4.1.2.2.1-1＞

ii)　IDS-SR 合計スコア

IDS-SR 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.5-13 に示した。

IDS-SR 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の各来院時までの平均変化量で，ブレクスピプラゾール群はプラセボ群と比較して数値上大きな改善を示した（資料番号 5.3.5.1-05，CT-5.5.1 参照）。

表 2.7.6.2.5-13　IDS-SR 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）

Variable	2 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
IDS-SR Total Score, MMRM	N = 191	N = 202
Mean (SD) End of Phase A	35.69 (11.26)	34.50 (10.41)
LS Mean (SE) Change At Week 14	-8.82 (0.83)	-8.33 (0.80)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-0.49 (-2.66, 1.69)	-
P-value[b]	0.6595	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] Comparison between treatment groups was carried out using 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 5.3.5.1-05：Table 11.4.1.2.2.2-1＞

iii)　SIS 合計スコア

SIS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.5-14 に示した。

SIS 合計スコアのベースライン（Phase A 終了時，Week 8）から Week 11 又は Week 14 までの平均変化量で，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-05，CT-5.6.1 参照）。

表 2.7.6.2.5-14　SIS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - MMRM（有効性解析対象集団）

Variable	2 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
SIS Total Score, MMRM	N = 187	N = 200
Mean (SD) End of Phase A	30.61 (15.28)	30.46 (14.93)
LS Mean (SE) Change At Week 14	-6.66 (0.98)	-7.11 (0.93)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	0.46 (-2.00, 2.92)	-
P-value[b]	0.7153	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] Comparison between treatment groups was carried out using 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 5.3.5.1-05：Table 11.4.1.2.2.3-1＞

iv)　CUDOS-A サブスケールスコア

CUDOS-A サブスケールスコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.5-15 に示した。

CUDOS-A サブスケールスコアのベースライン（Phase A 終了時，Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量で，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の差は認められなかった（最小二乗平均差：0.25，p = 0.5405，LOCF）。

表 2.7.6.2.5-15　CUDOS-A サブスケールスコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）

Variable	2 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
CUDOS-A Subscale Score, LOCF	N = 182	N = 195
Mean (SD) End of Phase A	8.95 (4.83)	8.69 (4.76)
LS Mean (SE) Change At Week 14	-1.57 (0.33)	-1.82 (0.32)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	0.25 (-0.55, 1.05)	-
P-value[b]	0.5405	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] Comparison between treatment groups was carried out using ANCOVA, with treatment and trial site as main effects and Week 8 value as covariate.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.4.1.2.2.4-1＞

v)　HAM-D17 項目合計スコア

HAM-D17 項目合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.5-16 に示した。

HAM-D17 項目合計スコアのベースライン（Phase A 終了時，Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量で，ブレクスピプラゾール群はプラセボ群と比較して数値上大きな改善を示した（最小二乗平均差：−1.16，p = 0.0690，LOCF）。

表 2.7.6.2.5-16　HAM-D17 項目合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）

Variable	2 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
HAM-D17 Total Score, LOCF	N = 185	N = 198
Mean (SD) End of Phase A	21.55 (3.57)	20.92 (3.65)
LS Mean (SE) Change At Week 14	-7.06 (0.52)	-5.90 (0.50)
LS Mean Difference (95% CI)[a]	-1.16 (-2.41, 0.09)	-
P-value[b]	0.0690	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] LS mean difference = difference in LS mean change.

[b] Comparison between treatment groups was carried out using ANCOVA, with treatment and trial site as main effects and Week 8 value as covariate.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.4.1.2.2.5-1＞

vi)　CGI-I スコア

Phase B 終了時（Week 14）の CGI-I スコア - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.5-17 に示した。

Phase B 終了時（Week 14）の CGI-I スコアはブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較して小さく（最小二乗平均差：−0.24，p = 0.0349，LOCF），ブレクスピプラゾール群でより大きな改善を示した。改善は他の各来院時でも認められた（資料番号 5.3.5.1-05，CT-5.9.1 参照）。

表 2.7.6.2.5-17　Phase B 終了時（Week 14）の CGI-I スコア - LOCF（有効性解析対象集団）

Variable	2 mg Brexpiprazole + ADT	Placebo + ADT
CGI Improvement Score, LOCF	N = 191	N = 202
Mean at Week 14 (SD)	2.40 (1.14)	2.62 (1.20)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.24 (-0.46, -0.02)	-
P-value[a]	0.0349	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, SD = standard deviation.

[a] Comparison between treatment groups was carried out using the CMH Row Mean Score Differ Test controlling for trial site.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.4.1.2.2.6-1＞

vii)　MADRS 反応率

MADRS 反応率は，Phase A 終了時（Week 8）から MADRS 合計スコアが 50%以上減少した被験者の割合とした。

Phase B 終了時（Week 14）の MADRS 反応率 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.5-18 に示した。

Phase B の各来院時の MADRS 反応率で，ブレクスピプラゾール群はプラセボ群と比較して数値上大きかった。投与群間の反応率の比は，Week 11 及び 12 でそれぞれ 1.58 及び 1.43（p < 0.05）であったが，Phase B 終了時（Week 14）では 1.16（p = 0.2452）であった（資料番号 5.3.5.1-05，CT-5.10.1 参照）。

表 2.7.6.2.5-18　Phase B 終了時（Week 14）の MADRS 反応率 - LOCF（有効性解析対象集団）

Visit Treatment Group	N	Responders[a]		Treatment Comparisons[b]		
		n	(%)	Ratio of Response Rate	95% CI	P-Value
Week 14						
2 mg Brexpiprazole + ADT	191	72	37.7	1.16	(0.90, 1.48)	0.2452
Placebo + ADT	202	66	32.7	-	-	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.

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

[b] Comparison between treatment groups was carried out using the CMH general association test controlling for trial site.
＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.4.1.2.2.7-1＞

viii) MADRS 寛解率

MADRS 寛解率は，Phase A 終了時（Week 8）から MADRS 合計スコアが 50%以上減少し，かつ MADRS 合計スコアが 10 以下となった被験者の割合とした。

Phase B 終了時（Week 14）の MADRS 寛解率 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.5-19 に示した。

MADRS 寛解率は，Phase B の Week 10，11，12，13 及び 14 でプラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で数値上大きかった（資料番号 5.3.5.1-05，CT 5.11.1 参照）。

表 2.7.6.2.5-19　Phase B 終了時（Week 14）の MADRS 寛解率 - LOCF（有効性解析対象集団）

Visit Treatment Group	N	Subjects with Remission[a]		Treatment Comparisons[b]		
		n	(%)	Ratio of Remission Rate	95% CI	P-Value
Week 14						
2 mg Brexpiprazole + ADT	191	56	29.3	1.15	(0.85, 1.55)	0.3655
Placebo + ADT	202	52	25.7	-	-	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.
[a] MADRS remission was defined as MADRS Total Score ≤ 10 and ≥ 50% reduction in MADRS Total Score from end of Phase A (Week 8 visit).
[b] Comparison between treatment groups was carried out using the CMH general association test controlling for trial site.
＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.4.1.2.2.7-2＞

ix) CGI-I 反応率

CGI-I 反応率は，CGI-I スコアが 1（very much improved）又は 2（much improved）となった被験者の割合とした。

Phase B 終了時（Week 14）の CGI-I 反応率 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.5-20 に示した。

Phase B の各来院時の CGI-I 反応率は，ブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較して数値上大きかった。Week 9 の投与群間の反応率の比は 2.44（$p < 0.0067$）であった（資料番号 5.3.5.1-05，CT 5.12.1 参照）。

表 2.7.6.2.5-20　Phase B 終了時（Week 14）の CGI-I 反応率 - LOCF（有効性解析対象集団）

Visit Treatment Group	N	Responders[a]		Treatment Comparisons[b]		
		n	(%)	Ratio of Response Rate	95% CI	P-Value
Week 14						
2 mg Brexpiprazole + ADT	191	107	56.0	1.15	(0.96, 1.38)	0.1208
Placebo + ADT	202	99	49.0	-	-	-

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.

[a] A CGI-I response was defined as a CGI-I score of 1 (very much improved) or 2 (much improved).

[b] Comparison between treatment groups was carried out using the CMH general association test controlling for trial site.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 11.4.1.2.2.8-1＞

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

Phase B での二重盲検治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.5-21 に示した。

192 例がブレクスピプラゾールに曝露され，曝露期間は大部分（92.2%）の被験者で 6 週間以上（36 日間以上）であった。ブレクスピプラゾール群の被験者の抗うつ薬に曝露された期間はブレクスピプラゾールに曝露された期間と類似していた。ブレクスピプラゾール群の被験者の 93.2%は抗うつ薬に 6 週間以上（36 日間以上）曝露された（資料番号 5.3.5.1-05，CT-7.1.2 参照）。

表 2.7.6.2.5-21　Phase B での二重盲検治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

	2 mg Brexpiprazole+ADT (N = 192)	Placebo+ADT (N = 202)	Total (N = 394)
Duration of Exposure[a]			
1 Week (1-7 Days)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
2 Weeks (8-14 Days)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)
3 Weeks (15-21 Days)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
4 Weeks (22-28 Days)	3 (1.6)	3 (1.5)	6 (1.5)
5 Weeks (29-35 Days)	7 (3.6)	2 (1.0)	9 (2.3)
6 Weeks (36-42 Days)	140 (72.9)	160 (79.2)	300 (76.1)
>6 Weeks (>42 Days)	37 (19.3)	35 (17.3)	72 (18.3)
Any Exposure	192 (100.0)	202 (100.0)	394 (100.0)

ADT = antidepressant therapy, IMP = investigational medicinal product.

[a] Exposure is calculated as double-blind IMP end date (Phase B) minus double-blind IMP start date (Phase B) plus 1.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 12.1-1＞

(b)　有害事象

Phase B でいずれかの投与群で 2%以上の割合で発現した有害事象（安全性解析対象集団）を

表 2.7.6.2.5-22 に，Phase B での器官別大分類別有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.5-27 に，Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.5-28 に示した。

Phase B での有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群で 59.9%，プラセボ群で 49.5%であった。発現割合がブレクスピプラゾール群で 5%以上かつプラセボ群の 2 倍超の有害事象は，落ち着きのなさ（ブレクスピプラゾール群 8.3%，プラセボ群 2.0%，以下同順）及び体重増加（5.2%，0.5%）であった。アカシジアの発現割合はブレクスピプラゾール群で 8.3%，プラセボ群で 5.0%であった。

ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。Phase B での高度な有害事象の発現割合はブレクスピプラゾール群で 2.1%，プラセボ群で 3.0%であった（資料番号 5.3.5.1-05，CT 8.1.1 参照）。ブレクスピプラゾール群で 2 例以上に発現した高度な有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-05，CT 8.2.1.3 参照）。

表 2.7.6.2.5-22　Phase B でいずれかの投与群で 2%以上の割合で発現した有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**2 mg Brexpiprazole + ADT** **(N = 192)** **n (%)**	**Placebo + ADT** **(N = 202)** **n (%)**
At least one TEAE[a]	115 (59.9)	100 (49.5)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	9 (4.7)	10 (5.0)
上気道感染	10 (5.2)	10 (5.0)
臨床検査		
体重増加	10 (5.2)	1 (0.5)
神経系障害		
アカシジア	16 (8.3)	10 (5.0)
頭痛	7 (3.6)	15 (7.4)
精神障害		
落ち着きのなさ	16 (8.3)	4 (2.0)

MedDRA Version 19.0

AE = adverse event, ADT = antidepressant therapy, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Subjects with AEs in multiple SOCs were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 12.2.2.1-1 より作成＞

(c)　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

Phase B でいずれかの投与群で 2%以上の割合で発現した副作用（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.5-23 に，Phase B での器官別大分類別副作用（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.5-29 に，Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.5-30 に示した。

Phase B での副作用の発現割合はブレクスピプラゾール群で 44.3%，プラセボ群で 31.2%であった。

ブレクスピプラゾール群で発現割合が 5%以上の副作用は，落ち着きのなさ（ブレクスピプラゾール群 8.3%，プラセボ群 2.0%，以下同順），アカシジア（7.8%，4.5%）及び体重増加（5.2%，0.5%）であった。

表 2.7.6.2.5-23　Phase B でいずれかの投与群で 2%以上の割合で発現した副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 192) n (%)	Placebo + ADT (N = 202) n (%)
At least one potentially causally related TEAE[a]	85 (44.3)	63 (31.2)
臨床検査		
体重増加	10 (5.2)	1 (0.5)
神経系障害		
アカシジア	15 (7.8)	9 (4.5)
精神障害		
落ち着きのなさ	16 (8.3)	4 (2.0)

MedDRA Version 19.0

AE = adverse event, ADT = antidepressant therapy, IMP = investigational medicinal product, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Subjects with AEs in multiple SOCs were counted only once towards the total. Includes events reported as related or possibly related to administration of double-blind IMP.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 12.2.2.2-1 より作成＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験で死亡は報告されなかった（資料番号 5.3.5.1-05，CT-9.1.1，CT-9.1.2 参照）。

ii)　その他の重篤な有害事象

Phase B での重篤な有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.5-24 に，重篤な有害事象一覧表を治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.1-05，CT-9.2.1 参照）。

Phase B では重篤な有害事象がブレクスピプラゾール群の 1 例（0.5%）に発現した。当該事象は回転性めまいで，治験薬との関連性はないと判断された（資料番号 5.3.5.1-05，CT-9.2.1 参照）。

Phase A 及び Phase A+に発現した重篤な有害事象一覧表を治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.1-05，CT-9.2.2 参照）。

表 2.7.6.2.5-24　　Phase B での重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 192) n (%)	Placebo + ADT (N = 202) n (%)
At least one serious TEAE[a]	1 (0.5)	0 (0.0)
耳および迷路障害		
回転性めまい	1 (0.5)	0 (0.0)

MedDRA Version 19.0

AE = adverse event, ADT = antidepressant therapy, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Subjects with AEs in multiple SOCs were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 12.3.1.2-1 より作成＞

(e)　投与中止に至った有害事象

Phase B での投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.5-25 に示した。

Phase B で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群で 2.1%（4 例），プラセボ群で 0.5%（1 例）であった。全体で 2 例以上（各投与群 1 例）に発現した投与中止に至った有害事象は不安のみであった。投与中止に至った有害事象のうちの疲労及び不眠症は，Phase A でプラセボ投与中に発現し，その後 Phase B で投与中止に至った。

表 2.7.6.2.5-25　　Phase B での投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 192) n (%)	Placebo + ADT (N = 202) n (%)
At least one TEAE resulting in discontinuation[a]	4 (2.1)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	1 (0.5)	0 (0.0)
精神障害		
不安	1 (0.5)	1 (0.5)
不眠症	1 (0.5)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	1 (0.5)	0 (0.0)

MedDRA Version 19.0

AE = adverse event, ADT = antidepressant therapy, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Subjects with AEs in multiple SOCs were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 12.3.1.3-1 より作成＞

(f)　錐体外路症状関連有害事象

i)　錐体外路症状関連有害事象

Phase B での錐体外路症状関連有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.5-26 に示した。

Phase B での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群でプラセボ群と比較して高かった。発現割合が高かった錐体外路症状関連有害事象は，アカシジア症状及びパーキンソン症状であった。Phase B のブレクスピプラゾール群で発現割合が最も高かった錐体外路症状関連有害事象はアカシジアであり，重症度はすべての被験者で軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.1-05，CT-8.7.5 参照）。

表 2.7.6.2.5-26　　Phase B での錐体外路症状関連有害事象（安全性解析対象集団）

EPS Category **MedDRA Preferred Term**	**2 mg Brexpiprazole + ADT** **(N = 192)** **n (%)**	**Placebo + ADT** **(N = 202)** **n (%)**
At least one EPS-related TEAE[a]	22 (11.5)	14 (6.9)
Akathisia Events	16 (8.3)	10 (5.0)
アカシジア	16 (8.3)	10 (5.0)
Dystonic Events	2 (1.0)	3 (1.5)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	1 (0.5)
筋痙縮	2 (1.0)	2 (1.0)
Parkinsonian Events	4 (2.1)	2 (1.0)
錐体外路障害	0 (0.0)	1 (0.5)
パーキンソン歩行	1 (0.5)	0 (0.0)
振戦	3 (1.6)	1 (0.5)
Residual Events	3 (1.6)	0 (0.0)
筋攣縮	3 (1.6)	0 (0.0)

MedDRA Version 19.0

AE = adverse event, ADT = antidepressant therapy, EPS = Extrapyramidal symptoms, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Subjects with AEs in multiple EPS categories were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 12.3.1.4.1-1 より作成＞

ii)　AIMS，SAS，BARS

Phase B で AIMS 合計スコアのベースライン（Phase A 終了時，Week 8）から Phase B の最終来院時までの変化量は投与群間で類似していた。Phase B の最終来院時の AIMS 合計スコア及び最悪時の AIMS 合計スコアの投与群間の差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-05，CT-13.2.1 参照）。

SAS 合計スコア（Phase B の最悪時）及び BARS（最終来院時及び Phase B の最悪時）のベースライン（Phase A 終了時，Week 8）からの変化量は，ブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較して増加したが，変化量は小さく臨床的に意味があるとは判断されなかった（資料番号 5.3.5.1-05，CT-13.1.1，CT-13.3.1 参照）。

(g)　自殺リスク評価

C-SSRS の評価で，Phase B に自殺行動は認められず，Phase B のベースライン（Phase A 終了時，Week 8）には認められず投与後新たに認められた自殺念慮の発現割合は，ブレクスピプラ

ゾール群（3.6%，7 例）でプラセボ群（7.4%，15 例）と比較して低かった（資料番号 5.3.5.1-05，CT-14.1.4 参照）。

治験期間中の有害事象で自殺，自殺企図及び自殺念慮は報告されなかった（表 2.7.6.2.5-28 参照）。

(h)　臨床検査

臨床検査項目の平均値は，CPK で投与群間の軽微な差が認められたが，これらの差は臨床的に意味があるとは判断されなかった（資料番号 5.3.5.1-05，CT-10.2.3.1 参照）。他の臨床検査項目の平均値の変化でも臨床的に意味があると判断されたものはなかった（資料番号 5.3.5.1-05，Section 12.4.2.1 参照）。

臨床的に重要な臨床検査値の変動の発現割合は投与群間で概して類似していた。Phase B で臨床的に重要なプロラクチンの変動の発現割合は，女性でプラセボ群（1.4%）と比較してブレクスピプラゾール群（12.7%）で高かったが，男性では投与群間で同程度（ブレクスピプラゾール群 4.5%，プラセボ群 5.3%）であった（資料番号 5.3.5.1-05，CT-10.4.4.1 参照）。基準値上限の 3 倍を超えるプロラクチン値を示した被験者は認められなかった。

Phase B で薬物性肝障害の基準又はメタボリックシンドロームの基準に合致した被験者はブレクスピプラゾール群で認められなかった（資料番号 5.3.5.1-05，CT-10.7.1.1，CT-10.5.3.1 参照）。臨床検査値異常で Phase B を中止した被験者はブレクスピプラゾール群で認められなかった。

臨床検査（血糖値，総コレステロール，トリグリセリドを含む）で，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群との間で一貫した差は認められなかった。ブレクスピプラゾールは臨床検査で一貫して臨床的に意味のある影響を及ぼすことはなかった。

(i)　バイタルサイン及び体重

仰臥位，座位及び立位の心拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧並びに体温の Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量は軽微であった（資料番号 5.3.5.1-05，CT-11.2.3 参照）。Phase B で仰臥位での臨床的に重要なバイタルサインの変動が 2 例（ブレクスピプラゾール群 1 例，プラセボ群 1 例）認められた（資料番号 5.3.5.1-05，Table 12.5.2.1-2 参照）。

バイタルサインではブレクスピプラゾール群とプラセボ群との間で一貫した差は認められなかった。ブレクスピプラゾールはバイタルサインで一貫して臨床的に意味のある影響を及ぼすことはなかった。

体重がブレクスピプラゾール群（最小二乗平均：1.59 kg）でプラセボ群（最小二乗平均：0.48 kg）と比較して Phase B のベースライン（Phase A 終了時，Week 8）から最終来院時の間で増加した（資料番号 5.3.5.1-05，Table 12.5.2.2-1 参照）。同様に BMI 及びウエスト周囲径もブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較して Phase B の最終来院時で増加した（資料番号 5.3.5.1-05，CT-15.3.1，CT-15.2.1 参照）。

ベースライン（Phase A 終了時，Week 8）から Phase B の最終来院時までの臨床的に重要な 7%以上の体重増加の発現割合は，ブレクスピプラゾール群（4.17%，8 例）でプラセボ群

（0.50%，1 例）と比較して高かった（資料番号 5.3.5.1-05，CT-15.1.2 参照）。

(j)　心電図検査

心電図パラメータのベースライン（Phase A 終了時，Week 8）から Phase B の最終来院時までの平均変化量は軽微であり，投与群間で類似していた（資料番号 5.3.5.1-05，Table 12.5.3-1 参照）。

Phase B のブレクスピプラゾール群で発現割合が 2%以上の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 QTcF の増加であった（資料番号 5.3.5.1-05，Table 12.5.3-2 参照）。いずれの補正法でも 500 msec 超の QTc 値を示した被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-05，CT-12.3.2 参照）。

心電図でブレクスピプラゾール群とプラセボ群との間で一貫した差は認められなかった。ブレクスピプラゾールは心電図で一貫して臨床的に意味のある影響を及ぼすことはなかった。

(6)　結論

- ブレクスピプラゾール 2 mg/日は，主要評価項目（MADRS 合計スコアの変化量）でプラセボに対する優越性が検証されたことから，抗うつ薬治療に反応不十分であった被験者において抗うつ薬に対する補助療法として有効であった。主な副次的評価項目である SDS 平均スコアの変化量では，ブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較して数値上大きな改善が示された。Phase A で最小限の改善を示した被験者の部分集団（主な副次的評価項目）及び不安性の苦痛を有する被験者の部分集団（主な副次的評価項目）で，MADRS 合計スコアの変化量はブレクスピプラゾールでプラセボより大きな改善を示した（それぞれ $p = 0.0263$ 及び 0.0099）。
- ブレクスピプラゾールは，市販抗うつ薬に対する補助療法として大うつ病性障害被験者に投与した場合，2 mg/日の用量で良好な忍容性を示した。ブレクスピプラゾールの安全性及び忍容性のプロファイルで未知の副作用は認められなかった。

2.7.6.2.5.3　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.2.5-27　　Phase B での器官別大分類別有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 192) n (%)	Placebo + ADT (N = 202) n (%)
血液およびリンパ系障害	2 (1.0)	0 (0.0)
心臓障害	6 (3.1)	2 (1.0)
耳および迷路障害	5 (2.6)	5 (2.5)
眼障害	8 (4.2)	0 (0.0)
胃腸障害	30 (15.6)	29 (14.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (4.7)	5 (2.5)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	29 (15.1)	32 (15.8)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.6)	3 (1.5)
臨床検査	25 (13.0)	8 (4.0)
代謝および栄養障害	9 (4.7)	4 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	15 (7.8)	12 (5.9)
神経系障害	44 (22.9)	42 (20.8)
精神障害	34 (17.7)	21 (10.4)
腎および尿路障害	3 (1.6)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	5 (2.6)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3.1)	7 (3.5)
皮膚および皮下組織障害	9 (4.7)	11 (5.4)
血管障害	6 (3.1)	0 (0.0)
Total[a]	115 (59.9)	100 (49.5)

MedDRA Version 19.0

ADT = antidepressant therapy, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

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

＜資料番号 5.3.5.1-05：CT-8.2.1.1 より作成＞

表 2.7.6.2.5-28　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 192) n (%)	Placebo + ADT (N = 202) n (%)
血液およびリンパ系障害		
貧血	1 (0.5)	0 (0.0)
白血球減少症	1 (0.5)	0 (0.0)
心臓障害		
左脚ブロック	1 (0.5)	0 (0.0)
動悸	3 (1.6)	1 (0.5)
洞性徐脈	1 (0.5)	0 (0.0)
上室性期外収縮	1 (0.5)	1 (0.5)
頻脈	1 (0.5)	0 (0.0)
耳および迷路障害		
耳鳴	1 (0.5)	2 (1.0)
回転性めまい	4 (2.1)	3 (1.5)
眼障害		
眼瞼痙攣	1 (0.5)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (0.5)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (0.5)	0 (0.0)
霧視	5 (2.6)	0 (0.0)
胃腸障害		
腹部不快感	1 (0.5)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (0.5)
腹痛	2 (1.0)	3 (1.5)
上腹部痛	2 (1.0)	3 (1.5)
便秘	6 (3.1)	2 (1.0)
下痢	6 (3.1)	6 (3.0)
口内乾燥	5 (2.6)	4 (2.0)
消化不良	3 (1.6)	4 (2.0)
鼓腸	3 (1.6)	3 (1.5)
胃炎	0 (0.0)	1 (0.5)
消化器痛	0 (0.0)	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.5)
舌炎	0 (0.0)	1 (0.5)
悪心	2 (1.0)	7 (3.5)
流涎過多	2 (1.0)	0 (0.0)
歯痛	2 (1.0)	3 (1.5)
嘔吐	1 (0.5)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		
胸部不快感	1 (0.5)	0 (0.0)
薬剤離脱症候群	0 (0.0)	1 (0.5)
疲労	5 (2.6)	1 (0.5)
びくびく感	1 (0.5)	2 (1.0)
低体温	1 (0.5)	0 (0.0)
疼痛	1 (0.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.5-28　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 192) n (%)	Placebo + ADT (N = 202) n (%)
末梢腫脹	1 (0.5)	0 (0.0)
温度変化不耐症	0 (0.0)	1 (0.5)
口渇	1 (0.5)	1 (0.5)
肝胆道系障害		
胆石症	0 (0.0)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症		
気管支炎	2 (1.0)	1 (0.5)
エンテロウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.5)
真菌感染	1 (0.5)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (0.5)	1 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	2 (1.0)	0 (0.0)
歯肉炎	0 (0.0)	1 (0.5)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.5)
インフルエンザ	1 (0.5)	1 (0.5)
鼻咽頭炎	9 (4.7)	10 (5.0)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	2 (1.0)
咽頭炎	1 (0.5)	3 (1.5)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.5)
気道感染	0 (0.0)	1 (0.5)
鼻炎	1 (0.5)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (0.5)	0 (0.0)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (0.5)
歯膿瘍	0 (0.0)	1 (0.5)
歯感染	1 (0.5)	0 (0.0)
上気道感染	10 (5.2)	10 (5.0)
尿路感染	1 (0.5)	0 (0.0)
腟感染	0 (0.0)	1 (0.5)
ウイルス感染	1 (0.5)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症		
節足動物刺傷	1 (0.5)	0 (0.0)
挫傷	1 (0.5)	1 (0.5)
熱疲労	1 (0.5)	0 (0.0)
肉離れ	0 (0.0)	2 (1.0)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	1 (0.5)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	0 (0.0)
血中インスリン増加	1 (0.5)	1 (0.5)
血圧上昇	3 (1.6)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.5-28　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 192) n (%)	Placebo + ADT (N = 202) n (%)
血中プロラクチン増加	5 (2.6)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (0.5)
心電図ＱＴ延長	1 (0.5)	1 (0.5)
心電図Ｔ波逆転	1 (0.5)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (0.5)
高比重リポ蛋白増加	1 (0.5)	0 (0.0)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.5)	0 (0.0)
リンパ球数減少	0 (0.0)	1 (0.5)
好中球数増加	1 (0.5)	1 (0.5)
血小板数減少	1 (0.5)	0 (0.0)
血小板数増加	1 (0.5)	0 (0.0)
体重減少	0 (0.0)	2 (1.0)
体重増加	10 (5.2)	1 (0.5)
白血球数増加	2 (1.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害		
食欲減退	0 (0.0)	1 (0.5)
脂質異常症	1 (0.5)	0 (0.0)
食欲亢進	8 (4.2)	2 (1.0)
２型糖尿病	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	2 (1.0)	1 (0.5)
背部痛	3 (1.6)	4 (2.0)
関節硬直	1 (0.5)	0 (0.0)
筋痙縮	2 (1.0)	2 (1.0)
筋緊張	4 (2.1)	2 (1.0)
筋攣縮	3 (1.6)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	1 (0.5)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (0.5)	1 (0.5)
筋骨格硬直	1 (0.5)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (0.5)	0 (0.0)
頚部痛	0 (0.0)	1 (0.5)
四肢痛	3 (1.6)	1 (0.5)
神経系障害		
アカシジア	16 (8.3)	10 (5.0)
平衡障害	1 (0.5)	0 (0.0)
注意力障害	1 (0.5)	1 (0.5)
浮動性めまい	6 (3.1)	2 (1.0)
錐体外路障害	0 (0.0)	1 (0.5)
頭痛	7 (3.6)	15 (7.4)
感覚鈍麻	2 (1.0)	1 (0.5)
嗜眠	2 (1.0)	1 (0.5)

表 2.7.6.2.5-28　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 192) n (%)	Placebo + ADT (N = 202) n (%)
記憶障害	1 (0.5)	0 (0.0)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	1 (0.5)
錯感覚	1 (0.5)	1 (0.5)
パーキンソン歩行	1 (0.5)	0 (0.0)
睡眠の質低下	1 (0.5)	0 (0.0)
坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (0.5)
鎮静	1 (0.5)	2 (1.0)
傾眠	9 (4.7)	6 (3.0)
失神	0 (0.0)	1 (0.5)
緊張性頭痛	2 (1.0)	3 (1.5)
振戦	3 (1.6)	1 (0.5)
精神障害		
異常な夢	2 (1.0)	6 (3.0)
激越	3 (1.6)	0 (0.0)
怒り	1 (0.5)	0 (0.0)
無オルガズム症	1 (0.5)	0 (0.0)
不安	3 (1.6)	3 (1.5)
歯ぎしり	1 (0.5)	0 (0.0)
うつ病	3 (1.6)	0 (0.0)
感情の貧困	0 (0.0)	1 (0.5)
初期不眠症	1 (0.5)	4 (2.0)
不眠症	9 (4.7)	2 (1.0)
易刺激性	4 (2.1)	5 (2.5)
リビドー減退	1 (0.5)	1 (0.5)
中期不眠症	2 (1.0)	0 (0.0)
神経過敏	1 (0.5)	0 (0.0)
悪夢	1 (0.5)	2 (1.0)
落ち着きのなさ	16 (8.3)	4 (2.0)
夢遊症	1 (0.5)	0 (0.0)
緊張	1 (0.5)	0 (0.0)
早朝覚醒型不眠症	1 (0.5)	0 (0.0)
腎および尿路障害		
尿意切迫	0 (0.0)	1 (0.5)
腎結石症	1 (0.5)	0 (0.0)
頻尿	1 (0.5)	0 (0.0)
排尿躊躇	1 (0.5)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害		
良性前立腺肥大症	1 (0.5)	0 (0.0)
乳汁漏出症	1 (0.5)	0 (0.0)
過長過多不規則月経	1 (0.5)	0 (0.0)
不正子宮出血	1 (0.5)	0 (0.0)
腟分泌物	1 (0.5)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		

表 2.7.6.2.5-28　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 192) n (%)	Placebo + ADT (N = 202) n (%)
咳嗽	1 (0.5)	4 (2.0)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.5)
鼻出血	0 (0.0)	1 (0.5)
口腔咽頭痛	1 (0.5)	0 (0.0)
気道うっ血	1 (0.5)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1 (0.5)	0 (0.0)
鼻漏	1 (0.5)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	1 (0.5)	2 (1.0)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	0 (0.0)	1 (0.5)
脱毛症	1 (0.5)	0 (0.0)
多汗症	2 (1.0)	4 (2.0)
寝汗	2 (1.0)	1 (0.5)
爪破損	0 (0.0)	1 (0.5)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.5)
全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.5)
発疹	3 (1.6)	2 (1.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.5)	0 (0.0)
酒さ	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚臭異常	0 (0.0)	1 (0.5)
血管障害		
潮紅	1 (0.5)	0 (0.0)
ほてり	2 (1.0)	0 (0.0)
高血圧	3 (1.6)	0 (0.0)
Total[a]	115 (59.9)	100 (49.5)

MedDRA Version 19.0

ADT = antidepressant therapy, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

Adverse events are presented in descending order of frequency based on the 3 mg dose group.

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

＜資料番号 5.3.5.1-05：CT-8.2.1.2.1 より作成＞

(2) 副作用

表 2.7.6.2.5-29　Phase B での器官別大分類別副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 192) n (%)	Placebo + ADT (N = 202) n (%)
心臓障害	6 (3.1)	1 (0.5)
耳および迷路障害	2 (1.0)	3 (1.5)
眼障害	6 (3.1)	0 (0.0)
胃腸障害	24 (12.5)	13 (6.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.1)	3 (1.5)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (0.5)
臨床検査	22 (11.5)	4 (2.0)
代謝および栄養障害	9 (4.7)	3 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	11 (5.7)	3 (1.5)
神経系障害	36 (18.8)	32 (15.8)
精神障害	30 (15.6)	17 (8.4)
腎および尿路障害	2 (1.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	3 (1.6)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	2 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (2.1)	5 (2.5)
血管障害	4 (2.1)	0 (0.0)
Total[a]	85 (44.3)	63 (31.2)

MedDRA Version 19.0

ADT = antidepressant therapy, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

Potentially drug-related Adverse Events include those classified as related or possibly related.

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

＜資料番号 5.3.5.1-05：CT-8.3.1.1 より作成＞

表 2.7.6.2.5-30　　Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**2 mg Brexpiprazole + ADT** **(N = 192)** **n (%)**	**Placebo + ADT** **(N = 202)** **n (%)**
心臓障害		
左脚ブロック	1 (0.5)	0 (0.0)
動悸	3 (1.6)	0 (0.0)
洞性徐脈	1 (0.5)	0 (0.0)
上室性期外収縮	1 (0.5)	1 (0.5)
頻脈	1 (0.5)	0 (0.0)
耳および迷路障害		
耳鳴	1 (0.5)	0 (0.0)
回転性めまい	1 (0.5)	3 (1.5)
眼障害		
眼乾燥	1 (0.5)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (0.5)	0 (0.0)
霧視	4 (2.1)	0 (0.0)
胃腸障害		
腹部膨満	0 (0.0)	1 (0.5)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.5)
上腹部痛	1 (0.5)	1 (0.5)
便秘	5 (2.6)	2 (1.0)
下痢	5 (2.6)	2 (1.0)
口内乾燥	5 (2.6)	3 (1.5)
消化不良	2 (1.0)	2 (1.0)
鼓腸	3 (1.6)	2 (1.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.5)
悪心	1 (0.5)	1 (0.5)
流涎過多	2 (1.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (0.5)	0 (0.0)
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 (0.5)
疲労	3 (1.6)	1 (0.5)
びくびく感	1 (0.5)	1 (0.5)
口渇	1 (0.5)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.5)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.5)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	1 (0.5)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.5-30　　Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 192) n (%)	Placebo + ADT (N = 202) n (%)
血中インスリン増加	1 (0.5)	1 (0.5)
血圧上昇	1 (0.5)	0 (0.0)
血中プロラクチン増加	5 (2.6)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (0.5)
心電図Ｔ波逆転	1 (0.5)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0 (0.0)
高比重リポ蛋白増加	1 (0.5)	0 (0.0)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.5)	0 (0.0)
リンパ球数減少	0 (0.0)	1 (0.5)
好中球数増加	1 (0.5)	1 (0.5)
血小板数減少	1 (0.5)	0 (0.0)
血小板数増加	1 (0.5)	0 (0.0)
体重増加	10 (5.2)	1 (0.5)
白血球数増加	2 (1.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害		
食欲減退	0 (0.0)	1 (0.5)
脂質異常症	1 (0.5)	0 (0.0)
食欲亢進	8 (4.2)	2 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	2 (1.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (0.5)	0 (0.0)
関節硬直	1 (0.5)	0 (0.0)
筋痙縮	2 (1.0)	1 (0.5)
筋緊張	4 (2.1)	1 (0.5)
筋攣縮	2 (1.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (0.5)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (0.5)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.5)	1 (0.5)
神経系障害		
アカシジア	15 (7.8)	9 (4.5)
注意力障害	1 (0.5)	1 (0.5)
浮動性めまい	3 (1.6)	2 (1.0)
錐体外路障害	0 (0.0)	1 (0.5)
頭痛	5 (2.6)	8 (4.0)
感覚鈍麻	1 (0.5)	1 (0.5)
嗜眠	2 (1.0)	0 (0.0)
記憶障害	1 (0.5)	0 (0.0)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	1 (0.5)
錯感覚	1 (0.5)	1 (0.5)
パーキンソン歩行	1 (0.5)	0 (0.0)
睡眠の質低下	1 (0.5)	0 (0.0)
鎮静	1 (0.5)	1 (0.5)

表 2.7.6.2.5-30　　Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	2 mg Brexpiprazole + ADT (N = 192) n (%)	Placebo + ADT (N = 202) n (%)
傾眠	7 (3.6)	6 (3.0)
失神	0 (0.0)	1 (0.5)
緊張性頭痛	2 (1.0)	2 (1.0)
振戦	2 (1.0)	1 (0.5)
精神障害		
異常な夢	1 (0.5)	5 (2.5)
激越	3 (1.6)	0 (0.0)
怒り	1 (0.5)	0 (0.0)
不安	2 (1.0)	2 (1.0)
歯ぎしり	1 (0.5)	0 (0.0)
うつ病	3 (1.6)	0 (0.0)
感情の貧困	0 (0.0)	1 (0.5)
初期不眠症	1 (0.5)	3 (1.5)
不眠症	7 (3.6)	1 (0.5)
易刺激性	4 (2.1)	5 (2.5)
リビドー減退	1 (0.5)	1 (0.5)
中期不眠症	2 (1.0)	0 (0.0)
神経過敏	1 (0.5)	0 (0.0)
悪夢	1 (0.5)	1 (0.5)
落ち着きのなさ	16 (8.3)	4 (2.0)
緊張	1 (0.5)	0 (0.0)
早朝覚醒型不眠症	1 (0.5)	0 (0.0)
腎および尿路障害		
頻尿	1 (0.5)	0 (0.0)
排尿躊躇	1 (0.5)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害		
乳汁漏出症	1 (0.5)	0 (0.0)
過長過多不規則月経	1 (0.5)	0 (0.0)
不正子宮出血	1 (0.5)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	1 (0.5)	0 (0.0)
多汗症	2 (1.0)	3 (1.5)
寝汗	1 (0.5)	1 (0.5)
酒さ	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚臭異常	0 (0.0)	1 (0.5)
血管障害		
潮紅	1 (0.5)	0 (0.0)
ほてり	1 (0.5)	0 (0.0)
高血圧	2 (1.0)	0 (0.0)
Total[a]	85 (44.3)	63 (31.2)

MedDRA Version 19.0

ADT = antidepressant therapy, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

Potentially drug-related Adverse Events include those classified as related or possibly related.

Adverse Events are presented in descending order of frequency based on the 3 mg dose group.

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

＜資料番号 5.3.5.1-05：CT-8.3.1.2 より作成＞

2.7.6.2.6　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（外国人：14570A 試験，添付資料番号 5.3.5.1-06）【参考資料】

2.7.6.2.6.1　試験方法の概略

試験の目的：

主目的：抗うつ薬治療に反応不十分な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のブレクスピプラゾール 1～3 mg の 1 日 1 回投与による長期維持治療のうつ症状に対する有効性をプラセボに対して評価する。

副次目的：ブレクスピプラゾール 1～3 mg 1 日 1 回長期補助投与の有効性を機能性（主な副次的評価項目），CGI（主な副次的評価項目）及び健康関連 QOL についてプラセボに対して評価する。

探索的目的：ブレクスピプラゾール 1～3 mg 1 日 1 回長期補助投与の薬剤経済学的側面をプラセボに対して評価する。

安全性の目的：ブレクスピプラゾール 1～3 mg 1 日 1 回長期補助投与の安全性及び忍容性をプラセボに対して評価する。

試験デザイン：

多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，可変用量

治験実施計画書初版は治験実施中に改訂された。試験デザインに関連するいくつかの主要な改定は改訂第 2 版で行われた。大部分の被験者は改訂第 2 版に従って登録/無作為割付されたことから，以下に示す試験方法は，明記しない限り改訂第 2 版運用後の治験実施計画書を反映している。

本治験では試験デザイン自体を治験責任医師等に対して盲検とした。全体の試験デザインを明確にするため，非盲検下の試験デザイン- 改訂第 2 版を図 2.7.6.2.6-1 に示した。

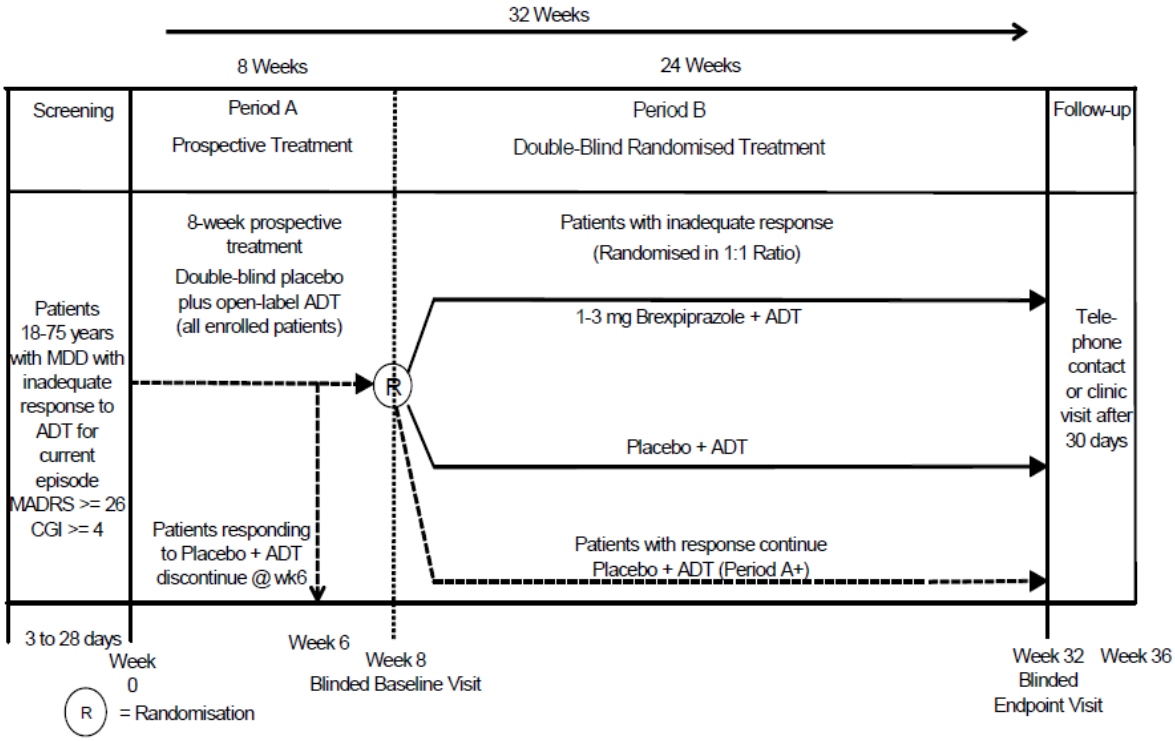


図 2.7.6.2.6-1　　非盲検下の試験デザイン - 改訂第 2 版

ADT = antidepressant therapy, MDD = major depressive disorder.
＜資料番号 5.3.5.1-06：Panel 1＞

対象：

大うつ病性障害患者

選択基準：

1) 治験実施医療機関の関係者と意思の疎通が可能な患者
2) 同意説明文書を読解し理解することができる患者
3) 同意説明文書に署名することができる患者
4) 規定の時期に来院する意志があり来院することができる患者
5) 精神科医に診察を受けている外来患者
6) DSM-IV-TR 基準で大うつ病性障害（classification code 296.2x or 296.3x）と診断された患者。大うつ病エピソードは M.I.N.I を用いて確認することとした。
7) MADRS 合計スコアが 26 以上の患者
8) CGI-S 合計スコアが 4 以上の患者
9) 今回の大うつ病エピソードが 8 週間以上持続している患者
10) 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（患者がスクリーニング時に使用していた治療を含む），反応が不十分な患者。直近の抗うつ薬治療では，ATRQ による自己報告で 50%未満の反応性であることが文書化されていることとした。
11) 18 歳以上 75 歳以下の男性及び女性
12) 患者が女性の場合：

- 治験期間中，妊娠しないことに同意する，及び
- 適切で効果が高い避妊法（一貫して正しく使用したときの失敗率が年間 1%未満の避妊法と定義，例えば，避妊用インプラント，避妊用注射剤，二重バリア法の併用における経口避妊薬，子宮内避妊器具，禁欲，パートナーの精管切除など）をベースライン来院時から治験薬最終投与後 30 日以降まで用いる，又は
- スクリーニング来院時の 12 ヵ月以上前に自然月経が終了している，又は
- スクリーニング来院時の前に不妊術を受けた，又は
- スクリーニング来院時の前に子宮摘出術を受けた。

13) 患者が男性の場合：
- 女性パートナーが妊娠可能な場合，2 種の避妊法を併せて使用しなければならない。なお，この避妊法の併用はベースライン来院時から治験薬最終投与後 30 日以降まで使用しなければならない，又は
- スクリーニング来院時の前に避妊術を受けた。

除外基準：

一般的事項

1) 過去に本治験又はブレクスピプラゾールの治験に登録された患者
2) スクリーニング来院時前 30 日以内又は半減期の 5 倍以内（長い方の期間）いずれか長い方に何らかの治験薬を投与された患者
3) 患者が治験関係者又はその近親者，又は治験関係者の従属者（又は従属者の近親者）
4) 強制的に治療されている患者
5) 妊娠又は授乳している患者
6) 高度な薬物アレルギー又は薬物過敏症，又は治験薬又はその添加剤に既知の過敏症の病歴を有する患者
7) フルクトース不耐症，グルコース・ガラクトース吸収不良症，又はショ糖・イソマルターゼ不全の遺伝的な問題を有する患者
8) 安全性，忍容性又は有効性の評価，又は治験の実施又は解釈を妨げうると治験責任医師等が判断した疾患を有する患者，又は治療薬を投与されている患者
9) 併用禁止薬（資料番号 5.3.5.1-06，Table 2 参照）を使用している又は使用した患者，又は治験期間中に 1 つ以上の併用禁止薬の使用を必要とすると予想される患者
10) 治験実施計画書を遵守しないと考えられる又は何らかの理由で被験者として適切でないと治験責任医師等が判断する患者

精神医学

11) 一次診断として確定し M.I.N.I 又は他の診断用質問票を用いて確認された大うつ病性障害以外の以下のような何らかの精神障害又は I 軸の疾患（DSM-IV-TR 基準）を有する患者
- せん妄，認知症，健忘性障害又は他の認知障害
- 統合失調症，統合失調感情障害又は他の精神病性障害

- 双極性障害
- 摂食障害（神経性無食欲症又は過食症を含む）
- 強迫性障害
- パニック障害
- 心的外傷後ストレス障害

12) DSM-IV-TR の II 軸診断で，境界性パーソナリティ障害，反社会性パーソナリティ障害，妄想性パーソナリティ障害，シゾイドパーソナリティ障害，統合失調型パーソナリティ障害又は演技性パーソナリティ障害と診断された患者
13) 今回の大うつ病エピソードで幻覚，妄想又は何らかの精神病性症状が認められた患者
14) 精神遅滞，器質性精神障害，又は一般身体疾患による精神疾患（DSM-IV-TR 基準）を有する患者
15) 過去 180 日以内に物質乱用又は物質依存（DSM-IV-TR 基準）と診断された患者又は病歴を有する患者。ただし，アルコール及びベンゾジアゼピン類を含むがニコチンは含まない。
16) 自殺のリスクが高いと治験責任医師等が判断した患者，又は以下の患者

- eC-SSRS 自殺念慮質問 4（Active Suicidal Ideation）で「はい」と答え，eC-SSRS 質問 4 の基準を満たす直近のエピソードが過去 6 ヵ月以内に発現した患者，又は
- eC-SSRS 自殺念慮質問 5（Active Suicidal Ideation with Specific Plan and Intent）で「はい」と答え，eC-SSRS 質問 5 の基準を満たす直近のエピソードが過去 6 ヵ月以内に発現した患者，又は
- eC-SSRS の 5 つの自殺行動項目（actual attempt，interrupted attempt，aborted attempt，preparatory acts 又は behavior）のいずれかに「はい」と答え，これらの eC-SSRS 行動項目のいずれかの項目に該当する直近のエピソードが過去 2 年以内に発現した患者
- 患者が上記のいずれかの項目に「はい」と答えた場合，治験責任医師等は，患者が治験実施医療機関を離れる前に，患者が「はい」と答えた項目について回答の正確さを確認しなければならない。この再確認の詳細は患者記録に文書化しなければならない。この再確認で患者が不正確に答えたことが判明した場合（例えば，患者が時期の許容範囲又は質問内容を誤解していた），又はいかなる行動も実際に自殺企図を伴わない場合，1 日以内に eC-SSRS コールを再度行うことができる。2 回目の eC-SSRS で否定された場合，患者は治験に登録可能と判断される。

17) スクリーニング前 6 週間以内に正式な認知又は行動療法又は系統的な心理療法を開始した患者又は治験期間中にそれらの療法を開始することを計画している患者。スクリーニング前 6 週間以前に開始したすべての進行中の正式な心理療法は，同じ方法，頻度及び強度で継続することとした。
18) 今回の大うつ病エピソードに抗うつ薬と抗精神病薬の補助療法とを 3 週間以上使用していると報告した患者。睡眠障害又は不安のための低用量の抗精神病薬の使用［すなわち，添付文書/製品情報で規定された，統合失調症，双極性障害又は大うつ病性障害のための最小用量未満の用量（いずれか低い方）］は，Visit 2（Period A のベースライン）の 7 日前ま

で許容される。

19) スクリーニング来院時前 6 ヵ月以内又は今回の大うつ病エピソード発現中（持続期間が 6 ヵ月以上の場合）に経頭蓋磁気刺激及び/又は電気痙攣療法を受けた患者
20) 過去に電気痙攣療法に対して反応不十分であった患者，又はうつ病の治療に迷走神経刺激装置又は深部脳刺激装置を埋め込んだ患者
21) 悪性症候群の病歴を有する患者

他の医学的基準

22) てんかん又は発作の病歴を有する患者。ただし，単発作（小児期の単発の熱性痙攣，心的外傷後又はアルコール離脱などによる）を除く。
23) 中等度又は高度の頭部外傷又は他の神経学的障害の病歴を有する患者，又は中枢神経機能に影響する可能性があると治験責任医師等が判断した全身性の内科的疾患を有する患者
24) 治験実施上，臨床的に重要と判断される以下の状況を 1 つ以上有する又は有した患者

- 他の神経学的障害
- 心血管疾患
- 発作障害又は脳症
- うっ血性心不全
- 心肥大
- 不整脈
- 徐脈（50 bpm 未満）
- 肝障害又は腎機能不全
- 代謝障害
- 内分泌障害
- 胃腸障害
- 血液学的障害
- 感染症
- 臨床的に重要な免疫学的状態
- 性病

25) 大うつ病性障害の治療より優先される障害の治療，治験治療を妨げる可能性のある治療，又は治療遵守を損なう他の何らかの障害を有する患者
26) 過去に糖尿病と診断されなかったが以下の基準のいずれかに合致する患者（新たに糖尿病と診断された患者）

- HbA1c > 6.5%
- 空腹時血糖値 > 126 mg/dL（7.0 mmol/L）
- 非絶食時血糖値 > 200 mg/dL（11.1 mmol/L）

- 又は過去に糖尿病と診断され，以下のいずれかの基準を満たし，不安定な状態の患者

- HbA1c ≥ 7.0%，又は
- スクリーニング時の血糖値 > 6.94 mmol/L（空腹時 > 125 mg/dL）又は ≥ 11.1 mmol/L（非絶食時 ≥ 200 mg/dL）。スクリーニング時の非絶食時血糖値が 11.1 mmol/L（200 mg/dL）以上の場合，空腹状態で再測定しなければならない。治験に適格であるためには再測定値が 6.94 mmol/L（125 mg/dL）以下でなければならない，又は
- スクリーニング前 28 日間以上，インスリン及び/又は経口糖尿病治療薬を安定して処方されていない又はスクリーニング前 28 日間以上，糖尿病が食事で良好にコントロールされていない，又は
- 糖尿病又は糖尿病の合併症のためにスクリーニング前 6 ヵ月以内に入院した患者

27) スクリーニング来院時に臨床的に重要なバイタルサイン値を有する患者
28) 起立性低血圧（3 分間以上の立位後にその前の仰臥位血圧と比較して収縮期血圧が 30 mmHg 以上低下及び/又は拡張期血圧が 20 mmHg 以上低下，又は起立性低血圧の症状の発現と定義）を有する患者
29) スクリーニング来院時に採取した血液及び尿検体を基に，患者の安全性に対する潜在的リスクである基準値範囲外の臨床検査値を 1 つ以上有する患者，又はスクリーニング来院時に以下の検査値を有する患者

- 血清クレアチニン値が基準値上限の 1.5 倍超
- 血清総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍超
- 血清 ALT 又は AST 値が基準値上限の 2 倍超

30) 血清ビタミン B12 値が 100 pg/mL 未満である又は異常 FT4 値を有する患者。ビタミン B12 欠乏又は甲状腺疾患を有する患者は，補足療法で上記の基準（すなわち，ビタミン B12 レベルが 100 pg/mL 以上又は FT4 値が基準値範囲内）に合致する限り登録してもよい。
31) スクリーニング来院時に以下の検査結果を有する患者

- 治験責任医師等が臨床的に重要と判断した心電図異常
- PR 間隔 > 250 ms
- QRS 間隔 > 130 ms
- QTcF 間隔 > 450 ms（男性）又は > 470 ms（女性）（$QTcF = QT/RR^{0.33}$ の Fridericia 補正による）

32) 乱用薬物［アヘン剤，メサドン，コカイン，アンフェタミン（エクスタシーを含む），バルビツール酸類及びカンナビノイド類］の使用を報告した患者又はスクリーニング来院時の検査で陽性であった患者。コデイン含有治療薬の使用で偶発的にアヘン剤が陽性であった場合，問診で確認しつつ，薬物検査を 3 週間後まで再検査してよいが，再検査結果は中央検査室からのもので，遅くとも Visit 2（Period A のベースライン）までのもののみ利用可能とする。患者を登録するためには結果が陰性でなければならない。
33) 皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌第 1 期以外の癌の病歴を有する患者で，治験薬投与開始前の 5 年を超える間に寛解していない患者
34) スクリーニング前の直近の 12 ヵ月間に安定していない心血管疾患を有する又は有した患

者。狭心症の患者がニトログリセリン予防薬を一定用量で使用している場合及び/又は対症療法としての使用が月 2 回を超えない場合，患者は安定していると判断する。

35) NYHA の分類 III 又は IV のうっ血性心不全を有する患者

使用薬剤，ロット番号：

被験薬

ブレクスピプラゾール（OPC-34712）錠

ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]（1 mg），[redacted]，[redacted]，[redacted]（2 mg），[redacted]，[redacted]，[redacted]（3 mg）

対照薬

プラセボ錠

ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]

用量及び投与方法：

本治験は以下の治療期で実施された。

Period A（抗うつ薬治療期）

すべての被験者は二重盲検プラセボ及び治験責任医師等が選択した非盲検の市販抗うつ薬を以下の規定の範囲内で投与された。

- デュロキセチン（60 mg/日）
- 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 IR（20，30 及び 40 mg/日）
- セルトラリン（50，100，150 及び 200 mg/日）
- ベンラファキシン XR（75，150 及び 225 mg/日）

製品の添付文書に特に記載のない限り，抗うつ薬は食事の有無に関係なく 1 日 1 回，毎日同じ時刻に経口投与した。効果を最大限にするため，Period A で抗うつ薬を開始用量から最大耐用量まで増量するよう治験責任医師等に指示した。Week 6 来院時に盲検下で反応基準に合致した被験者は，ブレクスピプラゾールによる補助療法の対象集団でないことから早期反応例と考えられ治験を中止した（治験実施計画書初版では Week 6 の早期反応基準は適用されなかった）。

Period B（二重盲検期）

Period A の最終来院時（Week 8，治験実施計画書初版では Week 8 又は 10）に，反応不十分であった被験者は 24 週間の Period B に移行した。反応不十分の定義は，MADRS 合計スコアの Period A 開始時からの改善率が 50%未満，Period A のすべての時点で CGI-I スコアが 3 以上，及び無作為割付時（Week 8）の MADRS 合計スコアが 18 以上とした。被験者はブレクスピプラゾール群及びプラセボ群に 1：1 の割合で無作為割付され，Period A で使用した最終用量の抗うつ薬に加え，ブレクスピプラゾール又はプラセボを 24 週間投与された。無作為割付の時期及び基準は，被験者及び評価者の期待が評価に影響することを避けるため治験実施医療機関で盲検を維

持した。補助療法（二重盲検治験薬）の用量調整は忍容性に基づいて許容されたが，Week 14（Period B の Week 6）以降は一定用量を維持することとした。Period B でのブレクスピプラゾールの投与スケジュール - 改訂第 2 版を表 2.7.6.2.6-1 に示した。ブレクスピプラゾール及びプラセボは食事の有無にかかわらず 1 日 1 回同じ時刻に経口投与された。

表 2.7.6.2.6-1　Phase B でのブレクスピプラゾールの投与スケジュール - 改訂第 2 版

Patients Randomised at Week 8					
Treatment Group	**Day 1 to Week 8**	**Week 8**	**Week 9**	**Week 10 to 14**	**Week 14 to 32**
	Period A	Period B			
Brexpiprazole	placebo	1 mg	2 mg	1, 2, or 3 mg (flexible dose)	1, 2, or 3 mg (fixed dose)
Placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo
Patients not Randomised					
	Period A	Period A+			
	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo

＜資料番号 5.3.5.1-06：Panel 3＞

Period A+（抗うつ薬反応例治療継続期）

Period A の最終来院時（Week 8）に，Period A の治療に反応した被験者は二重盲検プラセボ及び抗うつ薬をさらに 24 週間継続投与された。

投与期間：

32 週間（抗うつ薬治療期の 8 週間及び二重盲検期又は抗うつ薬反応例治療継続期の 24 週間）

目標被験者数：

868 例（Period B）

目標被験者数の設定根拠：

本治験の主要評価項目（完全寛解）は，これまでに公表された臨床試験報告書に使用されていなかったことから，同様の評価項目を含む非公表データ及び公表された試験結果を用いて主要評価項目の変動を推定してサンプルサイズを算出した。これらの情報を基にプラセボ群の 25%は完全寛解すると推定された。ブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較して完全寛解率が 10%大きくなることは臨床的に重要と判断された。完全寛解率をブレクスピプラゾール群及びプラセボ群でそれぞれ 35%及び 25%とした場合，相当するオッズ比は 1.62 であり，80%の検出力で投与群間の統計学的に有意な差を検出するために，投与群当たり 329 例（計 658 例）が必要とされた。

Period A で登録された被験者の 30%が無作為割付基準を満たすと仮定し，約 2193 例を登録することとした。

20[redacted] 年 [redacted] 月に盲検下のデータ検討が実施され，全体の完全寛解率が予想された値より低いと推

定された。したがって，サンプルサイズを調整しなければならなかった。治療効果は当初のオッズ比 1.62 を用いた。

完全寛解率を 20%，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の完全寛解率の差を 7.6%と仮定し，80%の検出力を確保するために無作為割付例数は投与群当たり 434 例（全体で 868 例）が必要であった。

主な併用薬又は併用療法の規定：

併用する抗うつ薬については「用量及び投与方法」の項を参照。

主な併用禁止薬又は併用禁止療法の規定：

治験前又は治験期間中，以下の薬剤を併用禁止薬又は併用制限薬とした。抗精神病薬，抗うつ薬，気分安定薬，バレニクリン，ベンゾジアゼピン類，バルビツール酸類，非ベンゾジアゼピン系睡眠導入剤，鎮痛剤，向精神薬，抗ヒスタミン薬，ステロイド剤，ホルモン剤，ビタミン剤，栄養補助食品，ハーブ製品，CYP2D6 阻害剤，CYP3A4 阻害剤及び誘導剤（資料番号 5.3.5.1-06, Table 2 参照）。

評価項目：

有効性

主要評価項目：

完全寛解（Period B の 8 週以上連続で，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低下が 50%以上と定義）

主な副次的評価項目：

- 機能的完全寛解［Period B の 8 週以上連続で，SDS 合計スコアが 6 以下及びすべての SDS サブスコア（補完された仕事スコアも含む）が 2 以下と定義］
- 全般印象評価の完全寛解（Period B の 8 週以上連続で，CGI-S スコアが 2 以下と定義）

その他の副次的評価項目：

- うつ症状
  - MADRS 合計スコアの無作為割付時から Period B の Week 6 及び 24（無作為割付時が起点）までの変化量
  - Period B の Week 6 及び 24 での反応（反応とは MADRS 合計スコアが無作為割付時から 50%以上低下することと定義）
  - Period B の Week 6 及び 24 での寛解（寛解とは MADRS 合計スコアが 10 以下及び無作為割付時から 50%以上低下することと定義）
  - Period B での総寛解期間
  - 完全寛解までの期間（無作為割付時から完全寛解が得られた時期までの期間）
  - 持続的完全寛解（治験完了時に完全寛解）

- CGI
  - CGI-S スコアの無作為割付時から Period B の Week 6 及び 24 までの変化量
- 機能性
  - SDS 合計スコアの無作為割付時から Period B の Week 6 及び 24 までの変化量
- 健康関連 QOL
  - Q-LES-Q-SF 合計スコアの無作為割付時から Period B の Week 6 及び 24 までの変化量

探索的評価項目：

- うつ症状
  - Period B の各来院時の反応（反応とは MADRS 合計スコアが無作為割付時から 50%以上低下することと定義）
  - Period B の各来院時の寛解（寛解とは MADRS 合計スコアが 10 以下及び無作為割付時から 50%以上低下することと定義）
  - MADRS 合計スコア及び $MADRS_6$ サブスケールの無作為割付時から Period B の各来院時までの変化量。$MADRS_6$ サブスケールは，中心的うつ症状に及ぼす影響を評価するもので，項目 1（apparent sadness），2（reported sadness），3（inner tension），7（lassitude），8（inability to feel）及び 9（pessimistic thoughts）の 6 項目からなり，6 項目の合計スコアは 0～36 になる。
  - 初回寛解までの期間（無作為割付時から初回寛解までの期間）
- 全般印象評価
  - CGI-S スコアの無作為割付時から Period B の各来院時までの変化量
  - Period B の各来院時の全般印象評価の寛解（CGI-S スコアが 2 以下）
- 機能性
  - SDS 合計スコア及び SDS サブスケールスコアの無作為割付時から Period B の各来院時までの変化量
  - Period B の各来院時での機能的寛解［SDS 合計スコアが 6 以下及びすべての SDS サブスケールスコア（補完された仕事スコアも含む）が 2 以下と定義］
- 健康関連 QOL
  - Q-LES-Q-SF 合計スコア及び Q-LES-Q-SF ドメインスコアの無作為割付時から Period B の各来院時までの変化量
  - Period B の Week 24 の EQ-5D-5L 健康状態スコア（VAS）
  - Period B の Week 24 の EQ-5D-5L 項目別スコア
  - Period B の Week 24 の EQ-5D-5L 指標スコア
- 薬剤経済学
  - Health Economic Assessments に基づく評価

薬物動態

ブレクスピプラゾール及びその主要代謝物 DM-3411 の血漿中濃度

CYP2D6 の遺伝子型解析

安全性

有害事象，AIMS，mSAS，BARS，eC-SSRS，臨床検査，身体所見，バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数），体重，ウエスト周囲径，BMI，心電図検査

解析方法：

主要評価項目である完全寛解した被験者の割合のブレクスピプラゾール群とプラセボ群との比較は，無作為割付時の MADRS 合計スコアを共変量，投与群，実施国，デザイン因子 D を固定効果としてロジステック回帰モデルを用いて実施した。デザイン因子 D は，異なる 3 通りの無作為割付基準を反映しており，当初の基準で Week 8 で無作為割付された場合，当初の基準で Week 10 で無作為割付された場合及び治験実施計画書改訂後の基準で Week 8 に無作為割付された場合を含む。

治験依頼者：

H.Lundbeck A/S（Denmark）

治験実施医療機関：

ドイツ，ポーランド，ウクライナ，ロシア，米国など 112 施設

治験期間：

2013 年 5 月 28 日～2016 年 6 月 8 日

2.7.6.2.6.2　試験結果

本治験の治験総括報告書では，Period A（抗うつ薬治療期），Period A+（抗うつ薬反応例治療継続期）の結果も含まれているが，本項では Period B（二重盲検期）の解析結果を中心に記載する。

(1)　被験者の内訳

Period B の被験者の内訳（無作為割付集団）を表 2.7.6.2.6-2 に，Period B の中止理由の内訳（APTS）を表 2.7.6.2.6-3 に，それぞれ示した。

本治験では 2517 例がスクリーニングされた。Period A に登録された 1986 例のうち，1661 例が Period A を完了し，321 例が中止した。Period A を完了した 1661 例のうち，886 例が Period B で無作為割付され，770 例は Period A+に移行し治療を継続した（資料番号 5.3.5.1-06，Panel 12 参照）。

Period B で無作為割付された 886 例のうち，729 例（782.4%）が治験を完了し，156 例（17.6%）は Period B の途中で中止した。投与群別では，ブレクスピプラゾール群で 95 例

（21.4%），プラセボ群で 61 例（13.8%）が Period B の途中で中止した。全体で多かった中止理由は，同意撤回（63 例，7.1%）及び有害事象（40 例，4.5%）であった。

表 2.7.6.2.6-2　　Period B の被験者の内訳（無作為割付集団）

	Placebo + ADT n (%)	**Brexpiprazole + ADT n (%)**	**Total n (%)**
All Patients Randomised	442	444	886
All Patients Treated Set	441	444	885
Patients Completed	380 (86.2)	349 (78.6)	729 (82.4)
Patients Withdrawn	61 (13.8)	95 (21.4)	156 (17.6)
Efficacy Data Sets			
Full Analysis Set	441	444	885

ADT = antidepressant treatment.
＜資料番号 5.3.5.1-06：Panel 14＞

表 2.7.6.2.6-3　　Period B の中止理由の内訳（APTS）

	Placebo + ADT n (%)	**Brexpiprazole + ADT n (%)**	**Total n (%)**
All Patients Treated Set	441	444	885
Completed	380 (86.2)	349 (78.6)	729 (82.4)
Withdrawn	61 (13.8)	95 (21.4)	156 (17.6)
Primary Reason			
Adverse Event(s)	13 (2.9)	27 (6.1)	40 (4.5)
Lack of Efficacy	9 (2.0)	11 (2.5)	20 (2.3)
Non-compliance with IMP	2 (0.5)	3 (0.7)	5 (0.6)
Protocol Violation	1 (0.2)	4 (0.9)	5 (0.6)
Withdrawal of Consent	28 (6.3)	35 (7.9)	63 (7.1)
Lost to Follow-up	2 (0.5)	5 (1.1)	7 (0.8)
Administrative or other reason(s)	6 (1.4)	10 (2.3)	16 (1.8)

ADT = antidepressant treatment, IMP = investigational medicinal product.
Based on completion/withdrawal in Periods B and C
＜資料番号 5.3.5.1-06：Panel 15＞

(2)　解析したデータセット

Period A で投与された被験者集団（APTSPA）は，Period A で抗うつ薬及び/又はプラセボを 1 回以上投与されたすべての被験者で構成された。二重盲検治験薬投与集団（APTS）は，Period B で二重盲検治験薬（ブレクスピプラゾール又はプラセボ）を 1 回以上投与されたすべての無作為割付された被験者で構成された。FAS は APTS のすべての被験者で構成された。

特に明記しない限り，Period B の有効性及び安全性の解析は FAS 及び APTS を基に実施した。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性（APTS）を表 2.7.6.2.6-4 に示した。

APTS は，年齢，性別，人種に関して投与群間で類似していた。全体で平均年齢は 46.77 歳，68.8%が女性であり，各投与群の大部分（ブレクスピプラゾール群 95.5%，プラセボ群 96.1%）は白人であった。APTSPA のベースライン（スクリーニング時）での身長，体重，BMI 及びウエスト周囲径の平均値はそれぞれ 168.23 cm，77.42 kg，27.32 kg/m^2 及び 91.25 cm であった（資料番号 5.3.5.1-06，Table 34 参照）。APTS の身長，体重，BMI 及びウエスト周囲径で臨床的に重要な投与群間の差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-06，Table 29 参照）。

両投与群の大部分（ブレクスピプラゾール群 92.3%，プラセボ群 93.4%）は CYP2D6 遺伝子型の表現型が高代謝群，中間代謝群又は超活性群であった（資料番号 5.3.5.1-06，Table 37 参照）。

APTS のベースラインでの大うつ病の病歴は概して投与群間で類似していた。両投与群で今回の大うつ病エピソードの罹病期間の中央値は 5.0 ヵ月間，大うつ病エピソードの回数の中央値は 3.0 回，健康な状態の最後の持続期間の中央値は約 1 年間であった（資料番号 5.3.5.1-06，Panel 21 参照）。

APTS でベースライン時又は無作為割付時の有効性評価項目の平均スコアで，臨床的に重要な投与群間の差は認められなかった。全体で無作為割付時の MADRS 合計スコアの平均値は 25.80，CGI-S スコアの平均値は 4.23 及び SDS 合計スコアの平均値は 17.52 であった（資料番号 5.3.5.1-06，Panel 23 参照）。

大部分（ブレクスピプラゾール群 81.1%，プラセボ群 82.3%）の被験者は治験実施計画書改訂第 2 版に従って無作為割付された（資料番号 5.3.5.1-06，Table 14 参照）。これらの被験者（改訂部分集団）の人口統計学的及び他のベースライン/無作為割付時の特性は，全般的に治験実施計画書初版に従って無作為割付された被験者（当初の部分集団）と類似していた（資料番号 5.3.5.1-06，Table 20～Table 27 参照）。

表 2.7.6.2.6-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性（APTS）

		Placebo + ADT	**Brexpiprazole + ADT**	**Total**
Number of Patients		441	444	885
Age	N	441	444	885
	Mean	46.41	47.12	46.77
	SD	12.09	12.10	12.09
	Min	19.00	19.00	19.00
	Max	74.00	73.00	74.00
	Median	47.00	48.00	48.00
Sex n (%)	M	139 (31.5)	137 (30.9)	276 (31.2)
	F	302 (68.5)	307 (69.1)	609 (68.8)
Race n (%)	White	424 (96.1)	424 (95.5)	848 (95.8)
	Black or African American	5 (1.1)	5 (1.1)	10 (1.1)
	Asian	0	1 (0.2)	1 (0.1)
	Other	12 (2.7)	14 (3.2)	26 (2.9)

ADT = antidepressant treatment.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Panel 20＞

(4) 有効性

(a) 主要評価項目

Period B での完全寛解（FAS，ロジステック回帰）を表 2.7.6.2.6-5 に示した。

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%であった（オッズ比：0.83，p = 0.2641）。本治験では主要評価項目である完全寛解で，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群との間の統計学的に有意な差が認められなかった。

表 2.7.6.2.6-5　　Period B での完全寛解（FAS，ロジステック回帰）

Treatment	N	Patients in Full Remission		Adjusted Odds Ratio with 95% Profile Likelihood CI			Likelihood Ratio Test p-value
		n	%	Odds Ratio	Lower CI	Upper CI	
Placebo + ADT	441	110	24.9	-	-	-	
Brexpiprazole + ADT	444	95	21.4	0.83	0.60	1.15	0.2641

ADT = antidepressant treatment, CI = confidence interval.

- Full remission is defined as MADRS total score <=10 and >=50% decrease from the randomisation visit observed for at least 8 consecutive weeks during the randomised treatment period.
- Logistic regression model with treatment, design factor D and pooled country as fixed effects and MADRS total score at randomisation as covariate.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Panel 25＞

(b) 主な副次的評価項目

i) 機能的完全寛解

Period B での機能的完全寛解（FAS，ロジステック回帰）を表 2.7.6.2.6-6 に示した。

主な副次的評価項目である機能的完全寛解で，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群との間の差は認められなかった。

表 2.7.6.2.6-6　　Period B での機能的完全寛解（FAS，ロジステック回帰）

Treatment	N	Patients in Full Functional Remission		Adjusted Odds Ratio with 95% Profile Likelihood CI			Likelihood Ratio Test p-value
		n	%	Odds Ratio	Lower CI	Upper CI	
Placebo + ADT	441	73	16.6	-	-	-	
Brexpiprazole + ADT	444	68	15.3	0.90	0.60	1.36	0.6250

ADT = antidepressant treatment, CI = confidence interval.

- Full functional remission is defined as SDS total score <= 6 and all SDS domain scores <= 2 observed for at least 8 consecutive weeks during the randomised treatment period.
- If work/school item was missing it was imputed as the average of the social life/leisure activities and home/family

responsibilities scores before the full functional remission was derived.
- Logistic regression model with treatment, design factor D and pooled country as fixed effects and SDS total score at randomisation as covariate.
＜資料番号 5.3.5.1-06：Panel 26＞

ii) 全般印象評価の完全寛解

Period B での全般印象評価の完全寛解（FAS，ロジステック回帰）を表 2.7.6.2.6-7 に示した。

主な副次的評価項目である全般印象評価の完全寛解で，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群との間の差は認められなかった。

表 2.7.6.2.6-7　Period B での全般印象評価の完全寛解（FAS，ロジステック回帰）

Treatment	N	Patients in Full Global Score Remission		Adjusted Odds Ratio with 95% Profile Likelihood CI			Likelihood Ratio Test p-value
		n	%	Odds Ratio	Lower CI	Upper CI	
Placebo + ADT	441	143	32.4	-	-	-	
Brexpiprazole + ADT	444	121	27.3	0.77	0.57	1.05	0.1022

ADT = antidepressant treatment, CI = confidence interval.
- Full global score remission is defined as CGI-S <= 2 observed for at least 8 consecutive weeks during the randomised treatment period.
- Logistic regression model with treatment, design factor D and pooled country as fixed effects and CGI-S score at randomisation as covariate.
＜資料番号 5.3.5.1-06：Panel 27＞

(c) その他の副次的評価項目

その他の副次的評価項目である寛解期間，完全寛解までの期間及び持続的完全寛解の結果は主要評価項目及び主な副次的評価項目の結果と同様であった（資料番号 5.3.5.1-06，Table 98～Table 103，Figure 6 参照）。6 週間の短期間治療後の MADRS 合計スコアの平均変化量で，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群との間の差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-06，Panel 29 参照）。

(5) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

Period B での二重盲検治験薬の曝露状況（APTS）を表 2.7.6.2.6-8 に示した。

Period B でブレクスピプラゾール群の 85.3%及びプラセボ群の 88.2%が 92 日間以上二重盲検治験薬を投与された。

二重盲検治験薬への平均曝露日数は，ブレクスピプラゾール群及びプラセボ群でそれぞれ 149 日及び 155 日（約 22 週間）であった。

ブレクスピプラゾールの最頻用量及び平均用量の平均値はそれぞれ 2.83 mg/日及び 2.69 mg/日であった（資料番号 5.3.5.1-06，Table 64 参照）。

表 2.7.6.2.6-8　　Period B での二重盲検治験薬の曝露状況（APTS）

		Placebo + ADT	Brexpiprazole + ADT
Number of Patients		441	444
Patients Treated	Missing	8 (1.8)	9 (2.0)
	2 - 42 Days n (%)	21 (4.8)	21 (4.7)
	43 - 91 Days n (%)	23 (5.2)	34 (7.7)
	92 - 168 Days n (%)	270 (61.2)	267 (60.1)
	169 - 188 Days n (%)	119 (27.0)	112 (25.2)
Days Exposed to Randomised IMP	N	433	435
	Mean	155	149
	Median	168	168
	SD	38	42
	Min	7	1
	Max	185	188
Patient Years of Exposure	Sum	183	177

ADT = antidepressant treatment, IMP = investigational medicinal product, SD = standard deviation.
＜資料番号 5.3.5.1-06：Panel 24＞

(b)　有害事象

Period B で 2%以上の割合で発現した有害事象（APTS）を表 2.7.6.2.6-9 に，Phase B での器官別大分類別及び基本語別有害事象（APTS）を表 2.7.6.2.6-13 に示した。

Phase B での有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群で 55.6%，プラセボ群で 49.4%であった。ブレクスピプラゾール群で 2%以上の割合で発現し，発現割合がプラセボ群より 1%より高い有害事象は，体重増加（ブレクスピプラゾール群 9.5%，プラセボ群 5.0%，以下同順），アカシジア（4.7%，0.9%），落ち着きのなさ（4.1%，0.5%），疲労（3.8%，1.4%），傾眠（2.9%，1.4%）及びウエスト周囲径増加（2.0%，0.5%）であった。

Period B の大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。高度な有害事象の発現割合はブレクスピプラゾールで 6.1%，プラセボ群で 4.8%であった。ブレクスピプラゾール群で 2 例以上に発現した高度な有害事象は，頭痛，落ち着きのなさ，疲労，背部痛及び不眠症であった（資料番号 5.3.5.1-06，Table 246 参照）。

表 2.7.6.2.6-9　　Period B で 2%以上の割合で発現した有害事象（APTS）

Preferred Term	Placebo + ADT		Brexpiprazole + ADT	
	n (%)	E	n (%)	E
Number of Patients	441		444	
Women	302		307	
Men	139		137	
Patient Years of Exposure	183		177	
Patients with TEAEs	218 (49.4)		247 (55.6)	
体重増加	22 (5.0)	22	42 (9.5)	42
頭痛	31 (7.0)	42	34 (7.7)	58
鼻咽頭炎	34 (7.7)	35	28 (6.3)	28
偶発的過量投与	25 (5.7)	47	27 (6.1)	42
アカシジア	4 (0.9)	4	21 (4.7)	25
落ち着きのなさ	2 (0.5)	10	18 (4.1)	22
疲労	6 (1.4)	7	17 (3.8)	17
浮動性めまい	15 (3.4)	18	14 (3.2)	15
傾眠	6 (1.4)	7	13 (2.9)	13
振戦	9 (2.0)	10	13 (2.9)	13
背部痛	8 (1.8)	10	10 (2.3)	13
ウエスト周囲径増加	2 (0.5)	2	9 (2.0)	9
歯痛	9 (2.0)	10	5 (1.1)	9
尿路感染	9 (2.0)	9	4 (0.9)	5
インフルエンザ	12 (2.7)	13	2 (0.5)	2

MedDRA Version 19.0

ADT = antidepressant treatment, E = number of events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Panel 34 より作成＞

(c)　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

Phase B での基本語別副作用（APTS）を表 2.7.6.2.6-14 に示した。

Period B での副作用の発現割合は，ブレクスピプラゾール群で 40.8%，プラセボ群で 24.0%であった。

ブレクスピプラゾール群で 2%以上の割合で発現しプラセボ群より発現割合が高かった副作用は，体重増加（ブレクスピプラゾール群 8.8%，プラセボ群 3.6%，以下同順），アカシジア（4.7%，0.9%），落ち着きのなさ（4.1%，0.5%），疲労（3.4%，1.4%），傾眠（2.9%，1.4%），振戦（2.5%，2.0%）及び浮動性めまい（2.3%，1.8%）であった。

重症度が高度な副作用の発現割合は，ブレクスピプラゾール群で 4.1%，プラセボ群で 1.1%であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した高度な副作用は，落ち着きのなさ（ブレクスピプラゾール群 3 例，プラセボ群 0 例，以下同順）及び疲労（2 例，0 例）であった（資料番号 5.3.5.1-06，Table 248 参照）。

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

Period B（APTS）で死亡例は認められなかった。Period A 及び Period A+でそれぞれ 1 例が死亡した（資料番号 5.3.5.1-06，Listing 23 参照）。

ii)　その他の重篤な有害事象

Period B での重篤な有害事象（APTS）を表 2.7.6.2.6-10 に示した。また，重篤な有害事象一覧表を治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.1-06，Listing 22 参照）。

Period B（APTS）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群で 2.0%，プラセボ群で 2.9%であった。

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，自殺念慮［ブレクスピプラゾール群 2 例（0.5%），プラセボ群 3 例（0.7%），以下同順］及び企図的過量投与［0 例，2 例（0.5%）］であった。

Period B で重篤な副作用である自殺念慮，循環虚脱，意識消失，痙攣発作が 3 例（いずれもブレクスピプラゾール群）に発現した。循環虚脱及び意識消失は同一被験者に発現した。

Period A 及び Period A+に発現した重篤な有害事象一覧表を治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.1-06，Listing 22 参照）。

表 2.7.6.2.6-10　　Period B での重篤な有害事象（APTS）

	Placebo + ADT		Brexpiprazole + ADT	
Preferred Term	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Number of Patients	441		444	
Women	302		307	
Men	139		137	
Patient Years of Exposure	183		177	
Patients with Treatment-emergent SAEs	13 (2.9)		9 (2.0)	
自殺念慮	3 (0.7)	3	2 (0.5)	2
循環虚脱	0	0	1 (0.2)	1
浮動性めまい	0	0	1 (0.2)	1
家庭内ストレス	0	0	1 (0.2)	1
意識消失	0	0	1 (0.2)	1
大うつ病	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
肥満	0	0	1 (0.2)	1
膵炎	0	0	1 (0.2)	1
橈骨骨折	0	0	1 (0.2)	1
痙攣発作	0	0	1 (0.2)	1
検査結果偽陽性	1 (0.2)	1	0	0
前腕骨折	1 (0.2)	1	0	0
インフルエンザ	1 (0.2)	1	0	0
企図的過量投与	2 (0.5)	2	0	0

表 2.7.6.2.6-10　　Period B での重篤な有害事象（APTS）（続き）

Preferred Term	Placebo + ADT		Brexpiprazole + ADT	
	n (%)	E	n (%)	E
卵巣嚢胞（SS）	1 (0.3)	1	0	0
破裂性脳動脈瘤	1 (0.2)	1	0	0
坐骨神経痛	1 (0.2)	1	0	0
自傷行動	1 (0.2)	1	0	0
自殺企図	1 (0.2)	1	0	0

MedDRA Version 19.0

ADT = antidepressant treatment, E = number of events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAE = serious adverse event, (SS) = sex specific.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Panel 37 より作成＞

(e)　投与中止に至った有害事象

Phase B での投与中止に至った有害事象（APTS）を表 2.7.6.2.6-11 に示した。

Period B で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群で 6.3%，プラセボ群で 3.4%であった。ブレクスピプラゾール群で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は，体重増加（3 例），アカシジア，不安，うつ病，ジスキネジア，疲労及び自殺念慮（すべて 2 例）であった。プラセボ群では 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.2.6-11　　Phase B での投与中止に至った有害事象（APTS）

Preferred Term	Placebo + ADT		Brexpiprazole + ADT	
	n (%)	E	n (%)	E
Number of Patients	441		444	
Women	302		307	
Men	139		137	
Patient Years of Exposure	183		177	
Patients with TEAEs Leading to Withdrawal	15 (3.4)		28 (6.3)	
体重増加	1 (0.2)	1	3 (0.7)	3
アカシジア	0	0	2 (0.5)	2
不安	0	0	2 (0.5)	2
うつ病	0	0	2 (0.5)	2
ジスキネジア	0	0	2 (0.5)	2
疲労	0	0	2 (0.5)	2
自殺念慮	1 (0.2)	1	2 (0.5)	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
運動失調	0	0	1 (0.2)	1
構語障害	0	0	1 (0.2)	1

表 2.7.6.2.6-11　　Phase B での投与中止に至った有害事象（APTS）（続き）

Preferred Term	Placebo + ADT		Brexpiprazole + ADT	
	n (%)	E	n (%)	E
検査結果偽陽性	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
家庭内ストレス	0	0	1 (0.2)	1
幻視	0	0	1 (0.2)	1
頭痛	0	0	1 (0.2)	1
感覚鈍麻	0	0	1 (0.2)	1
意識消失	0	0	1 (0.2)	1
肥満	0	0	1 (0.2)	1
精神運動亢進	0	0	1 (0.2)	1
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.2)	1
痙攣発作	0	0	1 (0.2)	1
傾眠	0	0	1 (0.2)	1
振戦	0	0	1 (0.2)	1
ざ瘡	1 (0.2)	1	0	0
抑うつ症状	1 (0.2)	1	0	0
錐体外路障害	1 (0.2)	1	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1	0	0
軽躁	1 (0.2)	1	0	0
不眠症	1 (0.2)	1	0	0
企図的過量投与	1 (0.2)	1	0	0
椎間板突出	1 (0.2)	1	0	0
妊娠 (SS)	1 (0.3)	1	0	0
破裂性脳動脈瘤	1 (0.2)	1	0	0
自傷行動	1 (0.2)	1	0	0
自殺企図	1 (0.2)	1	0	0
嘔吐	1 (0.2)	1	0	0

MedDRA Version 19.0

ADT = antidepressant treatment, E = number of events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SS = sex specific, TEAE = treatment-emergent adverse event.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Panel 38 より作成＞

(f)　錐体外路症状関連有害事象

i)　錐体外路症状関連有害事象

Period B での錐体外路症状関連有害事象（APTS）を表 2.7.6.2.6-12 に示した。

Period B での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群で 9.2%，プラセボ群で 3.6%であった。いずれかの投与群で 2%以上の割合で発現した錐体外路症状関連有害事象は，アカシジア（ブレクスピプラゾール群 4.7%，プラセボ群 0.9%，以下同順）及び振戦（2.9%，2.0%）であった。ブレクスピプラゾール群の 1 例は重症度が高度なアカシジアを発現したが，他の被験者の重症度は軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.1-06，Table 246 参照）。

表 2.7.6.2.6-12　　Period B での錐体外路症状関連有害事象（APTS）

EPS Category Preferred Term	Placebo + ADT		Brexpiprazole + ADT	
	n (%)	E	n (%)	E
Number of Patients	441		444	
Women	302		307	
Men	139		137	
Patient Years of Exposure	183		177	
Patients with EPS-related TEAEs	16 (3.6)		41 (9.2)	
Akathisia Adverse Events	4 (0.9)	4	23 (5.2)	27
アカシジア	4 (0.9)	4	21 (4.7)	25
精神運動亢進	0	0	2 (0.5)	2
Parkinsonian Adverse Events	10 (2.3)	11	13 (2.9)	14
振戦	9 (2.0)	10	13 (2.9)	13
運動緩慢	0	0	1 (0.2)	1
錐体外路障害	1 (0.2)	1	0	0
Dystonic Adverse Events	2 (0.5)	2	3 (0.7)	4
筋痙縮	2 (0.5)	2	3 (0.7)	4
Dyskinetic Adverse Events	2 (0.5)	2	2 (0.5)	2
ジスキネジア	0	0	2 (0.5)	2
不器用	2 (0.5)	2	0	0
Residual Adverse Events	0	0	1 (0.2)	2
筋攣縮	0	0	1 (0.2)	2

MedDRA Version 19.0

ADT = antidepressant treatment, E = number of events, EPS = extrapyramidal symptoms, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event

＜資料番号 5.3.5.1-06：Panel 35 より作成＞

ii)　AIMS，mSAS，BARS

Period B の mSAS 合計スコア，BARS スコア及び AIMS 合計スコアの平均値は，ブレクスピプラゾール群及びプラセボ群で軽微な変動を示したが，投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった［資料番号 5.3.5.1-06，Table 357～Table 359（mSAS），Table 360～Table 365（BARS），Table 366～Table 373（AIMS）参照］。

(g)　自殺リスク評価

Period B でブレクスピプラゾール群の 3 例及びプラセボ群の 3 例が eC-SSRS による自殺行動を示した。自殺念慮の発現割合は両投与群で約 8%であり，全般的に eC-SSRS で臨床的に意味のある投与群間の差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-06，Panel 44 参照）。Period B の 1 例に有害事象である自殺企図が認められた（資料番号 5.3.5.1-06，Section 10.2.3 参照）。

(h)　臨床検査

概して，Period B での臨床検査値（血糖値，脂質及びプロラクチンを除く）の無作為割付前の最終評価時（Period A の Week 6）から Period B の Week 24 までの平均変化量はブレクスピプラゾール群で小さく，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群で類似していた（資料番号

5.3.5.1-06，Table 269 参照）。

Period B の尿検査で臨床的に意味のある結果は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-06，Table 271 参照）。

無作為割付後にいずれかの投与群で発現割合が 2%を超える臨床的に重要な臨床検査の高値（血糖値，脂質及びプロラクチンを除く）が認められた項目は，CPK であり（ブレクスピプラゾール群 4.3%，プラセボ群 4.6%），臨床的に重要な臨床検査の低値（血糖値，脂質及びプロラクチンを除く）が認められた項目はなかった（資料番号 5.3.5.1-06，Table 279 参照）。

空腹時血糖値及び脂質の無作為割付前の最終評価時から Period B の Week 24 までの平均変化量は軽微で，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の間で類似していた（資料番号 5.3.5.1-06，Table 285 参照）。

空腹時血糖値及び脂質値で無作為割付後の臨床的に重要な高値が認められた項目は，血糖値（ブレクスピプラゾール群 50.3%，プラセボ群 47.4%，以下同順），コレステロール（47.3%，38.9%），LDL コレステロール（37.1%，28.6%）及びトリグリセリド（55.7%，48.9%）であり，臨床的に重要な低値が認められた項目は，HDL コレステロール（33.4%，28.3%）であった。無作為割付後の臨床的に重要な空腹時血糖値の高値並びに脂質値の高値及び低値の発現割合は，ブレクスピプラゾール群でプラセボ群よりわずかに高かった（資料番号 5.3.5.1-06，Table 287 参照）。

プロラクチンの中央値は，無作為割付前の最終来院時から Period B の Week 24 にかけてブレクスピプラゾール群，特に女性で増加した。プロラクチンの中央値の変化は，Period B の Week 4 には男性（37 mIU/L）及び女性（162 mIU/L）の両方で最高に達し，その後治験終了時（Period B の Week 24）には男性及び女性でそれぞれ 32 mIU/L 及び 100 mIU/L に低下した。プラセボ群のプロラクチンの中央値は，無作為割付前の最終来院時から Period B の Week 24 までほとんど変化しなかった（資料番号 5.3.5.1-06，Panel 41，Panel 42 参照）。無作為割付後の臨床的に重要なプロラクチンの高値（>1×基準値上限）がブレクスピプラゾール群の男性の 44 例（33.3%）及び女性の 108 例（35.4%），プラセボ群の男性の 26 例（18.8%）及び女性の 21 例（7.0%）に認められた（資料番号 5.3.5.1-06，Table 300，Table 301 参照）。

(i)　バイタルサイン及び体重

Period B でのバイタルサインの平均変化量は両投与群で小さく，臨床的に意味のあるものではなかった（資料番号 5.3.5.1-06，Table 326 参照）。臨床的に重要なバイタルサイン値を有する被験者の割合は低く（1.5%未満），すべてのバイタルサインパラメータで投与群間で均等に分布した（資料番号 5.3.5.1-06，Table 332 参照）。

体重，BMI 及びウエスト周囲径の平均値は，両投与群で無作為割付前の最終来院時（Period A の Week 6）から Period B の Week 24 にかけて増加した。Period B の Week 24 までの体重の平均増加量は，ブレクスピプラゾール群で 2.13 kg，プラセボ群で 0.78 kg であった（資料番号 5.3.5.1-06，Table 308 参照）。

臨床的に重要な 7%以上の体重増加が，ブレクスピプラゾール群の 84 例（19.0%）及びプラセボ群の 36 例（8.3%）で認められた（資料番号 5.3.5.1-06，Table 315 参照）。

臨床的に重要な 7%以上の体重減少が，ブレクスピプラゾール群の 6 例（1.4%）及びプラセ

ボ群の 18 例（4.1%）で認められた（資料番号 5.3.5.1-06，Table 315 参照）。

(j)　心電図検査

Period B での心電図パラメータの平均変化量は両投与群で小さく，臨床的に意味のあるものではなかった（資料番号 5.3.5.1-06，Tables 338 参照）。

いずれかの時点で臨床的に重要な QTcB 高値を有した被験者の割合は，ブレクスピプラゾール群で 2.0%，プラセボ群で 1.6%であった。他の臨床的に重要な心電図パラメータ値を有する被験者の割合は 0.2%から 0.9%の範囲にあり，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群で類似していた（資料番号 5.3.5.1-06，Table 344 参照）。

QTcF 値及び無作為割付前の最終来院時（Period A の Week 6）からの変化量のカテゴリー解析で，各投与群の大部分（98%超）の被験者の QTcF 値は正常（500 ms 以下）であった。無作為割付前の最終来院時からの QTcF 増加量が 60 ms 超であった被験者の割合はブレクスピプラゾール群で 0.9%（4 例），プラセボ群で 0.2%（1 例）であった（資料番号 5.3.5.1-06，Table 345 参照）。これらの被験者が QTcF 増加のために治験を中止することはなく，被験者の QTcF 値はいずれも 500 ms 以下であった（資料番号 5.3.5.1-06，Section 10.9，Listing 34 参照）。

心電図パラメータの平均変化量で臨床的に意味のあるパターンは認められず，臨床的に重要な変動の発現割合はブレクスピプラゾール群とプラセボ群で類似していた。

(6)　結論

本治験では完全寛解の主要解析で，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群との間の統計学的に有意な差を示すことはできなかった。

また，主な副次的評価項目である機能的完全寛解及び全般印象評価の完全寛解でも，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群との間の差を示すことができなかった。

その他の副次的評価項目の解析結果は，主要評価項目及び主な副次的評価項目の解析結果と同様であった。

全般的に，本治験の大うつ病性障害を有する被験者集団で，ブレクスピプラゾール（1～3 mg/日）の 24 週間投与は安全であり良好な忍容性を示した。

2.7.6.2.6.3　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.2.6-13　　Phase B での器官別大分類別及び基本語別有害事象（APTS）

System Organ Class Preferred Term	Placebo + ADT		Brexpiprazole + ADT	
	n (%)	E	n (%)	E
Number of Patients	441		444	
Women	302		307	
Men	139		137	
Patient Years of Exposure	183		177	
Patients with TEAEs	218 (49.4)		247 (55.6)	
神経系障害	65 (14.7)	98	104 (23.4)	157
頭痛	31 (7.0)	42	34 (7.7)	58
アカシジア	4 (0.9)	4	21 (4.7)	25
浮動性めまい	15 (3.4)	18	14 (3.2)	15
傾眠	6 (1.4)	7	13 (2.9)	13
振戦	9 (2.0)	10	13 (2.9)	13
過眠症	0	0	6 (1.4)	7
下肢静止不能症候群	2 (0.5)	2	4 (0.9)	4
注意力障害	0	0	2 (0.5)	2
構語障害	0	0	2 (0.5)	2
ジスキネジア	0	0	2 (0.5)	2
感覚鈍麻	0	0	2 (0.5)	2
意識消失	0	0	2 (0.5)	2
精神運動亢進	0	0	2 (0.5)	2
運動失調	0	0	1 (0.2)	1
運動緩慢	0	0	1 (0.2)	1
顔面痙攣	0	0	1 (0.2)	1
嗜眠	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
片頭痛	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
錯感覚	0	0	1 (0.2)	1
パーキンソン病	0	0	1 (0.2)	1
痙攣発作	0	0	1 (0.2)	1
失神	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.2)	1
健忘	1 (0.2)	1	0	0
虚血性脳小血管疾患	1 (0.2)	1	0	0
不器用	2 (0.5)	2	0	0
体位性めまい	2 (0.5)	2	0	0
錐体外路障害	1 (0.2)	1	0	0
肋間神経痛	1 (0.2)	1	0	0
睡眠の質低下	1 (0.2)	1	0	0
失神寸前の状態	1 (0.2)	1	0	0
破裂性脳動脈瘤	1 (0.2)	1	0	0
坐骨神経痛	1 (0.2)	1	0	0

表 2.7.6.2.6-13　　Phase B での器官別大分類別及び基本語別有害事象（APTS）
（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo + ADT		Brexpiprazole + ADT	
	n (%)	E	n (%)	E
臨床検査	50 (11.3)	68	69 (15.5)	85
体重増加	22 (5.0)	22	42 (9.5)	42
ウエスト周囲径増加	2 (0.5)	2	9 (2.0)	9
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (1.1)	6	7 (1.6)	8
体重減少	5 (1.1)	6	4 (0.9)	5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.4)	7	3 (0.7)	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.9)	5	3 (0.7)	3
血圧上昇	2 (0.5)	4	3 (0.7)	3
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.7)	3	3 (0.7)	3
血中ブドウ糖増加	2 (0.5)	2	2 (0.5)	2
検査結果偽陽性	3 (0.7)	3	2 (0.5)	2
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.2)	1
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	1 (0.2)	1
血中尿酸増加	0	0	1 (0.2)	1
グリコヘモグロビン増加	0	0	1 (0.2)	1
身体的診察	0	0	1 (0.2)	1
血中コレステロール増加	1 (0.2)	1	0	0
血中トリグリセリド増加	2 (0.5)	2	0	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.2)	1	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.2)	1	0	0
血小板数減少	1 (0.2)	1	0	0
妊娠反応陽性 (SS)	1 (0.3)	1	0	0
白血球数増加	1 (0.2)	1	0	0
感染症および寄生虫症	81 (18.4)	99	64 (14.4)	66
鼻咽頭炎	34 (7.7)	35	28 (6.3)	28
尿路感染	9 (2.0)	9	4 (0.9)	5
気管支炎	2 (0.5)	2	3 (0.7)	3
鼻炎	1 (0.2)	1	3 (0.7)	3
上気道感染	5 (1.1)	5	3 (0.7)	3
ウイルス性上気道感染	3 (0.7)	4	3 (0.7)	3
膀胱炎	1 (0.2)	1	2 (0.5)	2
インフルエンザ	12 (2.7)	13	2 (0.5)	2
咽頭炎	3 (0.7)	3	2 (0.5)	2
副鼻腔炎	0	0	2 (0.5)	2
胃腸炎	0	0	1 (0.2)	1
ウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
迷路炎	0	0	1 (0.2)	1
下気道感染	3 (0.7)	3	1 (0.2)	1

表 2.7.6.2.6-13　Phase B での器官別大分類別及び基本語別有害事象（APTS）
（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo + ADT		Brexpiprazole + ADT	
	n (%)	E	n (%)	E
中耳炎	0	0	1 (0.2)	1
歯周炎	0	0	1 (0.2)	1
歯髄炎	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
気道感染	0	0	1 (0.2)	1
ウイルス性気道感染	4 (0.9)	4	1 (0.2)	1
扁桃炎	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
細菌性尿路感染	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
腟感染 (SS)	0	0	1 (0.3)	1
ウイルス感染	3 (0.7)	3	1 (0.2)	1
細菌尿	1 (0.2)	1	0	0
結膜炎	1 (0.2)	1	0	0
耳感染	1 (0.2)	1	0	0
消化管感染	1 (0.2)	1	0	0
ウイルス性消化管感染	1 (0.2)	1	0	0
単純ヘルペス	1 (0.2)	2	0	0
喉頭炎	1 (0.2)	1	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.2)	1	0	0
腸チフス熱	1 (0.2)	1	0	0
細菌性上気道感染	1 (0.2)	1	0	0
ウイルス性鼻炎	1 (0.2)	1	0	0
精神障害	25 (5.7)	41	51 (11.5)	70
落ち着きのなさ	2 (0.5)	10	18 (4.1)	22
不眠症	4 (0.9)	9	8 (1.8)	9
不安	4 (0.9)	4	7 (1.6)	8
激越	0	0	3 (0.7)	3
うつ病	0	0	3 (0.7)	3
自殺念慮	3 (0.7)	3	3 (0.7)	3
緊張	1 (0.2)	1	3 (0.7)	3
パニック反応	0	0	2 (0.5)	2
歯ぎしり	0	0	1 (0.2)	1
抑うつ気分	0	0	1 (0.2)	1
解離	0	0	1 (0.2)	1
ディスフェミア	0	0	1 (0.2)	1
感情的苦悩	0	0	1 (0.2)	1
幻視	0	0	1 (0.2)	1
せっかち	0	0	1 (0.2)	1
易刺激性	0	0	1 (0.2)	1
リビドー減退	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
大うつ病	3 (0.7)	3	1 (0.2)	1
病的思考	0	0	1 (0.2)	1
悪夢	3 (0.7)	3	1 (0.2)	1
パニック発作	0	0	1 (0.2)	1
自傷行動	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1

表 2.7.6.2.6-13　　Phase B での器官別大分類別及び基本語別有害事象（APTS）
（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo + ADT		Brexpiprazole + ADT	
	n (%)	E	n (%)	E
睡眠障害	0	0	1 (0.2)	1
ストレス	0	0	1 (0.2)	1
早朝覚醒型不眠症	0	0	1 (0.2)	1
異常な夢	1 (0.2)	1	0	0
白日夢	1 (0.2)	1	0	0
抑うつ症状	1 (0.2)	1	0	0
軽躁	1 (0.2)	1	0	0
自殺企図	1 (0.2)	1	0	0
涙ぐむ	1 (0.2)	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	37 (8.4)	69	42 (9.5)	64
偶発的過量投与	25 (5.7)	47	27 (6.1)	42
転倒	4 (0.9)	4	4 (0.9)	4
挫傷	6 (1.4)	7	3 (0.7)	3
鎖骨骨折	0	0	1 (0.2)	1
顔面損傷	0	0	1 (0.2)	1
頭部損傷	2 (0.5)	2	1 (0.2)	1
切開部位痛	0	0	1 (0.2)	1
損傷	0	0	1 (0.2)	1
関節損傷	0	0	1 (0.2)	1
裂傷	0	0	1 (0.2)	1
四肢損傷	0	0	1 (0.2)	1
投薬過誤	0	0	1 (0.2)	2
肉離れ	2 (0.5)	2	1 (0.2)	1
橈骨骨折	0	0	1 (0.2)	1
皮下血腫	0	0	1 (0.2)	1
外傷性出血	0	0	1 (0.2)	1
創傷	0	0	1 (0.2)	1
眼挫傷	1 (0.2)	1	0	0
前腕骨折	1 (0.2)	1	0	0
手骨折	1 (0.2)	1	0	0
企図的過量投与	2 (0.5)	2	0	0
靭帯捻挫	1 (0.2)	1	0	0
皮膚損傷	1 (0.2)	1	0	0
胃腸障害	47 (10.7)	54	37 (8.3)	47
下痢	7 (1.6)	7	6 (1.4)	7
悪心	7 (1.6)	7	5 (1.1)	5
歯痛	9 (2.0)	10	5 (1.1)	9
上腹部痛	0	0	3 (0.7)	3
便秘	4 (0.9)	4	3 (0.7)	3
消化不良	1 (0.2)	1	3 (0.7)	3
流涎過多	1 (0.2)	1	3 (0.7)	3
腹痛	7 (1.6)	7	2 (0.5)	2
口内乾燥	3 (0.7)	3	2 (0.5)	3

表 2.7.6.2.6-13　Phase B での器官別大分類別及び基本語別有害事象（APTS）
（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo + ADT		Brexpiprazole + ADT	
	n (%)	E	n (%)	E
嘔吐	5 (1.1)	5	2 (0.5)	2
齲歯	0	0	1 (0.2)	1
食中毒	0	0	1 (0.2)	1
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.2)	2
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
膵炎	0	0	1 (0.2)	1
口の錯感覚	0	0	1 (0.2)	1
腹部膨満	2 (0.5)	2	0	0
大腸炎	1 (0.2)	1	0	0
鼓腸	4 (0.9)	4	0	0
歯の障害	1 (0.2)	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	23 (5.2)	28	28 (6.3)	44
背部痛	8 (1.8)	10	10 (2.3)	13
筋肉痛	1 (0.2)	1	5 (1.1)	5
関節痛	5 (1.1)	6	4 (0.9)	5
筋痙縮	2 (0.5)	2	3 (0.7)	4
筋骨格硬直	0	0	3 (0.7)	3
四肢痛	0	0	3 (0.7)	3
筋力低下	0	0	2 (0.5)	2
筋骨格系胸痛	1 (0.2)	1	2 (0.5)	2
関節炎	0	0	1 (0.2)	1
滑液包炎	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
瘻孔	0	0	1 (0.2)	1
関節硬直	0	0	1 (0.2)	1
筋攣縮	0	0	1 (0.2)	2
脊椎すべり症	0	0	1 (0.2)	1
頚部脊柱管狭窄症	1 (0.2)	1	0	0
椎間板突出	1 (0.2)	1	0	0
筋拘縮	1 (0.2)	1	0	0
筋緊張	1 (0.2)	1	0	0
筋骨格痛	1 (0.2)	1	0	0
頚部痛	2 (0.5)	2	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (3.6)	19	27 (6.1)	28
疲労	6 (1.4)	7	17 (3.8)	17
無力症	2 (0.5)	3	3 (0.7)	4
末梢性浮腫	1 (0.2)	1	2 (0.5)	2
胸部不快感	0	0	1 (0.2)	1
悪寒	0	0	1 (0.2)	1
インフルエンザ様疾患	2 (0.5)	2	1 (0.2)	1
末梢腫脹	0	0	1 (0.2)	1
口渇	0	0	1 (0.2)	1
胸痛	1 (0.2)	1	0	0

表 2.7.6.2.6-13　　Phase B での器官別大分類別及び基本語別有害事象（APTS）
（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo + ADT		Brexpiprazole + ADT	
	n (%)	E	n (%)	E
熱感	1 (0.2)	1	0	0
体温変動感	1 (0.2)	1	0	0
疼痛	1 (0.2)	1	0	0
発熱	2 (0.5)	2	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (2.5)	13	12 (2.7)	13
口腔咽頭痛	4 (0.9)	4	5 (1.1)	5
呼吸困難	0	0	2 (0.5)	2
喘息	0	0	1 (0.2)	1
カタル	0	0	1 (0.2)	1
咽頭紅斑	0	0	1 (0.2)	1
胸膜炎	0	0	1 (0.2)	1
湿性咳嗽	0	0	1 (0.2)	1
呼吸異常	0	0	1 (0.2)	1
咳嗽	3 (0.7)	3	0	0
鼻出血	1 (0.2)	1	0	0
喉頭浮腫	1 (0.2)	1	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.2)	2	0	0
鼻漏	2 (0.5)	2	0	0
代謝および栄養障害	6 (1.4)	7	9 (2.0)	9
２型糖尿病	0	0	3 (0.7)	3
食欲減退	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
高コレステロール血症	0	0	1 (0.2)	1
高脂血症	0	0	1 (0.2)	1
低カリウム血症	0	0	1 (0.2)	1
食欲亢進	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
肥満	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
脂質異常症	1 (0.2)	1	0	0
高血糖	1 (0.2)	1	0	0
高トリグリセリド血症	1 (0.2)	1	0	0
高尿酸血症	1 (0.2)	1	0	0
眼障害	4 (0.9)	4	8 (1.8)	9
霧視	1 (0.2)	1	4 (0.9)	5
調節障害	0	0	1 (0.2)	1
弱視	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
白内障	0	0	1 (0.2)	1
流涙増加	0	0	1 (0.2)	1
眼瞼下垂	1 (0.2)	1	0	0
視力低下	1 (0.2)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	13 (2.9)	13	8 (1.8)	9
寝汗	0	0	2 (0.5)	2
ざ瘡	3 (0.7)	3	1 (0.2)	1
脱毛症	0	0	1 (0.2)	1
冷汗	0	0	1 (0.2)	1

表 2.7.6.2.6-13　　Phase B での器官別大分類別及び基本語別有害事象（APTS）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo + ADT		Brexpiprazole + ADT	
	n (%)	E	n (%)	E
皮膚乾燥	0	0	1 (0.2)	1
多汗症	5 (1.1)	5	1 (0.2)	1
全身性そう痒症	0	0	1 (0.2)	1
蕁麻疹	0	0	1 (0.2)	1
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)	1	0	0
斑状出血	1 (0.2)	1	0	0
発疹	2 (0.5)	2	0	0
皮膚臭異常	1 (0.2)	1	0	0
血管障害	8 (1.8)	8	6 (1.4)	8
高血圧	5 (1.1)	5	4 (0.9)	6
循環虚脱	0	0	1 (0.2)	1
ほてり	0	0	1 (0.2)	1
本態性高血圧症	2 (0.5)	2	0	0
低血圧	1 (0.2)	1	0	0
心臓障害	3 (0.7)	3	4 (0.9)	4
頻脈	0	0	2 (0.5)	2
第一度房室ブロック	2 (0.5)	2	1 (0.2)	1
期外収縮	0	0	1 (0.2)	1
動悸	1 (0.2)	1	0	0
耳および迷路障害	1 (0.2)	1	4 (0.9)	4
耳鳴	0	0	2 (0.5)	2
耳痛	0	0	1 (0.2)	1
回転性めまい	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
腎および尿路障害	4 (0.9)	5	4 (0.9)	4
排尿困難	0	0	2 (0.5)	2
血尿	0	0	1 (0.2)	1
頻尿	0	0	1 (0.2)	1
出血性膀胱炎	1 (0.2)	1	0	0
腎結石症	1 (0.2)	1	0	0
蛋白尿	1 (0.2)	1	0	0
腎仙痛	1 (0.2)	1	0	0
尿閉	1 (0.2)	1	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.2)	1	2 (0.5)	2
出血性貧血	0	0	1 (0.2)	1
白血球減少症	0	0	1 (0.2)	1
低色素性貧血	1 (0.2)	1	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	3 (0.7)	4	2 (0.5)	2
妊娠 (SS)	3 (1.0)	3	2 (0.7)	2
流産 (SS)	1 (0.3)	1	0	0
生殖系および乳房障害	6 (1.4)	7	2 (0.5)	2
過少月経 (SS)	0	0	1 (0.3)	1
不規則月経 (SS)	0	0	1 (0.3)	1

表 2.7.6.2.6-13　　Phase B での器官別大分類別及び基本語別有害事象（APTS）
（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo + ADT		Brexpiprazole + ADT	
	n (%)	E	n (%)	E
乳房痛	1 (0.2)	1	0	0
勃起不全 (SS)	2 (1.4)	2	0	0
不正子宮出血 (SS)	1 (0.3)	1	0	0
卵巣嚢胞 (SS)	1 (0.3)	2	0	0
性機能不全	1 (0.2)	1	0	0
社会環境	0	0	2 (0.5)	2
家庭内ストレス	0	0	1 (0.2)	1
治療非遵守	0	0	1 (0.2)	1
外科および内科処置	2 (0.5)	2	2 (0.5)	2
抜歯	1 (0.2)	1	2 (0.5)	2
外科手術	1 (0.2)	1	0	0
内分泌障害	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
高プロラクチン血症	0	0	1 (0.2)	1
甲状腺機能低下症	1 (0.2)	1	0	0
免疫系障害	2 (0.5)	2	1 (0.2)	1
化学物質アレルギー	0	0	1 (0.2)	1
過敏症	1 (0.2)	1	0	0
季節性アレルギー	1 (0.2)	1	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）	2 (0.5)	2	1 (0.2)	1
メラノサイト性母斑	0	0	1 (0.2)	1
乳房の良性新生物	1 (0.2)	1	0	0
子宮平滑筋腫 (SS)	1 (0.3)	1	0	0
肝胆道系障害	1 (0.2)	1	0	0
胆嚢炎	1 (0.2)	1	0	0

MedDRA Version 19.0

ADT = antidepressant treatment, E = number of events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SS = sex specific, TEAE = treatment-emergent adverse event.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 243 より作成＞

(2) 副作用

表 2.7.6.2.6-14　　Phase B での基本語別副作用（APTS）

	Placebo + ADT		Brexpiprazole + ADT	
Preferred Term	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Number of Patients	441		444	
Women	302		307	
Men	139		137	
Patient Years of Exposure	183		177	
Patients with Related TEAEs	106 (24.0)		181 (40.8)	
体重増加	16 (3.6)	16	39 (8.8)	39
アカシジア	4 (0.9)	4	21 (4.7)	25
頭痛	18 (4.1)	24	18 (4.1)	23
落ち着きのなさ	2 (0.5)	10	18 (4.1)	22
疲労	6 (1.4)	6	15 (3.4)	15
傾眠	6 (1.4)	7	13 (2.9)	13
振戦	9 (2.0)	10	11 (2.5)	11
浮動性めまい	8 (1.8)	11	10 (2.3)	11
ウエスト周囲径増加	2 (0.5)	2	8 (1.8)	8
不安	2 (0.5)	2	7 (1.6)	8
過眠症	0	0	6 (1.4)	7
不眠症	3 (0.7)	6	5 (1.1)	6
悪心	5 (1.1)	5	5 (1.1)	5
下痢	3 (0.7)	3	4 (0.9)	4
下肢静止不能症候群	2 (0.5)	2	4 (0.9)	4
霧視	1 (0.2)	1	4 (0.9)	5
激越	0	0	3 (0.7)	3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.7)	4	3 (0.7)	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.5)	3	3 (0.7)	3
無力症	1 (0.2)	1	3 (0.7)	4
消化不良	1 (0.2)	1	3 (0.7)	3
筋骨格硬直	0	0	3 (0.7)	3
流涎過多	1 (0.2)	1	3 (0.7)	3
緊張	1 (0.2)	1	3 (0.7)	3
体重減少	3 (0.7)	4	3 (0.7)	4
関節痛	2 (0.5)	2	2 (0.5)	2
血圧上昇	0	0	2 (0.5)	2
便秘	2 (0.5)	2	2 (0.5)	2
うつ病	0	0	2 (0.5)	2
注意力障害	0	0	2 (0.5)	2
構語障害	0	0	2 (0.5)	2
ジスキネジア	0	0	2 (0.5)	2
呼吸困難	0	0	2 (0.5)	2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1	2 (0.5)	2

表 2.7.6.2.6-14　　Phase B での基本語別副作用（APTS）（続き）

	Placebo + ADT		Brexpiprazole + ADT	
Preferred Term	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
感覚鈍麻	0	0	2 (0.5)	2
意識消失	0	0	2 (0.5)	2
筋痙縮	2 (0.5)	2	2 (0.5)	3
筋力低下	0	0	2 (0.5)	2
筋骨格系胸痛	1 (0.2)	1	2 (0.5)	2
寝汗	0	0	2 (0.5)	2
四肢痛	0	0	2 (0.5)	2
精神運動亢進	0	0	2 (0.5)	2
頻脈	0	0	2 (0.5)	2
耳鳴	0	0	2 (0.5)	2
２型糖尿病	0	0	2 (0.5)	2
上腹部痛	0	0	1 (0.2)	1
調節障害	0	0	1 (0.2)	1
ざ瘡	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
化学物質アレルギー	0	0	1 (0.2)	1
脱毛症	0	0	1 (0.2)	1
弱視	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
運動失調	0	0	1 (0.2)	1
第一度房室ブロック	2 (0.5)	2	1 (0.2)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.5)	3	1 (0.2)	2
血中ブドウ糖増加	2 (0.5)	2	1 (0.2)	1
血中尿酸増加	0	0	1 (0.2)	1
胸部不快感	0	0	1 (0.2)	1
循環虚脱	0	0	1 (0.2)	1
冷汗	0	0	1 (0.2)	1
食欲減退	0	0	1 (0.2)	1
抑うつ気分	0	0	1 (0.2)	1
解離	0	0	1 (0.2)	1
口内乾燥	2 (0.5)	2	1 (0.2)	2
皮膚乾燥	0	0	1 (0.2)	1
ディスフェミア	0	0	1 (0.2)	1
排尿困難	0	0	1 (0.2)	1
感情的苦悩	0	0	1 (0.2)	1
顔面痙攣	0	0	1 (0.2)	1
転倒	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
グリコヘモグロビン増加	0	0	1 (0.2)	1
血尿	0	0	1 (0.2)	1
幻視	0	0	1 (0.2)	1
ほてり	0	0	1 (0.2)	1
高コレステロール血症	0	0	1 (0.2)	1
高脂血症	0	0	1 (0.2)	1
高プロラクチン血症	0	0	1 (0.2)	1
高血圧	4 (0.9)	4	1 (0.2)	1

表 2.7.6.2.6-14　　Phase B での基本語別副作用（APTS）（続き）

	Placebo + ADT		Brexpiprazole + ADT	
Preferred Term	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
過少月経 (SS)	0	0	1 (0.3)	1
せっかち	0	0	1 (0.2)	1
食欲亢進	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (0.2)	1
易刺激性	0	0	1 (0.2)	1
流涙増加	0	0	1 (0.2)	1
嗜眠	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
白血球減少症	0	0	1 (0.2)	1
リビドー減退	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
病的思考	0	0	1 (0.2)	1
筋攣縮	0	0	1 (0.2)	2
筋肉痛	0	0	1 (0.2)	1
鼻咽頭炎	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
末梢性浮腫	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
パニック反応	0	0	1 (0.2)	1
錯感覚	0	0	1 (0.2)	1
口の錯感覚	0	0	1 (0.2)	1
歯周炎	0	0	1 (0.2)	1
身体的診察	0	0	1 (0.2)	1
胸膜炎	0	0	1 (0.2)	1
湿性咳嗽	0	0	1 (0.2)	1
呼吸異常	0	0	1 (0.2)	1
鼻炎	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
痙攣発作	0	0	1 (0.2)	1
自傷行動	0	0	1 (0.2)	1
睡眠障害	0	0	1 (0.2)	1
皮下血腫	0	0	1 (0.2)	1
自殺念慮	0	0	1 (0.2)	1
失神	1 (0.2)	1	1 (0.2)	1
早朝覚醒型不眠症	0	0	1 (0.2)	1
口渇	0	0	1 (0.2)	1
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.2)	1
蕁麻疹	0	0	1 (0.2)	1
回転性めまい	0	0	1 (0.2)	1
腹部膨満	2 (0.5)	2	0	0
腹痛	3 (0.7)	3	0	0
異常な夢	1 (0.2)	1	0	0
健忘	1 (0.2)	1	0	0
背部痛	2 (0.5)	2	0	0
乳房の良性新生物	1 (0.2)	1	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.2)	1	0	0
乳房痛	1 (0.2)	1	0	0
虚血性脳小血管疾患	1 (0.2)	1	0	0
胸痛	1 (0.2)	1	0	0

表 2.7.6.2.6-14　　Phase B での基本語別副作用（APTS）（続き）

	Placebo + ADT		Brexpiprazole + ADT	
Preferred Term	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
不器用	2 (0.5)	2	0	0
挫傷	1 (0.2)	1	0	0
咳嗽	1 (0.2)	1	0	0
白日夢	1 (0.2)	1	0	0
抑うつ症状	1 (0.2)	1	0	0
体位性めまい	2 (0.5)	2	0	0
脂質異常症	1 (0.2)	1	0	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.2)	1	0	0
勃起不全 (SS)	1 (0.7)	1	0	0
本態性高血圧症	1 (0.2)	1	0	0
錐体外路障害	1 (0.2)	1	0	0
熱感	1 (0.2)	1	0	0
鼓腸	2 (0.5)	2	0	0
高血糖	1 (0.2)	1	0	0
多汗症	5 (1.1)	5	0	0
軽躁	1 (0.2)	1	0	0
低血圧	1 (0.2)	1	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.2)	1	0	0
肋間神経痛	1 (0.2)	1	0	0
喉頭浮腫	1 (0.2)	1	0	0
不正子宮出血 (SS)	1 (0.3)	1	0	0
筋拘縮	1 (0.2)	1	0	0
筋緊張	1 (0.2)	1	0	0
悪夢	2 (0.5)	2	0	0
肥満	1 (0.2)	1	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.2)	1	0	0
疼痛	1 (0.2)	1	0	0
動悸	1 (0.2)	1	0	0
血小板数減少	1 (0.2)	1	0	0
睡眠の質低下	1 (0.2)	1	0	0
発熱	1 (0.2)	1	0	0
発疹	2 (0.5)	2	0	0
性機能不全	1 (0.2)	1	0	0
皮膚臭異常	1 (0.2)	1	0	0
涙ぐむ	1 (0.2)	1	0	0
歯痛	2 (0.5)	2	0	0
上気道感染	1 (0.2)	1	0	0
視力低下	1 (0.2)	1	0	0
嘔吐	3 (0.7)	3	0	0
白血球数増加	1 (0.2)	1	0	0

MedDRA Version 19.0

ADT = antidepressant treatment, E = number of events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SS = sex specific, TEAE = treatment-emergent adverse event.

Related TEAEs are TEAEs assessed as probably or possibly related by the investigator.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 247 より作成＞

2.7.6.2.7　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：331-08-211 試験，添付資料番号 5.3.5.1-07）【参考資料】

2.7.6.2.7.1　試験方法の概略

試験の目的：

主目的：抗うつ薬による 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（0.15～2.0 mg/日）の有効性をプラセボと比較する。

副次目的：大うつ病性障害患者を対象に，抗うつ薬の補助療法としてのブレクスピプラゾール（0.15～2.0 mg/日）の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン：

多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照

試験デザインを図 2.7.6.2.7-1 に示した。

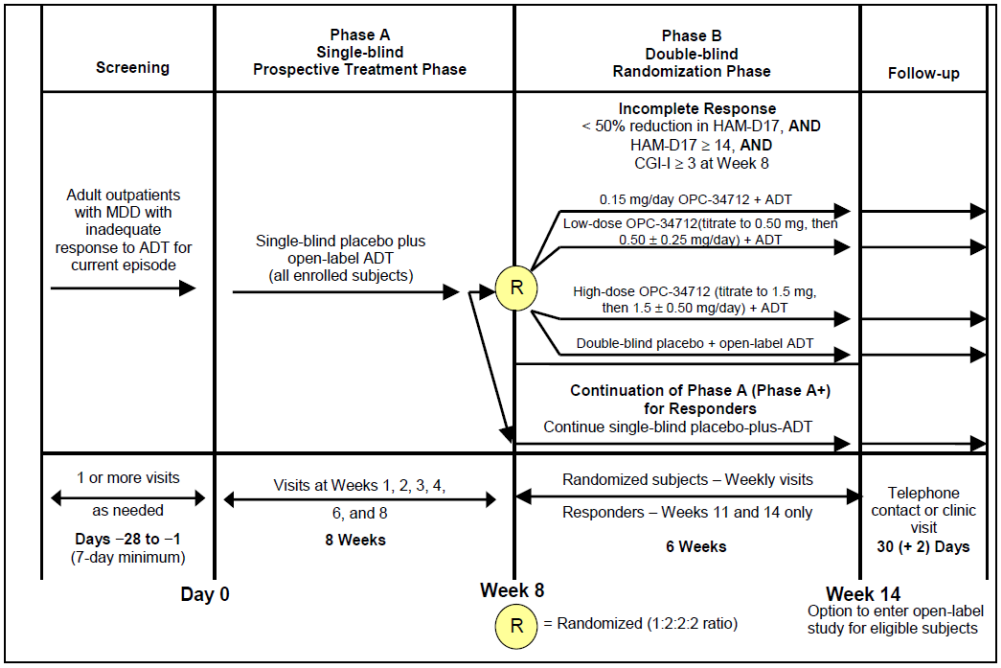


図 2.7.6.2.7-1　試験デザイン

OPC-34712＝ ブレクスピプラゾール

＜資料番号 5.3.5.1-07：Figure 5.1-1＞

対象：

大うつ病性障害患者

選択基準：

1)　本治験の開始に先立ち，本人及び/又は法的に容認される代諾者の文書による同意（IRB/IEC が必要とする）を得ることができた患者

2) 本治験の内容を理解し，規定の用法及び用量，錠剤/カプセル投与，及び併用禁止薬の中止を含む要求事項を遵守することができると治験責任医師が判断した患者。患者による自己評価結果を記入するため，文書を読解することができる患者。評価尺度で確実に評価できた患者
3) 文書による同意時に 18～65 歳であった男女の外来患者
4) DSM-IV-TR 基準で大うつ病性障害と診断され，M.I.N.I で確認された患者。スクリーニング時点で今回の大うつ病エピソードが 8 週間以上持続しており，以下の基準を満たしていることとした。

   A. 今回の大うつ病エピソードにおいて，適切な抗うつ薬治療を 1～3 回行い，反応が不十分であった患者。反応が不十分とは，ATRQ による評価でうつ症状の改善率が 50%未満である状態と定義した。適切な治療とは，ATRQ で規定された用量範囲での 6 週間以上の抗うつ薬治療と定義した。いずれかの抗うつ薬治療で 50%以上の症状改善を示していた場合には，他の抗うつ薬によるその後の適切な治療（上記の ATRQ による定義）で反応不十分でなければならないこととした。直近の抗うつ薬治療では，患者は 50%以上の改善（上記の ATRQ による定義）を示してはならないこととした。

   B. 適切な治療回数が 1 回であった場合，本治験の単盲検抗うつ薬治療期で，患者は同じ抗うつ薬（異なる製剤の同じ抗うつ薬を含む）を選択してはならないこととした（すなわち，パロキセチンが適切なうつ病治療であった場合，患者に徐放性パロキセチンを選択してはならず，ベンラファキシンが適切なうつ病治療であった場合，患者に持続性ベンラファキシンを選択してはならない）。さらに，適切な治療歴がシタロプラムであった患者にはエスシタロプラムを選択してはならないこととした。
5) ベースライン来院時の HAM-D17 項目合計スコアが 18 以上の患者
6) 文書による同意時から治験期間を通して，禁止されているすべての向精神薬を中止する意思がある患者

二重盲検期への組入れ時の選択基準

7) Week 8 来院時の HAM-D17 項目合計スコアが 14 以上の患者
8) Week 8 来院時の HAM-D17 項目合計スコアのベースラインからの低下が 50%未満の患者
9) Week 8 来院時の CGI-I スコアが 3 以上の患者

除外基準：

性別及び生殖状況

1) 性的活動を行っている男性で，治験期間中及び治験薬最終投与後 90 日間 2 種の避妊法を用いない又は治験期間中及び治験薬最終投与後 90 日間禁欲を維持しない患者，又は性的活動を行っている妊娠可能な女性で，治験期間中及び治験薬最終投与後 30 日間 2 種の避妊法を用いない又は治験期間中及び治験薬最終投与後 30 日間禁欲を維持しない患者。避妊している場合，以下の避妊方法のうちの 2 種を使用することとした。精管切除，卵管結紮，ペッサリー，子宮内避妊器具，経口避妊薬，避妊用インプラント，コンドーム又は殺精子剤つき避妊スポンジ

2) 授乳中の女性及び/又は治験薬投与前の妊娠検査が陽性の女性

対象疾患

3) 今回の大うつ病エピソードに対し，適切な用量（ATRQ による定義）で十分な期間（6 週間以上）の抗うつ薬治療を 4 回以上行っても反応不十分（うつ症状の改善率が 50%未満）であった患者
4) 今回の大うつ病エピソードにおいて，抗精神病薬の補助療法を 3 週間以上受けた患者
5) これまでの治療歴から，今回の大うつ病エピソードで処方されていないすべての抗うつ薬に対してアレルギー又は忍容性がないと報告された患者（すなわち，過去に忍容困難であった抗うつ薬を選択してはならないこととした）
6) 今回の大うつ病エピソードにおいて電気痙攣療法を受けた患者
7) 過去に電気痙攣療法に対して反応不十分であった患者，又は難治性うつ病の治療に迷走神経刺激装置を埋め込んだ患者
8) スクリーニング時に強制的な入院が必要になった患者，又はスクリーニング前 4 週間以内に今回の大うつ病エピソードで入院した患者
9) スクリーニング時に DSM-IV-TR の I 軸診断で以下の診断を受けた患者

- せん妄，認知症，健忘性障害又は他の認知障害
- 統合失調症，統合失調感情障害又は他の精神病性障害
- 双極 I 型障害，双極 II 型障害
- 摂食障害（神経性無食欲症又は過食症を含む）
- 強迫性障害
- パニック障害
- 心的外傷後ストレス障害

10) スクリーニング時に DSM-IV-TR の II 軸診断で臨床的に重要な境界性パーソナリティ障害，反社会性パーソナリティ障害，妄想性パーソナリティ障害，シゾイドパーソナリティ障害，統合失調型パーソナリティ障害又は演技性パーソナリティ障害と診断された患者
11) 今回の大うつ病エピソードで幻覚，妄想又は何らかの精神病性症状が認められた患者
12) 新たな心理療法（個人療法，集団療法，夫婦療法又は家族療法）をスクリーニング前 42 日以内に受けた又は治験参加中に受ける予定の患者

既往歴及び合併症

13) C-SSRS 自殺念慮質問 4（Active Suicidal Ideation with Some Intent to Act，Without Specific Plan）で「はい」と答え，C-SSRS 質問 4 の基準を満たす直近のエピソードがスクリーニング前 6 ヵ月以内に発現した患者，又は C-SSRS 自殺念慮質問 5（Active Suicidal Ideation with Specific Plan and Intent）で「はい」と答え，C-SSRS 質問 5 の基準を満たす直近のエピソードがスクリーニング前 6 ヵ月以内に発現した患者，又は C-SSRS の 5 つの自殺行動項目（actual attempt，interrupted attempt，aborted attempt，preparatory acts 又は behavior）のいずれかに「はい」と答え，いずれかの項目に該当するエピソードがスクリーニング前 2 年以内に発現した患者，又は自殺のリスクが高いと治験責任医師等が判断した患者

14) スクリーニング前 180 日以内にアルコール及びベンゾジアゼピン類を含む DSM-IV-TR 基準の物質乱用又は物質依存と診断された患者。ただし，カフェイン及びニコチンを除く。
15) 甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を合併する患者（スクリーニング前 90 日間以上，薬物治療により病態が安定している場合を除く）及び/又はスクリーニング検査時に FT4 が異常値を示した患者。FT4 の異常値に基づき除外された患者について，治験責任医師等により本治験の対象として適当な患者と判断された場合は，患者の適格性についてメディカルモニターと協議した。
16) スクリーニング時に心筋梗塞，うっ血性心不全，HIV 血清反応陽性/後天性免疫不全症候群，慢性 B 型肝炎又は慢性 C 型肝炎の病歴など，臨床的に問題となる神経系，肝臓，腎臓，代謝系，血液系，免疫系，心血管系，肺，又は消化器系の疾患を有している患者。ただし，病状が軽微又はコントロール良好であり，治験期間中に患者を重大な有害事象が発現する危険にさらすことなく，安全性及び有効性の評価が妨げられないと考えられる場合，組入れ可能と判断した。患者の病状の安定及び治験参加に対する病状の潜在的影響に対して治験責任医師等が確信を持てない場合には，メディカルモニターに連絡した。
17) インスリン依存性糖尿病患者。インスリン非依存性糖尿病患者は，以下のすべての基準を満たし，状態が安定していると考えられる場合，組入れ可能とした。

- HbA1c が 7.0%未満の患者
- スクリーニング時の血糖値（非絶食）が 200 mg/dL 未満の患者（非絶食時の血糖値が 200 mg/dL 以上の場合，患者は空腹状態で再検査することとした。空腹時血糖値は 125 mg/dL 以下であることとした。）
- スクリーニング前 28 日間以上，経口糖尿病治療薬を安定して処方された，又はスクリーニング前 28 日間以上，糖尿病が食事で良好にコントロールされていた患者
- スクリーニング前 12 ヵ月以内に，糖尿病又は糖尿病の合併症のために入院していない患者
- スクリーニング期間中に新たに糖尿病と診断されていない患者

18) コントロールされていない高血圧（拡張期血圧が 95 mmHg 超）又は症候性低血圧を有した患者，又は 3 分間以上の起立後，直前の仰臥位血圧に比べ，収縮期血圧が 30 mmHg 以上低下及び/又は拡張期血圧が 20 mmHg 以上低下する起立性低血圧を示した又は起立性低血圧の症状が発現した患者
19) 既知の虚血性心疾患を有する患者又は心筋梗塞，うっ血性心不全（コントロールの有無にかかわらない）の病歴，血管形成，ステント留置又は冠動脈バイパス術の術歴を有した患者
20) てんかん又は発作の病歴を有した患者。ただし，小児期の単発の熱性痙攣，心的外傷後又はアルコール離脱などによる単発作を除いた。

身体所見及び臨床検査値

21) コカイン又は乱用する他の薬物（刺激剤，他の医療用医薬品及びマリファナを除く）の薬物検査が陽性の患者。ただし，マリファナ，バルビツール酸類又はアヘン類の薬物検査結果が陽性となった場合で，物質の乱用又は依存に関する DSM-IV-TR 診断基準に抵触しな

いとの治験責任医師等の判断が文書化され，陽性の結果は被験者の安全性又は試験結果の解釈に影響を及ぼす臨床症状を示さないとの治験責任医師等の判断が文書化され，治験薬投与前にメディカルモニターの承諾が得られた患者は除外されなかった。

22) 以下の臨床検査値及び心電図パラメータを有する患者

- 血小板数 ≤75000/mm^3
- ヘモグロビン ≤9 g/dL
- 好中球絶対数 ≤1000/mm^3
- AST > 3 × 基準値上限
- ALT > 3 × 基準値上限
- クレアチニン ≥2 mg/dL
- QTcF 及び/又は QTcB > 450 msec

注）さらに，医学的に重要で患者の安全性又は試験結果の解釈に影響する他の何らかの臨床検査異常，バイタルサイン結果又は心電図所見が認められた場合，治験責任医師等の判断で患者は除外された。患者の病歴及び臨床症状に依存して医学的に重要である可能性のある結果を評価するうえで治験責任医師等を補助するために，基準を治験実施計画書 Appendix 3，Appendix 4 及び Appendix 5 に示した。異常値を示した検査は，異常の再現性を確認するため，上記の基準で患者を除外する前に再検査することとした。

併用禁止薬及び併用禁止療法

23) Phase A の治験薬投与開始前 2 週間以内に MAO 阻害薬［Nardil®（フェネルジン）又は EMSAM®（セレギリン）など］による治療が行われた患者

24) Phase A の治験薬投与開始前 1 週間以内にベンゾジアゼピン類及び/又は催眠薬（非ベンゾジアゼピンの睡眠補助剤を含む）を使用した患者

25) Phase A の治験薬投与開始前 3 日以内に経口神経遮断薬を使用した患者，又は Phase A の治験薬投与開始前 1 周期+14 日以内に，承認された持続性神経遮断薬を使用した患者

26) 治験期間中に併用禁止薬（資料番号 5.3.5.1-07，Section 5.4.6 参照）を必要とすると予想された患者

27) 過去の臨床試験でブレクスピプラゾールの投与を受けたことがある患者

アレルギー及び副作用

28) 悪性症候群又はセロトニン症候群の病歴を有する患者

29) 2 分類以上の薬剤に対して真のアレルギー反応（すなわち，不耐性でない）の病歴を有する患者

その他

30) 服役者，又は精神的又は身体疾患（感染症など）のいずれかの治療目的で強制的に拘留されている患者

31) スクリーニング前 180 日以内に他の治験に参加した患者，又は過去 1 年以内に 3 試験以上の治験に参加した患者

32) 治験責任医師等の判断で治験に参加すべきでないと判断された患者

使用薬剤，ロット番号：

被験薬

ブレクスピプラゾール（OPC-34712）錠

ロット番号：[redacted]（0.05 mg），[redacted]（0.25 mg），[redacted]（1 mg）

対照薬

プラセボ錠

ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]

用量及び投与方法：

本治験は以下の治療期で実施された。

Phase A（抗うつ薬治療期）

すべての被験者は単盲検プラセボ及び治験責任医師等が選択した非盲検の市販抗うつ薬を以下の規定の範囲内で投与された。

抗うつ薬は市販品を用い，使用された市販抗うつ薬と用量範囲を以下に示した。

【SSRI】

- エスシタロプラム（Lexapro®）錠，10～20 mg/日
- フルオキセチン（Prozac®）カプセル，20～40 mg/日
- パロキセチン（Paxil CR®）CR 錠，25～50 mg/日
- セルトラリン（Zoloft®）錠，50～150 mg/日

【SNRI】

- デスベンラファキシン（Pristiq®）錠，50～100 mg/日
- ベンラファキシン（Effexor XR®）XR カプセル，37.5～225 mg/日

抗うつ薬は，治験期間を通して治験責任医師等が選択した抗うつ薬を投与することとし，フルオキセチン 40 mg/日を除いて，すべて 1 日 1 回経口投与した。フルオキセチンは 1 日 1 回又は 1 日 2 回の分与で投与した。被験者は，特に薬物動態の検体採取がある来院の前には，毎日同じ時刻に抗うつ薬を服用するよう指導された。

Phase B（二重盲検期）

Phase A の最終来院時（Week 8）に，反応不十分であった被験者は 6 週間の Phase B に移行した。被験者はブレクスピプラゾール 0.15 mg 群，0.5 ± 0.25 mg（低用量）群，1.5 ± 0.5 mg（高用量）群及びプラセボ群に 1：2：2：2 の割合で無作為割付され，Phase A で使用した最終用量の抗うつ薬に加え，ブレクスピプラゾール又はプラセボを 6 週間投与された。

各投与群のブレクスピプラゾール投与スケジュールを表 2.7.6.2.7-1 に示した。

0.15 mg 群及びプラセボ群の被験者は，それぞれブレクスピプラゾール 0.15 mg/日及びプラセボを Week 13 まで投与された。0.5 ± 0.25 mg 群及び 1.5 ± 0.5 mg 群に割付けられた被験者は，2 週間かけて Week 10 の来院時に処方されるブレクスピプラゾールの目標用量であるそれぞれ 0.5 mg（低用量群）又は 1.5 mg（高用量群）まで漸増投与された。

治験責任医師等は Week 11 来院時の忍容性及び治療反応性に関する臨床判断に基づいて，最適

用量（増量，不変，減量）を選択することとした。Week 12 来院時以降の増量は許容されなかった。減量は Week 11 の来院時又はその後の規定又は規定外の来院時に忍容性を基に実施できることとした。Week 11 来院後で最低用量（0.15 mg 群の 0.15 mg，0.5 ± 0.25 mg 群の 0.25 mg，1.5 ± 0.5 mg 群の 1.0 mg）に忍容性を示さない被験者は治験を中止することとした。

表 2.7.6.2.7-1　　Phase B でのブレクスピプラゾールの投与スケジュール

Study Visit	Week 8	Week 9	Week 10	Week 11[a]	Week 12[b,c]	Week 13[c,d]
Brexpiprazole 0.15 mg/day arm (mg/day)	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
Brexpiprazole Low-dose arm (mg/day)	0.15	0.25	0.50	0.25, 0.50, or 0.75	0.25, 0.50, or 0.75	0.25, 0.50, or 0.75
Brexpiprazole High-dose arm (mg/day)	0.50	1.0	1.5	1.0, 1.5, or 2.0	1.0, 1.5, or 2.0	1.0, 1.5, or 2.0
Placebo arm	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo

[a] At the Week 11 visit, the investigator was to select the optimum dose (increase, no change, decrease) based upon clinical judgment as it related to tolerability and therapeutic response.

[b] The dose could have been maintained at the Week 12 visit, increased (if not increased at the Week 11 visit), or decreased (if not decreased at the Week 11 visit). Dose increases were only to be made at scheduled study visits. Dose decreases could occur between scheduled visits, if necessary for tolerability.

[c] Subjects who could not tolerate the lowest dose after the Week 11 visit (0.15 mg for the 0.15 mg/day arm, 0.25 mg for low-dose arm, 1.0 mg for high-dose arm, or matching placebo) were to be discontinued from the study.

[d] Dose was not to be increased at the Week 13 visit, but could have been decreased one step.

＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 5.4.4.2-1＞

Phase A+（抗うつ薬反応例治療継続期）

Phase A の最終来院時（Week 8）に，Phase A の治療に反応した被験者は単盲検プラセボ及び抗うつ薬をさらに 6 週間継続投与された。

投与期間：

14 週間（抗うつ薬治療期の 8 週間及び二重盲検期又は抗うつ薬反応例治療継続期の 6 週間）

目標被験者数：

420 例（Phase B）

目標被験者数の設定根拠：

有効性主要評価項目は，MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの変化量とした。

本治験ではブレクスピプラゾール 0.5 ± 0.25 mg 群（低用量群）及び 1.5 ± 0.5 mg 群（高用量群）をプラセボ群と比較した。試験全体の第 1 種の過誤率を 0.05 とし，過去の類似した試験（CN138139 試験）の結果を基に，Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの MADRS 合計スコアの平均変化量の群間差を−3.4（標準偏差 = 8.5）と仮定した。

主要評価項目を 2 回比較することによる検定の多重性を調整するために Hochberg の方法を用い，サンプルサイズを 1 群当たり 120 例とした場合に，両側有意水準 0.025 で検出力 80%を有した。被験者はブレクスピプラゾール 0.15 mg 群，0.5 ± 0.25 mg 群（低用量群），1.5 ± 0.5 mg 群（高用量群）及びプラセボ群に 1：2：2：2 の比（60：120：120：120 例）で無作為割付されることとした。ブレクスピプラゾール 0.15 mg 群は最小有効用量を検討するために設定された。この投与群に割り当てられたサンプルサイズ（60 例）は 60%だけの検出力を有した。無作為割付される全被験者数は 420 例（60 例：0.15 mg 群，120 例：低用量群，高用量群及びプラセボ群の各投与群）であることとした。十分な被験者数が登録され，Phase B で約 420 例が無作為割付されることとした。

主な併用薬又は併用療法の規定：
併用する抗うつ薬については「用量及び投与方法」の項を参照。

主な併用禁止薬又は併用禁止療法の規定：
向精神薬，CYP2B6 阻害剤，CYP2D6 阻害剤，CYP3A4 阻害剤及び誘導剤は，治験期間中の使用を禁止した。バルビツール酸類は，片頭痛の治療に投与が医学的に適切であると治験責任医師等が判断した場合を除いて，治験期間中の使用を禁止した（資料番号 5.3.5.1-07，Section 5.4.6 参照）。

評価項目：
有効性
主要評価項目：
MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの変化量
主な副次的評価項目：

- CGI-S スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの変化量
- Q-LES-Q-SF Overall General Subscore -全般評価尺度-（最初の 14 項目の合計）の Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの変化量
- SDS 平均スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの変化量

その他の副次的評価項目：

- MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の Week 14 以外の各来院時までの変化量
- CGI-S スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の Week 14 以外の各来院時までの変化量
- Q-LES-Q-SF 15 項目のスコア（Satisfaction with Medication）の Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの変化量

- Q-LES-Q-SF 16 項目のスコア（Overall Life Satisfaction）の Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの変化量
- IDS-SR 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の各来院時までの変化量
- HAM-D17 項目合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの変化量
- Phase B の各来院時の CGI-I スコア
- MADRS 反応率
- MADRS 寛解率
- CGI-I 反応率
- すべての有効性評価項目でのブレクスピプラゾール 0.15 mg 群とプラセボ群との比較

薬物動態

血漿中ブレクスピプラゾール濃度及びその代謝物の DM-3411 及び DM-3412 濃度並びに抗うつ薬（必要に応じてその代謝物）濃度

安全性

有害事象，AIMS，SAS，BARS，C-SSRS，MSFQ，臨床検査，身体所見，バイタルサイン（体温，収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数），体重，ウエスト周囲径，BMI，及び心電図

その他の評価項目

- MMAS-4 スコア
- CYP2D6 及び CYP2C19 の遺伝子変異（遺伝子型）がブレクスピプラゾール（市販抗うつ薬の補助療法として投与）の薬物動態パラメータ及び安全性/有効性尺度と関連しているかどうかの探索的データ解析

解析方法：

有効性の主要評価項目は，MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの変化量とした。ベースラインから Week 14（LOCF）までの MADRS 合計スコアの変化量を ANCOVA モデルを用いて解析した。ANCOVA モデルには，投与群及び治験実施医療機関を要因，ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量として含めた。OC データに基づく MMRM 解析は，主要評価項目の感度解析として実施した。

治験依頼者：

Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.

治験実施医療機関：

米国 50 施設

治験期間：

2009 年 6 月 15 日～2010 年 6 月 21 日

2.7.6.2.7.2　試験結果

本治験の治験総括報告書では，Phase A（抗うつ薬治療期），Phase A+（抗うつ薬反応例治療継続期）の結果も含まれているが，ここでは Phase B（二重盲検期）の解析結果を中心に記載する。

(1)　被験者の内訳

Phase B の被験者の内訳を表 2.7.6.2.7-2 に，Phase B の中止理由の内訳（無作為割付集団）を表 2.7.6.2.7-3 に示した。

本治験では 1292 例がスクリーニングされ，850 例が Phase A に登録され，849 例が Phase A に移行した（資料番号 5.3.5.1-07，Table 8.1.1-1 参照）。Phase A を完了した 664 例（78.1%）のうち，429 例（50.5%）が Phase B に無作為割付され，235 例（27.6%）は Phase A+で治療を継続した。Phase A で 186 例（21.9%）が中止した。

Phase B に割付けられた 429 例のうち，ブレクスピプラゾール 0.5 ± 0.25 mg（120 例），ブレクスピプラゾール 1.5 ± 0.5 mg（121 例）又はプラセボ（126 例）がほぼ同数の被験者に投与された。一方，事前に規定された無作為割付比のため，ブレクスピプラゾール 0.15 mg 群には 62 例が割付けられた。363 例（84.6%）が治験を完了した。プラセボ群の 12.7%及びブレクスピプラゾール群の 15.0%～17.7%は Phase B の途中で中止した。投与群を通して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%），治験実施計画書に規定された中止基準に抵触（13 例，3.0%）及び同意撤回（11 例，2.6%）であった。

表 2.7.6.2.7-2　　Phase B の被験者の内訳

Subjects	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
Randomized	62 (100.0)	120 (100.0)	121 (100.0)	126 (100.0)	429 (100.0)
Completed	51 (82.3)	102 (85.0)	100 (82.6)	110 (87.3)	363 (84.6)
Discontinued	11 (17.7)	18 (15.0)	21 (17.4)	16 (12.7)	66 (15.4)
Analyzed for Safety[a]	62 (100.0)	120 (100.0)	121 (100.0)	126 (100.0)	429 (100.0)
Analyzed for Efficacy[b]	62 (100.0)	119 (99.2)	118 (97.5)	126 (100.0)	425 (99.1)

[a] Randomized subjects who received at least one dose of double-blind study medication were included in safety analysis.

[b] Randomized subjects who had an end of Phase A (week 8) value and at least one post-randomization value for MADRS Total Score were included in efficacy analysis.

＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 9.2-1＞

表 2.7.6.2.7-3　　Phase B の中止理由の内訳（無作為割付集団）

Subjects	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)[a]	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)[a]	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)[a]	Placebo (N = 126) n (%)[a]	Total (N = 429) n (%)[a]
Randomized	62 (100.0)	120 (100.0)	121 (100.0)	126 (100.0)	429 (100.0)
Completed	51 (82.3)	102 (85.0)	100 (82.6)	110 (87.3)	363 (84.6)
Discontinued	11 (17.7)	18 (15.0)	21 (17.4)	16 (12.7)	66 (15.4)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (2.5)	0 (0.0)	4 (0.9)
Adverse Events	2 (3.2)	1 (0.8)	3 (2.5)	1 (0.8)	7 (1.6)
Met Protocol-specified Withdrawal Criteria	3 (4.8)	3 (2.5)	6 (5.0)	1 (0.8)	13 (3.0)
Withdrawn by Investigator	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (2.5)	1 (0.8)	5 (1.2)
Withdrew Consent	1 (1.6)	4 (3.3)	3 (2.5)	3 (2.4)	11 (2.6)
Protocol Deviation	4 (6.5)	8 (6.7)	2 (1.7)	6 (4.8)	20 (4.7)
Lack of Efficacy	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.2)	6 (1.4)

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

＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 8.1.2-1＞

(2)　解析したデータセット

安全性解析対象集団は，Phase B で無作為割付され，二重盲検治験薬を 1 回以上投与された被験者とした。有効性解析対象集団は，Phase B で無作為割付され，Phase A 終了時と無作為割付後に 1 つ以上の MADRS 合計スコアを有する被験者とした。

有効性解析対象集団の各投与群の例数はブレクスピプラゾール 0.15 mg 群の 62 例，0.5 ± 0.25 mg 群の 119 例，1.5 mg ± 0.5 mg 群の 118 例及びプラセボ群の 126 例の計 425 例であった（表 2.7.6.2.7-2 参照）。安全性解析対象集団は，0.15 mg 群の 62 例，0.5 ± 0.25 mg 群の 120 例，1.5 mg ± 0.5 mg 群の 121 例及びプラセボ群の 126 例の計 429 例であった。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為割付集団）を表 2.7.6.2.7-4 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は投与群間で概して類似していた。全体で平均年齢は 43.7 歳，大部分（82.5%）は白人であった。女性（289 例，67.4%）は男性より多かった（資料番号 5.3.5.1-07，CT-3.1.1 参照）。平均 BMI は 30.4 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.2.7-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為割付集団）

Demographic Characteristics[a]	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)[b]	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)[b]	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)[b]	Placebo (N = 126) n (%)[b]	Total (N = 429) n (%)[b]
Age (years)					
N	62	120	121	126	429
Mean	43.9	44.0	43.7	43.3	43.7
SD	10.8	11.8	11.6	11.5	11.5
Median	45.0	46.0	47.0	45.5	46.0
Min	23	18	18	19	18
Max	62	64	65	65	65
Weight (kg)					
N	61	120	120	126	427
Mean	85.5	83.0	87.9	87.4	86.0
SD	19.8	21.7	24.3	21.4	22.1
Median	85.5	78.9	83.6	86.4	84.1
Min	51	41	46	41	41
Max	144	167	150	150	167
Waist Circumference (cm)					
N	61	118	118	125	422
Mean	95.5	95.9	97.2	98.4	97.0
SD	15.4	17.3	19.1	17.2	17.5
Median	94.0	94.0	94.0	98.0	95.0
Min	68	58	61	60	58
Max	139	146	146	153	153
Body Mass Index (kg/m^2)					
N	61	120	120	126	427
Mean	29.5	29.9	30.8	30.9	30.4
SD	7.0	7.0	8.0	7.7	7.5
Median	28.8	28.4	29.8	29.5	29.1
Min	19	16	15	16	15
Max	51	58	53	60	60
Race					
White	52 (83.9)	101 (84.2)	99 (81.8)	102 (81.0)	354 (82.5)
Black or African American	8 (12.9)	14 (11.7)	19 (15.7)	17 (13.5)	58 (13.5)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (0.7)
Asian	2 (3.2)	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.6)	8 (1.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (3.2)	5 (1.2)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	7 (11.3)	11 (9.2)	8 (6.6)	10 (7.9)	36 (8.4)
Not Hispanic or Latino	55 (88.7)	107 (89.2)	112 (92.6)	113 (89.7)	387 (90.2)
Unknown	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (2.4)	6 (1.4)

[a] Weight, waist circumference and body mass index are based on end of Phase A assessment. All other parameters are based on Baseline visit assessment.

[b] Percentages are based on the number of subjects in sample population.

＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 8.2-1＞

(4) 有効性

(a) 主要評価項目

MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量- LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.7-5 に示した。

主要評価項目である MADRS 合計スコアは Phase A 終了時から Phase B 終了時までに各投与群で低下し，ブレクスピプラゾール 1.5 ± 0.5 mg 群で最も大きな低下（最小二乗平均：−8.23）が認められた。0.5 ± 0.25 mg 群とプラセボ群との差（最小二乗平均，以下同様）は−0.37（95% CI；−2.30～1.55：p = 0.7037）及び 1.5 ± 0.5 mg 群とプラセボ群との差は−2.14（95% CI；−4.08～−0.21，p = 0.0303）であった。

MMRM 解析では MADRS 合計スコアで Phase A 終了時から Phase B 終了時までの最小二乗平均変化量は，0.5 ± 0.25 mg 群で−6.68，1.5 ± 0.5 mg 群で−8.66 及びプラセボ群で−6.36 であり，1.5 ± 0.5 mg 群とプラセボ群との差が認められた（p = 0.0311）（資料番号 5.3.5.1-07，CT-5.2.2.1 参照）。

表 2.7.6.2.7-5　MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）

Statistic	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 119)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 118)	Placebo (N = 126)
Mean end of Phase A (SD)	25.77 (6.24)	26.88 (5.97)	25.25 (5.88)	26.21 (6.95)
LS mean change Week 14 (SE)	−6.62 (0.99)	−6.46 (0.73)	−8.23 (0.74)	−6.09 (0.72)
Treatment difference (95% CI)	−0.53 (−2.87, 1.81)	−0.37 (−2.30, 1.55)	−2.14 (−4.08, −0.21)	-
p-value	0.6551	0.7037	0.0303	-

CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error.
＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 9.3-1 より作成＞

(b) 主な副次的評価項目

i) CGI-S スコア

CGI-S スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.7-6 に示した。

CGI-S 平均スコアは，Phase A 終了時から Phase B 終了時までに，すべての投与群で低下した。最も大きく改善したのはブレクスピプラゾール 1.5 ± 0.5 mg 群（最小二乗平均変化量：−1.06）で，プラセボ群の改善（最小二乗平均変化量：−0.71）より大きかった（群間差が−0.35，p = 0.0064）。

他のブレクスピプラゾール群ではプラセボ群と比較して差は認められなかった。

表 2.7.6.2.7-6　CGI-S スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）

Statistic	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62)	Brexpiprazole 0.5 mg ± 0.25 mg (N = 119)	Brexpiprazole 1.5 mg ± 0.5 mg (N = 118)	Placebo (N = 126)
Mean end of Phase A (SD)	4.10 (0.59)	4.14 (0.69)	4.09 (0.63)	4.06 (0.65)
LS mean change at Week 14 (SE)	-0.83 (0.13)	-0.81 (0.10)	-1.06 (0.10)	-0.71 (0.09)
Treatment difference (95% CI)[a]	-0.13 (-0.43, 0.18)	-0.10 (-0.35, 0.15)	-0.35 (-0.60, -0.10)	-
p-value[b]	0.4166	0.4193	0.0064	-

CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error.

[a] Treatment difference = difference in adjusted mean change:　Brexpiprazole - placebo.

[b] ANCOVA analysis.

＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 9.4.1-1＞

ii)　Q-LES-Q-SF Overall General Subscore

Q-LES-Q-SF Overall General Subscore の Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.7-7 に示した。

Q-LES-Q-SF Overall General Subscore（最初の 14 項目の合計）は Phase A 終了時から Phase B 終了時までに，すべての投与群で改善し，Phase B 終了時の最小二乗平均変化量はプラセボ群の 5.92 からブレクスピプラゾール 0.15 mg 群の 7.60 の範囲にあった。各ブレクスピプラゾール群の改善はプラセボ群の改善より数値的に大きかった。同様の結果が 15 項目のスコア（Satisfaction with Medication）及び 16 項目のスコア（Overall Life Satisfaction）でも示された（資料番号 5.3.5.1-07，CT-5.4.1 参照）。

表 2.7.6.2.7-7　Q-LES-Q-SF Overall General Subscore の Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）

Statistic	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 61)	Brexpiprazole 0.5 mg ± 0.25 mg (N = 112)	Brexpiprazole 1.5 mg ± 0.5 mg (N = 113)	Placebo (N = 120)
Mean end of Phase A (SD)	44.76 (14.74)	45.76 (14.57)	45.21 (14.85)	45.60 (14.70)
LS mean change at Week 14 (SE)	7.60 (1.82)	6.53 (1.38)	7.46 (1.38)	5.92 (1.34)
Treatment difference (95% CI)[a]	1.68 (-2.67, 6.02)	0.61 (-3.02, 4.24)	1.54 (-2.10, 5.17)	-
p-value[b]	0.4490	0.7412	0.4070	-

CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error.

[a] Treatment difference = difference in adjusted mean change:　Brexpiprazole - placebo.

[b] ANCOVA analysis.

＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 9.4.2-1＞

iii) SDS スコア

SDS 平均スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.7-8 に示した。

SDS 平均スコア（個別の 3 項目のスコアの平均）は，Phase A 終了時から Phase B 終了時までに，すべての投与群で改善し，改善が最も大きかったのはブレクスピプラゾール 1.5 ± 0.5 mg 群（最小二乗平均変化量：−1.27）で，最も小さかったのはプラセボ群（最小二乗平均変化量：−0.61）であった。

表 2.7.6.2.7-8　SDS 平均スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）

Statistic	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 61)	Brexpiprazole 0.5 mg ± 0.25 mg (N = 111)	Brexpiprazole 1.5 mg ± 0.5 mg (N = 113)	Placebo (N = 120)
Mean end of Phase A (SD)	5.42 (2.60)	5.37 (2.49)	5.33 (2.45)	5.36 (2.32)
LS mean change at Week 14 (SE)	-0.84 (0.27)	-0.80 (0.21)	-1.27 (0.20)	-0.61 (0.20)
Treatment difference (95% CI)[a]	-0.22 (-0.86, 0.42)	-0.19 (-0.73, 0.35)	-0.66 (-1.20, -0.12)	-
p-value[b]	0.4954	0.4902	0.0161	-

CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error.

[a] Treatment difference = difference in adjusted mean change: Brexpiprazole - placebo.

[b] ANCOVA analysis.

＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 9.4.3-1＞

(c) その他の副次的評価項目

i) IDS-SR 合計スコア

IDS-SR 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.7-9 に示した。

IDS-SR 合計スコアは Phase B においてすべての投与群で改善し，ブレクスピプラゾール群ではプラセボ群と比べてスコアの変化量が大きかった。ブレクスピプラゾール 1.5 ± 0.5 mg 群の IDS-SR 合計スコアの Phase A 終了時から Phase B 終了時までの変化量（−7.50）は，プラセボ群（−3.83）より大きかった（p = 0.0023）。

表 2.7.6.2.7-9　IDS-SR 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）

Statistic	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62)	Brexpiprazole 0.5 mg ± 0.25 mg (N = 119)	Brexpiprazole 1.5 mg ± 0.5 mg (N = 118)	Placebo (N = 126)
Mean end of Phase A (SD)	31.61 (12.46)	33.66 (11.77)	31.34 (12.72)	31.09 (12.19)
LS mean change at Week 14 (SE)	-6.06 (1.20)	-5.42 (0.89)	-7.50 (0.89)	-3.83 (0.87)
Treatment difference (95% CI)[a]	-2.23 (-5.08, 0.62)	-1.59 (-3.94, 0.76)	-3.67 (-6.02, -1.32)	-
p-value[b]	0.1240	0.1839	0.0023	-

CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error.

[a] Treatment difference = difference in adjusted mean change:　Brexpiprazole - placebo.

[b] ANCOVA analysis.

＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 9.5.5-1＞

ii)　HAM-D17 項目合計スコア

HAM-D17 項目合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.7-10 に示した。

HAM-D17 項目合計スコアは Phase A 終了時から Phase B 終了時までにすべての投与群で低下した。最も大きな低下はブレクスピプラゾール 1.5 ± 0.5 mg 群（−6.59）で認められたが，プラセボ群との間に差は認められなかった（p=0.0919）。

表 2.7.6.2.7-10　HAM-D17 項目合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）

Statistic	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 48)	Brexpiprazole 0.5 mg ± 0.25 mg (N = 98)	Brexpiprazole 1.5 mg ± 0.5 mg (N = 101)	Placebo (N = 109)
Mean end of Phase A (SD)	20.84 (3.81)	21.13 (4.06)	20.08 (4.08)	20.41 (4.64)
LS mean change at Week 14 (SE)	-5.77 (0.86)	-5.28 (0.63)	-6.59 (0.62)	-5.23 (0.59)
Treatment difference (95% CI)[a]	-0.54 (-2.54, 1.46)	-0.05 (-1.66, 1.55)	-1.36 (-2.95, 0.22)	-
p-value[b]	0.5953	0.9479	0.0919	-

CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error.

[a] Treatment difference = difference in adjusted mean change:　Brexpiprazole - placebo.

[b] ANCOVA analysis.

＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 9.5.6-1＞

iii) CGI-I スコア

Phase B 終了時（Week 14）の CGI-I スコア - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.7-11 に示した。

治験責任医師等による CGI-I 評価は Phase B 終了時に各投与群で改善し，ブレクスピプラゾール 1.5 ± 0.5 mg 群（最小二乗平均：2.44）はプラセボ群（最小二乗平均：2.75）に比べて改善した（p = 0.0183）。

表 2.7.6.2.7-11　Phase B 終了時（Week 14）の CGI-I スコア - LOCF（有効性解析対象集団）

Statistic	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62)	Brexpiprazole 0.5 mg ± 0.25 mg (N = 119)	Brexpiprazole 1.5 mg ± 0.5 mg (N = 118)	Placebo (N = 126)
LS mean at Week 14 (SE)	2.68 (0.14)	2.71 (0.10)	2.44 (0.10)	2.75 (0.10)
Treatment difference (95% CI)[a]	-0.07 (-0.39, 0.25)	-0.04 (-0.31, 0.22)	-0.32 (-0.58, -0.05)	-
p-value[b]	0.8441	0.6741	0.0183	-

CI = confidence interval; LS = least squares; SE = standard error.

[a] Treatment difference = difference in adjusted mean change: Brexpiprazole - placebo.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel row mean scores differ test.

＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 9.5.7-1＞

iv) MADRS 反応率

MADRS 反応率は，Phase A 終了時（Week 8）の MADRS 合計スコアが 50%以上減少した被験者の割合とした。

Phase B 終了時（Week 14）の MADRS 反応率 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.7-12 に示した。

Phase B 終了時の MADRS 反応率はブレクスピプラゾール 1.5 ± 0.5 mg 群（34.7%）でプラセボ群（19.8%）に比べて大きかった（p = 0.0080）。

表 2.7.6.2.7-12　Phase B 終了時（Week 14）の MADRS 反応率 - LOCF（有効性解析対象集団）

Statistic	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62)	Brexpiprazole 0.5 mg ± 0.25 mg (N = 119)	Brexpiprazole 1.5 mg ± 0.5 mg (N = 118)	Placebo (N = 126)
Proportion (%) of responders at Week 14	17 (27.4%)	24 (20.2%)	41 (34.7%)	25 (19.8%)
Response rate (95% CI)[a]	1.29 (0.79, 2.12)	1.02 (0.64, 1.62)	1.74 (1.14, 2.65)	-
p-value[b]	0.3254	0.9463	0.0080	-

CI = confidence interval.

[a] Ratio of response rate: Brexpiprazole / placebo.
[b] Cochran-Mantel-Haenszel general association test.
＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 9.5.8-1＞

v) MADRS 寛解率

MADRS 寛解率は，Phase A（Week 8）の MADRS 合計スコアが 50%以上減少し，かつ MADRS 合計スコアが 10 以下となった被験者の割合とした。

Phase B 終了時（Week 14）の MADRS 寛解率 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.7-13 に示した。

Phase B 終了時の MADRS 寛解率はブレクスピプラゾール 1.5 ± 0.5 mg 群（23.7%）でプラセボ群（13.5%）に比べて大きかったが，プラセボ群との間に差は認められなかった（p = 0.0525）。

表 2.7.6.2.7-13 Phase B 終了時（Week 14）の MADRS 寛解率 - LOCF（有効性解析対象集団）

Statistic	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62)	Brexpiprazole 0.5 mg ± 0.25 mg (N = 119)	Brexpiprazole 1.5 mg ± 0.5 mg (N = 118)	Placebo (N = 126)
Proportion (%) of responders at Week 14	14 (22.6%)	18 (15.1%)	28 (23.7%)	17 (13.5%)
Response rate (95% CI)[a]	1.62 (0.87, 3.02)	1.13 (0.65, 1.99)	1.70 (0.98, 2.93)	-
p-value[b]	0.1254	0.6670	0.0525	-

CI = confidence interval.
[a] Ratio of remission rate: Brexpiprazole / placebo.
[b] Cochran-Mantel-Haenszel general association test.
＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 9.5.9-1＞

vi) CGI-I 反応率

CGI-I 反応率は，CGI-I スコアが 1（very much improved）又は 2（much improved）となった被験者の割合とした。

Phase B 終了時（Week 14）の CGI-I 反応率 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.7-14 に示した。

Phase B 終了時の CGI-I 反応率はブレクスピプラゾール 1.5 ± 0.5 mg 群（52.5%）でプラセボ群（41.3%）に比べて大きかったが，プラセボ群との間に差は認められなかった（p = 0.0662）。

表 2.7.6.2.7-14　　Phase B 終了時（Week 14）の CGI-I 反応率 - LOCF（有効性解析対象集団）

Statistic	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62)	Brexpiprazole 0.5 mg ± 0.25 mg (N = 119)	Brexpiprazole 1.5 mg ± 0.5 mg (N = 118)	Placebo (N = 126)
Proportion (%) of responders at Week 14	24 (38.7%)	44 (37.0%)	62 (52.5%)	52 (41.3%)
Response rate (95% CI)[a]	0.89 (0.63, 1.26)	0.90 (0.66, 1.22)	1.28 (0.98, 1.67)	-
p-value[b]	0.5111	0.4903	0.0662	-

CI = confidence interval.

[a] Ratio of response rate:　Brexpiprazole / placebo.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel general association test.

＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 9.5.10-1＞

(5)　薬物動態

Phase A に対する Phase B の血漿中抗うつ薬及びそれらの代謝物濃度比の幾何平均の点推定値はほとんど 1.0 に近かった。この比はブレクスピプラゾール群とプラセボ群でも類似していた（資料番号 5.3.5.1-07，PKT-1 参照）。

全般的に，本治験で使用されたいずれの抗うつ薬についても，抗うつ薬の血漿中曝露量に及ぼすブレクスピプラゾール投与の実質的な影響はないことがデータから示された。

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

Phase B での治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.7-15 に示した。

投与終了時の平均用量は，ブレクスピプラゾール 0.15 mg 群で 0.150 mg，0.5 ± 0.25 mg 群で 0.633 mg，1.5 ± 0.5 mg 群で 1.669 mg 及びプラセボ群で 3.000 錠であった。

表 2.7.6.2.7-15　Phase B での治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

Days[a]		Average Daily Dose[b]		
Treatment Group	N (%)[c]	Mean Dose	Minimum Dose	Maximum Dose
Days 1 - 7				
Brexpiprazole 0.15 mg	62 (100.0)	0.150	0.150	0.150
Brexpiprazole 0.5 mg ± 0.25 mg	120 (100.0)	0.155	0.150	0.250
Brexpiprazole 1.5 mg ± 0.5 mg	121 (100.0)	0.524	0.500	1.000
Placebo	126 (100.0)	3.000	3.000	3.000
Days 8 - 14				
Brexpiprazole 0.15 mg	59 (95.2)	0.150	0.150	0.150
Brexpiprazole 0.5 mg ± 0.25 mg	116 (96.7)	0.264	0.000	0.500
Brexpiprazole 1.5 mg ± 0.5 mg	115 (95.0)	0.991	0.500	1.500
Placebo	121 (96.0)	3.000	3.000	3.000
Days 15 - 21				
Brexpiprazole 0.15 mg	57 (91.9)	0.150	0.150	0.150
Brexpiprazole 0.5 mg ± 0.25 mg	111 (92.5)	0.503	0.250	0.750
Brexpiprazole 1.5 mg ± 0.5 mg	109 (90.1)	1.482	1.000	2.000
Placebo	119 (94.4)	2.999	2.000	3.000
Days 22 - 28				
Brexpiprazole 0.15 mg	56 (90.3)	0.150	0.150	0.150
Brexpiprazole 0.5 mg ± 0.25 mg	109 (90.8)	0.645	0.250	0.750
Brexpiprazole 1.5 mg ± 0.5 mg	107 (88.4)	1.773	1.000	2.000
Placebo	119 (94.4)	3.000	3.000	3.000
Days 29 - 35				
Brexpiprazole 0.15 mg	53 (85.5)	0.150	0.150	0.150
Brexpiprazole 0.5 mg ± 0.25 mg	106 (88.3)	0.674	0.250	0.750
Brexpiprazole 1.5 mg ± 0.5 mg	105 (86.8)	1.834	1.000	2.000
Placebo	116 (92.1)	2.974	0.250	3.000
Days 36 - 42				
Brexpiprazole 0.15 mg	51 (82.3)	0.150	0.150	0.150
Brexpiprazole 0.5 mg ± 0.25 mg	101 (84.2)	0.673	0.250	0.750
Brexpiprazole 1.5 mg ± 0.5 mg	102 (84.3)	1.811	1.000	2.000
Placebo	110 (87.3)	3.000	3.000	3.000

表 2.7.6.2.7-15　Phase B での治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）（続き）

Days[a] Treatment Group		Average Daily Dose[b]		
	N (%)[c]	Mean Dose	Minimum Dose	Maximum Dose
> Day 42				
Brexpiprazole 0.15 mg	19 (30.6)	0.150	0.150	0.150
Brexpiprazole 0.5 mg ± 0.25 mg	37 (30.8)	0.653	0.250	0.750
Brexpiprazole 1.5 mg ± 0.5 mg	36 (29.8)	1.757	1.000	2.000
Placebo	38 (30.2)	3.000	3.000	3.000
Endpoint[d]				
Brexpiprazole 0.15 mg	62 (100.0)	0.150	0.150	0.150
Brexpiprazole 0.5 mg ± 0.25 mg	120 (100.0)	0.633	0.150	0.750
Brexpiprazole 1.5 mg ± 0.5 mg	121 (100.0)	1.669	0.500	2.000
Placebo	126 (100.0)	3.000	3.000	3.000

[a] Days double-blind exposure during Phase B.

[b] Placebo daily dose is summarized in number of tablets.

[c] Percentages are based on the number of subjects entered.

[d] Endpoint reflects the last non-missing dose taken with the double-blind treatment phase.

＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 11.1-1＞

(b)　有害事象

Phase B にいずれかの投与群で 5%以上の割合で報告された有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.7-16 に，Phase B での器官別大分類別有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.7-21 に，Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.7-22 に示した。

Phase B での有害事象発現割合は，ブレクスピプラゾール全体で 66.0%，プラセボ群で 61.9%であった。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（資料番号 5.3.5.1-07，CT-8.2.1.3 参照）。

ブレクスピプラゾール全体で発現割合が高かった有害事象は，上気道感染（6.9%），アカシジア（6.6%）及び頭痛（6.6%）であった。これらの事象のうち，プラセボ群より 2 倍以上発現割合が高かったのはアカシジア（プラセボ群 3.2%）であった。プラセボ群で発現割合が高かった有害事象は，頭痛（9.5%），上気道感染（4.8%）及び落ち着きのなさ（4.8%）であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で 5%以上の割合で発現し，かつプラセボ群より高い発現割合であった有害事象のうち，最も発現割合が高かった 3 事象は，ブレクスピプラゾール 1.5 ± 0.5 mg 群の下痢（8.3%，プラセボ群 4.0%）及びアカシジア（8.3%，プラセボ群 3.2%）並びに 0.5 ± 0.25 mg 群の上気道感染（8.3%，プラセボ群 4.8%）であった。

表 2.7.6.2.7-16　Phase B にいずれかの投与群で 5%以上の割合で報告された有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
All						
Any TEAE	40 (64.5)	75 (62.5)	85 (70.2)	200 (66.0)	78 (61.9)	278 (64.8)
胃腸障害						
下痢	1 (1.6)	0 (0.0)	10 (8.3)	11 (3.6)	5 (4.0)	16 (3.7)
悪心	0 (0.0)	7 (5.8)	2 (1.7)	9 (3.0)	3 (2.4)	12 (2.8)
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	3 (4.8)	7 (5.8)	5 (4.1)	15 (5.0)	2 (1.6)	17 (4.0)
上気道感染	4 (6.5)	10 (8.3)	7 (5.8)	21 (6.9)	6 (4.8)	27 (6.3)
臨床検査						
体重増加	3 (4.8)	7 (5.8)	9 (7.4)	19 (6.3)	1 (0.8)	20 (4.7)
代謝および栄養障害						
食欲亢進	3 (4.8)	3 (2.5)	6 (5.0)	12 (4.0)	0 (0.0)	12 (2.8)
神経系障害						
アカシジア	4 (6.5)	6 (5.0)	10 (8.3)	20 (6.6)	4 (3.2)	24 (5.6)
頭痛	5 (8.1)	9 (7.5)	6 (5.0)	20 (6.6)	12 (9.5)	32 (7.5)
精神障害						
不眠症	5 (8.1)	3 (2.5)	4 (3.3)	12 (4.0)	4 (3.2)	16 (3.7)
落ち着きのなさ	4 (6.5)	1 (0.8)	5 (4.1)	10 (3.3)	6 (4.8)	16 (3.7)

MedDRA Version 11.1

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.

＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 11.3.1-1 より作成＞

(c)　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

Phase B にいずれかの投与群で 2%以上の割合で報告された副作用（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.7-17 に，Phase B での器官別大分類別副作用（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.7-23 に，Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.7-24 に示した。

Phase B では 43.4%の被験者が副作用を発現した。内訳はブレクスピプラゾール群の 45.5%及びプラセボ群の 38.1%であった。

投与群別で発現割合が高かった副作用は，ブレクスピプラゾール全体のアカシジア（6.6%），体重増加（6.3%），食欲亢進及び頭痛（各 4.0%）並びにプラセボ群の頭痛（6.3%），落ち着きのなさ（4.8%），便秘及びアカシジア（各 3.2%）であった。

いずれかのブレクスピプラゾール群で 5%以上の発現割合を示し，かつプラセボ群より発現割合が高かった副作用は，アカシジア（ブレクスピプラゾール 1.5 ± 0.5 mg 群 8.3%，0.15 mg 群 6.5%，0.5 ± 0.25 mg 群 5.0%，プラセボ群 3.2%），体重増加（1.5 ± 0.5 mg 群 7.4%，0.5 ± 0.25 mg 群 5.8%，プラセボ群 0.8%），不眠症（0.15 mg 群 6.5%，プラセボ群 1.6%），落ち着きのなさ（0.15 mg 群 6.5%，プラセボ群 4.8%），下痢（1.5 ± 0.5 mg 群 5.8%、プラセボ群 0.8%），悪心（0.5 ± 0.25 mg 群 5.0%，プラセボ群 0.0%）及び食欲亢進（1.5 ± 0.5 mg 群 5.0%，プラセボ群 0.0%）であった。

表 2.7.6.2.7-17　　Phase B にいずれかの投与群で 2%以上の割合で報告された副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
All						
Any TEAE	28 (45.2)	53 (44.2)	57 (47.1)	138 (45.5)	48 (38.1)	186 (43.4)
胃腸障害						
便秘	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	4 (3.2)	6 (1.4)
下痢	1 (1.6)	0 (0.0)	7 (5.8)	8 (2.6)	1 (0.8)	9 (2.1)
口内乾燥	2 (3.2)	2 (1.7)	4 (3.3)	8 (2.6)	2 (1.6)	10 (2.3)
悪心	0 (0.0)	6 (5.0)	2 (1.7)	8 (2.6)	0 (0.0)	8 (1.9)
流涎過多	0 (0.0)	4 (3.3)	2 (1.7)	6 (2.0)	0 (0.0)	6 (1.4)
全身障害および投与局所様態						
疲労	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (2.5)	4 (1.3)	2 (1.6)	6 (1.4)
易刺激性	3 (4.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (1.3)	1 (0.8)	5 (1.2)
臨床検査						
体重増加	3 (4.8)	7 (5.8)	9 (7.4)	19 (6.3)	1 (0.8)	20 (4.7)
代謝および栄養障害						
食欲亢進	3 (4.8)	3 (2.5)	6 (5.0)	12 (4.0)	0 (0.0)	12 (2.8)
神経系障害						
アカシジア	4 (6.5)	6 (5.0)	10 (8.3)	20 (6.6)	4 (3.2)	24 (5.6)
浮動性めまい	1 (1.6)	2 (1.7)	3 (2.5)	6 (2.0)	1 (0.8)	7 (1.6)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (2.4)	4 (0.9)
頭痛	3 (4.8)	5 (4.2)	4 (3.3)	12 (4.0)	8 (6.3)	20 (4.7)
記憶障害	2 (3.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (1.3)	1 (0.8)	5 (1.2)
振戦	2 (3.2)	5 (4.2)	0 (0.0)	7 (2.3)	3 (2.4)	10 (2.3)

表 2.7.6.2.7-17　　Phase B にいずれかの投与群で 2%以上の割合で報告された副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
精神障害						
無オルガスム症	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
不安	0 (0.0)	3 (2.5)	3 (2.5)	6 (2.0)	1 (0.8)	7 (1.6)
初期不眠症	1 (1.6)	4 (3.3)	0 (0.0)	5 (1.7)	1 (0.8)	6 (1.4)
不眠症	4 (6.5)	2 (1.7)	4 (3.3)	10 (3.3)	2 (1.6)	12 (2.8)
落ち着きのなさ	4 (6.5)	1 (0.8)	5 (4.1)	10 (3.3)	6 (4.8)	16 (3.7)
皮膚および皮下組織障害						
多汗症	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	3 (1.0)	1 (0.8)	4 (0.9)
血管障害						
高血圧	0 (0.0)	2 (1.7)	4 (3.3)	6 (2.0)	1 (0.8)	7 (1.6)

MedDRA Version 11.1

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.

＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 11.4.3-1 より作成＞

(d) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii) その他の重篤な有害事象

Phase B での重篤な有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.7-18 に，重篤な有害事象一覧表を治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.1-07，CT-9.2.1 参照）。

Phase B では 3 例で重篤な有害事象を発現した。内訳はブレクスピプラゾール 1.5 ± 0.5 mg 群 2 例（1.7%）及びプラセボ群 1 例（0.8%）であった。

1.5 ± 0.5 mg 群の 1 例は重篤な有害事象である慢性閉塞性肺疾患を Day 85 に発現した。当該事象の重症度は高度，治験薬との関連性は not related と判断され，Day 93 に回復した。

1.5 ± 0.5 mg 群の 1 例は重篤な有害事象である橈骨骨折及び尺骨骨折を Day 97 に発現した。いずれの事象も重症度は高度，治験薬との関連性は not related と判断された。当該被験者は治験を中止した。いずれの事象も被験者の最終来院時に軽快した。

Phase A 及び Phase A+に発現した重篤な有害事象一覧表を治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.1-07，CT-9.2.2 参照）。

表 2.7.6.2.7-18　　Phase B での重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
All						
Any Serious TEAE	0	0	2 (1.7)	2 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症						
橈骨骨折	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
尺骨骨折	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
腎および尿路障害						
腎腫瘤	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0	1 (0.2)

MedDRA Version 11.1

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.

＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 11.6-1 より作成＞

(e)　投与中止に至った有害事象

Phase B での投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.7-19 に示した。

Phase B で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全体で 5 例（1.7%）と低かった。プラセボ群では 1 例（0.8%）が有害事象のために投与中止に至った。2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.2.7-19　Phase B での投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
All						
Any TEAE	2 (3.2)	1 (0.8)	2 (1.7)	5 (1.7)	1 (0.8)	6 (1.4)
傷害、中毒および処置合併症						
頭部損傷	1 (1.6)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
尺骨骨折	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
臨床検査						
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
精神障害						
躁病	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
腎および尿路障害						
尿失禁	1 (1.6)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

MedDRA Version 11.1

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.

＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 11.7-1 より作成＞

(f)　錐体外路症状関連有害事象

i)　錐体外路症状関連有害事象

Phase B での錐体外路症状関連有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.7-20 に示した。

Phase B では被験者の 10.0%が錐体外路症状関連有害事象を発現した（ブレクスピプラゾール全体 11.2%，プラセボ群 7.1%）。錐体外路症状関連有害事象の発現割合とブレクスピプラゾールの用量との間に明らかな関連性は認められなかった（ブレクスピプラゾール 0.15 mg 群 9.7%，0.5 ± 0.25 mg 群 11.7%，1.5 ± 0.5 mg 群 11.6%）。ブレクスピプラゾール全体及びプラセボ群で発現割合が最も高かった錐体外路症状関連有害事象は，アカシジア症状（アカシジア）で，発現割合はそれぞれ 6.6%及び 3.2%であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で 5%以上の割合で発現し，かつプラセボ群より発現割合が高かった有害事象はアカシジアであった（ブレクスピプラゾール 0.15 mg 群 6.5%，0.5 ± 0.25 mg 群 5.0%，1.5 ± 0.5 mg 群 8.3%，プラセボ群 3.2%）。

表 2.7.6.2.7-20　Phase B での錐体外路症状関連有害事象（安全性解析対象集団）

EPS Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
Akathisia events						
Total EPS class[a]	4 (6.5)	6 (5.0)	10 (8.3)	20 (6.6)	4 (3.2)	24 (5.6)
アカシジア	4 (6.5)	6 (5.0)	10 (8.3)	20 (6.6)	4 (3.2)	24 (5.6)
Dyskinetic events						
Total EPS class[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
ジスキネジー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
Dystonic events						
Total EPS class[a]	2 (3.2)	4 (3.3)	3 (2.5)	9 (3.0)	4 (3.2)	13 (3.0)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
筋固縮	1 (1.6)	2 (1.7)	1 (0.8)	4 (1.3)	1 (0.8)	5 (1.2)
筋痙縮	1 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.7)	4 (1.3)	1 (0.8)	5 (1.2)
開口障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
Parkinsonian events						
Total EPS class[a]	2 (3.2)	8 (6.7)	1 (0.8)	11 (3.6)	3 (2.4)	14 (3.3)
錐体外路障害	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
企図振戦	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
振戦	2 (3.2)	5 (4.2)	0 (0.0)	7 (2.3)	3 (2.4)	10 (2.3)
Residual events						
Total EPS class[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.5)
筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.5)
Total[b]	6 (9.7)	14 (11.7)	14 (11.6)	34 (11.2)	9 (7.1)	43 (10.0)

MedDRA Version 11.1

Note: 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.

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

[a] Subjects with multiple adverse events within EPS class were only counted once in total EPS class.

[b] Subjects with Adverse Events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.
＜資料番号 5.3.5.1-07：CT-8.7.1 より作成＞

ii)　AIMS，SAS，BARS

Phase B での AIMS の合計スコア並びに項目 8，9 及び 10 のスコアの Week 8（Phase A 終了時）から Week 14（Phase B 終了時，LOCF）までの平均変化量は，4 群すべてで小さかった（資料番号 5.3.5.1-07，CT-13.2.1 参照）。これらの変化量のなかで最も大きかったものは合計スコアで，Week 8 から Week 14 までの最小二乗平均変化量は−0.03（ブレクスピプラゾール 1.5 ± 0.5 mg 群）～0.02（他の 3 群）であった。いずれのブレクスピプラゾール群もプラセボ群との間に差は認められなかった。

Phase B での SAS 合計スコアの Week 8 から Week 14（LOCF）までの最小二乗平均変化量は，−0.04（プラセボ群）から−0.15（0.15 mg 群）の範囲にあり，4 群すべてで小さかった。いずれのブレクスピプラゾール群もプラセボ群との間に差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-07，CT-13.1.1 参照）。

Phase B での BARS スコアの Week 8 から Week 14（LOCF）までの平均変化量は，4 群すべてで小さかった。Week 8 から Week 14（LOCF）までの最小二乗平均変化量は−0.05（0.15 mg 群）～0.04（1.5 ± 0.5 mg 群）であった（資料番号 5.3.5.1-07，CT-13.3.1 参照）。いずれのブレクスピプラゾール群もプラセボ群との間に差は認められなかった。

BARS 全般臨床評価のカテゴリーによる解析で，アカシジアは各投与群の 90%以上の被験者で「absent」又は「questionable」と評価された（資料番号 5.3.5.1-07，CT-14.1.1 参照）。「present」の場合，アカシジアは基本的に軽度であり高度のものはなかった。Phase B でのアカシジアは二重盲検投与開始後 2 週間以内に発現する傾向にあった（資料番号 5.3.5.1-07，CT-14.1.2 参照）。

錐体外路症状評価尺度の二重盲検期（Phase B）での変化量は軽微であり，臨床的に意味のあるものではなかった。

(g)　自殺リスク評価

C-SSRS の評価で，Phase B に自殺行動は報告されず，Phase B のベースラインには認められず投与後新たに認められた自殺念慮の発現割合は各投与群で低く，ブレクスピプラゾール 0.15 mg 群の 1 例（1.6%），0.5 ± 0.25 mg 群の 4 例（3.3%），1.5 ± 0.5 mg 群の 5 例（4.1%）及びプラセボ群の 4 例（3.2%）であった（資料番号 5.3.5.1-07，CT-13.5.1.4 参照）。Phase B で自殺に関連する有害事象（actual，attempted 又は ideation）は報告されなかった。

(h)　臨床検査

生化学的検査項目のうち，Phase B 全体で発現割合が高かった（発現割合が 10%超であった）臨床的に重要な臨床検査値の変動が認められた項目は，トリグリセリド（52.9%），コレステロール（26.8%），LDL（18.0%）及び空腹時血糖（10.1%）であった（資料番号 5.3.5.1-07，CT-10.2.2.1 参照）。

Phase B の生化学的検査項目の平均変化量はブレクスピプラゾール群とプラセボ群の間に一貫した違いは認められなかった（資料番号 5.3.5.1-07，CT-10.2.3.1 参照）。

血液学的検査値項目のうち，Phase B 全体で発現割合が 2%を超える臨床的に重要な臨床検査

値の変動が認められた項目は，ヘマトクリット値（全体 2.8%，ブレクスピプラゾール 0.15 mg 群 1.6%，0.5 ± 0.25 mg 群 4.2%，1.5 ± 0.5 mg 群 1.7%，プラセボ群 3.2%）であった（資料番号 5.3.5.1-07，CT-10.2.2.1 参照）。

Phase B の血液学的検査項目の平均変化量は，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の間に一貫した違いは認められなかった（資料番号 5.3.5.1-07，CT-10.2.3.2 参照）。

Phase B 全体では 15 例（3.5%）に臨床的に重要なプロラクチンの変動が認められ，1.5 ± 0.5 mg 群で多く認められた［0.15 mg 群 0 例，0.5 ± 0.25 mg 群 2 例（1.7%），1.5 ± 0.5 mg 群 10 例（8.4%），プラセボ群 3 例（2.4%）］（資料番号 5.3.5.1-07，CT-10.2.2.1 参照）。

ACTH，血清コルチゾール，インスリン及び TSH に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

臨床検査値に関して，一貫して臨床的に意味のある変化は認められなかった。

(i)　バイタルサイン及び体重

心拍数及び血圧の臨床的に重要な変動が少数例で認められた。ブレクスピプラゾール 0.5 ± 0.25 mg 群の 2 例で臨床的に重要な座位拡張期血圧の上昇（すなわち，105 mmHg 超及び Week 8 から 15 mmHg 以上の上昇）が認められた。他の血圧及び心拍数のパラメータで，投与群あたり 1 例を超える臨床的に重要な検査結果は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-07，CT-11.2.2 参照）。

仰臥位，座位及び立位の収縮期血圧，拡張期血圧並びに心拍数の Week 8（Phase A 終了時）から Week 14（Phase B 終了時）までの平均変化量は小さかった（資料番号 5.3.5.1-07，CT-11.2.3 参照）。

バイタルサインに関して，一貫して臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Phase B 終了時に臨床的に重要な 7%以上の体重増加が 0.5 ± 0.25 mg 群及び 1.5 ± 0.5 mg 群で認められた（資料番号 5.3.5.1-07，CT-13.6.2 参照）。これら 2 群の Phase B（LOCF）期間中の平均体重増加量はそれぞれ 1.29 及び 1.68 kg であった（資料番号 5.3.5.1-07，CT-13.6.1 参照）。

Phase B 期間中の BMI の増加は 0.5 ± 0.25 mg 群（0.46 kg/m^2）及び 1.5 ± 0.5 mg 群（0.58 kg/m^2）で最も大きく，プラセボ群（0.27 kg/m^2）と差があった（それぞれ $p = 0.0453$ 及び $p = 0.0012$）（資料番号 5.3.5.1-07，CT-13.8.1 参照）。BMI の Week 8 から Week 14 までの変化量は体重の変化を反映していた。Phase B 期間中のウエスト周囲径に注目すべき変化はなかった（資料番号 5.3.5.1-07，CT-13.7.1 参照）。

(j)　心電図検査

QTc の増加（すなわち，QTcB，QTcF 及び/又は QTcN > 450 msec）を除いて，Phase B で臨床的に重要な心電図パラメータの変動の発現割合は，いずれのブレクスピプラゾール群においても 2%未満であった（資料番号 5.3.5.1-07，CT-12.2.2 参照）。

Phase B での臨床的に重要な心電図パラメータの変動で，ブレクスピプラゾール群での発現割合が一貫してプラセボ群の 2 倍以上であるものは QTcB > 450 msec のみであったが，QTcB の増加とブレクスピプラゾールの投与量との間に明らかな関連性は認められなかった。QTc 値

（すべての補正法による）に関して，500 msec 超を示した被験者は認められず，Week 8（Phase A 終了時）から 60 msec 超の増加が認められた被験者は少数であった（資料番号 5.3.5.1-07，CT-12.2.1 参照）。

心電図パラメータに関して，一貫して臨床的に意味のある変化は認められなかった。

(7) 結論

抗うつ薬単剤による抗うつ薬治療終了時（Week 8）とブレクスピプラゾール及び抗うつ薬併用による二重盲検治療終了時（Week 14）の間の MADRS 合計スコアがプラセボと比較して低下したことから，ブレクスピプラゾール 1.5 ± 0.5 mg/日は，抗うつ薬との併用において，大うつ病性障害に対する有効な補助療法であった。

ブレクスピプラゾール 1.5 ± 0.5 mg/日は，抗うつ薬と併用投与したとき，臨床医の評価による精神医学的スケール（CGI-S，CGI-I 及び MADRS 反応率）及び被験者による評価スケール（IDS-SR 及び SDS）を基にした種々の評価項目で，プラセボと比較して改善を示したことから，大うつ病性障害の補助療法としてのブレクスピプラゾール 1.5 ± 0.5 mg/日の頑健性のある有効性が示された。

ブレクスピプラゾールの 3 用量（0.15 mg/日，0.5 ± 0.25 mg/日及び 1.5 ± 0.5 mg/日）はいずれも良好な忍容性を示し，同様な安全性プロファイルを有した。

2.7.6.2.7.3　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.2.7-21　　Phase B での器官別大分類別有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.3)	4 (1.3)	1 (0.8)	5 (1.2)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.5)	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
耳および迷路障害	1 (1.6)	2 (1.7)	2 (1.7)	5 (1.7)	0 (0.0)	5 (1.2)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼障害	1 (1.6)	2 (1.7)	4 (3.3)	7 (2.3)	2 (1.6)	9 (2.1)
胃腸障害	6 (9.7)	19 (15.8)	28 (23.1)	53 (17.5)	23 (18.3)	76 (17.7)
全身障害および投与局所様態	5 (8.1)	7 (5.8)	7 (5.8)	19 (6.3)	8 (6.3)	27 (6.3)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.7)	2 (1.6)	4 (0.9)
感染症および寄生虫症	10 (16.1)	23 (19.2)	25 (20.7)	58 (19.1)	21 (16.7)	79 (18.4)
傷害、中毒および処置合併症	4 (6.5)	2 (1.7)	10 (8.3)	16 (5.3)	3 (2.4)	19 (4.4)
臨床検査	10 (16.1)	17 (14.2)	23 (19.0)	50 (16.5)	15 (11.9)	65 (15.2)
代謝および栄養障害	4 (6.5)	4 (3.3)	8 (6.6)	16 (5.3)	3 (2.4)	19 (4.4)
筋骨格系および結合組織障害	9 (14.5)	12 (10.0)	12 (9.9)	33 (10.9)	13 (10.3)	46 (10.7)
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)	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
神経系障害	19 (30.6)	28 (23.3)	27 (22.3)	74 (24.4)	28 (22.2)	102 (23.8)
精神障害	12 (19.4)	14 (11.7)	18 (14.9)	44 (14.5)	22 (17.5)	66 (15.4)
腎および尿路障害	1 (1.6)	3 (2.5)	1 (0.8)	5 (1.7)	3 (2.4)	8 (1.9)
生殖系および乳房障害	1 (1.6)	2 (1.7)	1 (0.8)	4 (1.3)	1 (0.8)	5 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.6)	10 (8.3)	9 (7.4)	20 (6.6)	8 (6.3)	28 (6.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.2)	7 (5.8)	4 (3.3)	13 (4.3)	3 (2.4)	16 (3.7)
社会環境	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
血管障害	2 (3.2)	4 (3.3)	5 (4.1)	11 (3.6)	2 (1.6)	13 (3.0)

表 2.7.6.2.7-21　　Phase B での器官別大分類別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
Total[a]	40 (64.5)	75 (62.5)	85 (70.2)	200 (66.0)	78 (61.9)	278 (64.8)

MedDRA Version 11.1

Note: 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.

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

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

＜資料番号 5.3.5.1-07：CT-8.2.1.1 より作成＞

表 2.7.6.2.7-22　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
血液およびリンパ系障害						
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
出血性素因	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
心臓障害						
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
耳および迷路障害						
耳鳴	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
回転性めまい	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
内分泌障害						
高プロラクチン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼障害						
眼瞼痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.7)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
霧視	1 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.7)	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.9)
胃腸障害						
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
上腹部痛	1 (1.6)	2 (1.7)	1 (0.8)	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.9)
便秘	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	4 (3.2)	6 (1.4)
齲歯	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)

表 2.7.6.2.7-22　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
下痢	1 (1.6)	0 (0.0)	10 (8.3)	11 (3.6)	5 (4.0)	16 (3.7)
口内乾燥	2 (3.2)	3 (2.5)	5 (4.1)	10 (3.3)	3 (2.4)	13 (3.0)
消化不良	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (2.4)	5 (1.2)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
変色便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
鼓腸	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
食中毒	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.7)
排便回数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
歯肉退縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
悪心	0 (0.0)	7 (5.8)	2 (1.7)	9 (3.0)	3 (2.4)	12 (2.8)
流涎過多	0 (0.0)	4 (3.3)	2 (1.7)	6 (2.0)	0 (0.0)	6 (1.4)
歯の知覚過敏	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
舌障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯痛	0 (0.0)	2 (1.7)	4 (3.3)	6 (2.0)	4 (3.2)	10 (2.3)
嘔吐	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (1.6)	4 (0.9)
全身障害および投与局所様態						
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
胸痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
疲労	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (2.5)	4 (1.3)	2 (1.6)	6 (1.4)
熱感	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
びくびく感	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
歩行障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.2.7-22　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
易刺激性	3 (4.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (1.3)	1 (0.8)	5 (1.2)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
疼痛	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
圧痕浮腫	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
発熱	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.7)
予想外の治療反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
免疫系障害						
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.7)	2 (1.6)	4 (0.9)
感染症および寄生虫症						
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
気管支炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	2 (1.6)	4 (0.9)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
切開部位感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
インフルエンザ	2 (3.2)	2 (1.7)	1 (0.8)	5 (1.7)	4 (3.2)	9 (2.1)
鼻咽頭炎	3 (4.8)	7 (5.8)	5 (4.1)	15 (5.0)	2 (1.6)	17 (4.0)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.5)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
鼻炎	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
副鼻腔炎	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.7)	3 (1.0)	2 (1.6)	5 (1.2)
歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
上気道感染	4 (6.5)	10 (8.3)	7 (5.8)	21 (6.9)	6 (4.8)	27 (6.3)

表 2.7.6.2.7-22　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.3)	4 (1.3)	3 (2.4)	7 (1.6)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症						
動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
背部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
第２度熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
挫傷	1 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (1.0)	1 (0.8)	4 (0.9)
角膜擦過傷	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼外傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
転倒・転落	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
頭部損傷	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
口腔内損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋挫傷	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.7)	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
橈骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚裂傷	1 (1.6)	2 (1.7)	0 (0.0)	3 (1.0)	1 (0.8)	4 (0.9)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
歯牙損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
尺骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
臨床検査						
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (1.6)	3 (0.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.2.7-22　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
尿中細菌	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.5)	5 (1.7)	4 (3.2)	9 (2.1)
血中ブドウ糖増加	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中インスリン増加	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
拡張期血圧上昇	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
血圧上昇	1 (1.6)	2 (1.7)	1 (0.8)	4 (1.3)	2 (1.6)	6 (1.4)
収縮期血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中プロラクチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中尿酸増加	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
カルシウム・リン積増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
胃内ｐＨ低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
心拍数増加	1 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (1.0)	1 (0.8)	4 (0.9)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
低比重リポ蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)

表 2.7.6.2.7-22　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
尿中赤血球陽性	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
尿沈渣陽性	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
尿検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿量増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
体重減少	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (1.6)	3 (0.7)
体重増加	3 (4.8)	7 (5.8)	9 (7.4)	19 (6.3)	1 (0.8)	20 (4.7)
尿中白血球	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
代謝および栄養障害						
食欲減退	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
食物渇望	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
高インスリン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
過食	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
食欲亢進	3 (4.8)	3 (2.5)	6 (5.0)	12 (4.0)	0 (0.0)	12 (2.8)
２型糖尿病	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	3 (4.8)	1 (0.8)	2 (1.7)	6 (2.0)	1 (0.8)	7 (1.6)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
背部痛	1 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.5)	5 (1.7)	1 (0.8)	6 (1.4)
肋軟骨炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
線維筋痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
関節硬直	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
筋固縮	1 (1.6)	2 (1.7)	1 (0.8)	4 (1.3)	1 (0.8)	5 (1.2)
筋痙縮	1 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.7)	4 (1.3)	1 (0.8)	5 (1.2)
筋緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)

表 2.7.6.2.7-22　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.5)
筋骨格硬直	2 (3.2)	2 (1.7)	1 (0.8)	5 (1.7)	1 (0.8)	6 (1.4)
筋肉痛	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.7)
頚部痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
関節リウマチ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
重感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
顎関節症候群	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
開口障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
脂肪腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
肺新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
神経系障害						
アカシジア	4 (6.5)	6 (5.0)	10 (8.3)	20 (6.6)	4 (3.2)	24 (5.6)
失語症	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
灼熱感	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
注意力障害	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (1.0)	1 (0.8)	4 (0.9)
浮動性めまい	3 (4.8)	2 (1.7)	3 (2.5)	8 (2.6)	2 (1.6)	10 (2.3)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (2.4)	4 (0.9)
構語障害	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
味覚異常	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.7)
ジスキネジー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
錐体外路障害	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
頭痛	5 (8.1)	9 (7.5)	6 (5.0)	20 (6.6)	12 (9.5)	32 (7.5)
反射亢進	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
過眠症	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)

表 2.7.6.2.7-22　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
感覚鈍麻	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.7)
企図振戦	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
記憶障害	2 (3.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (1.3)	1 (0.8)	5 (1.2)
片頭痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
錯感覚	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
反射異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
鎮静	1 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.7)	4 (1.3)	1 (0.8)	5 (1.2)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
傾眠	1 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.7)	4 (1.3)	1 (0.8)	5 (1.2)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
舌の麻痺	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
振戦	2 (3.2)	5 (4.2)	0 (0.0)	7 (2.3)	3 (2.4)	10 (2.3)
精神障害						
異常な夢	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (1.3)	2 (1.6)	6 (1.4)
激越	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.7)
無オルガスム症	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
不安	1 (1.6)	3 (2.5)	4 (3.3)	8 (2.6)	1 (0.8)	9 (2.1)
無感情	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯ぎしり	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.7)
錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
白日夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.7)	2 (1.6)	4 (0.9)
現実感消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
感情の平板化	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.2.7-22　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
傾眠時幻覚	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
初期不眠症	1 (1.6)	4 (3.3)	0 (0.0)	5 (1.7)	1 (0.8)	6 (1.4)
不眠症	5 (8.1)	3 (2.5)	4 (3.3)	12 (4.0)	4 (3.2)	16 (3.7)
リビドー減退	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
躁病	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
中期不眠症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (1.6)	3 (0.7)
悪夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
オルガスム異常	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
パニック発作	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.7)
落ち着きのなさ	4 (6.5)	1 (0.8)	5 (4.1)	10 (3.3)	6 (4.8)	16 (3.7)
緊張	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎および尿路障害						
排尿困難	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿意切迫	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
腎腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
排尿躊躇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
尿失禁	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
生殖系および乳房障害						
子宮頚部出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
月経困難症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
射精遅延	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
射精障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.2.7-22　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
喘息	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
咳嗽	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (1.6)	4 (0.9)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.7)
鼻出血	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
鼻閉	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (1.6)	3 (0.7)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.7)
呼吸時疼痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
咽頭紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼻漏	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.7)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	2 (1.6)	3 (0.7)
睡眠時無呼吸症候群	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
上気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
毛質異常	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
多汗症	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	3 (1.0)	2 (1.6)	5 (1.2)
挫傷発生の増加傾向	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
寝汗	1 (1.6)	2 (1.7)	1 (0.8)	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.9)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.2.7-22　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
社会環境						
アルコール摂取	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
血管障害						
ほてり	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.7)
充血	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
高血圧	1 (1.6)	2 (1.7)	4 (3.3)	7 (2.3)	1 (0.8)	8 (1.9)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
Total[a]	40 (64.5)	75 (62.5)	85 (70.2)	200 (66.0)	78 (61.9)	278 (64.8)

MedDRA Version 11.1

Note: 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.

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

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

＜資料番号 5.3.5.1-07：CT-8.2.1.2.1 より作成＞

(2) 副作用

表 2.7.6.2.7-23　Phase B での器官別大分類別副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.7)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼障害	1 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.5)	5 (1.7)	0 (0.0)	5 (1.2)
胃腸障害	4 (6.5)	15 (12.5)	16 (13.2)	35 (11.6)	6 (4.8)	41 (9.6)
全身障害および投与局所様態	5 (8.1)	6 (5.0)	5 (4.1)	16 (5.3)	4 (3.2)	20 (4.7)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.7)
臨床検査	9 (14.5)	14 (11.7)	18 (14.9)	41 (13.5)	8 (6.3)	49 (11.4)
代謝および栄養障害	4 (6.5)	3 (2.5)	8 (6.6)	15 (5.0)	1 (0.8)	16 (3.7)
筋骨格系および結合組織障害	4 (6.5)	6 (5.0)	4 (3.3)	14 (4.6)	7 (5.6)	21 (4.9)
神経系障害	16 (25.8)	25 (20.8)	23 (19.0)	64 (21.1)	23 (18.3)	87 (20.3)
精神障害	9 (14.5)	11 (9.2)	16 (13.2)	36 (11.9)	17 (13.5)	53 (12.4)
腎および尿路障害	1 (1.6)	3 (2.5)	1 (0.8)	5 (1.7)	2 (1.6)	7 (1.6)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	4 (3.3)	2 (1.7)	6 (2.0)	1 (0.8)	7 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.2)	6 (5.0)	2 (1.7)	10 (3.3)	2 (1.6)	12 (2.8)
血管障害	0 (0.0)	3 (2.5)	5 (4.1)	8 (2.6)	1 (0.8)	9 (2.1)
Total[a]	28 (45.2)	53 (44.2)	57 (47.1)	138 (45.5)	48 (38.1)	186 (43.4)

MedDRA Version 11.1

Note: 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.

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

Potentially drug-related adverse events include those classified as related or possibly related.

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

＜資料番号 5.3.5.1-07：CT-8.3.1.1 より作成＞

表 2.7.6.2.7-24　　Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
血液およびリンパ系障害						
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
出血性素因	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
心臓障害						
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
耳および迷路障害						
耳鳴	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
内分泌障害						
高プロラクチン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼障害						
眼乾燥	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
霧視	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.7)	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
胃腸障害						
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
上腹部痛	1 (1.6)	2 (1.7)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
便秘	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	4 (3.2)	6 (1.4)
下痢	1 (1.6)	0 (0.0)	7 (5.8)	8 (2.6)	1 (0.8)	9 (2.1)
口内乾燥	2 (3.2)	2 (1.7)	4 (3.3)	8 (2.6)	2 (1.6)	10 (2.3)
消化不良	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
鼓腸	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
悪心	0 (0.0)	6 (5.0)	2 (1.7)	8 (2.6)	0 (0.0)	8 (1.9)
流涎過多	0 (0.0)	4 (3.3)	2 (1.7)	6 (2.0)	0 (0.0)	6 (1.4)

表 2.7.6.2.7-24　Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
舌障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
嘔吐	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
全身障害および投与局所様態						
胸痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
疲労	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (2.5)	4 (1.3)	2 (1.6)	6 (1.4)
熱感	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
びくびく感	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
歩行障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
易刺激性	3 (4.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (1.3)	1 (0.8)	5 (1.2)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
疼痛	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
圧痕浮腫	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
予想外の治療反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼻炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
臨床検査						
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.2.7-24　　Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.7)	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
血中ブドウ糖増加	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中インスリン増加	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
拡張期血圧上昇	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
血圧上昇	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (1.0)	1 (0.8)	4 (0.9)
収縮期血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中プロラクチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中尿酸増加	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
心拍数増加	1 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (1.0)	1 (0.8)	4 (0.9)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
低比重リポ蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿量増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
体重減少	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (1.6)	3 (0.7)
体重増加	3 (4.8)	7 (5.8)	9 (7.4)	19 (6.3)	1 (0.8)	20 (4.7)
代謝および栄養障害						
食欲減退	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
食物渇望	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.2.7-24　　Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
過食	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
食欲亢進	3 (4.8)	3 (2.5)	6 (5.0)	12 (4.0)	0 (0.0)	12 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害						
肋軟骨炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
関節硬直	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋固縮	1 (1.6)	2 (1.7)	1 (0.8)	4 (1.3)	1 (0.8)	5 (1.2)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (1.0)	1 (0.8)	4 (0.9)
筋緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.5)
筋骨格硬直	1 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
筋肉痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
顎関節症候群	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
開口障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
神経系障害						
アカシジア	4 (6.5)	6 (5.0)	10 (8.3)	20 (6.6)	4 (3.2)	24 (5.6)
失語症	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
灼熱感	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
注意力障害	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.7)
浮動性めまい	1 (1.6)	2 (1.7)	3 (2.5)	6 (2.0)	1 (0.8)	7 (1.6)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (2.4)	4 (0.9)
構語障害	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
味覚異常	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.7)
ジスキネジー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
錐体外路障害	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
頭痛	3 (4.8)	5 (4.2)	4 (3.3)	12 (4.0)	8 (6.3)	20 (4.7)

表 2.7.6.2.7-24　　Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
反射亢進	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
過眠症	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
企図振戦	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
記憶障害	2 (3.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (1.3)	1 (0.8)	5 (1.2)
片頭痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
反射異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
鎮静	1 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.7)	4 (1.3)	1 (0.8)	5 (1.2)
傾眠	1 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.7)	4 (1.3)	1 (0.8)	5 (1.2)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
舌の麻痺	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
振戦	2 (3.2)	5 (4.2)	0 (0.0)	7 (2.3)	3 (2.4)	10 (2.3)
精神障害						
異常な夢	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (1.3)	2 (1.6)	6 (1.4)
激越	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.7)
無オルガスム症	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
不安	0 (0.0)	3 (2.5)	3 (2.5)	6 (2.0)	1 (0.8)	7 (1.6)
無感情	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯ぎしり	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.7)
錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
白日夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
現実感消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
感情の平板化	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.2.7-24　　Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
傾眠時幻覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
初期不眠症	1 (1.6)	4 (3.3)	0 (0.0)	5 (1.7)	1 (0.8)	6 (1.4)
不眠症	4 (6.5)	2 (1.7)	4 (3.3)	10 (3.3)	2 (1.6)	12 (2.8)
リビドー減退	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
中期不眠症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.5)
悪夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
落ち着きのなさ	4 (6.5)	1 (0.8)	5 (4.1)	10 (3.3)	6 (4.8)	16 (3.7)
緊張	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎および尿路障害						
排尿困難	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿意切迫	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
排尿躊躇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
尿失禁	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
生殖系および乳房障害						
射精遅延	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
射精障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸時疼痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼻漏	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)

表 2.7.6.2.7-24　Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.15 mg (N = 62) n (%)	Brexpiprazole 0.5 ± 0.25 mg (N = 120) n (%)	Brexpiprazole 1.5 ± 0.5 mg (N = 121) n (%)	Total Brexpiprazole (N = 303) n (%)	Placebo (N = 126) n (%)	Total (N = 429) n (%)
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
毛質異常	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
多汗症	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	3 (1.0)	1 (0.8)	4 (0.9)
挫傷発生の増加傾向	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
寝汗	1 (1.6)	2 (1.7)	1 (0.8)	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.9)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
血管障害						
ほてり	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
高血圧	0 (0.0)	2 (1.7)	4 (3.3)	6 (2.0)	1 (0.8)	7 (1.6)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
Total[a]	28 (45.2)	53 (44.2)	57 (47.1)	138 (45.5)	48 (38.1)	186 (43.4)

MedDRA Version 11.1

Note: 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.

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

Potentially drug-related adverse events include those classified as related or possibly related.

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

＜資料番号 5.3.5.1-07：CT-8.3.1.2 より作成＞

2.7.6.2.8　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（外国人：331-09-222 試験，添付資料番号 5.3.5.1-08）【参考資料】

2.7.6.2.8.1　試験方法の概略

試験の目的：

主目的：抗うつ薬による 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（1～3 mg/日）の有効性をプラセボと比較する。

副次目的：大うつ病性障害患者を対象に，抗うつ薬の補助療法としてのブレクスピプラゾール（1～3 mg/日）の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン：

多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，可変用量

試験デザインを図 2.7.6.2.8-1 に示した。

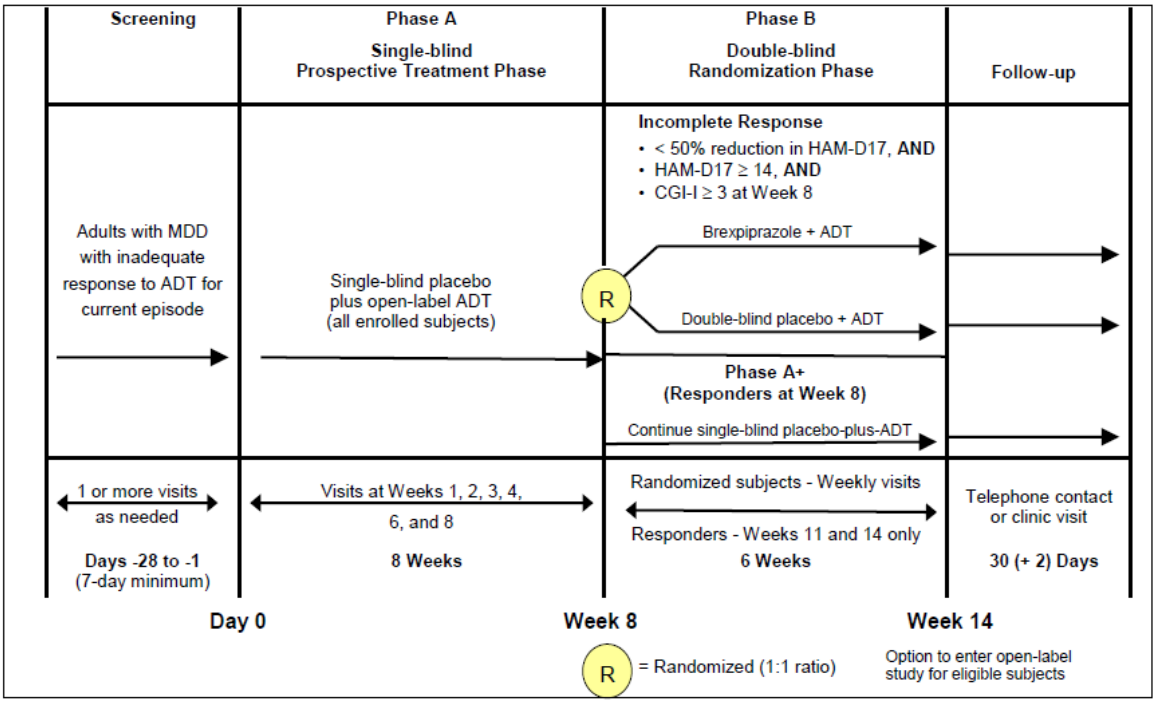


図 2.7.6.2.8-1　試験デザイン

MDD = major depressive disorder, ADT = antidepressant therapy.
＜資料番号 5.3.5.1-08：Figure 5.1-1＞

対象：

大うつ病性障害患者

選択基準：

1) 本治験の開始に先立ち，本人及び/又は法的に容認される代諾者の文書による同意（IRB/IEC が必要とする）を得ることができた患者
2) 本治験の内容を理解し，規定の用法及び用量，錠剤/カプセル投与，及び併用禁止薬の中止を含む要求事項を遵守することができると治験責任医師が判断した患者。患者による自己評価結果を記入するため，文書を読解することができると治験責任医師が判断した患者。評価尺度で確実に評価できると治験責任医師が判断した患者
3) 文書による同意時に 18～65 歳であった男女の外来患者
4) DSM-IV-TR 基準で大うつ病性障害と診断され，M.I.N.I で確認された患者。スクリーニング時点で今回の大うつ病エピソードが 8 週間以上持続しており，以下の基準を満たしていることとした。

   A. 今回の大うつ病エピソードにおいて，適切な抗うつ薬治療を 1～3 回行い，反応が不十分であった患者。反応が不十分とは，ATRQ による評価でうつ症状の改善率が 50%未満である状態と定義した。適切な治療とは，ATRQ で規定された用量範囲での 6 週間以上の抗うつ薬治療と定義した。いずれかの抗うつ薬治療で 50%以上の症状改善を示していた場合には，登録前に他の抗うつ薬によるその後の適切な治療（上記の ATRQ による定義）で反応不十分でなければならないこととした。直近の抗うつ薬治療では，患者は 50%以上の改善（上記の ATRQ による定義）を示してはならないこととした。

   B. 適切な治療回数が 1 回であった場合，本治験の単盲検抗うつ薬治療期で，患者に同じ抗うつ薬（異なる薬剤の同じ抗うつ薬を含む）を選択してはならないこととした（すなわち，パロキセチンが適切なうつ病治療であった場合，患者に徐放性パロキセチンを選択してはならず，ベンラファキシンが適切なうつ病治療であった場合，患者に持続性ベンラファキシンを選択してはならない）。さらに，適切な治療歴がシタロプラムであった患者にはエスシタロプラムを選択してはならないこととした。
5) ベースライン来院時の HAM-D17 項目合計スコアが 18 以上の患者
6) 文書による同意時から治験期間を通して，禁止されているすべての向精神薬を中止する意思がある患者

二重盲検期への組入れ時の選択基準

7) Week 8 来院時の HAM-D17 項目合計スコアが 14 以上の患者
8) Week 8 来院時の HAM-D17 項目合計スコアのベースラインからの低下が 50%未満の患者
9) Week 8 来院時の CGI-I スコアが 3 以上の患者

除外基準：

性別及び生殖状況

1) 性的活動を行っている男性で，治験期間中及び治験薬最終投与後 90 日間 2 種の避妊法を用いない又は治験期間中及び治験薬最終投与後 90 日間禁欲を維持しない患者，又は性的活動を行っている妊娠可能な女性で，治験期間中及び治験薬最終投与後 30 日間 2 種の避妊法を用いない又は治験期間中及び治験薬最終投与後 30 日間禁欲を維持しない患者。避妊している場合，以下の避妊方法のうちの 2 種を使用することとした。精管切除，卵管結紮，ペッ

サリー，子宮内避妊器具，経口避妊薬，避妊用インプラント，避妊用デポ注射薬，コンドーム又は殺精子剤つき避妊スポンジ

2) 授乳中の女性及び/又は治験薬投与前の妊娠検査が陽性の女性

対象疾患

3) 今回の大うつ病エピソードに対し，適切な用量（ATRQ による定義）で十分な期間（6 週間以上）の抗うつ薬治療を 4 回以上行っても反応不十分（うつ症状の改善率が 50%未満）であった患者

4) 今回の大うつ病エピソードにおいて，抗精神病薬による抗うつ薬への補助療法を 3 週間以上受けた患者

5) これまでの治療歴から，今回の大うつ病エピソードで処方されていないすべての抗うつ薬に対してアレルギーを有する又は忍容性がないと報告された患者（すなわち，過去に忍容困難であった抗うつ薬を選択してはならないこととした）

6) 今回の大うつ病エピソードにおいて電気痙攣療法を受けた患者

7) 過去に電気痙攣療法に対して反応不十分であった患者，又は難治性うつ病の治療に迷走神経刺激装置を埋め込んだ患者

8) スクリーニング時に強制的な入院が必要になった患者，又はスクリーニング前 4 週間以内に今回の大うつ病エピソードで入院した患者

9) スクリーニング時に DSM-IV-TR の I 軸診断で以下の診断を受けた患者

- せん妄，認知症，健忘性障害又は他の認知障害
- 統合失調症，統合失調感情障害又は他の精神病性障害
- 双極 I 型障害，双極 II 型障害
- 摂食障害（神経性無食欲症又は過食症を含む）
- 強迫性障害
- パニック障害
- 心的外傷後ストレス障害

10) スクリーニング時に DSM-IV-TR の II 軸診断で臨床的に重要な境界性パーソナリティ障害，反社会性パーソナリティ障害，妄想性パーソナリティ障害，シゾイドパーソナリティ障害，統合失調型パーソナリティ障害又は演技性パーソナリティ障害と診断された患者

11) 今回の大うつ病エピソードで幻覚，妄想又は何らかの精神病性症状が認められた患者

12) 新たな心理療法（個人療法，集団療法，夫婦療法又は家族療法）をスクリーニング前 42 日以内に受けた又は治験参加中に受ける予定の患者

既往歴及び合併症

13) C-SSRS 自殺念慮質問 4（Active Suicidal Ideation with Some Intent to Act，Without Specific Plan）で「はい」と答え，C-SSRS 質問 4 の基準を満たす直近のエピソードがスクリーニング前 6 ヵ月以内に発現した患者，又は C-SSRS 自殺念慮質問 5（Active Suicidal Ideation with Specific Plan and Intent）で「はい」と答え，C-SSRS 質問 5 の基準を満たす直近のエピソードがスクリーニング前 6 ヵ月以内に発現した患者，又は C-SSRS の 5 つの自殺行動項目

（actual attempt，interrupted attempt，aborted attempt，preparatory acts 又は behavior）のいずれかに「はい」と答え，いずれかの項目に該当する直近のエピソードがスクリーニング前2年以内に発現した患者，又は自殺のリスクが高いと治験責任医師等が判断した患者

14) スクリーニング前180日以内にアルコール及びベンゾジアゼピン類を含むDSM-IV-TR基準の物質乱用又は物質依存と診断された患者。ただし，カフェイン及びニコチンを除く。

15) 甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を合併する患者（スクリーニング前90日間以上，薬物治療により病態が安定している場合を除く）及び/又はスクリーニング検査時にFT4が異常値を示した患者。FT4の異常値に基づき除外された患者について，治験責任医師等により本治験の対象として適切な患者と判断された場合は，患者の適格性についてメディカルモニターと協議することとした。

16) スクリーニング時に心筋梗塞，うっ血性心不全，HIV血清反応陽性/後天性免疫不全症候群，慢性B型肝炎又は慢性C型肝炎の病歴など，臨床的に問題となる神経系，肝臓，腎臓，代謝系，血液系，免疫系，心血管系，肺，又は消化器系の疾患を有している患者。ただし，病状が軽微又はコントロール良好であり，治験期間中に患者を重大な有害事象が発現する危険にさらすことなく，安全性及び有効性の評価が妨げられないと考えられる場合，組入れ可能と判断した。患者の病状の安定及び治験参加に対する病状の潜在的影響について治験責任医師等が確信を持てない場合には，メディカルモニターに連絡することとした。

17) インスリン依存性糖尿病患者。インスリン非依存性糖尿病患者は，以下のすべての基準を満たし，状態が安定していると考えられる場合，組入れ可能とした。

- HbA1cが7.0%未満の患者
- スクリーニング時の血糖値（非絶食）が200 mg/dL未満の患者（非絶食時の血糖値が200 mg/dL以上の場合，空腹状態で再検査することとした。空腹時血糖値は125 mg/dL以下であることとした。）
- スクリーニング前28日間以上，経口糖尿病治療薬を安定して処方されていた，又はスクリーニング前28日間以上，糖尿病が食事で良好にコントロールされていた患者
- スクリーニング前12ヵ月以内に，糖尿病又は糖尿病の合併症のために入院していない患者
- スクリーニング期間中に新たに糖尿病と診断されていない患者

18) コントロールされていない高血圧（拡張期血圧が95 mmHg超）又は症候性低血圧を有する患者，又は3分間以上の起立後，直前の仰臥位血圧に比べ，収縮期血圧が30 mmHg以上低下及び/又は拡張期血圧が20 mmHg以上低下する起立性低血圧を示した又は起立性低血圧の症状が発現した患者

19) 既知の虚血性心疾患を有する患者又は心筋梗塞，うっ血性心不全（コントロールの有無にかかわらない）の病歴，血管形成，ステント留置又は冠動脈バイパス術の術歴を有する患者

20) てんかん又は発作の病歴を有する患者。ただし，小児期の単発の熱性痙攣，心的外傷後又はアルコール離脱などによる単発作を除いた。

身体所見及び臨床検査値

21) コカイン又は他の違法ドラッグの薬物検査が陽性の患者。再検査又は再スクリーニングは許容されなかった。医療用医薬品，一般用医薬品，又は患者の安全性又は試験結果の解釈に影響を及ぼす臨床症状を示さないとの治験責任医師等の判断が文書化された製品の使用による尿薬物検査陽性の患者は，メディカルモニターの承諾が得られた後，治験を継続してよいこととした。

22) 以下の臨床検査値及び心電図パラメータを有する患者

- 血小板数 ≤75000/mm^3
- ヘモグロビン ≤9 g/dL
- 好中球絶対数 ≤1000/mm^3
- AST > 2 × 基準値上限
- ALT > 2 × 基準値上限
- クレアチニン ≥2 mg/dL
- HbA1c ≥ 7%
- 異常 FT4，ただし，メディカルモニターの承諾が得られなかった場合（注：FT4 は TSH が異常値を示した場合のみ測定することとした。）
- QTcF 及び/又は QTcB > 450 msec

注） さらに，医学的に重要で患者の安全性又は試験結果の解釈に影響すると治験責任医師等が判断した他の何らかの臨床検査値異常，バイタルサイン又は心電図所見が認められた場合，患者は除外された。患者の病歴及び臨床症状に依存して医学的に重要である可能性のある結果を評価するうえで治験責任医師等を補助するために，基準を治験実施計画書 Appendix 3，Appendix 4 及び Appendix 5 に示した。異常値を示した検査は，異常値の再現性を確認するため，患者を除外する前に上記の基準で再検査することとした。

併用禁止薬及び併用禁止療法

23) Phase A の治験薬投与開始前 2 週間以内に MAO 阻害薬［Nardil®（フェネルジン）又は EMSAM®（セレギリン）など］による治療が行われた患者

24) Phase A の治験薬投与開始前 1 週間以内にベンゾジアゼピン類及び/又は催眠薬（非ベンゾジアゼピンの睡眠補助剤を含む）を使用した患者

25) Phase A の治験薬投与開始前 3 日以内に経口神経遮断薬を使用した患者，又は Phase A の治験薬投与開始前 1 周期+14 日以内に，承認された持続性神経遮断薬を使用した患者

26) 治験期間中に併用禁止薬（資料番号 5.3.5.1-08，Section 5.4.6 参照）を必要とすると予想された患者

27) 過去の臨床試験でブレクスピプラゾールの投与を受けたことがある患者

アレルギー及び副作用

28) 悪性症候群又はセロトニン症候群の病歴を有する患者

29) 2 分類以上の薬剤に対して真のアレルギー反応（すなわち，不耐性でない）の病歴を有する患者

その他

30) 服役者，又は精神又は身体疾患（感染症など）のいずれかの治療目的で強制的に拘留されている患者
31) スクリーニング前 180 日以内に他の治験に参加した患者，又は過去 1 年以内に 3 試験以上の治験に参加した患者
32) 治験責任医師等の判断で治験に参加すべきでないと判断された患者

Week 8 来院時の除外基準

33) Week 6 来院時にコカイン又は他の違法薬物の検査が陽性であった被験者。Week 6 の尿薬物検査で，医療用医薬品，一般用医薬品又は製品のために陽性であった被験者は，メディカルモニターの承諾が得られた後でのみ，治験を継続してよいこととした。
34) Phase A 参加中に，治験責任医師の判断で，何らかの臨床的に重要な安全性上の問題（臨床検査値，心電図所見又は病状など）が認められた被験者

使用薬剤，ロット番号：

被験薬

ブレクスピプラゾール（OPC-34712）錠

ロット番号：[redacted]（0.25 mg），[redacted]（1 mg）

対照薬

プラセボ錠

ロット番号：[redacted]，[redacted]

用量及び投与方法：

本治験は以下の治療期で実施された。

Phase A（抗うつ薬治療期）

すべての被験者は単盲検プラセボ及び治験責任医師等が選択した非盲検の市販抗うつ薬を以下の規定の範囲内で投与された。

【SSRI】

- エスシタロプラム（Lexapro®）錠，10～20 mg/日
- フルオキセチン（Prozac®）カプセル，20～40 mg/日
- パロキセチン（Paxil CR®）CR 錠，25～50 mg/日
- セルトラリン（Zoloft®）錠，50～150 mg/日

【SNRI】

- デスベンラファキシン（Pristiq®）錠，50～100 mg/日
- ベンラファキシン（Effexor XR®）XR カプセル，37.5～225 mg/日

抗うつ薬は，治験期間を通して治験責任医師等が選択した同じ抗うつ薬を投与することとし，フルオキセチン 40 mg/日を除いて，すべて 1 日 1 回経口投与した。フルオキセチンは 1 日 1 回又は 1 日 2 回の分与で投与した。ベンラファキシンを除くすべての抗うつ薬は食事の有無にかかわらず投与された。ベンラファキシンは食事とともに投与された。被験者は，特に薬物動態の検体

採取がある来院の前には，毎日同じ時刻に抗うつ薬を服用するよう指導された。

Phase B（二重盲検期）

Phase A の最終来院時（Week 8）に，反応不十分であった被験者は 6 週間の Phase B に移行した。被験者はブレクスピプラゾール群及びプラセボ群に 1：1 の割合で無作為割付され，Phase A で使用した最終用量の抗うつ薬に加え，ブレクスピプラゾール（1～3 mg/日の可変用量）又はプラセボを 6 週間投与された。

Phase B でのブレクスピプラゾールの投与スケジュールを表 2.7.6.2.8-1 に示した。

被験者は 1 日 1 回の二重盲検治験薬 4 錠及び選択された市販抗うつ薬を投与された。投与は Week 8 でブレクスピプラゾール 1 mg 又はプラセボから開始され，Week 9 で 1.5 mg/日（又はプラセボ）に増量された。その後，Week 10 及び Week 11 で治験責任医師等は，忍容性及び治療反応性に関する臨床判断に基づいて，最適用量（増量，不変，減量）を選択することとした。Week 11 来院時以降の増量は許容されなかった。減量は 0.5 mg ずつ，Week 9 来院時以降のいつの時点にでも実施できることとした。ブレクスピプラゾール 1 mg（又はプラセボ）に忍容性を示さない被験者は治験を中止することとした。ブレクスピプラゾール及びプラセボは食事の有無にかかわらず 1 日 1 回経口投与された。

表 2.7.6.2.8-1　　Phase B でのブレクスピプラゾールの投与スケジュール

Study Visit	Week 8	Week 9[a]	Week 10[b]	Week 11[b]	Week 12[c]	Week 13[c]
Brexpiprazole arm (mg)	1	1.5	2 (1.5 or 1)	3 (2, 1.5 or 1)	3 (2.5, 2, 1.5 or 1)	3 (2.5, 2, 1.5 or 1)
Placebo arm	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo

[a] All subjects received 1.5 mg brexpiprazole (or matching placebo). Subjects who experienced dose related tolerability issues at the 1.5 mg dose of brexpiprazole may have decreased to 1 mg brexpiprazole at any time after the Week 9 visit.

[b] The investigator optimized the dose (increase, no change, decrease) based upon clinical judgment as it related to tolerability and therapeutic response. Subjects unable to tolerate the 1 mg dose of brexpiprazole (or matching placebo) were withdrawn from the study.

[c] The dose could not be increased after the Week 11 visit, but could be decreased in 0.5 mg decrements at any time (scheduled or unscheduled visits) after the Week 9 visit. Subjects who were unable to tolerate the 1 mg dose of brexpiprazole (or matching placebo) were withdrawn from the study.

＜資料番号 5.3.5.1-08：Table 5.4.4.2-1＞

Phase A+（抗うつ薬反応例治療継続期）

Phase A の最終来院時（Week 8）に，Phase A の治療に反応した被験者は単盲検プラセボ及び抗うつ薬をさらに 6 週間継続投与された。

投与期間：

14 週間（抗うつ薬治療期の 8 週間及び二重盲検期又は抗うつ薬反応例治療継続期の 6 週間）

目標被験者数：

358 例（Phase B）

目標被験者数の設定根拠：

本治験は有効性主要評価項目を MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの変化量とし，1：1 の比で無作為割付されたプラセボ群とブレクスピプラゾール群とを比較した。主要評価項目で試験全体の第 1 種の過誤率を 0.05 とし，初回の第 II 相試験（331-08-211 試験）の結果を基に，本治験ではブレクスピプラゾールの平均用量を 2.0～2.3 mg/日の範囲と仮定して，MADRS 合計スコアの平均変化量の群間差を−2.6～−3.0 とした。計画された評価可能な 350 例（各投与群 175 例）のサンプルサイズでは，両側有意水準 0.05 で 2.6 及び 3.0 の治療効果を検出するための検出力がそれぞれ 81%及び 90%であった。Phase B で約 350 例の評価可能な被験者数［すなわち，MADRS 合計スコアを Phase A 終了時（Week 8）と Phase B 期間中に 1 つ以上有する被験者数］を確保するために，十分な数の被験者を登録及び無作為割付することとした。Phase B での評価不能な被験者 2%を上乗せし，無作為割付時の被験者数を 358 例（各投与群 179 例）に設定した。評価可能な 350 例を確保するために，評価不能な被験者数を治験期間中に盲検下で継続的にモニターした。

主な併用薬又は併用療法の規定：

併用する抗うつ薬については「用量及び投与方法」の項を参照。

主な併用禁止薬又は併用禁止療法の規定：

向精神薬，CYP2B6 阻害剤，CYP2D6 阻害剤，CYP3A4 阻害剤及び誘導剤は，治験期間中の使用を禁止した。バルビツール酸類は，片頭痛の治療に投与が医学的に適切であると治験責任医師等が判断した場合を除いて，治験期間中の使用を禁止した（資料番号 5.3.5.1-08，Section 5.4.6 参照）。

評価項目：

<u>有効性</u>

主要評価項目：

MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの変化量

主な副次的評価項目：

SDS 平均スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの変化量

その他の副次的評価項目：

- MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の Week 14 以外の各来院時までの変化量
- CGI-S スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の各来院時までの変化量
- IDS-SR 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の各来院時までの変化量
- HAM-D17 項目合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14LOCF）までの変化量

- Phase B の各来院時の CGI-I スコア
- MADRS 反応率
- MADRS 寛解率
- CGI-I 反応率

薬物動態

ブレクスピプラゾール及びその代謝物の血漿中濃度並びに抗うつ薬（適宜，未変化体及び活性代謝物）の血漿中濃度

安全性

有害事象，AIMS，SAS，BARS，C-SSRS，MSFQ，臨床検査，身体所見，バイタルサイン（体温，収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数），体重，ウエスト周囲径，BMI 及び心電図

その他の評価項目

- Q-LES-Q-SF スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの変化量
- MMAS-4

解析方法：

有効性主要評価項目は，MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの変化量とした。ベースラインから Week 14（LOCF）までの MADRS 合計スコアの変化量を ANCOVA モデルを用いて解析した。ANCOVA モデルには，ベースラインの MADRS 合計スコアを共変量，投与群及び治験実施医療機関を要因として含めた。OC データに基づく MMRM 解析は主要評価項目の感度分析として実施した。

治験依頼者：

Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.

治験実施医療機関：

米国 44 施設

治験期間：

2010 年 3 月 1 日～2011 年 11 月 21 日

2.7.6.2.8.2　試験結果

本治験の治験総括報告書では，Phase A（抗うつ薬治療期），Phase A+（抗うつ薬反応例治療継続期）の結果も含まれているが，ここでは Phase B（二重盲検期）の解析結果を中心に記載する。

(1) 被験者の内訳

Phase B の被験者の内訳及び解析対象集団（無作為割付集団）を表 2.7.6.2.8-2 に，Phase B の中止理由の内訳（無作為割付集団）を表 2.7.6.2.8-3 に示した。

本治験では 1226 例がスクリーニングされ，773 例が Phase A に登録された（資料番号 5.3.5.1-08，Table 8.1.1-1 参照）。Phase A を完了した 623 例（80.6%）のうち，372 例（48.1%）が Phase B に無作為割付され，251 例（32.5%）は Phase A+で治療を継続した。Phase A で 150 例（19.4%）が治験を中止した。

Phase B に割付けられた 372 例のうち，ブレクスピプラゾール（185 例）又はプラセボ（187 例）がほぼ同数の被験者に投与された。Phase B では 338 例（90.9%）が治験を完了した。ブレクスピプラゾール群の 18 例（9.7%）及びプラセボ群の 16 例（8.6%）は Phase B の途中で治験を中止した。投与群を通して最も多かった中止理由は，有害事象（11 例，3.0%）であり，次いで治験実施計画書からの逸脱（7 例，1.9%），追跡不能（5 例，1.3%）及び同意撤回（5 例，1.3%）であった。

表 2.7.6.2.8-2　　Phase B の被験者の内訳（無作為割付集団）

Subjects	**Brexpiprazole (N = 185) n (%)[a]**	**Placebo (N = 187) n (%)[a]**	**Total (N = 372) n (%)[a]**
Randomized	185 (100)	187 (100)	372 (100)
Completed	167 (90.3)	171 (91.4)	338 (90.9)
Discontinued	18 (9.7)	16 (8.6)	34 (9.1)
Analyzed for Safety[b]	185 (100)	187 (100)	372 (100)
Analyzed for Efficacy[c]	184 (99.5)	181 (96.8)	365 (98.1)

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

[b] Randomized subjects who received at least one dose of double-blind trial medication were included in safety analysis.

[c] Randomized subjects who had an end of Phase A (Week 8) value and at least one postrandomization value for MADRS Total Score were included in efficacy analysis.

＜資料番号 5.3.5.1-08：Table 9.2-1＞

表 2.7.6.2.8-3　　Phase B の中止理由の内訳（無作為割付集団）

Subjects	**Brexpiprazole (N = 185) n (%)[a]**	**Placebo (N = 187) n (%)[a]**	**Total (N = 372) n (%)[a]**
Randomized	185 (100)	187 (100)	372 (100)
Completed	167 (90.3)	171 (91.4)	338 (90.9)
Discontinued	18 (9.7)	16 (8.6)	34 (9.1)
Lost to Follow-up	2 (1.1)	3 (1.6)	5 (1.3)
Adverse Events	9 (4.9)	2 (1.1)	11 (3.0)
Met Protocol-specified Withdrawal Criteria	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.8)
Withdrawn by Investigator	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Withdrew Consent	0 (0.0)	5 (2.7)	5 (1.3)
Protocol Deviation	3 (1.6)	4 (2.1)	7 (1.9)
Lack of Efficacy	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)

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

＜資料番号 5.3.5.1-08：Table 8.1.2-1＞

(2)　解析したデータセット

安全性解析対象集団は，Phase B で無作為割付され二重盲検治験薬を 1 回以上投与された被験者で構成された。有効性解析対象集団は，Phase B で無作為割付され二重盲検治験薬を 1 回以上投与され Phase A 終了時（Week 8）と無作為割付後に 1 つ以上の MADRS 合計スコアを有する被験者で構成された。

安全性解析対象集団の例数は，ブレクスピプラゾール群の 185 例及びプラセボ群の 187 例の計 372 例であった（表 2.7.6.2.8-2 参照）。有効性解析対象集団の例数は，ブレクスピプラゾール群の 184 例及びプラセボ群の 181 例の計 365 例であった。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.8-4 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は投与群間で概して類似していた。全体の平均年齢は 43.5 歳，平均 BMI は 31.0 kg/m^2 であった。大部分は白人（72.0%）であり，女性（253/372 例，68.0%）は男性（119/372 例，32.0%）より多かった（資料番号 5.3.5.1-08，CT-3.1.1 参照）。

表 2.7.6.2.8-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為割付集団）

Demographic Characteristics[a]	**Brexpiprazole (N = 185)**	**Placebo (N = 187)**	**Total (N = 372)**
Age (yrs)			
n	185	187	372
Mean (SD)	44.7 (11.7)	42.4 (11.7)	43.5 (11.8)
Median	47.0	43.0	44.5
Min, Max	18, 65	21, 64	18, 65
Height (cm)			
n	185	187	372
Mean (SD)	167.6 (8.9)	167.9 (9.4)	167.8 (9.1)
Median	167.0	168.0	167.0
Min, Max	147, 196	147, 199	147, 199
Weight (kg)			
n	185	187	372
Mean (SD)	85.1 (19.6)	89.5 (21.6)	87.3 (20.7)
Median	83.5	88.5	86.2
Min, Max	45, 139	48, 165	45, 165
Waist Circumference (cm)			
n	185	187	372
Mean (SD)	97.6 (15.9)	100.2 (16.9)	98.9 (16.5)
Median	96.0	99.0	98.0
Min, Max	65, 143	63, 162	63, 162
Body Mass Index (kg/m^2)			
n	185	187	372
Mean (SD)	30.3 (6.7)	31.7 (7.4)	31.0 (7.1)
Median	29.1	30.7	29.5
Min, Max	18, 56	18, 57	18, 57
Race			
White	137 (74.1)	131 (70.1)	268 (72.0)
Black or African American	34 (18.4)	43 (23.0)	77 (20.7)
American Indian or Alaska Native	5 (2.7)	1 (0.5)	6 (1.6)
Asian	5 (2.7)	5 (2.7)	10 (2.7)
Other	4 (2.2)	7 (3.7)	11 (3.0)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	15 (8.1)	18 (9.6)	33 (8.9)
Not Hispanic or Latino	169 (91.4)	167 (89.3)	336 (90.3)
Unknown	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (0.8)

SD = standard deviation.

[a] Weight, waist circumference, and body mass index were based on the end of Phase A assessment. All other parameters were based on the baseline assessment.

＜資料番号 5.3.5.1-08：Table 8.2-1＞

(4) 有効性

(a) 主要評価項目

MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.8-5 に示した。

有効性主要評価項目は，MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの変化量とした。

MADRS 合計スコアは，ブレクスピプラゾール群及びプラセボ群で Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの間低下した。ブレクスピプラゾール群とプラセボ群との差は−1.18（p = 0.1416）であった。

表 2.7.6.2.8-5　MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）

Variable	Brexpiprazole	Placebo
MADRS Total Score	n = 184	n = 181
Mean End of Phase A (SD)	25.88 (5.82)	26.00 (5.86)
LS Mean Change at Week 14 (SE)	−8.20 (0.62)	−7.02 (0.62)
Treatment Difference (95% CI)[a]	−1.18 (−2.75, 0.39)	
P-value[b]	0.1416	

CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] Treatment difference = difference in adjusted mean change: brexpiprazole − placebo.

[b] ANCOVA analysis for MADRS Total Score.

＜資料番号 5.3.5.1-08：Table 9.3-1＞

(b) 主な副次的評価項目

SDS 平均スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.8-6 に示した。

主な副次的評価項目は，SDS 平均スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの変化量とした。

SDS 平均スコア（3 項目の平均値）は，ブレクスピプラゾール群及びプラセボ群で Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの間低下（改善）した。ブレクスピプラゾール群とプラセボ群との差は−0.22（p = 0.3778）であった。

表 2.7.6.2.8-6　　SDS 平均スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）

Variable	**Brexpiprazole n (%)**	**Placebo n (%)**
SDS Score	n = 174	n = 172
Mean End of Phase A (SD)	5.44 (2.25)	5.54 (2.21)
LS Mean Change at Week 14 (SE)	−0.91 (0.19)	−0.69 (0.19)
Treatment Difference (95% CI)[a]	−0.22 (−0.69, 0.26)	
P-value[b]	0.3778	

CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] Treatment difference = difference in adjusted mean change: brexpiprazole − placebo.

[b] ANCOVA analysis for SDS Score.

＜資料番号 5.3.5.1-08：Table 9.4.1-1＞

(c)　その他の副次的評価項目

i)　各来院時の MADRS 合計スコア

MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の各来院時までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.8-7 に示した。

MADRS 合計スコアは各週で両投与群ともに低下（改善）し，ブレクスピプラゾール群での低下は各週でプラセボ群と比較してより大きかった。ブレクスピプラゾール群とプラセボ群との差は Week 11（−2.01，p = 0.0061）及び Week 12（−2.21，p = 0.0038）で大きく，Week 13 で−1.82（p = 0.0174），Week 14 で−1.18（p = 0.1416）と縮小した。

表 2.7.6.2.8-7　　MADRS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B の各来院時までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）

	Week 8				Change From Week 8						95% CI		
Visit Treatment Group	n	Mean (SD)	Med	Min, Max	n	LS Mean (SE)[a]	Mean (SD)	Med	Min, Max	Diff[a]	Lower[a]	Upper[a]	P-value[a]
Week 8													
Brexpiprazole	184	25.88 (5.82)	26	14, 43									
Placebo	181	26.00 (5.86)	26	13, 44									
Week 9													
Brexpiprazole	181	22.39 (7.17)	22	6, 42	181	−3.30 (0.42)	−3.56 (5.75)	−3.0	−27, 12	−1.31	−2.38	−0.24	0.0162
Placebo	180	23.74 (6.56)	24	6, 38	180	−1.99 (0.42)	−2.26 (4.82)	−2.0	−24, 15				
Week 10													
Brexpiprazole	184	20.09 (7.73)	20	1, 40	184	−5.92 (0.50)	−5.79 (7.06)	−4.5	−28, 9	−1.90	−3.15	−0.65	0.0031
Placebo	181	22.10 (6.89)	22	4, 41	181	−4.01 (0.50)	−3.90 (5.95)	−3.0	−26, 11				
Week 11													
Brexpiprazole	184	18.67 (8.54)	19	0, 41	184	−7.23 (0.57)	−7.21 (7.59)	−7	−29, 13	−2.01	−3.44	−0.58	0.0061
Placebo	181	20.84 (7.91)	21	2, 40	181	−5.22 (0.57)	−5.16 (7.08)	−3	−32, 12				
Week 12													
Brexpiprazole	184	17.57 (9.00)	17	0.00, 41	184	−8.42 (0.59)	−8.31 (8.0)	−8	−29, 11	−2.21	−3.69	−0.72	0.0038
Placebo	181	19.88 (7.79)	19	0.00, 36	181	−6.21 (0.59)	−6.12 (7.36)	−6	−34, 14				
Week 13													
Brexpiprazole	184	17.20 (8.79)	17	0.00, 38	184	−9.00 (0.59)	−8.68 (7.86)	−8	−29, 10	−1.82	−3.32	−0.32	0.0174
Placebo	181	19.09 (8.24)	19	0.00, 36	181	−7.18 (0.59)	−6.91 (7.75)	−6	−34, 12				
Week 14													
Brexpiprazole	184	17.92 (9.35)	19	0.00, 38	184	−8.20 (0.62)	−7.96 (8.49)	−7	−31, 13	−1.18	−2.75	0.39	0.1416
Placebo	181	19.25 (8.39)	19	0.00, 40	181	−7.02 (0.62)	−6.75 (7.77)	−6	−34, 10				

CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] ANCOVA model, with treatment and trial center as main effects and Week 8 value as covariate, was used for change from Week 8 comparisons.

＜資料番号 5.3.5.1-08：Table 9.5.1-1＞

ii)　CGI-S スコア

CGI-S スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.8-8 に示した。

CGI-S 平均スコアは，Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの間両投与群で低下した。ブレクスピプラゾール群の最小二乗平均変化量は−0.95 であり改善が認められたが，プラセボ群（−0.85）との差（−0.10，p = 0.3318）は認められなかった。

表 2.7.6.2.8-8　　CGI-S スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）

Variable	Brexpiprazole	Placebo
CGI-Severity Score	n = 184	n = 181
Mean End of Phase A (SD)	4.01 (0.61)	4.10 (0.64)
LS Mean Change at Week 14 (SE)	−0.95 (0.08)	−0.85 (0.08)
Treatment Difference (95% CI)[a]	−0.10 (−0.29, 0.10)	
P-value[b]	0.3318	

CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] Treatment difference = difference in adjusted mean change: brexpiprazole − placebo.

[b] ANCOVA analysis for CGI-Severity Score.

＜資料番号 5.3.5.1-08：Table 9.5.2-1＞

iii)　IDS-SR 合計スコア

IDS-SR 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.8-9 に示した。

IDS-SR 合計スコアは Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までに両投与群で低下し，被験者によるうつ症状評価での改善が示された。Week 14 での最小二乗平均変化量は，ブレクスピプラゾール群で−5.70，プラセボ群で−5.84 であり，投与群間差は 0.14（95% CI：−1.89～2.17）であった。

表 2.7.6.2.8-9　　IDS-SR 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）

Variable	Brexpiprazole	Placebo
IDS-SR Total Score	n = 184	n = 181
Mean End of Phase A (SD)	30.97 (10.82)	32.54 (11.30)
LS Mean Change at Week 14 (SE)	−5.70 (0.80)	−5.84 (0.80)
Treatment Difference (95% CI)[a]	0.14 (−1.89, 2.17)	
P-value[b]	0.8918	

CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] Treatment difference = difference in adjusted mean change: brexpiprazole − placebo.

[b] ANCOVA analysis for IDS-SR Total Score.

＜資料番号 5.3.5.1-08：Table 9.5.3-1＞

iv)　HAM-D17 項目合計スコア

HAM-D17 項目合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.8-10 に示した。

HAM-D17 項目合計スコアは，Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14, LOCF）までの間両投与群で低下した。Week 14 の最小二乗平均変化量はブレクスピプラゾール群で−5.98，プラセボ群で−5.40 であった。投与群間に差は認められなかった（−0.57，p = 0.3247）。

表 2.7.6.2.8-10　HAM-D17 項目合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14）までの平均変化量 - LOCF（有効性解析対象集団）

Variable	Brexpiprazole	Placebo
HAM-D17 Total Score	n = 176	n = 172
Mean End of Phase A (SD)	19.80 (3.79)	20.43 (3.78)
LS Mean Change at Week 14 (SE)	−5.98 (0.45)	−5.40 (0.45)
Treatment Difference (95% CI)[a]	−0.57 (−1.71, 0.57)	
P-value[b]	0.3247	

CI = confidence interval, LS = least squares, SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] Treatment difference = difference in adjusted mean change: brexpiprazole − placebo.

[b] ANCOVA analysis for HAM-D17 Total Score.

＜資料番号 5.3.5.1-08：Table 9.5.4-1＞

v)　CGI-I スコア

CGI-I スコアの Phase B 終了時（Week 14）の要約 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.8-11 に示した。

Phase B 終了時（Week 14）の CGI-I 平均スコアは，両投与群で改善を示した。Week 14 の CGI-I 平均スコアはブレクスピプラゾール群で 2.68，プラセボ群で 2.78 であった。投与群間に差は認められなかった（−0.10，p = 0.3438）。

表 2.7.6.2.8-11　CGI-I スコアの Phase B 終了時（Week 14）の要約 - LOCF（有効性解析対象集団）

Variable	Brexpiprazole	Placebo
CGI-Improvement Score	n = 184	n = 181
Mean at Week 14 (SD)	2.68 (1.18)	2.78 (1.07)
Treatment Difference (95% CI)[a]	−0.10 (−0.31, 0.11)	
P-value[b]	0.3438	

CI = confidence interval, SD = standard deviation.

[a] Treatment difference = difference in adjusted mean: brexpiprazole − placebo.

[b] The CMH Row Mean Score Differ Test for CGI-I Score.

＜資料番号 5.3.5.1-08：Table 9.5.5-1＞

vi) MADRS 反応率

MADRS 反応率は，Phase A 終了時（Week 8）から MADRS 合計スコアが 50%以上低下した被験者の割合とした。

Phase B 期間中の MADRS 反応率 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.8-12 に示した。

Week 14（LOCF）の MADRS 反応率は，プラセボ群（19.9%）と比較してブレクスピプラゾール群（29.9%）で高かった（p = 0.0339）。各週の反応例数は，プラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で一貫して多かった。ブレクスピプラゾール群及びプラセボ群の反応例数は，Week 10 でそれぞれ 29 例（15.8%）及び 16 例（8.84%）（p = 0.0360），Week 12 でそれぞれ 56 例（30.4%）及び 28 例（15.5%）（p = 0.0008），Week 13 でそれぞれ 55 例（29.9%）及び 33 例（18.2%）（p = 0.0074）であった。

表 2.7.6.2.8-12　Phase B 期間中の MADRS 反応率 - LOCF（有効性解析対象集団）

		Responders		Treatment Comparisons [a,b]		
Visit Treatment Group	**N**	**n**	**(%)**	**Response Ratio**	**95% CI**	**P-value**
Week 9						
Brexpiprazole	181	11	6.08	2.79	(0.88, 8.81)	0.0679
Placebo	180	4	2.22			
Week 10						
Brexpiprazole	184	29	15.8	1.78	(1.01, 3.14)	0.0360
Placebo	181	16	8.84			
Week 11						
Brexpiprazole	184	41	22.3	1.53	(0.99, 2.35)	0.0521
Placebo	181	26	14.4			
Week 12						
Brexpiprazole	184	56	30.4	1.93	(1.31, 2.86)	0.0008
Placebo	181	28	15.5			
Week 13						
Brexpiprazole	184	55	29.9	1.64	(1.14, 2.38)	0.0074
Placebo	181	33	18.2			
Week 14						
Brexpiprazole	184	55	29.9	1.47	(1.03, 2.08)	0.0339
Placebo	181	36	19.9			

CI = confidence interval.

[a] The CMH general association test controlling for trial center.

[b] The MADRS response was defined as ≥ 50% reduction in MADRS total score from end of Phase A (Week 8 visit).

＜資料番号 5.3.5.1-08：Table 9.5.6-1＞

vii) MADRS 寛解率

MADRS 寛解率は，Phase A 終了時（Week 8）から MADRS 合計スコアが 50%以上低下し，かつ MADRS 合計スコアが 10 以下となった被験者の割合とした。

Phase B 期間中の MADRS 寛解率 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.8-13 に示した。

Week 14（LOCF）の MADRS 寛解率は，プラセボ群（14.9%）と比較してブレクスピプラゾール群（26.1%）で高かった（p = 0.0089）。各週の MADRS 寛解例数もプラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で多く，最も大きな差は Week 11［ブレクスピプラゾール群 31 例（16.8%），プラセボ群 18 例（9.94%），p = 0.0496，以下同順］，Week 12［42 例（22.8%），19 例（10.5%），p = 0.0019］及び Week 13［46 例（25.0%），25 例（13.8%），p = 0.0068］で認められた。

表 2.7.6.2.8-13　Phase B 期間中の MADRS 寛解率 - LOCF（有効性解析対象集団）

		Subjects with Remission		Treatment Comparisons[a]		
Visit Treatment Group	**N**	**n**	**(%)**	**Remission Ratio[b]**	**95% CI**	**P-value**
Week 9						
Brexpiprazole	181	7	3.87	2.27	(0.55, 9.30)	0.2404
Placebo	180	3	1.67			
Week 10						
Brexpiprazole	184	15	8.15	2.04	(0.83, 4.98)	0.0983
Placebo	181	7	3.87			
Week 11						
Brexpiprazole	184	31	16.8	1.67	(0.99, 2.82)	0.0496
Placebo	181	18	9.94			
Week 12						
Brexpiprazole	184	42	22.8	2.12	(1.31, 3.46)	0.0019
Placebo	181	19	10.5			
Week 13						
Brexpiprazole	184	46	25.0	1.77	(1.17, 2.67)	0.0068
Placebo	181	25	13.8			
Week 14						
Brexpiprazole	184	48	26.1	1.71	(1.14, 2.57)	0.0089
Placebo	181	27	14.9			

CI = confidence interval.

[a] The CMH general association test controlling for trial center.

[b] The MADRS remission criteria were defined as MADRS Total Score ≤ 10 and ≥ 50% reduction in MADRS Total Score from end of Phase A (Week 8 visit).

＜資料番号 5.3.5.1-08：Table 9.5.7-1＞

viii) CGI-I 反応率

CGI-I 反応率は，CGI-I スコアが 1（very much improved）又は 2（much improved）となった被験者の割合とした。

Phase B 終了時（Week 14）の CGI-I 反応率 - LOCF（有効性解析対象集団）を表 2.7.6.2.8-14 に示した。

Week 14 の CGI-I 反応率は，ブレクスピプラゾール群（84/194 例，45.7%）でプラセボ群（72/181 例，39.8%）と比較して高かったが，投与群間に差は認められなかった（p = 0.2345）。

表 2.7.6.2.8-14　Phase B 終了時（Week 14）の CGI-I 反応率 - LOCF（有効性解析対象集団）

Variable	Brexpiprazole	Placebo
CGI-I Response Rate	n = 184	n = 181
Proportion (%) of Responders at Week 14	84 (45.7)	72 (39.8)
Response Ratio (95% CI)[a]	1.15 (0.91, 1.44)	
P-value[b]	0.2345	

CI = confidence interval.

[a] Response Ratio = ratio of response rate: brexpiprazole/placebo.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel General Association Test for CGI-I Response Rate.

＜資料番号 5.3.5.1-08：Table 9.5.8-1＞

(5) 薬物動態

ブレクスピプラゾール並びにその代謝物である DM-3411 及び DM-3412 の血漿中濃度は，大うつ病性障害患者を対象とした過去の試験での血漿中濃度と類似していた。

(6) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

Phase B での治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.8-15 に示した。

ブレクスピプラゾールの最終用量は平均 2.160 mg/日であった。

表 2.7.6.2.8-15　　Phase B での治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

Days[a]	Treatment Group	N	(%)[b]	Average Daily Dose[c]		
				Mean Dose	Min Dose	Max Dose
Day 1 - 7	Brexpiprazole	184	(99.5)	1.025	1.000	1.500
	Placebo	184	(98.4)	0.000	0.000	0.000
Day 8 - 14	Brexpiprazole	182	(98.4)	1.491	1.000	3.000
	Placebo	181	(96.8)	0.000	0.000	0.000
Day 15 - 21	Brexpiprazole	177	(95.7)	1.833	1.000	3.000
	Placebo	178	(95.2)	0.000	0.000	0.000
Day 22 - 28	Brexpiprazole	172	(93.0)	2.295	1.000	3.000
	Placebo	175	(93.6)	0.000	0.000	0.000
Day 29 - 35	Brexpiprazole	170	(91.9)	2.269	1.000	3.000
	Placebo	174	(93.0)	0.000	0.000	0.000
Day 36 - 42	Brexpiprazole	165	(89.2)	2.240	1.000	3.000
	Placebo	170	(90.9)	0.000	0.000	0.000
Day > 42	Brexpiprazole	48	(25.9)	2.176	1.000	3.000
	Placebo	49	(26.2)	0.000	0.000	0.000
Endpoint[d]	Brexpiprazole	184	(99.5)	2.160	1.000	3.000
	Placebo	184	(98.4)	0.000	0.000	0.000

[a] Days double blind exposure during Phase B

[b] Percentages are based on the number of subjects entered.

[c] Placebo daily dose is summarized in number of tablets.

[d] Endpoint reflects the last non-missing dose taken with the double-blind treatment phase.

＜資料番号 5.3.5.1-08：CT-7.2.1 より作成＞

(b)　有害事象

Phase B にブレクスピプラゾール群で 5%以上の割合で発現しプラセボ群より発現割合が高かった有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.8-16 に，Phase B での器官別大分類別有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.8-21 に，Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.8-22 に示した。

Phase B での有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群で 76.2%，プラセボ群で 63.6%であった。有害事象の大部分は重症度が軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.1-08，CT-8.2.1.3 参照）。

ブレクスピプラゾール群で発現割合が高かった有害事象は，アカシジア（ブレクスピプラゾール群 11.9%，プラセボ群 4.8%，以下同順），体重増加（11.4%，2.7%）及び不眠症（9.2%，3.2%）であった。

表 2.7.6.2.8-16　Phase B にブレクスピプラゾール群で 5%以上の割合で発現しプラセボ群より発現割合が高かった有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole (N = 185) n (%)	Placebo (N = 187) n (%)	Total (N = 372) n (%)
胃腸障害			
便秘	11 (5.9)	4 (2.1)	15 (4.0)
下痢	10 (5.4)	10 (5.3)	20 (5.4)
全身障害および投与局所様態			
疲労	14 (7.6)	8 (4.3)	22 (5.9)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	12 (6.5)	5 (2.7)	17 (4.6)
臨床検査			
体重増加	21 (11.4)	5 (2.7)	26 (7.0)
代謝および栄養障害			
食欲亢進	14 (7.6)	3 (1.6)	17 (4.6)
神経系障害			
アカシジア	22 (11.9)	9 (4.8)	31 (8.3)
精神障害			
不眠症	17 (9.2)	6 (3.2)	23 (6.2)

MedDRA Version 11.1

AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: All AEs that started after start of trial drug treatment, or if the event was continuous from baseline and was serious, trial drug related, or resulted in death, discontinuation, interruption, or reduction of trial therapy.　Subjects were counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

＜資料番号 5.3.5.1-08：Table 11.3.1-1 より作成＞

(c)　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

Phase B にいずれかの投与群で 2%以上の割合で発現した副作用（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.8-17 に，Phase B での器官別大分類別副作用（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.8-23 に，Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.8-24 に示した。

Phase B での副作用の発現割合は 48.9%であった（ブレクスピプラゾール群 59.5%，プラセボ群 38.5%）。発現割合が高かった副作用は，ブレクスピプラゾール群ではアカシジア（11.4%），体重増加（10.3%）及び不眠症（8.6%），プラセボ群では頭痛（5.3%），アカシジア（4.8%）及び疲労（3.7%）であった。

ブレクスピプラゾール群で 5%以上の割合で発現しプラセボ群より発現割合が高かった副作用は，アカシジア（ブレクスピプラゾール群 11.4%，プラセボ群 4.8%，以下同順），体重増加（10.3%，2.7%），不眠症（8.6%，2.7%），疲労（7.0%，3.7%），食欲亢進（7.0%，1.6%）及び便秘（5.4%，0.5%）であった。

表 2.7.6.2.8-17　　Phase B にいずれかの投与群で 2%以上の割合で発現した副作用
（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole (N = 185) n (%)	Placebo (N = 187) n (%)	Total (N = 372) n (%)
眼障害			
霧視	7 (3.8)	2 (1.1)	9 (2.4)
胃腸障害			
便秘	10 (5.4)	1 (0.5)	11 (3.0)
下痢	5 (2.7)	5 (2.7)	10 (2.7)
口内乾燥	6 (3.2)	4 (2.1)	10 (2.7)
悪心	4 (2.2)	4 (2.1)	8 (2.2)
全身障害および投与局所様態			
疲労	13 (7.0)	7 (3.7)	20 (5.4)
易刺激性	1 (0.5)	4 (2.1)	5 (1.3)
臨床検査			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (2.2)	0 (0.0)	4 (1.1)
体重増加	19 (10.3)	5 (2.7)	24 (6.5)
代謝および栄養障害			
食欲亢進	13 (7.0)	3 (1.6)	16 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害			
筋骨格硬直	4 (2.2)	1 (0.5)	5 (1.3)
神経系障害			
アカシジア	21 (11.4)	9 (4.8)	30 (8.1)
注意力障害	4 (2.2)	2 (1.1)	6 (1.6)
浮動性めまい	3 (1.6)	4 (2.1)	7 (1.9)
錐体外路障害	5 (2.7)	2 (1.1)	7 (1.9)
頭痛	8 (4.3)	10 (5.3)	18 (4.8)
傾眠	4 (2.2)	3 (1.6)	7 (1.9)
振戦	8 (4.3)	6 (3.2)	14 (3.8)
精神障害			
異常な夢	7 (3.8)	3 (1.6)	10 (2.7)
不安	6 (3.2)	2 (1.1)	8 (2.2)
不眠症	16 (8.6)	5 (2.7)	21 (5.6)
中期不眠症	4 (2.2)	0 (0.0)	4 (1.1)
落ち着きのなさ	7 (3.8)	3 (1.6)	10 (2.7)
皮膚および皮下組織障害			
多汗症	6 (3.2)	1 (0.5)	7 (1.9)

MedDRA Version 11.1

AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: All AEs that started after start of trial drug treatment, or if the event was continuous from baseline and was serious, trial-drug-related, or resulted in death, discontinuation, interruption, or reduction of trial therapy. Subjects were counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Potentially drug-related AEs include those classified as related or possibly related.

＜資料番号 5.3.5.1-08：Table 11.4.1-1 より作成＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

Phase A で 1 例が死亡した。当該被験者は 3[redacted] 歳，アジア系男性で抗うつ薬のデスベンラファキシン（Pristiq®）が投与されており，高度な有害事象である薬物毒性（Tramadol 中毒）のために死亡した（資料番号 5.3.5.1-08，CT-8.4.1.1～CT-8.4.4.3，Listings CT-9.1.1，CT-9.1.2 参照）。

ii)　その他の重篤な有害事象

Phase B での重篤な有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.8-18 に示した。また，死亡以外の重篤な有害事象一覧表を治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.1-08，CT-9.2.1 参照）。

Phase B でブレクスピプラゾール群では重篤な有害事象は認められなかった。プラセボ群では 3 例（1.6%）に重篤な有害事象が発現した。

Phase A 及び Phase A+に発現した重篤な有害事象一覧表を治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.1-08，CT-9.2.2 参照）。

表 2.7.6.2.8-18　　Phase B での重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole (N = 185) n (%)	Placebo (N = 187) n (%)	Total (N = 372) n (%)
心臓障害			
洞性徐脈	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
精神障害			
うつ病	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
血管障害			
低血圧	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
鎖骨下静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
Total[a]	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (0.8)

MedDRA Version 11.1

AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: All AEs that started after start of trial drug treatment, or if the event was continuous from baseline and was serious, trial-drug-related, or resulted in death, discontinuation, interruption, or reduction of trial therapy.　Subjects were counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

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

＜資料番号 5.3.5.1-08：Table 11.6-1 より作成＞

(e)　投与中止に至った有害事象

Phase B での投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.8-19 に示した。

Phase B 期間中に投与中止に至った有害事象の発現割合は低く，ブレクスピプラゾール群で 4.9%，プラセボ群で 1.1%であった。

2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象はうつ病のみであり，プラセボ群の 2 例に発現した。

表 2.7.6.2.8-19　　Phase B での投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole (N = 185) n (%)	Placebo (N = 187) n (%)	Total (N = 372) n (%)
眼障害			
霧視	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
臨床検査			
肝機能検査異常	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害			
アカシジア	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
注意力障害	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
過眠症	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
嗜眠	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
精神障害			
不安	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
うつ病	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
皮膚および皮下組織障害			
丘疹	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管障害			
高血圧	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
Total[a]	9 (4.9)	2 (1.1)	11 (3.0)

MedDRA Version 11.1

AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: All AEs that started after start of trial drug treatment, or if the event was continuous from baseline and was serious, trial-drug-related, or resulted in death, discontinuation, interruption, or reduction of trial therapy.　Subjects were counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

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

＜資料番号 5.3.5.1-08：Table 11.7-1 より作成＞

(f)　錐体外路症状関連有害事象

i)　錐体外路症状関連有害事象

Phase B での錐体外路症状関連有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.8-20 に示した。

Phase B 全体での錐体外路症状関連有害事象の発現割合は 15.6%であった（ブレクスピプラゾール群 21.6%，プラセボ群 9.6%）。最も多く発現した錐体外路症状関連有害事象は，両投与群ともにアカシジア症状（アカシジア）であり，発現割合はブレクスピプラゾール群で 11.9%，プラセボ群で 4.8%であった。ブレクスピプラゾール群で 5%以上の割合で発現しプラセボ群より発現割合が高かった有害事象は，アカシジア（ブレクスピプラゾール群 11.9%，プラセボ群 4.8%）であった。

表 2.7.6.2.8-20　　Phase B での錐体外路症状関連有害事象（安全性解析対象集団）

EPS Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole (N = 185) n (%)	Placebo (N = 187) n (%)	Total (N = 372) n (%)
Akathisia Events			
Total EPS class[a]	22 (11.9)	9 (4.8)	31 (8.3)
アカシジア	22 (11.9)	9 (4.8)	31 (8.3)
Dystonic Events			
Total EPS class[a]	6 (3.2)	3 (1.6)	9 (2.4)
筋固縮	3 (1.6)	1 (0.5)	4 (1.1)
筋痙縮	3 (1.6)	2 (1.1)	5 (1.3)
Parkinsonian Events			
Total EPS class[a]	16 (8.6)	8 (4.3)	24 (6.5)
運動緩慢	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
錐体外路障害	5 (2.7)	2 (1.1)	7 (1.9)
筋緊張亢進	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
パーキンソン病安静時振戦	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
振戦	8 (4.3)	6 (3.2)	14 (3.8)
Residual Events			
Total EPS class[a]	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
筋攣縮	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
Total[b]	40 (21.6)	18 (9.6)	58 (15.6)

MedDRA Version 11.1

EPS = extrapyramidal symptoms, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

[a] Subjects with multiple Adverse Events within EPS class were only counted once in total EPS class.

[b] Subjects with Adverse Events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-08：CT-8.7.1 より作成＞

ii)　AIMS，SAS，BARS

AIMS 合計スコア並びに項目 8，9 及び 10 のスコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの平均変化量は，両投与群で小さかった（資料番号 5.3.5.1-08，CT-13.2.1 参照）。

SAS 合計スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの平均変化量は，両投与群で小さかった（資料番号 5.3.5.1-08，CT-13.1.1 参照）。

BARS スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの平均変化量は，両投与群で小さかった（資料番号 5.3.5.1-08，CT-13.3.1 参照）。

(g)　自殺リスク評価

C-SSRS の評価で，Phase B に自殺行動は報告されず，Phase B のベースラインには認められず投与後新たに認められた自殺念慮の発現割合は両投与群で低かった（ブレクスピプラゾール

群 3.2%，プラセボ群 7.5%）（資料番号 5.3.5.1-08，CT-14.1.4 参照）。Phase B で自殺に関連する有害事象（actual，attempted 又は ideation）は報告されなかった（表 2.7.6.2.8-22 参照）。

(h)　臨床検査

生化学的検査項目のうち，Phase B 全体で発現割合が 10%を超える臨床的に重要な臨床検査値の変動が認められた項目は，空腹時トリグリセリド（50.6%），空腹時直接 LDL（26.0%），空腹時総コレステロール（22.6%）であった（資料番号 5.3.5.1-08，CT-10.2.2 参照）。Phase B での生化学的検査項目の平均変化量は，ALT 及び GGT を除いて，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の間で一貫した差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-08，CT-10.2.3.1 参照）。ALT 及び GGT の平均変化量はブレクスピプラゾール群ですべての時点で増加し，プラセボ群では減少した。薬物性肝障害の基準に合致した被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-08，CT-10.7.1 参照）。

血液学的検査項目のうち，Phase B 全体で発現割合が 1%を超える臨床的に重要な臨床検査値の変動が認められた項目は，ヘマトクリット（ブレクスピプラゾール群 3.3%，プラセボ群 0.5%）であった（資料番号 5.3.5.1-08，CT-10.2.2 参照）。Phase B での血液学的検査項目の平均変化量は，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の間で一貫した差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-08，CT-10.2.3.2 参照）。

Phase B での尿検査項目の pH 及び比重の平均変化量は，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の間で一貫した差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-08，CT-10.2.3.3 参照）。

Phase B 全体では 35 例（9.6%）に臨床的に重要なプロラクチンの変動が認められ，ブレクスピプラゾール群（13.7%）でプラセボ群（5.5%）より多く認められた（資料番号 5.3.5.1-08，CT-10.2.2 参照）。プロラクチンのベースラインからの増加は，33/365 例（9.0%）で認められた［ブレクスピプラゾール群 25/182 例（13.7%），プラセボ群 8/183 例（4.4%）］（資料番号 5.3.5.1-08，CT-10.4.4.1 参照）。

ACTH 及びコルチゾールに臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-08，CT-10.2.3.5 参照）。

臨床検査値には，ブレクスピプラゾールによる一貫した臨床的に意味のある変化は認められなかった。

(i)　バイタルサイン及び体重

Phase B で臨床的に重要な心拍数及び血圧の変動が少数例に認められた（資料番号 5.3.5.1-08，CT-11.1.2 参照）。ブレクスピプラゾール群の 3 例に臨床的に重要な立位拡張期血圧の上昇（105 mmHg 超及び Week 8 からの 15 mmHg 以上の上昇）が認められた。血圧及び心拍数の他のすべての基準で臨床的に重要な変動が投与群あたり 1 例又は 2 例で認められた。ブレクスピプラゾール群の 2 例のみが起立性低血圧の基準に合致するバイタルサインを示したが，いずれの被験者も有害事象として報告されなかった。Phase B での仰臥位，座位及び立位の収縮期血圧，拡張期血圧及び心拍数の平均変化量は軽微であった（資料番号 5.3.5.1-08，CT-11.1.3 参照）。

Phase B 終了時（OC）に臨床的に重要な 7%以上の体重増加がブレクスピプラゾール群の

11/167 例（6.59%），プラセボ群の 1/170 例（0.59%）に認められた（資料番号 5.3.5.1-08，CT-15.1.2 参照）。Phase B（LOCF）での体重の平均増加量は，ブレクスピプラゾール群及びプラセボ群でそれぞれ 1.92 kg 及び 0.13 kg であった（資料番号 5.3.5.1-08，CT-15.1.1 参照）。

Phase B でのウエスト周囲径及び BMI の平均増加量は，プラセボ群（それぞれ，−0.64 cm 及び 0.04 kg/m^2）よりブレクスピプラゾール群（1.69 cm 及び 0.69 kg/m^2）で大きく，体重変化の結果を反映していた［資料番号 5.3.5.1-08，CT-15.2.1（ウエスト周囲径），CT-15.3.1（BMI）参照］。

体重を除いてバイタルサインには，ブレクスピプラゾールによる一貫した臨床的に意味のある変化は認められなかった。

(j)　心電図検査

Phase B でのブレクスピプラゾール群では，QTc の増加（QTcB，QTcF 及び/又は QTcN が 450 msec 超）を除き，臨床的に重要な心電図パラメータの変動の発現割合は 2%未満であった（資料番号 5.3.5.1-08，CT-12.2.2 参照）。発現割合が 10%超であった臨床的に重要な心電図パラメータの変動が認められた項目は，QTcB 450 msec 超のみであり，ブレクスピプラゾール群の 14.9%及びプラセボ群の 11.0%で認められた。本治験で 500 msec 超の QTc（いずれかの補正方法による）を示した被験者は認められなかった。Week 8 の値より 60 msec 超増加した被験者は少数例（プラセボ群）認められた（資料番号 5.3.5.1-08，CT-12.2.1 参照）。

心電図検査には，ブレクスピプラゾールによる一貫した臨床的に意味のある変化は認められなかった。

(7)　結論

- 抗うつ薬治療期終了時（Phase A 終了時，Week 8）と二重盲検期終了時（Phase B 終了時，Week 14）の間の MADRS 合計スコアの低下は，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群とを比較し，統計学的に有意ではなかった。
- MADRS 合計スコアは各週で両投与群ともに低下（改善）し，ブレクスピプラゾール群での低下は各週でプラセボ群と比較してより大きかった。なかでも両投与群間の差は Week 9 から Week 13 にかけて大きかった（$p < 0.05$）。
- SDS 平均スコアの Phase A 終了時（Week 8）から Phase B 終了時（Week 14，LOCF）までの平均変化量について，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群との間に差は認められなかった。
- 医師による精神医学的評価尺度（CGI-S 及び CGI-I）及び被験者による評価尺度（SDS，IDS-SR 及び Q-LES-Q-SF）に基づいて比較したとき，ブレクスピプラゾール群にプラセボ群より大きな改善は認められなかった。
- MADRS 反応率は Weeks 10，12，13 及び 14 で，寛解率は Weeks 11 から Weeks 14 にかけてブレクスピプラゾール群とプラセボ群との間で差が認められた。MADRS 合計スコアで，ブレクスピプラゾール群がプラセボ群と比較して数値上のより大きな改善を各週で示したことと同様に，MADRS 反応率及び寛解率も臨床的に意味があった。

- 大うつ病性障害被験者を対象に，市販抗うつ薬の補助療法としてブレクスピプラゾールを 6 週間投与したとき，ブレクスピプラゾールは 3 mg/日までの用量で良好な忍容性を示した。
- Phase B でブレクスピプラゾール群の 5%以上の被験者に発現しプラセボ群より発現割合が高かった主な有害事象は，アカシジア（ブレクスピプラゾール群 11.9%，プラセボ群 4.8%，以下同順），体重増加（11.4%，2.7%）及び不眠症（9.2%，3.2%）であった。
- Phase B で C-SSRS 及び有害事象のデータから自殺行動は認められなかった。
- 重篤な有害事象はブレクスピプラゾール群では報告されず，プラセボ群では 3 例（1.6%）に発現した。Phase B でブレクスピプラゾール群の 4.9%及びプラセボ群の 1.1%が有害事象のために投与を中止した。
- 体重を除いた臨床検査値，心電図及びバイタルサインに，ブレクスピプラゾールによる一貫した臨床的に意味のある変化は認められなかった。Phase B での体重の平均増加量はブレクスピプラゾール群で 1.92 kg，プラセボ群で 0.13 kg であった。
- ブレクスピプラゾールは運動障害に関して良好なプロファイルを示した。Phase B 期間中の錐体外路症状評価尺度スコアの変化は軽微であり，臨床的に意味のある変化ではなかった。Phase B でブレクスピプラゾール群の 21.6%及びプラセボ群の 9.6%に錐体外路症状関連有害事象が発現した。
- ブレクスピプラゾール並びにその代謝物である DM-3411 及び DM-3412 の血漿中濃度は，大うつ病性障害患者での過去のデータと類似していた。

2.7.6.2.8.3　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.2.8-21　　Phase B での器官別大分類別有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class	Brexpiprazole (N = 185) n (%)	Placebo (N = 187) n (%)	Total (N = 372) n (%)
血液およびリンパ系障害	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
心臓障害	3 (1.6)	4 (2.1)	7 (1.9)
耳および迷路障害	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
眼障害	11 (5.9)	3 (1.6)	14 (3.8)
胃腸障害	40 (21.6)	29 (15.5)	69 (18.5)
全身障害および投与局所様態	22 (11.9)	19 (10.2)	41 (11.0)
免疫系障害	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
感染症および寄生虫症	32 (17.3)	31 (16.6)	63 (16.9)
傷害、中毒および処置合併症	6 (3.2)	7 (3.7)	13 (3.5)
臨床検査	34 (18.4)	17 (9.1)	51 (13.7)
代謝および栄養障害	19 (10.3)	5 (2.7)	24 (6.5)
筋骨格系および結合組織障害	35 (18.9)	21 (11.2)	56 (15.1)
神経系障害	55 (29.7)	46 (24.6)	101 (27.2)
精神障害	41 (22.2)	26 (13.9)	67 (18.0)
腎および尿路障害	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.8)
生殖系および乳房障害	6 (3.2)	1 (0.5)	7 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3.2)	6 (3.2)	12 (3.2)
皮膚および皮下組織障害	23 (12.4)	11 (5.9)	34 (9.1)
血管障害	6 (3.2)	5 (2.7)	11 (3.0)
Total[a]	141 (76.2)	119 (63.6)	260 (69.9)

MedDRA Version 11.1

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

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

＜資料番号 5.3.5.1-08：CT-8.2.1.1 より作成＞

表 2.7.6.2.8-22　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole (N = 185) n (%)	Placebo (N = 187) n (%)	Total (N = 372) n (%)
血液およびリンパ系障害			
好中球減少症	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
心臓障害			
心筋虚血	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
動悸	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
洞性徐脈	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
頻脈	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
耳および迷路障害			
耳鳴	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
眼障害			
眼瞼痙攣	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
結膜炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
複視	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
流涙増加	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
霧視	8 (4.3)	2 (1.1)	10 (2.7)
胃腸障害			
腹部不快感	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
腹部膨満	3 (1.6)	0 (0.0)	3 (0.8)
腹痛	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
下腹部痛	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
上腹部痛	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
便秘	11 (5.9)	4 (2.1)	15 (4.0)
齲歯	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
下痢	10 (5.4)	10 (5.3)	20 (5.4)
口内乾燥	7 (3.8)	4 (2.1)	11 (3.0)
消化不良	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (0.8)
便失禁	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
鼓腸	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
胃炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
悪心	4 (2.2)	7 (3.7)	11 (3.0)
流涎過多	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
歯の知覚過敏	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃不快感	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
歯痛	3 (1.6)	0 (0.0)	3 (0.8)
嘔吐	3 (1.6)	1 (0.5)	4 (1.1)
全身障害および投与局所様態			
無力症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
胸痛	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
活力増進	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
疲労	14 (7.6)	8 (4.3)	22 (5.9)
びくびく感	3 (1.6)	1 (0.5)	4 (1.1)

表 2.7.6.2.8-22　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole (N = 185) n (%)	Placebo (N = 187) n (%)	Total (N = 372) n (%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
易刺激性	1 (0.5)	4 (2.1)	5 (1.3)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
末梢性浮腫	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
疼痛	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
圧痕浮腫	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
発熱	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
口渇	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (0.8)
免疫系障害			
季節性アレルギー	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
感染症および寄生虫症			
乳房膿瘍	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
気管支炎	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
耳感染	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
真菌感染	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.8)
膿痂疹	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
インフルエンザ	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
限局性感染	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
鼻咽頭炎	12 (6.5)	5 (2.7)	17 (4.6)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
肺炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
鼻炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
副鼻腔炎	2 (1.1)	3 (1.6)	5 (1.3)
ブドウ球菌感染	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
歯膿瘍	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
歯感染	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
上気道感染	9 (4.9)	10 (5.3)	19 (5.1)
尿路感染	6 (3.2)	3 (1.6)	9 (2.4)
腟感染	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
細菌性腟炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症			
アルコール中毒	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
節足動物咬傷	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
角膜擦過傷	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
転倒・転落	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
関節捻挫	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋損傷	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋挫傷	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.6.2.8-22　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole (N = 185) n (%)	Placebo (N = 187) n (%)	Total (N = 372) n (%)
眼窩周囲血腫	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
処置による疼痛	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (0.8)
皮膚裂傷	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
腱断裂	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
歯牙破折	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
臨床検査			
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
血中コレステロール増加	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (2.7)	1 (0.5)	6 (1.6)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
血中インスリン増加	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
血圧上昇	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
血中プロラクチン増加	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	3 (1.6)	0 (0.0)	3 (0.8)
血中尿酸増加	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
心電図ＱＴ延長	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (0.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
ヘモグロビン減少	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
心拍数増加	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
ＩＮＲ増加	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
脂質増加	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝機能検査異常	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
プロトロンビン時間延長	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
ウエスト周囲径増加	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
体重減少	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
体重増加	21 (11.4)	5 (2.7)	26 (7.0)
代謝および栄養障害			
食欲不振	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
食欲減退	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
食物渇望	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
高インスリン血症	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.6.2.8-22　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole (N = 185) n (%)	Placebo (N = 187) n (%)	Total (N = 372) n (%)
高脂血症	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
食欲亢進	14 (7.6)	3 (1.6)	17 (4.6)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	5 (2.7)	2 (1.1)	7 (1.9)
背部痛	8 (4.3)	3 (1.6)	11 (3.0)
線維筋痛	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
側腹部痛	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
椎間板圧迫	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
関節硬直	1 (0.5)	3 (1.6)	4 (1.1)
筋固縮	3 (1.6)	1 (0.5)	4 (1.1)
筋痙縮	3 (1.6)	2 (1.1)	5 (1.3)
筋緊張	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
筋攣縮	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
筋骨格系胸痛	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格痛	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
筋骨格硬直	4 (2.2)	2 (1.1)	6 (1.6)
筋肉痛	4 (2.2)	1 (0.5)	5 (1.3)
頚部痛	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.8)
骨粗鬆症	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
四肢痛	3 (1.6)	2 (1.1)	5 (1.3)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
腱炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
神経系障害			
アカシジア	22 (11.9)	9 (4.8)	31 (8.3)
運動緩慢	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
認知障害	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
注意力障害	5 (2.7)	2 (1.1)	7 (1.9)
浮動性めまい	3 (1.6)	5 (2.7)	8 (2.2)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
錐体外路障害	5 (2.7)	2 (1.1)	7 (1.9)
眉間反射異常	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
頭痛	9 (4.9)	16 (8.6)	25 (6.7)
過眠症	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
筋緊張亢進	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
感覚鈍麻	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
嗜眠	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (0.8)
片頭痛	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
錯感覚	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
パーキンソン病安静時振戦	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
睡眠の質低下	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
下肢静止不能症候群	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
坐骨神経痛	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
鎮静	3 (1.6)	1 (0.5)	4 (1.1)

表 2.7.6.2.8-22　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole (N = 185) n (%)	Placebo (N = 187) n (%)	Total (N = 372) n (%)
傾眠	4 (2.2)	3 (1.6)	7 (1.9)
失神	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
緊張性頭痛	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
舌の麻痺	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
振戦	8 (4.3)	6 (3.2)	14 (3.8)
精神障害			
異常な夢	7 (3.8)	3 (1.6)	10 (2.7)
激越	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
無オルガスム症	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
不安	7 (3.8)	4 (2.1)	11 (3.0)
無感情	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
歯ぎしり	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
うつ病	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (0.8)
ディスフェミア	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
早朝覚醒	3 (1.6)	0 (0.0)	3 (0.8)
衝動行為	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
初期不眠症	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
不眠症	17 (9.2)	6 (3.2)	23 (6.2)
リビドー減退	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
言葉もれ	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
リビド消失	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
中期不眠症	4 (2.2)	0 (0.0)	4 (1.1)
神経過敏	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
悪夢	3 (1.6)	0 (0.0)	3 (0.8)
オルガスム異常	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
パニック発作	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
落ち着きのなさ	7 (3.8)	4 (2.1)	11 (3.0)
睡眠障害	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
緊張	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
腎および尿路障害			
尿意切迫	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
頻尿	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
膿尿	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害			
月経困難症	3 (1.6)	0 (0.0)	3 (0.8)
月経過多	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
不正子宮出血	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
乳頭痛	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
月経前症候群	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
喘息	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
咳嗽	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
咽喉乾燥	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.6.2.8-22　　Phase B での基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole (N = 185) n (%)	Placebo (N = 187) n (%)	Total (N = 372) n (%)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
鼻出血	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
口腔咽頭痛	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (0.8)
副鼻腔うっ血	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (0.8)
喘鳴	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害			
ざ瘡	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.8)
水疱	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
毛質異常	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
多汗症	6 (3.2)	2 (1.1)	8 (2.2)
挫傷発生の増加傾向	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
寝汗	3 (1.6)	2 (1.1)	5 (1.3)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
そう痒症	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
発疹	5 (2.7)	0 (0.0)	5 (1.3)
斑状皮疹	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
丘疹	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚小結節	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚異常臭	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
蕁麻疹	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
丘疹状蕁麻疹	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
乾皮症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
血管障害			
ほてり	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
高血圧	5 (2.7)	3 (1.6)	8 (2.2)
低血圧	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
鎖骨下静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
Total[a]	141 (76.2)	119 (63.6)	260 (69.9)

MedDRA Version 11.1

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

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

＜資料番号 5.3.5.1-08：CT-8.2.1.2.1 より作成＞

(2) 副作用

表 2.7.6.2.8-23　　Phase B での器官別大分類別副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class	Brexpiprazole (N = 185) n (%)	Placebo (N = 187) n (%)	Total (N = 372) n (%)
心臓障害	3 (1.6)	2 (1.1)	5 (1.3)
耳および迷路障害	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
眼障害	8 (4.3)	2 (1.1)	10 (2.7)
胃腸障害	27 (14.6)	16 (8.6)	43 (11.6)
全身障害および投与局所様態	18 (9.7)	14 (7.5)	32 (8.6)
感染症および寄生虫症	4 (2.2)	1 (0.5)	5 (1.3)
臨床検査	28 (15.1)	11 (5.9)	39 (10.5)
代謝および栄養障害	17 (9.2)	5 (2.7)	22 (5.9)
筋骨格系および結合組織障害	12 (6.5)	7 (3.7)	19 (5.1)
神経系障害	50 (27.0)	38 (20.3)	88 (23.7)
精神障害	39 (21.1)	19 (10.2)	58 (15.6)
腎および尿路障害	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	3 (1.6)	0 (0.0)	3 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	14 (7.6)	5 (2.7)	19 (5.1)
血管障害	3 (1.6)	2 (1.1)	5 (1.3)
Total[a]	110 (59.5)	72 (38.5)	182 (48.9)

MedDRA Version 11.1

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

Potentially drug-related Adverse Events include those classified as related or possibly related.

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

＜資料番号 5.3.5.1-08：CT-8.3.1.1 より作成＞

表 2.7.6.2.8-24　　Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole (N = 185) n (%)	Placebo (N = 187) n (%)	Total (N = 372) n (%)
心臓障害			
動悸	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
頻脈	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
耳および迷路障害			
耳鳴	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
眼障害			
眼瞼痙攣	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
複視	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
霧視	7 (3.8)	2 (1.1)	9 (2.4)
胃腸障害			
腹部膨満	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
腹痛	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
上腹部痛	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
便秘	10 (5.4)	1 (0.5)	11 (3.0)
下痢	5 (2.7)	5 (2.7)	10 (2.7)
口内乾燥	6 (3.2)	4 (2.1)	10 (2.7)
鼓腸	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
悪心	4 (2.2)	4 (2.1)	8 (2.2)
流涎過多	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
嘔吐	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
全身障害および投与局所様態			
無力症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
活力増進	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
疲労	13 (7.0)	7 (3.7)	20 (5.4)
びくびく感	3 (1.6)	1 (0.5)	4 (1.1)
易刺激性	1 (0.5)	4 (2.1)	5 (1.3)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
圧痕浮腫	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
口渇	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
感染症および寄生虫症			
上気道感染	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.8)
尿路感染	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
臨床検査			
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
血中コレステロール増加	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.6.2.8-24　　Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole (N = 185) n (%)	Placebo (N = 187) n (%)	Total (N = 372) n (%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (2.2)	0 (0.0)	4 (1.1)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
血中インスリン増加	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
血圧上昇	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
血中プロラクチン増加	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
心電図ＱＴ延長	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (0.8)
グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
心拍数増加	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
脂質増加	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝機能検査異常	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
体重増加	19 (10.3)	5 (2.7)	24 (6.5)
代謝および栄養障害			
食欲不振	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
食欲減退	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
食物渇望	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
高インスリン血症	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
食欲亢進	13 (7.0)	3 (1.6)	16 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害			
関節硬直	1 (0.5)	3 (1.6)	4 (1.1)
筋固縮	3 (1.6)	0 (0.0)	3 (0.8)
筋痙縮	3 (1.6)	2 (1.1)	5 (1.3)
筋緊張	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋攣縮	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
筋骨格硬直	4 (2.2)	1 (0.5)	5 (1.3)
四肢痛	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害			
アカシジア	21 (11.4)	9 (4.8)	30 (8.1)
運動緩慢	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
認知障害	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
注意力障害	4 (2.2)	2 (1.1)	6 (1.6)
浮動性めまい	3 (1.6)	4 (2.1)	7 (1.9)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
錐体外路障害	5 (2.7)	2 (1.1)	7 (1.9)
眉間反射異常	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
頭痛	8 (4.3)	10 (5.3)	18 (4.8)
過眠症	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
筋緊張亢進	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
嗜眠	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
錯感覚	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
パーキンソン病安静時振戦	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.6.2.8-24　　Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole (N = 185) n (%)	Placebo (N = 187) n (%)	Total (N = 372) n (%)
睡眠の質低下	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
下肢静止不能症候群	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
鎮静	3 (1.6)	1 (0.5)	4 (1.1)
傾眠	4 (2.2)	3 (1.6)	7 (1.9)
失神	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
舌の麻痺	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
振戦	8 (4.3)	6 (3.2)	14 (3.8)
精神障害			
異常な夢	7 (3.8)	3 (1.6)	10 (2.7)
無オルガスム症	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
不安	6 (3.2)	2 (1.1)	8 (2.2)
無感情	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
歯ぎしり	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
うつ病	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
早朝覚醒	3 (1.6)	0 (0.0)	3 (0.8)
衝動行為	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
初期不眠症	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
不眠症	16 (8.6)	5 (2.7)	21 (5.6)
リビドー減退	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.8)
言葉もれ	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
リビド消失	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
中期不眠症	4 (2.2)	0 (0.0)	4 (1.1)
神経過敏	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
悪夢	3 (1.6)	0 (0.0)	3 (0.8)
オルガスム異常	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
パニック発作	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
落ち着きのなさ	7 (3.8)	3 (1.6)	10 (2.7)
睡眠障害	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
緊張	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
腎および尿路障害			
頻尿	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害			
月経困難症	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
月経過多	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
不正子宮出血	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
乳頭痛	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害			
毛質異常	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
多汗症	6 (3.2)	1 (0.5)	7 (1.9)
挫傷発生の増加傾向	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
寝汗	3 (1.6)	2 (1.1)	5 (1.3)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)

表 2.7.6.2.8-24　　Phase B での基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole (N = 185) n (%)	Placebo (N = 187) n (%)	Total (N = 372) n (%)
発疹	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
丘疹	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
蕁麻疹	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管障害			
ほてり	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
高血圧	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
Total[a]	110 (59.5)	72 (38.5)	182 (48.9)

MedDRA Version 11.1

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

Potentially drug-related Adverse Events include those classified as related or possibly related.

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

＜資料番号 5.3.5.1-08：CT-8.3.1.2 より作成＞

2.7.6.2.9　大うつ病性障害患者を対象とした長期投与試験（日本人：331-102-00059 試験，添付資料番号 5.3.5.2-01）【評価資料】

2.7.6.2.9.1　試験方法の概略

試験の目的：

二重盲検試験（331-102-00058 試験）から継続投与される大うつ病性障害被験者（以下，継続例），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（以下，新規例）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投与における安全性及び有効性を検討する。

試験デザイン：

多施設共同，非盲検，固定用量

治験デザインを図 2.7.6.2.9-1 に示した。

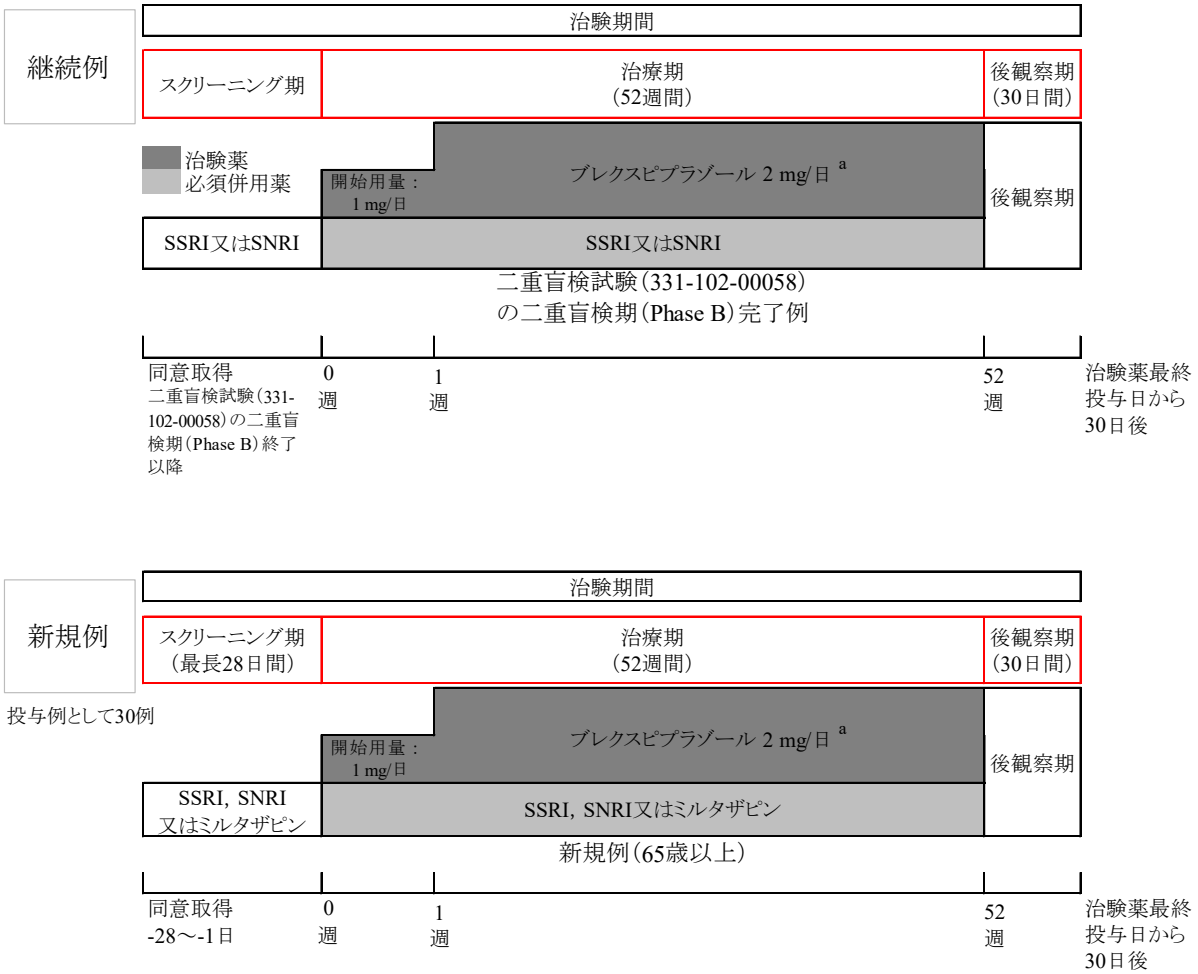


図 2.7.6.2.9-1　治験デザイン

[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：図 9.1-1＞

対象：

大うつ病性障害患者

選択基準：

継続例

1) 外来患者であること
2) 二重盲検試験（331-102-00058 試験）の二重盲検期（Phase B）を完了し，二重盲検試験（331 102-00058 試験）の二重盲検期（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
3) 治験実施計画書に規定された観察・検査・評価項目のすべての実施に同意するために必要な理解力があり，本治験の内容を理解したうえで文書同意取得が可能な被験者
4) DSM-5 分類において，「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」と診断された被験者

新規例

5) 外来患者であること
6) 65 歳以上（同意取得時点）の男性及び女性
7) 治験実施計画書に規定された観察・検査・評価項目のすべての実施に同意するために必要な理解力があり，本治験の内容を理解したうえで文書同意取得が可能な患者
8) DSM-5 分類において，「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」と診断され，現在のエピソードが 8 週間以上継続している患者
9) 今回の大うつ病エピソードにおいて，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。なお，「適切な抗うつ薬治療」及び「反応が不十分」の定義は以下のとおりとする。

   「適切な抗うつ薬治療」

   抗うつ薬の承認用量による 6 週間以上の治療（併用療法の場合は 3 週間以上の治療）

   「反応が不十分」

   うつ症状が完全に改善した状態を 100%，全く改善しなかった状態を 0%とした場合，「25%未満の改善」，「25%から 49%の改善」，「50%から 75%未満の改善」，「75%以上の改善」の 4 つのうち，これまでの抗うつ薬治療による改善が「25%未満の改善」又は「25%から 49%の改善」と患者が自己評価した状態。

   ただし，1～3 回の適切な抗うつ薬治療のうち，少なくとも 1 回は 6 週間以上の治療（併用療法での 3 週間以上の治療のみでは不可）がなされた患者を対象とする。
10) 同意取得時点，SSRI，SNRI，又はミルタザピンで治療中の患者

除外基準：

継続例

1) 妊婦・授乳婦又はベースライン時の妊娠検査（尿）が陽性の女性の被験者
2) 性的活動を行っている男性，又は性的活動を行っている妊娠可能な女性で，治験期間中及

び治験薬の最終投与から 30 日間 2 種類の避妊法の実施又は禁欲状態の維持に同意しない者。避妊を実施する場合，以下の方法のうち 2 種類を使わなければならない：精管切除，卵管結紮，ペッサリー，IUD，経口避妊薬又は殺精子剤入りコンドーム

3) 二重盲検試験（331-102-00058 試験）の抗うつ薬治療期（Phase A）以降に症状が躁転した被験者
4) 二重盲検試験（331-102-00058 試験）において選択基準に合致しない，又は除外基準に抵触していることが判明した被験者
5) 二重盲検試験（331-102-00058 試験）において治験薬の著しい服薬不遵守があった被験者（規定来院間の治験薬の服薬率が 65%未満の被験者）
6) 今回の大うつ病エピソードにおいて，抗精神病薬，精神刺激薬による治療が行われた被験者［ただし，二重盲検試験（331-102-00058 試験）の治験薬，スルピリドをうつ病・うつ状態又は胃・十二指腸潰瘍に使用した場合は除く］
7) ベースライン時から過去 2 週間以内に MAO 阻害薬による治療が行われた被験者
8) ベースライン時から過去 1 週間以内にベンゾジアゼピン系薬剤（超短時間型睡眠導入剤は除く）を使用した被験者
9) 二重盲検試験（331-102-00058 試験）の抗うつ薬治療期（Phase A）以降に，今回の大うつ病エピソードにより入院した被験者
10) 過去に電気痙攣療法が行われた被験者
11) DSM-5 で，以下と診断された被験者
    a) 神経認知障害群
    b) 統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害群
    c) 双極性障害および関連障害群
    d) 食行動障害および摂食障害群
    e) 強迫症/強迫性障害
    f) パニック症/パニック障害
    g) 心的外傷後ストレス障害
12) DSM-5 で，パーソナリティ障害群（境界性パーソナリティ障害，反社会性パーソナリティ障害，猜疑性パーソナリティ障害，シゾイドパーソナリティ障害，統合失調型パーソナリティ障害，演技性パーソナリティ障害）と診断された被験者
13) 今回の大うつ病エピソードにおいて，幻覚，妄想，又は気分に一致しない精神病性の特徴が認められる被験者
14) ベースライン時の MADRS 項目 No.10「自殺思考」のスコアが「5」以上と評価された被験者，HAM-D の自殺項目（No.11）のスコアが 3 点以上の被験者，C-SSRS の質問 4 又は質問 5 への回答が「はい」であった被験者，又は現在の精神症状や過去の病歴から治験期間中の自殺の危険性が高いと治験責任医師等が判断した被験者
15) 臨床的に問題となる神経系，肝臓，腎臓，代謝系，血液系，免疫系，心血管系，肺，又は消化器系の疾患を有する被験者。ただし，病状が軽微又はコントロール良好であり，安全性及び有効性の評価が妨げられないと考えられる場合，組入れ可能とする。

16) 以下のいずれかに合致する患者

- 1 型糖尿病患者又はインスリン治療実施中の 2 型糖尿病患者
- ベースライン時から過去 28 日間以上一定の糖尿病治療薬による治療又は食事・運動療法を実施できなかった 2 型糖尿病患者
- 二重盲検試験（331-102-00058 試験）の二重盲検期（Phase B）6 週後検査で以下のいずれかの基準に抵触する血糖コントロール不良の患者（中央検査機関の結果に基づいて判定する）
    a) HbA1c が NGSP 値で 7.0%以上
    b) 空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上，又は随時血糖値 200 mg/dL 以上

17) DSM-5 診断基準に基づき，同意取得前 180 日以内にアルコール及びベンゾジアゼピン類を含む物質乱用又は物質依存に該当した被験者。ただし，カフェイン及びニコチンは含まない。
18) 同意取得時，甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を合併する被験者（薬物治療により過去 90 日間以上病態が安定している場合を除く）。又は二重盲検試験（331-102-00058 試験）の二重盲検期（Phase B）6 週後の TSH 及び FT4 が異常値を示した被験者（中央検査機関の結果に基づいて判定する）
19) ベースライン時に以下の基準のいずれかに該当する被験者又は症状が出現している被験者
    a) コントロール不良高血圧（拡張期血圧 ＞95 mmHg）
    b) 症状を伴う低血圧
    c) 3 分間起立した後の血圧が，起立前の仰臥位の値と比較して，収縮期血圧で 30 mmHg 以上又は拡張期血圧で 20 mmHg 以上の低下を示す起立性低血圧
20) 虚血性心疾患，心筋梗塞又はうっ血性心不全（コントロール良好・不良を問わず）を合併する被験者。又は血管形成術，ステント留置術又は冠動脈バイパス術を受けた被験者
21) 悪性症候群，セロトニン症候群の既往のある被験者
22) 小児発熱性発作，外傷性発作，アルコール離脱発作などの場合を除き，てんかん又は発作の既往又は合併を有する被験者
23) 抗うつ薬に対して過敏症の既往歴がある被験者
24) 二重盲検試験（331-102-00058 試験）の二重盲検期（Phase B）6 週後に以下の臨床検査値又は心電図パラメータを有する被験者（中央検査機関及び中央心電図解析機関の結果に基づいて判定する）。
    a) 血小板数 ≤75,000/mm^3
    b) ヘモグロビン ≤9 g/dL
    c) 好中球絶対数 ≤1000/mm^3
    d) AST＞ 基準範囲上限の 2 倍
    e) ALT＞ 基準範囲上限の 2 倍
    f) CPK＞ 基準範囲上限の 3 倍
    g) クレアチニン ≥2 mg/dL
    h) QTcF≥450 msec
25) 2 剤以上の薬剤に対しアレルギーの既往又は合併を有する被験者

26) ブレクスピプラゾール錠の添付文書で禁忌に該当する以下の被験者
    a) 昏睡状態の被験者
    b) バルビツール酸誘導体・麻酔剤などの中枢神経抑制剤の強い影響下にある被験者
    c) アドレナリンを投与中の被験者
    d) ブレクスピプラゾール錠の成分に対し過敏症の既往歴のある被験者
27) その他，治験責任医師等が本治験に参加すべきでないと判断した被験者

新規例

28) 性的活動を行っている男性で，治験期間中及び治験薬の最終投与から 30 日間 2 種類の避妊法の実施又は禁欲状態の維持に同意しない者。避妊を実施する場合，以下の方法のうち 2 種類を使わなければならない：精管切除，卵管結紮，ペッサリー，IUD，経口避妊薬又は殺精子剤入りコンドーム
29) 今回の大うつ病エピソードにおいて，4 回以上の適切な抗うつ薬治療を行っても反応が不十分であった患者
30) 今回の大うつ病エピソードにおいて，抗精神病薬，精神刺激薬による治療が行われた患者（ただし，スルピリドをうつ病・うつ状態又は胃・十二指腸潰瘍に使用した場合は除く）
31) ベースライン時から 2 週間以内に MAO 阻害薬による治療が行われた患者
32) ベースライン時から 1 週間以内にベンゾジアゼピン系薬剤（超短時間型睡眠導入剤は除く）を使用した患者
33) これまでの治療歴から，すべての抗うつ薬治療（今回の大うつ病エピソードに対して使用されていない薬剤も含む）に忍容性がないと判断される患者
34) 過去に電気痙攣療法が行われた患者
35) DSM-5 で，以下と診断された患者
    a) 神経認知障害群
    b) 統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害群
    c) 双極性障害および関連障害群
    d) 食行動障害および摂食障害群
    e) 強迫症/強迫性障害
    f) パニック症/パニック障害
    g) 心的外傷後ストレス障害
36) DSM-5 で，パーソナリティ障害群（境界性パーソナリティ障害，反社会性パーソナリティ障害，猜疑性パーソナリティ障害，シゾイドパーソナリティ障害，統合失調型パーソナリティ障害，演技性パーソナリティ障害）と診断された患者
37) 今回の大うつ病エピソードにおいて，幻覚，妄想，又は気分に一致しない精神病性の特徴が認められる患者
38) 同意取得前 6 週間以内に新たな精神療法が行われた患者
39) 過去にブレクスピプラゾールを服薬した患者
40) 同意取得前 60 日以内に他の治験に参加した患者
41) スクリーニング時又はベースライン時に C-SSRS の質問 4 又は質問 5 への回答が「はい」

であった患者，又は現在の精神症状や過去の病歴から治験期間中の自殺の危険性が高いと治験責任医師等が判断した患者

42) 臨床的に問題となる神経系，肝臓，腎臓，代謝系，血液系，免疫系，心血管系，肺，又は消化器系の疾患を有する患者。ただし，病状が軽微又はコントロール良好であり，安全性及び有効性の評価が妨げられないと考えられる場合，組入れ可能とする。

43) 以下のいずれかに合致する患者

- 1 型糖尿病患者又はインスリン治療実施中の 2 型糖尿病患者
- スクリーニング検査前 28 日間以上一定の糖尿病治療薬による治療又は食事・運動療法を実施できなかった 2 型糖尿病患者
- スクリーニング検査で以下のいずれかの基準に抵触する血糖コントロール不良の患者（中央検査機関の結果に基づいて判定する）
    a) HbA1c が NGSP 値で 8.0%以上
    b) 空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上，又は随時血糖値 200 mg/dL 以上

44) DSM-5 診断基準に基づき，同意取得前 180 日以内にアルコール及びベンゾジアゼピン類を含む物質乱用又は物質依存に該当した患者。ただし，カフェイン及びニコチンは含まない。

45) 同意取得時，甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を合併する患者（薬物治療により同意取得時点で過去 90 日間以上病態が安定している場合を除く）。又はスクリーニング時に TSH 及び FT4 が異常値を示した患者（中央検査機関の結果に基づいて判定する）

46) スクリーニング時又はベースライン時に以下の基準のいずれかに該当する患者又は症状が出現している患者

    a) コントロール不良高血圧（拡張期血圧 ＞95 mmHg）
    b) 症状を伴う低血圧
    c) 3 分間起立した後の血圧が，起立前の仰臥位の値と比較して，収縮期血圧で 30 mmHg 以上又は拡張期血圧で 20 mmHg 以上の低下を示す起立性低血圧

47) 虚血性心疾患，心筋梗塞又はうっ血性心不全（コントロール良好・不良を問わず）を合併する患者。又は血管形成術，ステント留置術又は冠動脈バイパス術を受けた患者

48) 悪性症候群，セロトニン症候群の既往のある患者

49) 小児発熱性発作，外傷性発作，アルコール離脱発作などの場合を除き，てんかん又は発作の既往又は合併を有する患者

50) スクリーニング時に以下の臨床検査値又は心電図パラメータを有する患者（中央検査機関，中央心電図解析機関の結果に基づいて判定する）

    a) 血小板数 ≤75,000/mm^3
    b) ヘモグロビン ≤9 g/dL
    c) 好中球絶対数 ≤1000/mm^3
    d) AST＞ 基準範囲上限の 2 倍
    e) ALT＞ 基準範囲上限の 2 倍
    f) CPK＞ 基準範囲上限の 3 倍

g) クレアチニン ≥2 mg/dL

h) QTcF ≥450 msec

51) 抗うつ薬に対して過敏症の既往歴がある患者

52) 2 剤以上の薬剤に対しアレルギーの既往又は合併を有する患者

53) ブレクスピプラゾール錠の添付文書で禁忌に該当する以下の患者

a) 昏睡状態の患者

b) バルビツール酸誘導体・麻酔剤などの中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者

c) アドレナリンを投与中の患者

d) ブレクスピプラゾール錠の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

54) その他，治験責任医師等が本治験に参加すべきでないと判断した患者

使用薬剤，ロット番号：

被験薬

- ブレクスピプラゾール（OPC-34712）錠 1 mg：[redacted]，[redacted]
- ブレクスピプラゾール（OPC-34712）錠 2 mg：[redacted]，[redacted]

対照薬

該当なし

用量及び投与方法：

ブレクスピプラゾールについては，継続例，新規例ともに，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。

市販薬の抗うつ薬については，継続例には，二重盲検試験（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。新規例には，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。なお，治験期間中，治験責任医師等の判断により，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。

投与期間：

52 週間

目標被験者数：

52 週投与完了例として 100 例程度，新規例投与例として 30 例

目標被験者数の設定根拠：

長期投与時の安全性を確認するために，52 週投与完了例として 100 例程度を目標例数として設

定した。高齢者における安全性を検討するために必要な症例数として，海外試験で高齢患者での安全性データが存在するため，新規例（65 歳以上の高齢者）投与例として 30 例を目標例数として設定した。

主な併用薬又は併用療法の規定：

併用する抗うつ薬については「用量及び投与方法」の項を参照。

主な併用禁止薬又は併用禁止療法の規定：

ブレクスピプラゾールの有効性，安全性を適切に評価するため，以下に示した薬剤の使用を禁止した。治験責任医師等が必要と判断した場合は，継続例は二重盲検試験（331-102-00058 試験）の二重盲検期（Phase B）の 6 週後以降に使用した場合に，新規例はスクリーニング期に，以下に示した併用禁止期間までに漸減したうえで中止した。

- 治療期開始 1 週間前～治療期間
  - ベンゾジアゼピン系薬剤（超短時間型催眠鎮静剤を除く）
    ※必要とされるウォッシュアウト期間：7 日間
- 治療期開始 2 週間前～治療期間
  - MAO 阻害薬
    ※必要とされるウォッシュアウト期間：14 日間
- 治療期開始 24 時間前～治療期間
  - 中枢神経系用薬（超短時間型の催眠鎮静剤，抗コリン性パーキンソン病治療薬，解熱鎮痛消炎剤，総合感冒剤を除く）
    注：ただし，本項に規定する CYP 2D6 阻害剤，CYP3A4 阻害剤又は CYP3A4 誘導剤に該当する薬剤は併用禁止とした（クロルフェニラミン，ジフェンヒドラミン，クレマスチン，セレコキシブなど）。
  - 漢方薬（神経症，不安神経症，神経衰弱，不眠症などの適応を有する薬剤）
  - 睡眠薬として使用される市販薬
  - 抑うつ症状の改善に用いられるサプリメント（セントジョーンズワート，SAM-e，ω-3 脂肪酸，カバエキス，GABA）
  - バレニクリン
  - アドレナリン
  - 国内未承認薬剤

- 治療期間

  - CYP2D6 阻害薬［治験実施計画書付録 2（資料番号 5.3.5.2-01，16.1.1 参照）で併用可としている剤形の局所性外用剤は除く］：

分類	一般名
抗ヒスタミン薬	クレマスチン，クロルフェニラミン， ジフェンヒドラミン
抗アレルギー性緩和精神安定剤	ヒドロキシジン
消炎鎮痛薬	セレコキシブ
鎮痛薬	メサドン
抗真菌薬	テルビナフィン
抗不整脈薬	キニジン
胃酸抑制薬	シメチジン
過活動膀胱治療薬	ミラベグロン
抗うつ薬	クロミプラミン
甲状腺機能亢進症治療薬	シナカルセト
エリテマトーデス治療薬	ヒドロキシクロロキン

  - CYP3A4 阻害剤［治験実施計画書付録 2（資料番号 5.3.5.2-01，16.1.1 参照）で併用可としている剤形の局所性外用剤は除く］：

分類	一般名
抗生剤	エリスロマイシン， キヌプリスチン/ダルホプリスチン（注射薬）， クラリスロマイシン，クロラムフェニコール， シプロフロキサシン
抗真菌薬	イトラコナゾール，クロトリマゾール， フルコナゾール，ボリコナゾール
Ca拮抗剤	ジルチアゼム，ベラパミル
抗不整脈薬	アミオダロン
胃酸抑制薬	シメチジン
制吐剤	アプレピタント
抗悪性腫瘍剤	イマチニブ，クリゾチニブ
免疫抑制薬	シクロスポリン
抗HIV薬	アタザナビル，インジナビル， コビシスタット（配合剤），サキナビル， ネルフィナビル， ホスアンプレナビル，リトナビル， ロピナビル/リトナビル（配合剤）
C型肝炎治療薬	テラプレビル， オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル （配合剤）

HIV：ヒト免疫不全ウイルス

- CYP3A4 誘導剤［治験実施計画書付録 2（資料番号 5.3.5.2-01，16.1.1 参照）で併用可としている剤形の局所性外用剤は除く］：

分類	一般名
副腎皮質ホルモン製剤	コルチゾン，デキサメタゾン， トリアムシノロン，ヒドロコルチゾン， フルドロコルチゾン，プレドニゾロン， ベタメタゾン，メチルプレドニゾロン
抗ホルモン薬	エンザルタミド，ミトタン
子宮頚管熟化剤	プラステロン
中枢神経刺激薬	モダフィニル
抗てんかん薬	オクスカルバゼピン，カルバマゼピン， フェニトイン，ホスフェニトイン， フェノバルビタール，プリミドン
肺高血圧治療薬	ボセンタン
抗結核薬	リファンピシン（リファンピン）
抗HIV薬	エトラビリン，エファビレンツ，ネビラピン

HIV：ヒト免疫不全ウイルス

- 食品：セントジョーンズワート含有食品，並びにグレープフルーツ，スターフルーツ，セビリアオレンジ，及びこれらのジュースなどの加工品

- 後観察期
  - 市販のブレクスピプラゾール

ブレクスピプラゾールの有効性，安全性を適切に評価するため，治療期中は以下の療法を禁止した。

- 身体療法（電気痙攣療法，高照度光療法，断眠療法，経頭蓋磁気刺激）
- 精神療法（一般的に日常診療行為として行われる支持的精神療法は除く）

評価項目：

<u>安全性</u>

- 有害事象
- 身体所見
- 臨床検査
- バイタルサイン［体温，収縮期血圧及び拡張期血圧，脈拍数（仰臥位，座位，立位）］
- ウエスト周囲径
- 12 誘導心電図
- 体重
- BMI
- DIEPSS
- AIMS
- BARS

- C-SSRS

有効性

- MADRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量
- MADRS 反応率
  MADRS 合計スコアがベースラインから 50%以上減少した被験者の割合
- MADRS 寛解率
  MADRS 合計スコアがベースラインから 50%以上減少し，かつ 10 点以下になった被験者の割合
- CGI-I 改善率
  CGI-I が 1 又は 2 と評価された被験者の割合
- CGI-S のベースラインからの平均変化量
- HAM-D17 項目合計スコアのベースラインからの平均変化量
- SDS 平均スコアのベースラインからの平均変化量

その他の評価項目

- EQ-5D-5L の各項目のベースラインからの平均変化量

解析方法：

安全性の解析は，安全性解析対象集団を対象に行った。有害事象はすべて MedDRA 器官別大分類及び基本語で読み替え，治験薬投与開始後に発現した有害事象の発現割合を求めた。各評価項目の測定値について，各時期及び最終評価時（52 週後 LOCF）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。有効性の解析は，有効性の解析対象集団を対象に行った。MADRS 合計スコア，CGI-S，HAM-D17 項目合計スコア，及び SDS 平均スコアについて，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，及び CGI-I 改善率について，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。

治験依頼者：

大塚製薬株式会社

治験実施医療機関：

日本 108 施設

治験期間：

2018 年 10 月 4 日～2021 年 4 月 13 日

2.7.6.2.9.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

組入れられた被験者の内訳を表 2.7.6.2.9-1 に，安全性解析対象集団の中止理由の内訳を表 2.7.6.2.9-2 に示した。

同意取得例は 298 例（継続例 246 例，新規例 52 例）で，そのうち 248 例（継続例 216 例，新規例 32 例）に治験薬が投与された。

安全性解析対象集団 247 例（継続例 216 例，新規例 31 例）のうち 55.9%［138 例（継続例 132 例，新規例 6 例）］が治験を完了し，44.1%［109 例（継続例 84 例，新規例 25 例）］が治験を中止した。主な中止理由は，有害事象 66 例（継続例 48 例，新規例 18 例），被験者による同意の撤回 25 例（継続例 20 例，新規例 5 例）であった。

表 2.7.6.2.9-1　　被験者の内訳（組入れられた被験者）

	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：表 10.1-1＞

表 2.7.6.2.9-2　　中止理由の内訳（安全性解析対象集団）

	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：表 10.1-2＞

(2)　解析したデータセット

安全性解析対象集団には，本試験の治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象とした。なお，GCP 違反例は除外した。有効性の解析対象集団には，安全性解析対象集団のうち，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。

安全性解析対象集団及び有効性の解析対象集団は，ブレクスピプラゾール全体で 247 例（継続例 216 例，新規例 31 例）であった（表 2.7.6.2.9-1）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及び他の基準値の特性の分布（有効性の解析対象集団）を表 2.7.6.2.9-3 及び表 2.7.6.2.9-4 に示した。なお，継続例のベースライン時の値は，項目により，二重盲検試験（331-102-00058 試験）のスクリーニング時の値，本治験のベースライン時の値，又は両試験のスクリーニング時の値とした。

ブレクスピプラゾール全体（247 例）で，性別は男性 59.1%（146 例），女性 40.9%（101 例），年齢（平均値 ± SD，以下同様）は 44.4 ± 13.9 歳（範囲：22～80 歳），体重は 65.66 ± 14.87 kg，BMI は 23.74 ± 4.20 kg/m^2 であった。また，今回の大うつ病エピソードの罹病期間は 12.4 ± 18.3 ヵ月であった。DSM-5 診断名別の被験者の割合は反復エピソードが 66.0%（163 例），単一エピソードが 34.0%（84 例），重症度は中等度が 78.5%（194 例），重度が 15.4%（38 例），軽度が 6.1%（15 例）であった。DSM-5 に基づく特定用語別では「不安性の苦痛を伴う」が 25.5%（63 例），「メランコリアの特徴を伴う」が 20.6%（51 例），「混合性の特徴を伴う」が 3.6%（9 例），「非該当」が 50.6%（125 例）であった。ベースライン時の MADRS 合計スコアは 20.1 ± 8.9，ベースライン時の HAM-D17 項目合計スコアは 15.7 ± 6.1，ベースライン時の CGI-S は 3.6 ± 0.9 であった。

新規例（31 例）で，性別は男性 41.9%（13 例），女性 58.1%（18 例），年齢は 70.3 ± 4.5 歳（範囲：65～80 歳），体重は 57.82 ± 10.24 kg，BMI は 22.43 ± 2.97 kg/m^2 であった。また，今回の大うつ病エピソードの罹病期間は 14.8 ± 19.9 ヵ月であった。DSM-5 診断名別の被験者の割合は反復エピソードが 77.4%（24 例），単一エピソードが 22.6%（7 例），重症度は中等度が 67.7%（21 例），軽度が 29.0%（9 例），重度が 3.2%（1 例）であった。DSM-5 に基づく特定用語別では「不安性の苦痛を伴う」が 29.0%（9 例），「メランコリアの特徴を伴う」が 25.8%（8 例），「混合性の特徴を伴う」が 3.2%（1 例），「非該当」が 45.2%（14 例）であった。ベースライン時の MADRS 合計スコアは 22.2 ± 9.9，ベースライン時の HAM-D17 項目合計スコアは 16.5 ± 7.3，ベースライン時の CGI-S は 3.8 ± 1.1 であった。

継続例と新規例で分布が異なっていた項目について以下に示した。

性別は継続例で男性 61.6%，新規例で男性 41.9%と，新規例で男性の割合が低かった。年齢（平均値）は継続例で 40.7 歳，新規例で 70.3 歳と，新規例で高かった。体重（平均値）は継続例で 66.79 kg，新規例で 57.82 kg と新規例で低かったが，BMI は継続例で 23.93 kg/m^2，新規例で 22.43 kg/m^2 と同程度であった。DSM-5 診断名が反復エピソードの被験者の割合は，継続例で 64.4%，新規例で 77.4%と，新規例で高かった。ベースライン時の重症度が重度及び中等度の割合が，継続例でそれぞれ 17.1%及び 80.1%，新規例では 3.2%及び 67.7%と，いずれも継続例で高かった。一方，軽度の割合は継続例で 2.8%，新規例で 29.0%と新規例で高かった。投与開始前の MADRS 合計スコア（平均値）は継続例で 19.9，新規例で 22.2 と，新規例で高かった。

表 2.7.6.2.9-3　　人口統計学的特性（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
	Min	144.4	148.2	144.4
	Max	185.5	175.5	185.5

表 2.7.6.2.9-3　　人口統計学的特性（有効性の解析対象集団）（続き）

Demographic Characteristics		Rollover Total (N = 216)	New Subjects (N = 31)	Total (N = 247)
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：表 11.2-1＞

表 2.7.6.2.9-4　　他の基準値の特性（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

表 2.7.6.2.9-4　　他の基準値の特性（有効性の解析対象集団）（続き）

Baseline Disease Characteristics		Rollover Total (N = 216)	New Subjects (N = 31)	Total (N = 247)
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)
	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：表 11.2-2＞

(4) 有効性

(a) MADRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量

MADRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.2.9-5 に示した。

ブレクスピプラゾール全体（247 例）の MADRS 合計スコア（平均値 ± SD，以下同様）は，ベースライン（247 例）が 20.1 ± 8.9 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）に−5.0 ± 8.2，52 週後（138 例）に−7.3 ± 8.7，最終評価時（52 週後 LOCF）（247 例）に−4.6 ± 9.2 であった。新規例（31 例）の MADRS 合計スコアは，ベースライン（31 例）で 22.2 ± 9.9 であり，2 週後（31 例）に 14.8 ± 11.6 まで低下し，4 週後以降の平均値は 14.3～19.9 で推移した。ベースラインからの平均変化量は，8 週後（24 例）に−5.8 ± 8.4，24 週後（7 例）に−11.6 ± 9.3，52 週後（6 例）に−11.2 ± 8.1，最終評価時（52 週後 LOCF）（31 例）に−2.8 ± 10.4 であった。

表 2.7.6.2.9-5　MADRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量（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

表 2.7.6.2.9-5　　MADRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量（有効性の解析対象集団）（続き）

					Change From Baseline			
					Baseline			
Visit[a]	Treatment Group	N	Mean	SD	N	Mean	Mean	SD
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
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

表 2.7.6.2.9-5　　MADRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量（有効性の解析対象集団）（続き）

					Change From Baseline			
					Baseline			
Visit[a]	Treatment Group	N	Mean	SD	N	Mean	Mean	SD
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 (LOCF)	Rollover Total	216	15.0	9.8	216	19.9	-4.9	9.0
	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：表 11.4.1.1-1＞

(b)　MADRS 反応率

ブレクスピプラゾール全体（247 例）の MADRS 反応率は，24 週後に 25.1%（42/167 例），52 週後に 41.3%（57/138 例），最終評価時（52 週後 LOCF）に 29.1%（72/247 例）であった。新規例（31 例）の MADRS 反応率は，24 週後に 28.6%（2/7 例），52 週後に 50.0%（3/6 例），最終評価時（52 週後 LOCF）に 25.8%（8/31 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-5.2 参照）。

(c)　MADRS 寛解率

ブレクスピプラゾール全体（247 例）の MADRS 寛解率は，24 週後に 19.8%（33/167 例），52 週後に 34.8%（48/138 例），最終評価時（52 週後 LOCF）に 25.5%（63/247 例）であった。新規例（31 例）の MADRS 寛解率は，24 週後に 28.6%（2/7 例），52 週後に 16.7%（1/6 例），最終評価時（52 週後 LOCF）に 19.4%（6/31 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-5.3 参照）。

(d)　CGI-I 改善率

ブレクスピプラゾール全体（247 例）の CGI-I 改善率は，24 週後に 32.3%（54/167 例），52 週後に 50.0%（69/138 例），最終評価時（52 週後 LOCF）に 36.0%（89/247 例）であった。新規例（31 例）の CGI-I 改善率は，24 週後に 42.9%（3/7 例），52 週後に 50.0%（3/6 例），最終評価時（52 週後 LOCF）に 29.0%（9/31 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-5.4 参照）。

(e)　CGI-S のベースラインからの平均変化量

ブレクスピプラゾール全体の CGI-S（平均値 ± SD，以下同様）は，ベースライン（247 例）

が 3.6 ± 0.9 であり，24 週後（167 例）に 3.1 ± 1.0 に低下し，28 週後以降の平均値は 2.8～3.1 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）に−0.5 ± 1.0，52 週後（138 例）に−0.8 ± 1.0，最終評価時（52 週後 LOCF）（247 例）に−0.5 ± 1.0 であった。新規例の CGI-S は，ベースライン（31 例）が 3.8 ± 1.1 であり，8 週後（24 例）に 3.0 ± 1.4 に低下し，12 週後以降の平均値は 2.7～3.5 で推移した。ベースラインからの平均変化量は，8 週後（24 例）に−0.8 ± 1.2，24 週後（7 例）に−1.3 ± 1.5，52 週後（6 例）に−1.2 ± 1.2，最終評価時（52 週後 LOCF）（31 例）に−0.5 ± 1.3 であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-5.5 参照）。

(f)　HAM-D17 項目合計スコアのベースラインからの平均変化量

ブレクスピプラゾール全体の HAM-D17 項目合計スコア（平均値 ± SD，以下同様）は，ベースライン（247 例）が 15.7 ± 6.1 であり，24 週後（167 例）に 11.6 ± 6.5，52 週後（138 例）に 10.0 ± 6.6，最終評価時（52 週後 LOCF）（229 例）に 11.8 ± 7.2 であった。ベースラインからの平均変化量は，24 週後（167 例）に−4.2 ± 5.7，52 週後（138 例）に−5.9 ± 6.3，最終評価時（52 週後 LOCF）（229 例）に−3.9 ± 6.8 であった。新規例の HAM-D17 項目合計スコアは，ベースライン（31 例）が 16.5 ± 7.3 であり，24 週後（7 例）に 12.3 ± 8.0，52 週後（6 例）に 11.8 ± 7.2，最終評価時（52 週後 LOCF）（29 例）に 14.8 ± 7.9 であった。ベースラインからの平均変化量は，24 週後（7 例）に−7.9 ± 7.1，52 週後（6 例）に−7.5 ± 7.1，最終評価時（52 週後 LOCF）（29 例）に−2.2 ± 8.3 であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-5.6 参照）。

(g)　SDS 平均スコアのベースラインからの平均変化量

ブレクスピプラゾール全体の SDS 平均スコア（平均値 ± SD，以下同様）は，ベースライン（247 例）が 4.76 ± 2.37 であり，24 週後（167 例）に 4.31 ± 2.44，52 週後（138 例）に 3.77 ± 2.43，最終評価時（52 週後 LOCF）（229 例）に 4.31 ± 2.61 であった。ベースラインからの平均変化量は，24 週後（167 例）に−0.58 ± 1.91，52 週後（138 例）に−0.97 ± 2.22，最終評価時（52 週後 LOCF）（229 例）に−0.48 ± 2.39 であった。新規例の SDS 平均スコアは，ベースライン（31 例）が 4.23 ± 2.65 であり，24 週後（7 例）に 3.76 ± 2.13，52 週後（6 例）に 3.78 ± 1.98，最終評価時（52 週後 LOCF）（29 例）に 4.84 ± 2.70 であった。ベースラインからの平均変化量は，24 週後（7 例）に−0.95 ± 1.62，52 週後（6 例）に−0.72 ± 1.68，最終評価時（52 週後 LOCF）（29 例）に 0.43 ± 2.48 であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-5.7 参照）。

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.2.9-6 に示した。

ブレクスピプラゾール全体（247 例）のうち，治験薬の投与期間が 337 日以上であった被験者数は 138 例であり，半数を超えていた。新規例（31 例）のうち，治験薬の投与期間が 337 日以上であった被験者数は 6 例であり，約半数の 16 例は投与期間が 85 日未満であった。

必須併用薬である抗うつ薬（SSRI，SNRI，又はミルタザピン）別の投与期間をみた結果，

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，該当被験者数が少なかったフルボキサミン併用例（33.3%，3/9 例）及びミルタザピン併用例（0.0%，0/7 例）を除き，薬剤ごとに明らかな違いは認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-7.2 参照）。

表 2.7.6.2.9-6　　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

	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：表 12.1-1＞

(b)　有害事象

いずれかのグループで 2%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.2.9-7 に示した。すべての有害事象を表 2.7.6.2.9-12 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で 93.5%（231/247 例），新規例で 96.8%（30/31 例）であった。

ブレクスピプラゾール全体（247 例）で 5%以上に発現した有害事象は，体重増加 33.2%（82 例），アカシジア 23.5%（58 例），上咽頭炎 21.1%（52 例），傾眠 10.5%（26 例），不眠症 9.7%（24 例），頭痛 9.3%（23 例），振戦 8.5%（21 例），食欲亢進 7.3%（18 例），錐体外路障害 6.5%（16 例），倦怠感 6.1%（15 例），便秘及び大うつ病各 5.7%（14 例）であった。新規例（31 例）で 10%以上に発現した有害事象は，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%（4 例）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全体で軽度 51.8%（128/247 例），中等度 36.8%（91/247 例），高度 4.9%（12/247 例），新規例で軽度 48.4%（15/31 例），中等

度 35.5%（11/31 例），高度 12.9%（4/31 例）であった。発現した有害事象の多くは軽度又は中等度であった。ブレクスピプラゾール全体で 2 例以上に発現した高度な有害事象は，アカシジア 1.6%（4/247 例），うつ病及び大うつ病各 0.8%（2/247 例）であった。新規例で 2 例以上に発現した高度な有害事象は，アカシジア 12.9%（4/31 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.3.1 参照）。

表 2.7.6.2.9-7　いずれかのグループで 2%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

		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)
	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)

表 2.7.6.2.9-7　いずれかのグループで 2%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Total (N = 216) n	(%)	New Subjects (N = 31) n	(%)	Total (N = 247) n	(%)
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)
	γー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)

表 2.7.6.2.9-7　いずれかのグループで 2%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Total (N = 216) n	(%)	New Subjects (N = 31) n	(%)	Total (N = 247) n	(%)
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)

表 2.7.6.2.9-7　いずれかのグループで 2%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

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.

二重盲検試験（331-102-00058 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：表 12.2.2.1-1＞

(c)　治験薬と関連性がある有害事象（副作用）

いずれかのグループで 2%以上に発現した副作用を表 2.7.6.2.9-8 に示した。すべての副作用を表 2.7.6.2.9-13 に示した。

副作用の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体で 72.1%（178/247 例），新規例で 87.1%（27/31 例）であった。

ブレクスピプラゾール全体（247 例）で 5%以上に発現した副作用は，体重増加 27.9%（69 例），アカシジア 22.7%（56 例），振戦 8.1%（20 例），傾眠 7.7%（19 例），食欲亢進 6.9%（17 例），錐体外路障害 6.5%（16 例）であった。新規例（31 例）で 10%以上に発現した副作用は，アカシジア 38.7%（12 例），振戦 19.4%（6 例），体重増加，ジスキネジア，及び錐体外路障害各 12.9%（4 例）であった。

重症度別副作用の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体で軽度 44.9%（111/247 例），中等度 24.7%（61/247 例），高度 2.4%（6/247 例），新規例で軽度 51.6%（16/31 例），中等度 22.6%（7/31 例），高度 12.9%（4/31 例）であった。発現した副作用の多くは軽度又は中等度であった。ブレクスピプラゾール全体で 2 例以上に発現した高度な副作用は，アカシジア

1.6%（4/247 例），大うつ病 0.8%（2/247 例）であった。新規例で 2 例以上に発現した高度な副作用は，アカシジア 12.9%（4/31 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.3.2 参照）。

表 2.7.6.2.9-8　　いずれかのグループで 2%以上に発現した副作用（安全性解析対象集団）

		Rollover Total (N = 216)		New Subjects (N = 31)		Total (N = 247)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		151	(69.9)	27	(87.1)	178	(72.1)
心臓障害		2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
	動悸	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
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)
胃腸障害		19	(8.8)	3	(9.7)	22	(8.9)
	便秘	5	(2.3)	2	(6.5)	7	(2.8)
	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		13	(6.0)	8	(25.8)	21	(8.5)
	疲労	1	(0.5)	2	(6.5)	3	(1.2)
	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	8	(3.7)	2	(6.5)	10	(4.0)
	浮腫	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	口渇	2	(0.9)	2	(6.5)	4	(1.6)
肝胆道系障害		3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	肝機能異常	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
臨床検査		87	(40.3)	6	(19.4)	93	(37.7)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	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	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
	血中インスリン増加	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	血中プロラクチン増加	7	(3.2)	0	(0.0)	7	(2.8)
	血中トリグリセリド増加	6	(2.8)	0	(0.0)	6	(2.4)

表 2.7.6.2.9-8　いずれかのグループで 2%以上に発現した副作用（安全性解析対象集団）（続き）

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	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
	体重増加	65	(30.1)	4	(12.9)	69	(27.9)
代謝および栄養障害		26	(12.0)	2	(6.5)	28	(11.3)
	食欲亢進	16	(7.4)	1	(3.2)	17	(6.9)
	脂質異常症	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	高脂血症	3	(1.4)	1	(3.2)	4	(1.6)
神経系障害		85	(39.4)	24	(77.4)	109	(44.1)
	アカシジア	44	(20.4)	12	(38.7)	56	(22.7)
	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	4	(1.9)	2	(6.5)	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)
	頭痛	5	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.0)
	パーキンソニズム	1	(0.5)	2	(6.5)	3	(1.2)
	傾眠	17	(7.9)	2	(6.5)	19	(7.7)
	振戦	14	(6.5)	6	(19.4)	20	(8.1)
精神障害		22	(10.2)	2	(6.5)	24	(9.7)
	不眠症	12	(5.6)	0	(0.0)	12	(4.9)
	睡眠障害	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	大うつ病	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
	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		1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
	頻尿	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
血管障害		7	(3.2)	1	(3.2)	8	(3.2)
	高血圧	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.

二重盲検試験（331-102-00058 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：表 12.2.2.2-1＞

(d) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

ブレクスピプラゾール群からの継続例の 1 例が死亡した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.4.1 参照）。

当該被験者は 4[redacted] 歳男性で，重篤な有害事象の事象名は死亡（症例報告書記載名：UNKNOWN CAUSE OF DEATH）で，発現日は不明であったが，治験薬投与終了後の発現であった。治験薬との関連性はないと判断された（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.1 参照）。死亡一覧表及び叙述は治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.1，14.3.1 参照）。

ii) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.2.9-9 に示した。また，重篤な有害事象一覧表及び死亡以外の叙述は治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.2，14.3.2 参照）。

重篤な有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体で 3.6%（9/247 例），新規例で 3.2%（1/31 例）であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象はなく，治験薬との関連性があると判断された事象はプラセボ群からの継続例で認められたジスキネジア及び新規例で認められた大うつ病各 0.4%（1/247 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.5.2 参照）。

表 2.7.6.2.9-9　　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

		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)
	靭帯捻挫	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.7.6.2.9-9　　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

		Rollover Total (N = 216)		New Subjects (N = 31)		Total (N = 247)	
System Organ Class	Preferred Term	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）		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：表 12.3.1.2-1＞

(e)　投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.2.9-10 に示した。

治験薬の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全体で 26.7%（66/247 例），新規例で 58.1%（18/31 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうちブレクスピプラゾール全体で 5 例以上に発現したものは，アカシジア 10 例（新規例 6 例），体重増加 7 例（新規例 1 例），倦怠感，錐体外路障害，及び大うつ病各 5 例（それぞれ新規例 2 例），傾眠 5 例（新規例 0 例）であった。このうち大うつ病以外のすべての有害事象，及び大うつ病の 5 例中 2 例（新規例 1 例）が，治験薬との関連性があると判断された（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.6.2 参照）。治験薬の投与中止に至った事象のうち，ブレクスピプラゾール全体の 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。

表 2.7.6.2.9-10　　治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

		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)
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)

表 2.7.6.2.9-10　治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Total (N = 216) n	(%)	New Subjects (N = 31) n	(%)	Total (N = 247) n	(%)
	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)
	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：表 12.3.1.3-1＞

(f)　錐体外路症状関連有害事象

i)　錐体外路症状関連有害事象

錐体外路症状関連有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.9-11 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全体で 39.7%（98/247 例），新規例で 71.0%（22/31 例）であった。ブレクスピプラゾール全体（247 例）で 5%以上に発現した錐体外路症状関連有害事象は，アカシジア 23.5%（58 例），振戦 8.5%（21 例），錐体外路障害 6.5%（16 例）であった。新規例（31 例）で 5%以上に発現した錐体外路症状関連有害事象は，アカシジア 38.7%（12 例），振戦 19.4%（6 例），ジスキネジア及び錐体外路障害各 12.9%（4 例），運動緩慢及びジストニア各 9.7%（3 例），パーキンソニズム 6.5%（2 例）であった。

表 2.7.6.2.9-11　　錐体外路症状関連有害事象（安全性解析対象集団）

		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)
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：表 12.3.1.4.1.1-1＞

ii)　錐体外路症状評価尺度（DIEPSS，AIMS，BARS）

DIEPSS 合計スコアのベースラインから投与後最悪時までの変化量（平均値）について，ブレクスピプラゾール全体及び新規例で 1.2 及び 3.0 であった。AIMS 合計スコア及び BARS の「アカシジアの包括的臨床評価」では変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-13.1，CT-13.2，CT-13.3 参照）。

(g) 自殺リスク評価

C-SSRS での評価結果を示した。

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（資料番号 5.3.5.2-01，CT-14.2 参照）。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」を認めた被験者の割合は 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）。投与期間中に認められた自殺念慮のうち，該当した被験者数が最も多かった内容は「死んでしまいたいという願望」で 50 例であった。次いで多かったのが「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」を認めた被験者の割合は，9.7%（24 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-14.4 参照）。新規例（31 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（資料番号 5.3.5.2-01，CT-14.2 参照）。新規例（31 例）で，ベースライン時に「自殺念慮」を認めた被験者の割合は 9.7%（3 例）であり，投与期間中に認められた「自殺念慮」の割合は 16.1%（5 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-14.1 参照）。投与期間中に認められた自殺念慮の内容は，「死んでしまいたいという願望」5 例及び「積極的な自殺念慮－具体性なし」2 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」を認めた被験者の割合は，6.5%（2 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-14.4 参照）。

ブレクスピプラゾール全体及び新規例で，自殺念慮及び自殺行動の発現状況に臨床的に意味のある違いは認められなかった。また，自殺・自殺企図関連有害事象の発現はなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.9.6 参照）。

(h) 臨床検査

生化学的検査項目，血液学的検査項目，尿検査項目，及び他の臨床検査（インスリン，FT4，TSH）のベースラインから最終評価時（52 週後 LOCF）までの変化は，ブレクスピプラゾール全体及び新規例ともに，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，CT-10.1.2，CT-10.1.3，CT-10.1.5 参照）。

ブレクスピプラゾール全体で，臨床的に重要な臨床検査値の変動が認められた被験者の割合が 10%以上であった項目は，空腹時血糖値の上昇 43.4%（69/159 例），空腹時トリグリセリドの上昇 40.9%（65/159 例），プロラクチンの上昇 34.3%（70/204 例），空腹時総コレステロールの上昇 27.0%（40/148 例），空腹時 LDL コレステロールの上昇 23.0%（37/161 例），尿蛋白の上昇 12.6%（31/247 例）であった。また，空腹時 HDL コレステロールの低下は男性の 31.9%（38/119 例），女性の 18.1%（15/83 例）で認められた。新規例で，臨床的に重要な臨床検査値の変動が認められた被験者の割合が 10%以上であった項目は，空腹時血糖値の上昇 62.5%（5/8 例），空腹時総コレステロールの上昇 23.5%（4/17 例），プロラクチンの上昇 21.4%（6/28 例），空腹時トリグリセリド上昇 12.5%（2/16 例），空腹時 LDL コレステロールの上昇 11.8%（2/17 例），随時血糖値の上昇 10.0%（2/20 例）であった。また，空腹時 HDL コレステロールの低下が新規例の男性の 10.0%（1/10 例）で認められた（資料番号 5.3.5.2-01，

CT-10.3.1 参照）。

本治験では，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）。

最終評価時（52 週後 LOCF）のプロラクチン値（平均値 ± SD，以下同様）は，ブレクスピプラゾール全体の女性では 22.493 ± 12.791 ng/mL，男性では 9.734 ± 4.723 ng/mL，新規例の女性では 13.197 ± 6.278 ng/mL，男性では 10.775 ± 4.339 ng/mL であり，いずれも基準値範囲内であった。プロラクチン値のベースラインから最終評価時（52 週後 LOCF）までの変化量は，ブレクスピプラゾール全体の女性では 2.265 ± 19.336 ng/mL，男性では−0.053 ± 4.560 ng/mL であった。一方，新規例の女性では−4.661 ± 35.880 ng/mL，男性では 2.588 ± 6.191 ng/mL であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.1.4 参照）。ブレクスピプラゾール全体（247 例）で，臨床的に重要なプロラクチンの変動が認められた被験者の割合は，基準値上限の 1 倍超は 27.5%（68 例）で男性 40 例，女性 28 例が含まれ，基準値上限の 2 倍超は 0.8%（2 例）で男性 1 例，女性 1 例が含まれた。なお，基準値上限の 3 倍超の変動が認められた被験者はいなかった。新規例（31 例）では，基準値上限の 1 倍超は 19.4%（6 例）で男性 5 例，女性 1 例が含まれた。なお，基準値上限の 2 倍超又は 3 倍超の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）。プロラクチン上昇関連有害事象の発現割合を治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.9.16 参照）。

脂質代謝関連パラメータに関して，ブレクスピプラゾール全体で，治験薬投与前の値が基準値であった被験者のうち，空腹時トリグリセリドが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 コレステロールが低値に変化した被験者の割合が 19.6%（40/204 例）であった。新規例でも同様に，空腹時トリグリセリドが高値に変化した被験者の割合［13.3%（2/15 例）］が高く，次いで，空腹時 HDL コレステロールが低値に変化した被験者の割合［5.0%（1/20 例）］が高かった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.6.1 参照）。

空腹時血糖に関して，治験薬投与前の値が軽度高値であった被験者のうち，投与後の値が高値に変化した被験者の割合は，ブレクスピプラゾール全体で 4.7%（3/64 例），新規例で 7.7%（1/13 例）であった。また，治験薬投与後に 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，ブレクスピプラゾール全体で 29.6%（66/223 例），新規例で 15.0%（3/20 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.7.1 参照）。

治験薬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全体で 2.7%（6/226 例），新規例で 3.2%（1/31 例）であった。メタボリックシンドロームの基準のうち，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全体では空腹時トリグリセリドの基準で 44.3%（70/158 例），新規例では仰臥位血圧の基準で 50.0%（8/16 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.8.1 参照）。メタボリックシンドロームの各項目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）。

(i)　バイタルサイン，体重，ウエスト周囲径，及び BMI

バイタルサインは，血圧，脈拍数，体温を評価した。バイタルサインのベースラインから最終評価時（52 週後 LOCF）までの変化量は，ブレクスピプラゾール全体及び新規例ともにいずれも小さく，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）。ブレクスピプラゾール全体及び新規例で，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が 10%以上の項目はなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-11.2 参照）。

体重のベースラインから最終評価時（52 週後 LOCF）までの変化量（平均値 ± SD，以下同様）は，ブレクスピプラゾール全体で 3.27 ± 5.49 kg，新規例で 0.33 ± 2.15 kg であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-11.4 参照）。ウエスト周囲径のベースラインから最終評価時（52 週後 LOCF）までの変化量は，ブレクスピプラゾール全体で 2.6 ± 5.4 cm，新規例で 0.2 ± 4.3 cm であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-11.5 参照）。BMI のベースラインから最終評価時（52 週後 LOCF）までの変化量は，ブレクスピプラゾール全体で 1.19 ± 2.00 kg/m^2，新規例で 0.12 ± 0.87 kg/m^2 であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-11.6 参照）。臨床的に重要な 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 44.5%（110/247 例），新規例で 9.7%（3/31 例）であった。臨床的に重要な 7%以上の体重減少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 5.7%（14/247 例），新規例で 9.7%（3/31 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-11.7 参照）。なお，体重関連有害事象の発現状況を治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.9.13 参照）。

(j)　12 誘導心電図検査

心電図パラメータのベースラインから最終評価時（52 週 LOCF）までの平均変化量は，ブレクスピプラゾール全体及び新規例ともに小さかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-12.1 参照）。

QTcB が治験薬投与後に 500 msec 超となった被験者は，ブレクスピプラゾール全体（247 例）で 1 例（0.4%，ブレクスピプラゾール群からの継続例）であった。QTcF 又は QTcN が治験薬投与開始後に 500 msec 超となった被験者はいなかった。QTcB 及び QTcN がベースラインから 60 msec を超えて増加した被験者の割合は，ブレクスピプラゾール全体（247 例）でそれぞれ 0.4%（1 例，いずれも新規例）であった。QTcF がベースラインから 60 msec を超えて増加した被験者はいなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-12.3 参照）。なお，QT 間隔延長関連有害事象の発現状況を治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.9.14 参照）。

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のうち，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全体で「QTcF の実測値が> 450 msec」であり，その割合は 5.7%（14/247 例）であった。新規例では「心拍数が 50 bpm 以下かつ投与開始後に 15 bpm 以上減少」であり，その割合は 6.5%（2/31 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-12.4 参照）。心電図の正異判定で，ベースラインに normal で最終評価時（52 週 LOCF）で abnormal と判定された被験者数は，ブレクスピプラゾール全体で 8 例，新規例で 2 例であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-12.2 参照）。

(6) 結論

ブレクスピプラゾール 2 mg/日を最長 52 週間投与したとき，有効性評価項目（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）で持続的な改善が認められた。

ブレクスピプラゾール 2 mg/日を最長 52 週間投与したときの安全性に大きな問題は認められず，忍容性は良好であった。

本治験の結果から，ブレクスピプラゾール 2 mg/日は市販の抗うつ薬（継続例：SSRI 又は SNRI，新規例：SSRI，SNRI，又はミルタザピン）の単剤治療で反応が不十分な大うつ病性障害患者に対する補助療法として長期にわたり有効であり，安全性及び忍容性も良好であることが示された。

2.7.6.2.9.3　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.2.9-12　　有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Total (N = 216) n	(%)	New Subjects (N = 31) n	(%)	Total (N = 247) 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)
	好中球減少症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血小板増加症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
心臓障害		3	(1.4)	3	(9.7)	6	(2.4)
	徐脈	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	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)
	耳管開放	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	耳鳴	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	回転性めまい	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
	外耳道びらん	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
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)
	甲状腺機能亢進症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	低プロラクチン血症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	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)
	眼瞼痙攣	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	白内障	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ドライアイ	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	眼脂	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	眼痛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	眼瞼浮腫	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
	羞明	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.7.6.2.9-12　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Total (N = 216) n	(%)	New Subjects (N = 31) n	(%)	Total (N = 247) n	(%)
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)
	腹部膨満	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	腹痛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	上腹部痛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	口角口唇炎	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	大腸炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	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)
	十二指腸穿孔	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胃炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胃食道逆流性疾患	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	胃腸障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	舌痛	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	血栓性痔核	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	麻痺性イレウス	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	過敏性腸症候群	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	腰ヘルニア	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	悪心	12	(5.6)	0	(0.0)	12	(4.9)
	口腔内不快感	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	歯周病	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	流涎過多	4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)
	口内炎	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	嘔吐	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	心窩部不快感	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	軟便	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	歯嚢胞	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		30	(13.9)	8	(25.8)	38	(15.4)
	胸部不快感	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胸痛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	死亡	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	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)
	発熱	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	口渇	6	(2.8)	2	(6.5)	8	(3.2)

表 2.7.6.2.9-12　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

		Rollover Total (N = 216)		New Subjects (N = 31)		Total (N = 247)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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)
	脂肪肝	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
免疫系障害		2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	季節性アレルギー	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
感染症および寄生虫症		68	(31.5)	7	(22.6)	75	(30.4)
	急性副鼻腔炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	アデノウイルス結膜炎	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	虫垂炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	気管支炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	結膜炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	膀胱炎	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
	皮膚真菌感染	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	HIV 感染	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	麦粒腫	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	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)
	咽頭炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	歯髄炎	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	敗血症性ショック	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	尿道炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	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)
	節足動物刺傷	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	腓骨骨折	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	骨折	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	手骨折	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	熱疲労	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	靭帯捻挫	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
	脊椎圧迫骨折	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	挫傷	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
	爪損傷	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	外傷後頚部症候群	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	半月板損傷	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.7.6.2.9-12　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Total (N = 216) n	(%)	New Subjects (N = 31) n	(%)	Total (N = 247) n	(%)
臨床検査		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	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	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)
	血中コレステロール増加	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	4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)
	血中ブドウ糖増加	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	血中インスリン異常	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	血中インスリン増加	5	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.0)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中カリウム異常	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	拡張期血圧上昇	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中プロラクチン減少	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中プロラクチン増加	9	(4.2)	0	(0.0)	9	(3.6)
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中トリグリセリド増加	8	(3.7)	0	(0.0)	8	(3.2)
	血中尿素増加	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中尿酸減少	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中尿酸増加	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
	心電図 QT 延長	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	心電図 T 波逆転	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	4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)
	グリコヘモグロビン増加	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	眼圧上昇	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	脂質異常	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	肝機能検査異常	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	尿 pH 上昇	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血小板数減少	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	総蛋白減少	1	(0.5)	0	(0.0)	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)
	白血球数減少	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	白血球数増加	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	尿潜血陽性	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	尿中蛋白陽性	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	尿中ケトン体陽性	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	肝酵素上昇	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ウエスト周囲径増加	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	肝機能検査値上昇	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.7.6.2.9-12　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Total (N = 216) n	(%)	New Subjects (N = 31) n	(%)	Total (N = 247) n	(%)
代謝および栄養障害		36	(16.7)	3	(9.7)	39	(15.8)
	高コレステロール血症	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	高血糖	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	過食	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	高トリグリセリド血症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	高尿酸血症	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
	低血糖	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	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)
	高インスリン症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	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)
	2 型糖尿病	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
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)
	筋固縮	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	筋痙縮	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	筋力低下	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	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)
	腱炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	腱鞘炎	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	脊椎すべり症	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）		3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	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)
	皮膚乳頭腫	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	肺の悪性新生物	1	(0.5)	0	(0.0)	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)
	前向性健忘	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	運動緩慢	3	(1.4)	3	(9.7)	6	(2.4)
	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	9	(4.2)	2	(6.5)	11	(4.5)
	体位性めまい	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	味覚不全	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)

表 2.7.6.2.9-12　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

		Rollover Total (N = 216)		New Subjects (N = 31)		Total (N = 247)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	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)
	過眠症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	感覚鈍麻	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	片頭痛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	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)
	傾眠	24	(11.1)	2	(6.5)	26	(10.5)
	失神	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	振戦	15	(6.9)	6	(19.4)	21	(8.5)
	肋間神経痛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	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)
	歯ぎしり	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	うつ病	10	(4.6)	1	(3.2)	11	(4.5)
	不眠症	22	(10.2)	2	(6.5)	24	(9.7)
	リビドー減退	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	気力低下	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)
	睡眠障害	8	(3.7)	0	(0.0)	8	(3.2)
	抑うつ症状	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	感情不安定	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	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)
	離人感・現実感消失障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	注意欠如・多動性障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
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)
	腎結石症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	起立性蛋白尿症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	頻尿	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)

表 2.7.6.2.9-12　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

		Rollover Total (N = 216)		New Subjects (N = 31)		Total (N = 247)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害		5	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.0)
	月経困難症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	閉経期症状	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	不規則月経	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	外陰腟不快感	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	重度月経出血	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
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)
	湿性咳嗽	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	アレルギー性鼻炎	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
	アレルギー性副鼻腔炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	咳喘息	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	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)
	ざ瘡	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	円形脱毛症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	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)
	皮下出血	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	多汗症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ケロイド瘢痕	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	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)
	脂漏性皮膚炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	皮膚亀裂	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	蕁麻疹	1	(0.5)	0	(0.0)	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)
	低血圧	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	起立性低血圧	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	末梢循環不良	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-8.2.1＞

(2) 副作用

表 2.7.6.2.9-13　副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Total (N = 216) n	(%)	New Subjects (N = 31) n	(%)	Total (N = 247) n	(%)
Total[a]		151	(69.9)	27	(87.1)	178	(72.1)
血液およびリンパ系障害		2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	貧血	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	好中球減少症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
心臓障害		2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
	徐脈	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	動悸	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
耳および迷路障害		2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	耳鳴	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	回転性めまい	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
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)
	甲状腺機能亢進症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	低プロラクチン血症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	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		3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	眼瞼痙攣	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	眼瞼浮腫	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	羞明	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃腸障害		19	(8.8)	3	(9.7)	22	(8.9)
	腹部不快感	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	腹部膨満	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	上腹部痛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	便秘	5	(2.3)	2	(6.5)	7	(2.8)
	下痢	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	口内乾燥	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	悪心	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	口腔内不快感	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	流涎過多	4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)
	嘔吐	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		13	(6.0)	8	(25.8)	21	(8.5)
	疲労	1	(0.5)	2	(6.5)	3	(1.2)
	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	8	(3.7)	2	(6.5)	10	(4.0)

表 2.7.6.2.9-13　副作用（安全性解析対象集団）（続き）

		Rollover Total (N = 216)		New Subjects (N = 31)		Total (N = 247)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	浮腫	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)
	口渇	2	(0.9)	2	(6.5)	4	(1.6)
肝胆道系障害		3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	肝機能異常	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
臨床検査		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	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	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	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	血中コレステロール増加	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	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
	血中ブドウ糖増加	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	血中インスリン異常	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	血中インスリン増加	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	拡張期血圧上昇	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中プロラクチン減少	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中プロラクチン増加	7	(3.2)	0	(0.0)	7	(2.8)
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中トリグリセリド増加	6	(2.8)	0	(0.0)	6	(2.4)
	血中尿素増加	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中尿酸減少	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中尿酸増加	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	心電図 QT 延長	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	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
	グリコヘモグロビン増加	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	総蛋白減少	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	体重減少	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	体重増加	65	(30.1)	4	(12.9)	69	(27.9)
	白血球数減少	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	尿潜血陽性	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	尿中蛋白陽性	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	尿中ケトン体陽性	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ウエスト周囲径増加	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	肝機能検査値上昇	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
代謝および栄養障害		26	(12.0)	2	(6.5)	28	(11.3)
	高コレステロール血症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	高血糖	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	過食	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	高トリグリセリド血症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.7.6.2.9-13　副作用（安全性解析対象集団）（続き）

		Rollover Total (N = 216)		New Subjects (N = 31)		Total (N = 247)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	高尿酸血症	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	食欲亢進	16	(7.4)	1	(3.2)	17	(6.9)
	脂質異常症	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	高インスリン症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	食欲減退	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	高脂血症	3	(1.4)	1	(3.2)	4	(1.6)
	2 型糖尿病	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
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)
	筋力低下	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
神経系障害		85	(39.4)	24	(77.4)	109	(44.1)
	アカシジア	44	(20.4)	12	(38.7)	56	(22.7)
	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	4	(1.9)	2	(6.5)	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)
	頭部不快感	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	頭痛	5	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.0)
	感覚鈍麻	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)
	傾眠	17	(7.9)	2	(6.5)	19	(7.7)
	失神	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	振戦	14	(6.5)	6	(19.4)	20	(8.1)
	下肢静止不能症候群	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
精神障害		22	(10.2)	2	(6.5)	24	(9.7)
	不安	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	うつ病	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	不眠症	12	(5.6)	0	(0.0)	12	(4.9)
	リビドー減退	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	気力低下	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)
	睡眠障害	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	感情不安定	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	大うつ病	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(1.2)
	早朝覚醒型不眠症	1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
	離人感・現実感消失障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
腎および尿路障害		1	(0.5)	1	(3.2)	2	(0.8)
	起立性蛋白尿症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	頻尿	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.4)

表 2.7.6.2.9-13　副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Total (N = 216) n	(%)	New Subjects (N = 31) n	(%)	Total (N = 247) n	(%)
生殖系および乳房障害		2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	不規則月経	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	重度月経出血	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚および皮下組織障害		2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)
	湿疹	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	発疹	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
血管障害		7	(3.2)	1	(3.2)	8	(3.2)
	高血圧	4	(1.9)	1	(3.2)	5	(2.0)
	低血圧	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	起立性低血圧	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.4)
	末梢循環不良	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-8.2.2＞

2.7.6.2.10　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（外国人：331-10-238 試験，添付資料番号 5.3.5.2-02）【参考資料】

2.7.6.2.10.1 試験方法の概略

試験の目的：

主目的：大うつ病性障害患者を対象に，補助療法としてのブレクスピプラゾール経口投与の長期的な安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：大うつ病性障害患者を対象に，補助療法としてのブレクスピプラゾール経口投与の長期的な有効性を評価する。

試験デザイン：

多施設共同，非盲検，可変用量

本治験は外来患者を対象に実施された。登録は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二重盲検第 III 相試験で，規定された最終来院時の手順を完了し，ブレクスピプラゾールの補助療法で利益を得る可能性があると治験責任医師等が判断した被験者を対象とした。当初の試験デザインの投与期間は 52 週間であったが，治験実施計画書改訂第 3 版で 26 週間に短縮された。改訂版適用時，Week 26 の来院までに達していない継続中の被験者は再同意し，改訂第 3 版の評価スケジュールに従った。改訂第 3 版の適用時に Week 26 の来院を既に完了していた被験者は，次回の規定の来院時に改訂第 3 版の Week 26/中止時の評価を実施した。

試験デザイン - 改訂第 3 版前（52 週集団）を図 2.7.6.2.10-1 に，試験デザイン - 改訂第 3 版後（26 週集団）を図 2.7.6.2.10-2 に示した。

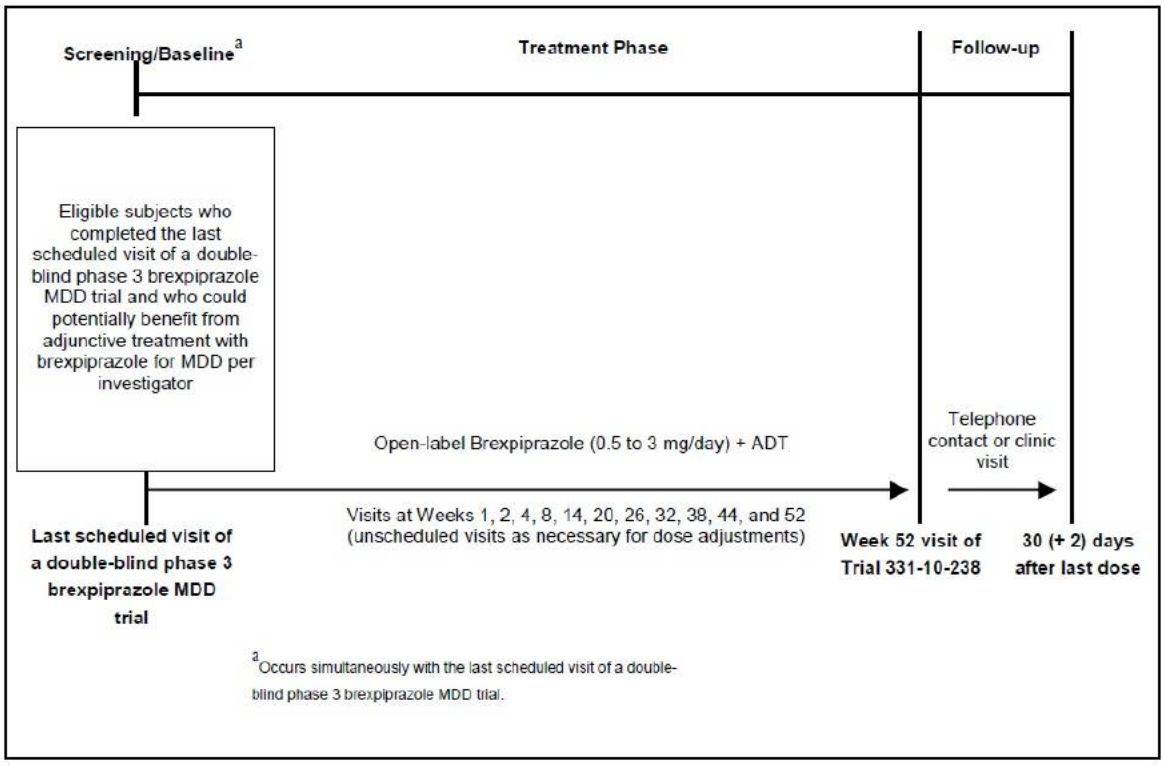


図 2.7.6.2.10-1　　試験デザイン - 改訂第 3 版前（52 週集団）

ADT = antidepressant therapy, MDD = major depressive disorder.
＜資料番号 5.3.5.2-02：Figure 9.1-2＞

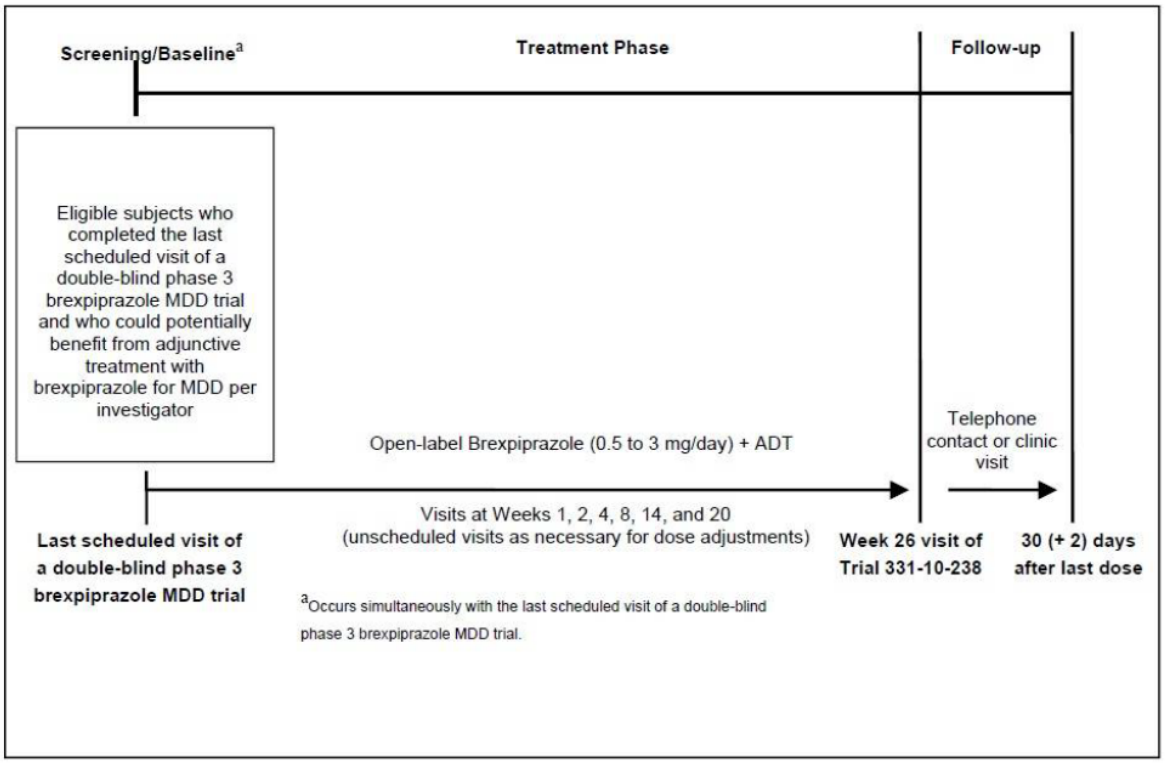


図 2.7.6.2.10-2　　試験デザイン - 改訂第 3 版後（26 週集団）

ADT = antidepressant therapy, MDD = major depressive disorder
＜資料番号 5.3.5.2-02：Figure 9.1-3＞

対象：

大うつ病性障害患者

選択基準：

すべての患者

1) 本治験の開始に先立ち，本人及び/又は法的に容認される代諾者の文書による同意（IRB/IEC が必要とする）を得ることができた患者
2) 本治験の内容を理解し，規定の用法及び用量，錠剤/カプセル投与，及び併用禁止薬の中止を含む要求事項を遵守することができると治験責任医師等が判断した患者。患者による自己評価結果を記入するため，文書を読解することができると治験責任医師等が判断した患者。評価尺度で確実に評価できると治験責任医師等が判断した患者
3) 文書による同意時に 18～65 歳であった男女の外来患者
4) 文書による同意時から治験期間を通して，禁止されているすべての向精神薬を中止する意思がある患者（資料番号 5.3.5.2-02，16.1.1，Section 4 参照）

331-10-227，331-10-228 及び 331-13-214 試験の被験者

5) 抗うつ薬への補助療法としてのブレクスピプラゾール投与により利益を有する可能性があると治験責任医師等が判断し，以下のいずれかの基準を満たす患者
   a） 331-10-227，331-10-228 及び 331-13-214 試験の二重盲検期（Phase B の Week 14）を完了した患者，又は
   b） 331-10-227，331-10-228 及び 331-13-214 試験の抗うつ薬治療期終了時（Phase A の Week 8）に Phase A+に移行した（Phase B に無作為割付されなかった）が，331-10-227，331-10-228 及び 331-13-214 試験の Phase A+の Week 14 で寛解の基準（MADRS 合計スコアが 10 以下と定義）を満たさなかった患者

他の二重盲検第 III 相ブレクスピプラゾール大うつ病性障害試験からの被験者

6) 先行する二重盲検第 III 相試験の最終来院時の規定を完了し，抗うつ薬への補助療法としてのブレクスピプラゾール投与により利益を有する可能性があると治験責任医師等が判断した患者

除外基準：

性別及び生殖状況

1) 性的活動を行っている妊娠可能な女性（資料番号 5.3.5.2-02，16.1.1，Section 5.5 参照）及び男性で，治験期間中及び治験薬最終投与後 30 日間 2 種の避妊法を用いない又は治験期間中及び治験薬最終投与後 30 日間禁欲を維持しない患者。避妊している場合，以下の避妊方法のうちの 2 種を使用することとした。精管切除，卵管結紮（患者又はパートナー），ペッサリー，子宮内避妊器具，経口避妊薬，避妊用インプラント，避妊用デポ注射薬，コンドーム又は殺精子剤つき避妊スポンジ
2) 授乳中の女性及び/又は治験薬投与前の妊娠検査が陽性の女性

管理

3) 先行する二重盲検第 III 相試験に参加中，治験実施計画書に対して重要な違反をした患者。偶発的な許容範囲外の時期の来院や，採血の未実施などのような軽微な違反は本治験から除外されない。しかし，先行する二重盲検第 III 相試験での来院時期，規定の検査又は投与計画に関する遵守事項の継続的な不履行は本治験から除外される重要な違反と判断された。患者の適格性について治験責任医師等が確信を持てない場合，メディカルモニターと協議することとした。

対象疾患

4) 今回の大うつ病エピソードで電気痙攣療法を受けた患者
5) 過去に電気痙攣療法に対して反応不十分であった患者，又は難治性うつ病の治療に迷走神経刺激装置又は深部脳刺激装置を埋め込んだ患者。今回の大うつ病エピソードで経頭蓋磁気刺激を受けた患者
6) スクリーニング時に強制的な入院が必要になった患者，又は先行する二重盲検第 III 相試験中に今回の大うつ病エピソードで入院した患者
7) スクリーニング時に DSM-IV-TR の I 軸診断で以下の診断を受けた患者

- せん妄，認知症，健忘性障害又は他の認知障害
- 統合失調症，統合失調感情障害又は他の精神病性障害
- 双極 I 型障害，双極 II 型障害
- 摂食障害（神経性無食欲症又は過食症を含む）
- 強迫性障害
- パニック障害
- 心的外傷後ストレス障害

8) スクリーニング時に DSM-IV-TR の II 軸診断で境界性パーソナリティ障害，反社会性パーソナリティ障害，妄想性パーソナリティ障害，シゾイドパーソナリティ障害，統合失調型パーソナリティ障害又は演技性パーソナリティ障害と診断された患者
9) 今回の大うつ病エピソードで幻覚，妄想又は何らかの精神病性症状が認められた患者
10) 先行する二重盲検第 III 相試験中に新たな心理療法（個人療法，集団療法，夫婦療法又は家族療法）を受けた患者

既往歴及び合併症

11) 治験登録時に C-SSRS 自殺念慮質問 4（Active Suicidal Ideation with Some Intent to Act, Without Specific Plan）で「はい」と答えた患者，又は治験登録時に C-SSRS 自殺念慮質問 5（Active Suicidal Ideation with Specific Plan and Intent）で「はい」と答えた患者，又は治験登録時に C-SSRS の 5 つの自殺行動項目（actual attempt，interrupted attempt，aborted attempt，preparatory acts 又は behavior）のいずれかに「はい」と答えた患者，又は自殺のリスクが高いと治験責任医師等が判断した患者（先行する二重盲検第 III 相試験を通して C-SSRS で評価した判断を含む）

注：治験登録時とは先行する二重盲検第 III 相試験の規定の最終来院時と定義する。

12) スクリーニング前 180 日以内にアルコール及びベンゾジアゼピン類を含む DSM-IV-TR 基

準の物質乱用又は物質依存と診断された患者。ただし，カフェイン及びニコチンを除く。

13) 甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を合併する患者（スクリーニング前 90 日間以上，薬物治療により病態が安定している場合を除く）及び/又はスクリーニング/ベースライン検査時に FT4 が異常値を示した患者。FT4 の異常値に基づき除外された患者について，治験責任医師等により本治験の対象として適切な患者と判断された場合は，患者の適格性についてメディカルモニターと協議することとした。

14) スクリーニング時に心筋梗塞，うっ血性心不全，HIV 血清反応陽性/後天性免疫不全症候群，慢性 B 型肝炎又は慢性 C 型肝炎の病歴など，臨床的に問題となる神経系，肝臓，腎臓，代謝系，血液系，免疫系，心血管系，肺，又は消化器系の疾患を有している患者。ただし，病状が軽微又はコントロール良好であり，治験期間中に患者を重大な有害事象が発現する危険にさらすことなく，安全性及び有効性の評価が妨げられないと考えられる場合，登録可能と判断した。患者の病状の安定及び治験参加に対する病状の潜在的影響に対して治験責任医師等が確信を持てない場合には，メディカルモニターと協議した。

15) インスリン依存性糖尿病患者（インスリンを使用しているすべての患者）。インスリン非依存性糖尿病患者は，以下のすべての基準を満たし，状態が安定していると考えられる場合，登録可能とした。

- スクリーニング/ベースライン時の HbA1c が 7.0%未満の患者
- スクリーニング/ベースライン時の空腹時血糖値が 125 mg/dL 以下の患者
- 先行する二重盲検第 III 相試験中に経口糖尿病治療薬を安定して処方された，又は先行する二重盲検第 III 相試験中に糖尿病が食事で良好にコントロールされていた患者
- 先行する二重盲検第 III 相試験中に糖尿病又は糖尿病の合併症のために入院していない患者
- スクリーニング/ベースライン期間中に新たに糖尿病と診断されていない患者

スクリーニング/ベースライン時の臨床検査値異常で除外された患者を継続させることについて，その患者が本治験に適格な候補であると治験責任医師等が判断する場合，メディカルモニターと協議することとした。

16) コントロールされていない高血圧（拡張期血圧が 95 mmHg 超）又は症候性低血圧を有した患者，又は 3 分間以上の起立後，直前の仰臥位血圧に比べ，収縮期血圧が 30 mmHg 以上低下及び/又は拡張期血圧が 20 mmHg 以上低下する起立性低血圧を示した又は起立性低血圧の症状が発現した患者

17) 既知の虚血性心疾患を有する患者又は心筋梗塞，うっ血性心不全（コントロールの有無にかかわらない）の病歴，血管形成，ステント留置又は冠動脈バイパス術の術歴を有した患者

18) てんかん又は発作の病歴を有した患者。ただし，小児期の単発の熱性痙攣，心的外傷後又はアルコール離脱などによる単発作を除いた。

身体所見及び臨床検査値

19) コカイン，マリファナ又は他の違法薬物の薬物検査が陽性の患者。当該患者の再検査や再スクリーニングは実施しないこととした。医療用医薬品，一般用医薬品，又は患者の安全

性又は試験結果の解釈に影響を及ぼす臨床症状を示さないとの治験責任医師等の判断が文書化された製品の使用による尿薬物検査陽性の患者は，メディカルモニターの承諾が得られた後，治験を継続してよいこととした。

20) スクリーニング/ベースライン時に以下の臨床検査値及び心電図パラメータを有する患者

- 血小板数 ≤75000/mm^3
- ヘモグロビン ≤9 g/dL
- 好中球絶対数 ≤1000/mm^3
- AST > 2 × 基準値上限
- ALT > 2 × 基準値上限
- CPK > 3 × 基準値上限。ただし，メディカルモニターと協議し承認が得られなかった場合
- クレアチニン ≥2 mg/dL
- HbA1c ≥ 7.0%
- 異常 FT4。ただし，メディカルモニターと協議し承認が得られなかった場合（注：FT4 は TSH が異常であった場合のみ測定することとした。）
- QTcF ≥ 450 msec

注）さらに，医学的に重要で患者の安全性又は試験結果の解釈に影響すると治験責任医師等が判断した他の何らかの臨床検査値異常，バイタルサイン結果又は心電図所見が認められた場合，患者は除外することとした。患者の病歴及び臨床症状に依存して医学的に重要である可能性のある結果を評価するうえで治験責任医師等を補助するために，基準を治験実施計画書に示した（資料番号 5.3.5.2-02，16.1.1，Appendix 3，Appendix 4 及び Appendix 5 参照）。適格性はスクリーニング/ベースライン時の臨床検査値及び心電図検査結果を基に判断することとした。治験責任医師等が患者の適格性に確信を持てない場合，メディカルモニターと協議することとした。スクリーニング/ベースライン時の臨床検査値異常及び心電図所見異常で除外された患者を継続させることについて，その患者が本治験に適格な候補であると治験責任医師等が判断する場合，メディカルモニターと協議することとした。

併用禁止薬及び併用禁止療法

21) 治験期間中に併用禁止薬（資料番号 5.3.5.2-02，16.1.1，Table 4.1-1 参照）を必要とすると予想された患者 [a]

[a] CYP2D6 阻害剤又は CYP3A4 阻害剤及び誘導剤は治験期間中の使用を禁止した。フルオキセチン，パロキセチン及びデュロキセチンは，治験実施計画書で規定された抗うつ薬であり，CYP2D6 阻害剤でもある。これらの阻害剤とブレクスピプラゾールを併用した場合のブレクスピプラゾールに対する高度の曝露の可能性を抑制するため，抗うつ薬の治療用量の上限をフルオキセチンで 40 mg，パロキセチン CR で 50 mg，デュロキセチンで 60 mg に制限した。

アレルギー及び副作用

22) 悪性症候群又はセロトニン症候群の病歴を有する患者

23) 2 分類以上の薬剤に対して真のアレルギー反応（すなわち，不耐性でない）の病歴を有する患者

その他

24) 服役者，又は精神的又は身体疾患（感染症など）のいずれかの治療目的で強制的に拘留されている患者

25) 治験責任医師等の判断で治験に参加すべきでないと判断された患者

使用薬剤，ロット番号：

被験薬

ブレクスピプラゾール（OPC-34712）錠

ロット番号：[redacted]（0.5 mg），[redacted]（1 mg），[redacted]（2 mg），[redacted]（3 mg）

対照薬

該当なし

用量及び投与方法：

ブレクスピプラゾールの投与スケジュールを表 2.7.6.2.10-1 に示した。

ブレクスピプラゾールは，0.5～3.0 mg/日の用量範囲で投与され，すべて食事に関わらず 1 日 1 回経口投与された。

表 2.7.6.2.10-1　　ブレクスピプラゾールの投与スケジュール

IMP	Trial Visit				
	Screening/ Baseline	**Week 1[a]**	**Week 2[b]**	**Week 4[b]**	**Visits at Weeks 8, 14, and 20[b]**
Brexpiprazole (mg/day)[c]	0.5	1	0.5, 1 or 2	0.5, 1, 2 or 3	0.5, 1, 2, or 3
ADT[d]	Final dose from double-blind trial	No change[e]	No change[e]	No change[e]	Change to ADT dose is permitted asdescribed in Section 9.4.1.2 (Clinical Study Report 331-10-238)

ADT = antidepressant therapy, IMP = investigational medicinal product.

[a] Subjects unable to tolerate brexpiprazole 1 mg/day decreased to 0.5 mg/day at any time after the Week 1 visit.

[b] Step-wise increases in the dose of brexpiprazole was separated by at least 5 days. Although step-wise decreases in the brexpiprazole dose were permitted at any time after the Week 1 visit to a minimumof 0.5 mg/day, an interval of at least 5 days between dose adjustments was recommended. See Section 9.4.1.1 for additional information on dose adjustments. Subjects returned to the clinic for unscheduled visits if changes to the dose of brexpiprazole (increases or decreases) were required between scheduled visits.

[c] Subjects unable to tolerate the minimum dose of brexpiprazole (ie, 0.5 mg/day) were withdrawn from the trial.

[d] Throughout Trial 331-10-238, the subject remained on the same ADT that was assigned in the prior double-blind phase 3 trial.

[e] It was recommended that the dose of ADT not be changed while the dose of brexpiprazole was being optimized.
＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 9.4.1.1-1＞

抗うつ薬は，先行する治験で選択した抗うつ薬と同じ抗うつ薬を非盲検で継続使用することとし，開始用量は先行する治験の終了時の用量とした。許容された抗うつ薬は，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）及びベンラファキシン XR（75，150 及び 225 mg/日）とした。

投与期間：
26 週間又は 52 週間

目標被験者数：
3000 例

目標被験者数の設定根拠：
本治験の目標被験者数は統計学的な検出力を考慮していない。被験者数は先行する二重盲検第 III 相ブレクスピプラゾール大うつ病性障害試験（331-10-227，331-10-228 及び 331-12-282 試験）からの適格な被験者から算出された。先行する二重盲検第 III 相試験の登録者数から約 3000 例までが本治験に登録されると予想された。

主な併用薬又は併用療法の規定：
併用する抗うつ薬については「用量及び投与方法」の項を参照。

主な併用禁止薬又は併用禁止療法の規定：
向精神薬，CYP2D6 阻害剤，CYP3A4 阻害剤及び誘導剤は，治験期間中の使用を禁止した。バルビツール酸類は，片頭痛の治療に投与が医学的に適切であると治験責任医師等が判断した場合を除いて，治験期間中の使用を禁止した（資料番号 5.3.5.2-02，16.1.1，Section 4.1 参照）。

評価項目：
主要評価項目：
安全性
- 有害事象の発現割合及び重症度を基にしたブレクスピプラゾールの安全性及び忍容性

副次的評価項目：
有効性
- CGI-S スコアのベースラインからの変化量
- CGI-I スコアの平均値
- SDS スコアのベースラインからの変化量

- IDS-SR 合計スコアのベースラインからの変化量

安全性

- 一般的臨床検査（血液学的検査，生化学的検査，尿検査），プロラクチン，PT，APTT，INR，HbA1c，コルチゾール，ACTH 及び TSH
- バイタルサイン
- 体重，BMI 及びウエスト周囲径
- 身体所見
- 心電図検査
- 錐体外路症状の評価（AIMS，SAS 及び BARS）
- C-SSRS
- MSFQ

その他の評価項目：

- RUF を基に評価した健康管理手段の利用度

解析方法：

安全性データは，治験薬を投与された被験者を安全性解析対象集団とし，安全性解析対象集団の全被験者（26 週集団及び 52 週集団），26 週集団及び 52 週集団に分けて解析した。

安全性評価項目のベースラインは，特に記載しない限り治験薬投与開始前の各項目の最終評価とした。治療期のすべての安全性評価項目について要約した。

安全性の主要解析は，治療期の有害事象の発現割合とした。すべての有害事象を MedDRA（基本語）を用いてコード化した。ベースラインには認められず投与後新たに認められた有害事象の発現割合は，重症度別，治験薬との関連性別，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象で要約した。

治験依頼者：

Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.

治験実施医療機関：

カナダ，フランス，ドイツ，米国など 188 施設

治験期間：

2011 年 10 月 7 日～2017 年 5 月 18 日

2.7.6.2.10.2 試験結果

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳（すべての登録被験者：全被験者）を表 2.7.6.2.10-2 に，中止理由の内訳（すべての登録被験者：全被験者）を表 2.7.6.2.10-3 に，それぞれ示した。

ブレクスピプラゾール全体で 2944 例（すべての登録被験者）が本治験に登録された（331-10-227 試験から 894 例，331-10-228 試験から 497 例，331-12-282 試験から 1553 例）。すべての登録被験者は先行試験で補助治療薬（プラセボ群，ブレクスピプラゾール群又はセロクエル群）とともに抗うつ薬を投与されていた。先行試験の投与群の内訳は，プラセボ群が 516 例，ブレクスピプラゾール群が 707 例，Phase A+が 1645 例，セロクエル群が 76 例であった。

ブレクスピプラゾール全体で 35.6%の被験者が治験薬投与を中止した。この中止割合は本効能及び投与期間の治験としては低いと考えられた。多かった中止理由（5%以上）は，同意撤回（11.7%，344 例）及び有害事象（8.7%，257 例）であった。

表 2.7.6.2.10-2　　被験者の内訳（すべての登録被験者：全被験者）

	Prior Placebo (N = 516)	Prior Brexpiprazole (N = 707)	Prior ADT (N = 1645)	Prior Seroquel (N = 76)	Total (N = 2944)
Number of Subjects	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Enrolled	516 (100.0)	707 (100.0)	1645 (100.0)	76 (100.0)	2944 (100.0)
Treated	516 (100.0)	706 (99.9)	1640 (99.7)	76 (100.0)	2938 (99.8)
Completed	295 (57.2)	420 (59.4)	1126 (68.4)	54 (71.1)	1895 (64.4)
Discontinued	221 (42.8)	287 (40.6)	519 (31.6)	22 (28.9)	1049 (35.6)
Analyzed For Safety[a]	516 (100.0)	706 (99.9)	1640 (99.7)	76 (100.0)	2938 (99.8)
Analyzed For Efficacy[b]	512 (99.2)	698 (98.7)	1630 (99.1)	76 (100.0)	2916 (99.0)

ADT = antidepressant therapy, IMP = investigational medicinal product.

[a] Subjects receiving at least 1 dose of IMP in phase are included in safety analysis.

[b] Subjects in the Safety Sample who have at least one postbaseline efficacy evaluation of CGI-S.

Note: Prior ADT indicates that these subjects did not receive any adjunct medication as part of the blinded-treatment phase in past trials

＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 10.1-1＞

表 2.7.6.2.10-3　　中止理由の内訳（すべての登録被験者：全被験者）

	Prior Placebo (N = 516)	Prior Brexpiprazole (N = 707)	Prior ADT (N = 1645)	Prior Seroquel (N = 76)	Total (N = 2944)
Number of Subjects	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Enrolled	516 (100.0)	707 (100.0)	1645 (100.0)	76 (100.0)	2944 (100.0)
Completed	295 (57.2)	420 (59.4)	1126 (68.4)	54 (71.1)	1895 (64.4)
Discontinued	221 (42.8)	287 (40.6)	519 (31.6)	22 (28.9)	1049 (35.6)
Lost To Follow-Up	11 (2.1)	28 (4.0)	41 (2.5)	0 (0.0)	80 (2.7)
Adverse Events	56 (10.9)	61 (8.6)	134 (8.1)	6 (7.9)	257 (8.7)
Sponsor Discontinued Study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject Met (Protocol Specified) Withdrawal Criteria	11 (2.1)	28 (4.0)	54 (3.3)	0 (0.0)	93 (3.2)
Subject Was Withdrawn From Participation By TheInvestigator	9 (1.7)	8 (1.1)	31 (1.9)	2 (2.6)	50 (1.7)
Subject Withdrew Consent To Participate	79 (15.3)	89 (12.6)	168 (10.2)	8 (10.5)	344 (11.7)
Protocol Deviation	25 (4.8)	33 (4.7)	61 (3.7)	2 (2.6)	121 (4.1)
Lack Of Efficacy	30 (5.8)	40 (5.7)	30 (1.8)	4 (5.3)	104 (3.5)

ADT = antidepressant therapy.
＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 10.1-2＞

(2)　解析したデータセット

すべての登録被験者は，同意文書に署名したすべての被験者で構成された。安全性解析対象集団は，抗うつ薬への補助療法としての非盲検ブレクスピプラゾールを 1 回以上投与された被験者で構成された。有効性解析対象集団は，安全性解析対象集団のうち，CGI-S の評価をベースライン後に 1 回以上実施された被験者で構成された。

安全性解析対象集団は 2938 例，有効性解析対象集団は 2916 例であった（表 2.7.6.2.10-2 参照）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性（すべての登録被験者：全被験者）を表 2.7.6.2.10-4 に示した。

ブレクスピプラゾール全体で，大部分の被験者は女性（68.1%），白人（87.9%）及び非ヒスパニック系/非ラテン系（89.1%）であった。平均年齢は 45.0 歳，平均体重は 83.0 kg 及び平均 BMI は 29.0 kg/m^2 であった。

有効性解析対象集団のベースラインの CGI-S スコアの平均値は 2.83 であり，登録時の重症度は平均して軽度であった（資料番号 5.3.5.2-02，Table 11.4.1.2.1-1 参照）。ベースラインの SDS 平均スコア及び IDS-SR 合計スコアの平均値はそれぞれ 3.30 及び 23.93 であった（資料番号

5.3.5.2-02，Table 11.4.1.2.3-1 及び Table 11.4.1.2.4-1 参照）。

表 2.7.6.2.10-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（すべての登録被験者：全被験者）

Demographic Characteristic	Prior Placebo (N = 516)	Prior Brexpiprazole (N = 707)	Prior ADT (N = 1645)	Prior Seroquel (N = 76)	Total (N = 2944)
Gender [n (%)]					
Female	367 (71.1)	479 (67.8)	1108 (67.4)	51 (67.1)	2005 (68.1)
Male	149 (28.9)	228 (32.2)	537 (32.6)	25 (32.9)	939 (31.9)
Race [n (%)]					
White	452 (87.6)	609 (86.1)	1459 (88.7)	68 (89.5)	2588 (87.9)
Black or African American	55 (10.7)	76 (10.7)	149 (9.1)	8 (10.5)	288 (9.8)
American Indian or AlaskaNative	0 (0.0)	6 (0.8)	8 (0.5)	0 (0.0)	14 (0.5)
Asian	5 (1.0)	8 (1.1)	8 (0.5)	0 (0.0)	21 (0.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)	6 (0.2)
Other	4 (0.8)	8 (1.1)	15 (0.9)	0 (0.0)	27 (0.9)
Ethnicity [n (%)]					
	2 (0.4)	2 (0.3)	99 (6.0)	1 (1.3)	104 (3.5)
Hispanic or Latino	38 (7.4)	51 (7.2)	102 (6.2)	3 (3.9)	194 (6.6)
Not Hispanic or Latino	469 (90.9)	646 (91.4)	1435 (87.2)	72 (94.7)	2622 (89.1)
Unknown	7 (1.4)	8 (1.1)	9 (0.5)	0 (0.0)	24 (0.8)
Age (yrs)					
n	516	707	1645	76	2944
Mean (SD)	45.0 (11.0)	45.0 (11.0)	44.0 (12.0)	44.0 (11.0)	45.0 (12.0)
Range	18.0, 65.0	18.0, 65.0	19.0, 65.0	19.0, 62.0	18.0, 65.0
Weight (kg)					
n	516	706	1644	76	2942
Mean (SD)	83.0 (21.0)	84.0 (21.0)	82.0 (20.0)	81.0 (24.0)	83.0 (21.0)
Range	41.0, 191.0	45.0, 178.0	40.0, 159.0	50.0, 183.0	40.0, 191.0
Height (cm)					
n	516	707	1645	76	2944
Mean (SD)	168.0 (9.0)	168.0 (9.0)	168.0 (9.0)	169.0 (9.0)	168.0 (9.0)
Range	150.0, 201.0	144.0, 200.0	132.0, 199.0	153.0, 191.0	132.0, 201.0
BMI (kg/m^2)					
n	516	706	1644	76	2942
Mean (SD)	29.0 (7.0)	30.0 (7.0)	29.0 (7.0)	28.0 (7.0)	29.0 (7.0)
Range	16.0, 56.0	17.0, 64.0	15.0, 58.0	18.0, 55.0	15.0, 64.0

表 2.7.6.2.10-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（すべての登録被験者：全被験者）（続き）

Demographic Characteristic	Prior Placebo (N = 516)	Prior Brexpiprazole (N = 707)	Prior ADT (N = 1645)	Prior Seroquel (N = 76)	Total (N = 2944)
Waist Circumference (cm)					
n	516	705	1642	76	2939
Mean (SD)	94.0 (17.0)	96.0 (16.0)	94.0 (17.0)	90.0 (18.0)	94.0 (17.0)
Range	58.0, 162.0	60.0, 180.0	51.0, 153.0	56.0, 145.0	51.0, 180.0

ADT = antidepressant therapy, SD = standard deviation, yrs = years
＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 11.2-1＞

(4)　有効性

(a)　副次的評価項目

ブレクスピプラゾール全体で CGI-S スコアのベースラインから Week 52 までの平均変化量（標準偏差）は−1.05（1.05）であった（資料番号 5.3.5.2-02，Table 11.4.1.2.1-1 参照）。

Week 52 の CGI-I スコアの平均値（標準偏差）は 2.10（1.14）であった（資料番号 5.3.5.2-02，Table 11.4.1.2.2-1 参照）。

SDS 平均スコアのベースラインから Week 52 までの平均変化量（標準偏差）は−1.20（2.60）であり，改善を示した。改善はすべてのグループで認められ，各グループのスコアの平均変化量は−4.00～−1.10 であった（資料番号 5.3.5.2-02，Table 11.4.1.2.3-1 参照）。

IDS-SR 合計スコアのベースラインから Week 52 までの平均変化量（標準偏差）は−7.80（10.97）であり，被験者のうつ症状が本治験で改善したことが示された（資料番号 5.3.5.2-02，Table 11.4.1.2.4-1 参照）。Week 52 での各グループの IDS-SR 合計スコアの平均変化量は−17.00～−7.05 であった。

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団：52 週集団）を表 2.7.6.2.10-5 に示した。

治験薬を投与された全被験者（2938 例）の最終投与時の平均 1 日用量は 1.51 mg/日（0.5～3 mg/日）であった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-7.1.1.1 参照）。

52 週集団のブレクスピプラゾール全体（1543 例）で，ブレクスピプラゾールの投与期間が 6 ヵ月間（169～196 日間）の被験者は 61.1%（944 例），12 ヵ月間（337～364 日間）の被験者は 47.3%（731 例），365 日間以上の被験者は 32.3%（499 例）であった。

表 2.7.6.2.10-5　　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団：52 週集団）

	Prior Placebo	Prior Brexpiprazole	Prior ADT	Prior Seroquel	Total
Duration of Exposure	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Day 1 - 28	370 (100.0)	559 (100.0)	607 (100.0)	7 (100.0)	1543 (100.0)
Day 29 - 56	335 (90.5)	502 (89.8)	554 (91.3)	7 (100.0)	1398 (90.6)
Day 57 - 84	304 (82.2)	456 (81.6)	501 (82.5)	6 (85.7)	1267 (82.1)
Day 85 - 112	288 (77.8)	421 (75.3)	457 (75.3)	3 (42.9)	1169 (75.8)
Day 113 - 140	266 (71.9)	384 (68.7)	403 (66.4)	2 (28.6)	1055 (68.4)
Day 141 - 168	249 (67.3)	365 (65.3)	373 (61.5)	2 (28.6)	989 (64.1)
Day 169 - 196	236 (63.8)	350 (62.6)	356 (58.7)	2 (28.6)	944 (61.2)
Day 197 - 224	215 (58.1)	339 (60.6)	317 (52.2)		871 (56.5)
Day 225 - 252	206 (55.7)	328 (58.7)	300 (49.4)		834 (54.1)
Day 253 - 280	197 (53.2)	323 (57.8)	286 (47.1)		806 (52.2)
Day 281 - 308	188 (50.8)	309 (55.3)	272 (44.8)		769 (49.8)
Day 309 - 336	180 (48.7)	302 (54.0)	266 (43.8)		748 (48.5)
Day 337 - 364	175 (47.3)	297 (53.1)	259 (42.7)		731 (47.4)
Day > 364	120 (32.4)	206 (36.9)	173 (28.5)		499 (32.3)
Average Dose	370 (100.0)	559 (100.0)	607 (100.0)	7 (100.0)	1543 (100.0)
Endpoint[a]	370 (100.0)	559 (100.0)	607 (100.0)	7 (100.0)	1543 (100.0)

ADT = antidepressant therapy.

[a] Endpoint represents the subject's last dose level.

＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 12.1-1＞

(b)　有害事象

いずれかのグループで発現割合が 5%以上であった有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）を表 2.7.6.2.10-6 に，器官別大分類別有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）を表 2.7.6.2.10-12 に，基本語別有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）を表 2.7.6.2.10-13 に示した。

ブレクスピプラゾール全体で，72.3%の被験者が有害事象を発現した。ブレクスピプラゾール全体で発現割合が 5%以上であった有害事象は，体重増加（17.7%），傾眠（8.0%），頭痛（7.2%），アカシジア（6.7%），食欲亢進及び不眠症（各 6.3%），疲労（6.1%），ウイルス性上気道感染（5.4%）並びに不安（5.2%）であった。

ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.2-02，Table 12.2.1-1 参照）。

表 2.7.6.2.10-6　いずれかのグループで発現割合が 5%以上であった有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
Subjects With Any Treatment-Emergent Adverse Events	399 (77.3)	510 (72.2)	1163 (70.9)	51 (67.1)	2123 (72.3)
胃腸障害					
便秘	14 (2.7)	15 (2.1)	33 (2.0)	4 (5.3)	66 (2.2)
悪心	26 (5.0)	32 (4.5)	61 (3.7)	4 (5.3)	123 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	37 (7.2)	50 (7.1)	88 (5.4)	3 (3.9)	178 (6.1)
感染症および寄生虫症					
ウイルス性上気道感染	25 (4.8)	35 (5.0)	98 (6.0)	2 (2.6)	160 (5.4)
臨床検査					
体重増加	118 (22.9)	100 (14.2)	296 (18.0)	5 (6.6)	519 (17.7)
代謝および栄養障害					
食欲亢進	37 (7.2)	28 (4.0)	117 (7.1)	3 (3.9)	185 (6.3)
神経系障害					
アカシジア	54 (10.5)	37 (5.2)	99 (6.0)	7 (9.2)	197 (6.7)
頭痛	42 (8.1)	55 (7.8)	105 (6.4)	9 (11.8)	211 (7.2)
傾眠	40 (7.8)	60 (8.5)	130 (7.9)	5 (6.6)	235 (8.0)
精神障害					
不安	39 (7.6)	37 (5.2)	76 (4.6)	0 (0.0)	152 (5.2)
不眠症	30 (5.8)	40 (5.7)	108 (6.6)	6 (7.9)	184 (6.3)

MedDRA Version 20.0

AE = adverse event, ADT = antidepressant therapy.

Note: Subjects with AEs in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 12.2.2.1-1 より作成＞

(c)　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

いずれかのグループで発現割合が 5%以上であった副作用（安全性解析対象集団：全被験者）を表 2.7.6.2.10-7 に，器官別大分類別副作用（安全性解析対象集団：全被験者）を表 2.7.6.2.10-14 に，基本語別副作用（安全性解析対象集団：全被験者）を表 2.7.6.2.10-15 に示した。

ブレクスピプラゾール全体で 55.1%（1619 例）の被験者が副作用を発現した。いずれかのグループで発現割合が 5%以上であった副作用は，体重増加（ブレクスピプラゾール全体の発現割合，以下同様：17.0%），傾眠（7.6%），アカシジア（6.6%），食欲亢進（5.9%），疲労（5.2%），不眠症（4.7%）及び頭痛（3.4%）であった。

表 2.7.6.2.10-7　　いずれかのグループで発現割合が 5%以上であった副作用（安全性解析対象集団：全被験者）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
Subjects With Any Treatment-Emergent Adverse Events	325 (63.0)	371 (52.5)	886 (54.0)	37 (48.7)	1619 (55.1)
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	31 (6.0)	43 (6.1)	77 (4.7)	3 (3.9)	154 (5.2)
臨床検査					
体重増加	110 (21.3)	99 (14.0)	286 (17.4)	5 (6.6)	500 (17.0)
代謝および栄養障害					
食欲亢進	35 (6.8)	27 (3.8)	108 (6.6)	3 (3.9)	173 (5.9)
神経系障害					
アカシジア	52 (10.1)	37 (5.2)	97 (5.9)	7 (9.2)	193 (6.6)
頭痛	18 (3.5)	27 (3.8)	50 (3.0)	4 (5.3)	99 (3.4)
傾眠	37 (7.2)	55 (7.8)	126 (7.7)	5 (6.6)	223 (7.6)
精神障害					
不眠症	22 (4.3)	30 (4.2)	82 (5.0)	5 (6.6)	139 (4.7)

MedDRA Version 20.0

AE = adverse event, ADT = antidepressant therapy.

Note: Subjects with AEs in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 12.2.2.2-1 より作成＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）を表 2.7.6.2.10-8 に示した。また，死亡例の一覧表を治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.2-02，CT-9.1 参照）。

治験中に 4 例（0.1%）が死亡した。治験薬との関連性は，3 例が not related，1 例が possibly related と治験責任医師等によって判断された。possibly related と判断された死亡例はブレクスピプラゾール群からの継続例で自殺既遂によるものであった。

表 2.7.6.2.10-8　　死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
Subjects With Any Treatment-Emergent Adverse Events	2 (0.4)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
胃腸障害					
穿孔性胃潰瘍	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
感染症および寄生虫症					
腹膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
精神障害					
自殺既遂	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
肺塞栓症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

MedDRA Version 20.0

AE = adverse event, ADT = antidepressant therapy, IMP = investigational medicinal product, PT = Preferred term, SOC = system organ class.

Note: All AEs which started after start of IMP; or if the event was continuous from baseline and was serious, IMP-related, or resulted in death, discontinuation, interruption or reduction of IMP.　Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA PT.　Subjects with AEs in multiples SOCs were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 12.3.1.1-1 より作成＞

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）を表 2.7.6.2.10-9 に示した。また，重篤な有害事象一覧表を治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.2-02，CT-9.2.1 参照）。

ブレクスピプラゾール全体で 2.4%（71 例）の被験者が重篤な有害事象を発現した。発現割合が高かった重篤な有害事象はうつ病（0.3%，8 例）及び自殺企図（0.1%，4 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で発現割合が 1%以上であった重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.2.10-9　　重篤な有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
Subjects With Any Treatment-Emergent Adverse Events	14 (2.7)	23 (3.3)	33 (2.0)	1 (1.3)	71 (2.4)
血液およびリンパ系障害					
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
心臓障害					
大動脈弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
うっ血性心不全	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心室機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
眼障害					
眼瞼痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
網膜静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胃腸障害					
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
クローン病	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
穿孔性胃潰瘍	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態					
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
薬剤離脱症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
肝胆道系障害					
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
急性肝炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
感染症および寄生虫症					
気管支炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
憩室炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
腎感染	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腹膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症					
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
転倒	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
企図的過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
膝蓋骨骨折	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
臨床検査					
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
代謝および栄養障害					
２型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)

表 2.7.6.2.10-9　　重篤な有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
筋骨格系および結合組織障害					
椎間板突出	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腰部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.0)
変形性脊椎症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
脊椎すべり症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (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）					
乳癌	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
乳管内増殖性病変	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
卵巣癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
膵神経内分泌腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
直腸腺癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腎細胞癌	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
神経系障害					
脳血管発作	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
錐体外路障害	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腰髄神経根障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
破裂性脳動脈瘤	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
精神障害					
自殺既遂	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
うつ病	2 (0.4)	3 (0.4)	3 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.3)
抑うつ症状	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
故意の自傷行為	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
大うつ病	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
躁病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
自殺念慮	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
自殺企図	2 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
腎および尿路障害					
腎障害	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
生殖系および乳房障害					
骨盤癒着症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
喘息	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
肺塞栓症	2 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)

MedDRA Version 20.0

AE = adverse event, ADT = antidepressant therapy, IMP = investigational medicinal product, PT = Preferred term, SOC =

system organ class.

Note: All AEs which started after start of IMP; or if the event was continuous from baseline and was serious, IMP-related, or resulted in death, discontinuation, interruption or reduction of IMP. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA PT. Subjects with AEs in multiples SOCs were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 12.3.1.2-1 より作成＞

(e) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）を表 2.7.6.2.10-10 に示した。

ブレクスピプラゾール全体で 8.6%（253 例）の被験者が投与中止に至った有害事象を発現した。発現割合が 1%以上であった投与中止に至った有害事象は体重増加（2.0%）であった。

表 2.7.6.2.10-10　投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
Subjects With Any Treatment-Emergent Adverse Events	55 (10.7)	58 (8.2)	134 (8.2)	6 (7.9)	253 (8.6)
心臓障害					
大動脈弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
不整脈	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心室機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
内分泌障害					
自己免疫性甲状腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
高プロラクチン血症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
眼障害					
眼瞼痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
眼瞼下垂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
胃腸障害					
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
顕微鏡的大腸炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
便秘	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
クローン病	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
下痢	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
嘔吐	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態					
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
顔面浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
疲労	0 (0.0)	2 (0.3)	6 (0.4)	1 (1.3)	9 (0.3)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)

表 2.7.6.2.10-10　投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
感染症および寄生虫症					
腎感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
細菌性上気道感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症					
挫傷	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
顔面骨骨折	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
裂傷	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
膝蓋骨骨折	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
舌損傷	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
臨床検査					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
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)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
血圧上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
心電図ＱＴ延長	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (1.3)	3 (0.1)
心電図Ｔ波逆転	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
グリコヘモグロビン増加	2 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
肝機能検査値上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
体重増加	14 (2.7)	13 (1.8)	33 (2.0)	0 (0.0)	60 (2.0)
代謝および栄養障害					
耐糖能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
食欲亢進	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
２型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
筋固縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
筋緊張	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (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）					
乳癌	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
乳管内増殖性病変	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

表 2.7.6.2.10-10　投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）
（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
卵巣癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
膵神経内分泌腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
直腸腺癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腎細胞癌	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
神経系障害					
アカシジア	5 (1.0)	2 (0.3)	9 (0.5)	0 (0.0)	16 (0.5)
無動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
健忘	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
認知障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
注意力障害	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
錐体外路障害	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
頭痛	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
過眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
ミオクローヌス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
ナルコレプシー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
パーキンソニズム	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.0)
安静時振戦	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
破裂性脳動脈瘤	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
鎮静	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
傾眠	2 (0.4)	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)	8 (0.3)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
振戦	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
精神障害					
アルコール乱用	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
不安	3 (0.6)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.2)
むちゃ飲み	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
錯乱状態	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
うつ病	8 (1.6)	8 (1.1)	10 (0.6)	0 (0.0)	26 (0.9)
抑うつ症状	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
感情の貧困	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
不眠症	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
リビドー消失	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
大うつ病	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
躁病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
パニック反応	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

表 2.7.6.2.10-10　投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
精神運動制止遅滞	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (1.3)	4 (0.1)
自殺念慮	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
自殺企図	2 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)
早朝覚醒型不眠症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
生殖系および乳房障害					
無月経	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
乳房うっ滞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.0)
勃起不全	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
咳嗽	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肺塞栓症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
皮膚および皮下組織障害					
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
寝汗	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
血管障害					
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)

MedDRA Version 20.0

AE = adverse event, ADT = antidepressant therapy, IMP = investigational medicinal product, PT = Preferred term, SOC = system organ class.

Note: All AEs which started after start of IMP; or if the event was continuous from baseline and was serious, IMP-related, or resulted in death, discontinuation, interruption or reduction of IMP.　Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA PT.　Subjects with AEs in multiples SOCs were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 12.3.1.3-1 より作成＞

(f)　錐体外路症状関連有害事象

i)　錐体外路症状関連有害事象

錐体外路症状関連有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）を表 2.7.6.2.10-11 に示した。

ブレクスピプラゾール全体で 12.1%（355 例）の被験者が錐体外路症状関連有害事象を発現した。最も多く認められた錐体外路症状関連有害事象はアカシジア症状（6.7%，198 例）であり，次いでパーキンソン症状（4.0%，118 例）であった。

表 2.7.6.2.10-11　錐体外路症状関連有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）

EPS Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
Total Akathisia Events	55 (10.7)	37 (5.2)	99 (6.0)	7 (9.2)	198 (6.7)
アカシジア	54 (10.5)	37 (5.2)	99 (6.0)	7 (9.2)	197 (6.7)
精神運動亢進	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Total Dyskinetic Events	4 (0.8)	3 (0.4)	5 (0.3)	0 (0.0)	12 (0.4)
不器用	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
ジスキネジア	4 (0.8)	3 (0.4)	4 (0.2)	0 (0.0)	11 (0.4)
Total Dystonic Events	7 (1.4)	14 (2.0)	25 (1.5)	0 (0.0)	46 (1.6)
ジストニア	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
筋固縮	3 (0.6)	3 (0.4)	6 (0.4)	0 (0.0)	12 (0.4)
筋痙縮	2 (0.4)	8 (1.1)	13 (0.8)	0 (0.0)	23 (0.8)
ミオトニー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
項部硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
開口障害	1 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)
Total Parkinsonian Events	24 (4.7)	36 (5.1)	56 (3.4)	2 (2.6)	118 (4.0)
無動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
運動緩慢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
歯車様固縮	2 (0.4)	3 (0.4)	2 (0.1)	0 (0.0)	7 (0.2)
本態性振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
錐体外路障害	3 (0.6)	7 (1.0)	10 (0.6)	0 (0.0)	20 (0.7)
筋緊張亢進	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
パーキンソン病安静時振戦	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
パーキンソニズム	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.3)	1 (1.3)	7 (0.2)
振戦	21 (4.1)	24 (3.4)	36 (2.2)	1 (1.3)	82 (2.8)
Total Residual Events	3 (0.6)	1 (0.1)	13 (0.8)	0 (0.0)	17 (0.6)
筋攣縮	3 (0.6)	1 (0.1)	8 (0.5)	0 (0.0)	12 (0.4)
ミオクローヌス	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.2)
Total	80 (15.5)	82 (11.6)	184 (11.2)	9 (11.8)	355 (12.1)

MedDRA Version 20.0

AE = adverse event, ADT = antidepressant therapy, EPS = = Extrapyramidal symptoms, IMP = investigational medicinal product, PT = Preferred term, SOC = system organ class.

Note: All AEs which started after start of IMP; or if the event was continuous from baseline and was serious, IMP-related, or resulted in death, discontinuation, interruption or reduction of IMP.　Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA PT.　Subjects with multiple AEs within EPS class were counted only once in total EPS class.　Subjects with AEs in multiples SOCs were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 12.3.1.4.1-1 より作成＞

ii)　AIMS，SAS，BARS

全被験者のブレクスピプラゾール全体で，SAS 合計スコアの平均値（標準偏差）はベースラインで 0.16（0.58），ベースラインから終了時までの変化量は 0.01（0.78）であった（資料

番号 5.3.5.2-02，CT-6.1.1 参照）。AIMS 合計スコア及び BARS スコアはベースラインから治療期を通してほとんど変化しなかった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-6.2.1 及び CT-6.3.1 参照）。

(g)　自殺リスク評価

全被験者のブレクスピプラゾール全体で C-SSRS による評価でベースラインには認められず投与後新たに認められた自殺念慮が 5.5%（161/2938 例），ベースラインには認められず投与後新たに認められた自殺行動が 0.2%（7/2938 例）で報告された（資料番号 5.3.5.2-02，CT-6.4.4.1 参照）。

重篤な有害事象である自殺念慮が 2 例に発現し，治験薬との関連性はそれぞれ not related 及び possibly related と判断された。両被験者の事象とも転帰は回復で治験薬の投与は中止された（資料番号 5.3.5.2-02，CT-9.2.1 参照）。自殺既遂はブレクスピプラゾール群からの継続例の 2 例に認められた。

(h)　臨床検査

全般的に，各臨床検査項目の平均値のベースラインからの変化は，臨床的に意味があるとは判断されなかった。

全被験者のブレクスピプラゾール全体で発現割合が高かった臨床的に重要な臨床検査値の変動を示した項目は，空腹時トリグリセリド，空腹時血糖値，空腹時コレステロール，空腹時 HDL コレステロール，直接 LDL，空腹時直接 LDL であった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-10.2.1 参照）。臨床的に重要な臨床検査値の変動で重篤なものは認められなかった。

全被験者でプロラクチンの平均値は，ブレクスピプラゾール群からの継続例を除いたすべての継続例で，投与後の各時点でベースラインから増加した。一方，ブレクスピプラゾール群からの継続例では，投与後にプロラクチンの平均値が低下した（資料番号 5.3.5.2-02，CT-10.1.5.1 参照）。

全被験者のブレクスピプラゾール全体で，臨床的に重要なプロラクチンの変動（> 3 × ULN）の発現割合は，女性で 0.7%（14/1977 例），男性で 2.1%（19/926 例）であった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-10.3.3.1 参照）。

(i)　バイタルサイン及び体重

バイタルサイン（体温，血圧，心拍数）について新たな懸念はなかった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-11.1.1.1 参照）。

全被験者のブレクスピプラゾール全体で体重のベースラインから終了時までの平均増加量は 2.6 kg（52 週間の投与を完了した被験者では 3.2 kg）であった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-11.1.2.1 参照）。

52 週間の投与を完了した被験者で，臨床的に重要な 7%以上の体重増加の発現割合は 26.8%，臨床的に重要な 7%以上の体重減少の発現割合は 3.4%であった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-11.2.2.1 参照）。

(j)　心電図検査

全被験者のブレクスピプラゾール全体で臨床的に重要な心電図パラメータの変動の発現割合は，QTcF 増加が 7.4%（14/2902 例），T-波逆転が 2.9%（84/2908 例），心室期外収縮が 2.6%（77/2908 例），上室期外収縮が 1.9%（54/2908 例）及び陳旧性心筋梗塞が 1.7%（48/2908 例）であった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-12.2.1 参照）。新たに QTcB が 500 msec 超を示した被験者の割合は 0.1%（4/2903 例），QTcB が 60 msec 以上増加した被験者の割合は 1.2%（36/2903 例）であった。（資料番号 5.3.5.2-02，CT-12.4.1.1 参照）。

全被験者の 1 例に重篤な有害事象である心電図 QT 延長が認められた。治験薬との関連性は possibly related と判断された。投与は中止され事象は回復した（資料番号 5.3.5.2-02，Section 12.5.3 参照）。

(6)　結論

- 大うつ病性障害被験者を対象にしたブレクスピプラゾール 0.5～3 mg（可変用量）の 52 週間までの投与は，概して安全で忍容性は良好であった。
- ブレクスピプラゾールの非盲検長期投与に伴い，有効性評価項目（CGI-S，CGI-I，SDS 及び IDS-SR のスコア）及び機能的効果の持続的な改善が認められた。
- 本治験で新たな安全性の懸念は認められなかった。安全性プロファイルは，大うつ病性障害患者を対象とした他のブレクスピプラゾールの長期投与試験と一貫していた。

2.7.6.2.10.3 付録

(1) 有害事象

表 2.7.6.2.10-12　器官別大分類別有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）

System Organ Class	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
血液およびリンパ系障害	6 (1.2)	4 (0.6)	16 (1.0)	1 (1.3)	27 (0.9)
心臓障害	9 (1.7)	19 (2.7)	36 (2.2)	2 (2.6)	66 (2.2)
耳および迷路障害	7 (1.4)	15 (2.1)	22 (1.3)	0 (0.0)	44 (1.5)
内分泌障害	5 (1.0)	6 (0.8)	13 (0.8)	1 (1.3)	25 (0.9)
眼障害	14 (2.7)	9 (1.3)	36 (2.2)	2 (2.6)	61 (2.1)
胃腸障害	102 (19.8)	128 (18.1)	266 (16.2)	10 (13.2)	506 (17.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	54 (10.5)	79 (11.2)	159 (9.7)	6 (7.9)	298 (10.1)
肝胆道系障害	1 (0.2)	1 (0.1)	5 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.2)
免疫系障害	4 (0.8)	2 (0.3)	12 (0.7)	2 (2.6)	20 (0.7)
感染症および寄生虫症	115 (22.3)	142 (20.1)	344 (21.0)	12 (15.8)	613 (20.9)
傷害、中毒および処置合併症	30 (5.8)	39 (5.5)	79 (4.8)	1 (1.3)	149 (5.1)
臨床検査	152 (29.5)	136 (19.3)	372 (22.7)	10 (13.2)	670 (22.8)
代謝および栄養障害	46 (8.9)	45 (6.4)	169 (10.3)	3 (3.9)	263 (9.0)
筋骨格系および結合組織障害	66 (12.8)	95 (13.5)	163 (9.9)	8 (10.5)	332 (11.3)
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）	5 (1.0)	4 (0.6)	5 (0.3)	0 (0.0)	14 (0.5)
神経系障害	191 (37.0)	239 (33.9)	518 (31.6)	28 (36.8)	976 (33.2)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
製品の問題	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
精神障害	145 (28.1)	144 (20.4)	397 (24.2)	11 (14.5)	697 (23.7)
腎および尿路障害	13 (2.5)	13 (1.8)	25 (1.5)	2 (2.6)	53 (1.8)
生殖系および乳房障害	14 (2.7)	12 (1.7)	36 (2.2)	3 (3.9)	65 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32 (6.2)	40 (5.7)	57 (3.5)	1 (1.3)	130 (4.4)
皮膚および皮下組織障害	26 (5.0)	35 (5.0)	70 (4.3)	1 (1.3)	132 (4.5)
社会環境	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.1)
血管障害	14 (2.7)	14 (2.0)	37 (2.3)	1 (1.3)	66 (2.2)
Total[a]	399 (77.3)	510 (72.2)	1163 (70.9)	51 (67.1)	2123 (72.3)

MedDRA Version 20.0

ADT = antidepressant therapy.

Note: 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.

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

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

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-8.2.1.1 より作成＞

表 2.7.6.2.10-13　基本語別有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
血液およびリンパ系障害					
貧血	2 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)
低色素性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
内出血発生の増加傾向	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (1.3)	2 (0.1)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
白血球増加症	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
白血球減少症	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)
リンパ節症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
好中球減少症	2 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)
正色素性正球性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
血小板減少症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
心臓障害					
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
大動脈弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
不整脈	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
第一度房室ブロック	2 (0.4)	3 (0.4)	6 (0.4)	0 (0.0)	11 (0.4)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
うっ血性心不全	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
心筋症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
心室内伝導障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
期外収縮	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
左室肥大	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
動悸	2 (0.4)	7 (1.0)	4 (0.2)	0 (0.0)	13 (0.4)
洞性徐脈	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
上室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
頻脈	2 (0.4)	5 (0.7)	12 (0.7)	1 (1.3)	20 (0.7)
心室機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	2 (0.3)	5 (0.3)	1 (1.3)	8 (0.3)
耳および迷路障害					
耳不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
耳痛	0 (0.0)	3 (0.4)	6 (0.4)	0 (0.0)	9 (0.3)
聴力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
乗物酔い	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
耳鳴	3 (0.6)	8 (1.1)	5 (0.3)	0 (0.0)	16 (0.5)
鼓膜穿孔	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
回転性めまい	3 (0.6)	3 (0.4)	9 (0.5)	0 (0.0)	15 (0.5)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)

表 2.7.6.2.10-13　基本語別有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
内分泌障害					
自己免疫性甲状腺炎	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
甲状腺腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
高プロラクチン血症	2 (0.4)	3 (0.4)	4 (0.2)	1 (1.3)	10 (0.3)
甲状腺機能低下症	2 (0.4)	2 (0.3)	5 (0.3)	0 (0.0)	9 (0.3)
甲状腺腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
甲状腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
眼障害					
調節障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
乱視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
眼瞼炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)
白内障	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
角膜沈着物	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
眼乾燥	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)	1 (1.3)	6 (0.2)
上強膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
眼そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.0)
眼瞼下垂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
流涙増加	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
近視	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
羞明	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)
屈折障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
網膜静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
衝動性眼球運動	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
霧視	8 (1.6)	4 (0.6)	13 (0.8)	0 (0.0)	25 (0.9)
視力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
視力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
胃腸障害					
腹部不快感	2 (0.4)	3 (0.4)	7 (0.4)	0 (0.0)	12 (0.4)
腹部膨満	3 (0.6)	3 (0.4)	3 (0.2)	0 (0.0)	9 (0.3)
腹痛	1 (0.2)	3 (0.4)	16 (1.0)	0 (0.0)	20 (0.7)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
上腹部痛	3 (0.6)	6 (0.8)	10 (0.6)	1 (1.3)	20 (0.7)
裂肛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
肛門失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
唾液欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.0)
バレット食道	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
顕微鏡的大腸炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
便秘	14 (2.7)	15 (2.1)	33 (2.0)	4 (5.3)	66 (2.2)
クローン病	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

表 2.7.6.2.10-13　基本語別有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
齲歯	2 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)
下痢	24 (4.7)	32 (4.5)	50 (3.0)	1 (1.3)	107 (3.6)
腸憩室	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
口内乾燥	13 (2.5)	14 (2.0)	36 (2.2)	1 (1.3)	64 (2.2)
消化不良	8 (1.6)	3 (0.4)	25 (1.5)	0 (0.0)	36 (1.2)
小腸炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心窩部不快感	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
おくび	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
糞塊	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
変色便	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
鼓腸	6 (1.2)	4 (0.6)	8 (0.5)	0 (0.0)	18 (0.6)
食中毒	0 (0.0)	2 (0.3)	5 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.2)
排便回数増加	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
穿孔性胃潰瘍	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胃炎	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
びらん性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
消化器痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胃腸音異常	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胃食道逆流性疾患	5 (1.0)	4 (0.6)	8 (0.5)	0 (0.0)	17 (0.6)
歯肉出血	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
歯肉退縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
痔出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
大腸ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
口唇腫脹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
弛緩歯	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
口腔嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
口腔内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
悪心	26 (5.0)	32 (4.5)	61 (3.7)	4 (5.3)	123 (4.2)
食道狭窄	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
口腔挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
口腔障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
口腔粘膜紅斑	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
口腔内痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肛門周囲痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
直腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
唾液変性	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
流涎過多	1 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.2)	1 (1.3)	9 (0.3)

表 2.7.6.2.10-13　基本語別有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
歯の知覚過敏	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
口内炎	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
舌腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
舌の運動障害	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
舌潰瘍	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
歯痛	6 (1.2)	15 (2.1)	28 (1.7)	0 (0.0)	49 (1.7)
嘔吐	5 (1.0)	7 (1.0)	11 (0.7)	0 (0.0)	23 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態					
無力症	3 (0.6)	8 (1.1)	21 (1.3)	1 (1.3)	33 (1.1)
腋窩痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胸部不快感	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
胸痛	5 (1.0)	1 (0.1)	7 (0.4)	0 (0.0)	13 (0.4)
悪寒	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
医療機器関連合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
泣き	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
薬剤離脱症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
顔面浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
顔面痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
疲労	37 (7.2)	50 (7.1)	88 (5.4)	3 (3.9)	178 (6.1)
異常感	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
冷感	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
びくびく感	1 (0.2)	2 (0.3)	4 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.2)
体温変動感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
重力性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
空腹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
高熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.0)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	3 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
局所腫脹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
小結節	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
末梢性浮腫	8 (1.6)	2 (0.3)	9 (0.5)	0 (0.0)	19 (0.6)
疼痛	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
末梢腫脹	2 (0.4)	2 (0.3)	5 (0.3)	0 (0.0)	9 (0.3)
発熱	0 (0.0)	3 (0.4)	5 (0.3)	0 (0.0)	8 (0.3)
不活発	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)
恥骨上痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
温度変化不耐症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.0)
口渇	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)

表 2.7.6.2.10-13　基本語別有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
血管穿刺部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
乾燥症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肝胆道系障害					
胆石症	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.2)
急性肝炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
免疫系障害					
化学物質アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (1.3)	2 (0.1)
薬物過敏症	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)
粉塵アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
食物アレルギー	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
過敏症	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (1.3)	4 (0.1)
香料過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
季節性アレルギー	1 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)
感染症および寄生虫症					
膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
急性副鼻腔炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肛門膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
菌血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.1)
細菌性外陰腟炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
体部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
気管支炎	7 (1.4)	12 (1.7)	23 (1.4)	2 (2.6)	44 (1.5)
細菌性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
蜂巣炎	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (2.6)	4 (0.1)
コクサッキーウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
憩室炎	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
耳感染	2 (0.4)	3 (0.4)	8 (0.5)	0 (0.0)	13 (0.4)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
真菌感染	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
皮膚真菌感染	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
せつ	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胃腸炎	2 (0.4)	4 (0.6)	18 (1.1)	0 (0.0)	24 (0.8)
ウイルス性胃腸炎	7 (1.4)	7 (1.0)	8 (0.5)	0 (0.0)	22 (0.7)
消化管感染	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
ウイルス性消化管感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
陰部ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
歯肉炎	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
帯状疱疹	2 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)

表 2.7.6.2.10-13　基本語別有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
咬傷感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
感染	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
インフルエンザ	7 (1.4)	11 (1.6)	25 (1.5)	2 (2.6)	45 (1.5)
腎感染	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
喉頭炎	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)	7 (0.2)
限局性感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
ライム病	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
鼻咽頭炎	1 (0.2)	3 (0.4)	8 (0.5)	0 (0.0)	12 (0.4)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (1.3)	4 (0.1)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
細菌性外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
中耳炎	2 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
寄生虫性胃腸炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
耳下腺炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腹膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	3 (0.4)	3 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)
細菌性咽頭炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	2 (0.3)	4 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)
肺炎	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
処置後感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
歯髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
腎盂腎炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
気道感染	7 (1.4)	9 (1.3)	2 (0.1)	2 (2.6)	20 (0.7)
ウイルス性気道感染	1 (0.2)	5 (0.7)	3 (0.2)	1 (1.3)	10 (0.3)
鼻炎	2 (0.4)	4 (0.6)	9 (0.5)	0 (0.0)	15 (0.5)
ライノウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
副鼻腔炎	11 (2.1)	8 (1.1)	23 (1.4)	0 (0.0)	42 (1.4)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
股部白癬	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
白癬感染	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
扁桃炎	3 (0.6)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)
歯膿瘍	2 (0.4)	2 (0.3)	5 (0.3)	0 (0.0)	9 (0.3)
歯感染	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)
上気道感染	21 (4.1)	34 (4.8)	76 (4.6)	0 (0.0)	131 (4.5)
細菌性上気道感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
尿路感染	15 (2.9)	15 (2.1)	24 (1.5)	0 (0.0)	54 (1.8)
尿路性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
腟感染	3 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)
ウイルス感染	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)
ウイルス性上気道感染	25 (4.8)	35 (5.0)	98 (6.0)	2 (2.6)	160 (5.4)
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)

表 2.7.6.2.10-13　基本語別有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
外陰部腟炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
創傷感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症					
動物咬傷	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
足関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
節足動物咬傷	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)
背部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
第１度熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
第２度熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
眼部化学熱傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胸部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
脳振盪	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
挫傷	3 (0.6)	2 (0.3)	9 (0.5)	0 (0.0)	14 (0.5)
上顆炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
顔面骨骨折	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
転倒	3 (0.6)	2 (0.3)	4 (0.2)	0 (0.0)	9 (0.3)
足骨折	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)
手骨折	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
人による咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
上腕骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
企図的過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
関節脱臼	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
関節損傷	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
裂傷	0 (0.0)	3 (0.4)	7 (0.4)	0 (0.0)	10 (0.3)
靭帯損傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
靭帯断裂	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
靭帯捻挫	5 (1.0)	4 (0.6)	17 (1.0)	1 (1.3)	27 (0.9)
四肢圧挫損傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
四肢損傷	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
四肢外傷性切断	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
下肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
腰椎骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
半月板損傷	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
筋断裂	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肉離れ	2 (0.4)	3 (0.4)	8 (0.5)	0 (0.0)	13 (0.4)
頚部損傷	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
膝蓋骨骨折	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
外傷後頚部症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
外傷後疼痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
処置による疼痛	3 (0.6)	9 (1.3)	16 (1.0)	0 (0.0)	28 (1.0)
恥骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
肋骨骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)

表 2.7.6.2.10-13　基本語別有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
交通事故	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
引っかき傷	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
皮膚擦過傷	3 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)
ストレス骨折	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
サンバーン	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
腱断裂	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
舌損傷	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
歯牙破折	0 (0.0)	5 (0.7)	3 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.3)
歯牙損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
創傷	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
手首関節骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
臨床検査					
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	7 (1.0)	9 (0.5)	0 (0.0)	16 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	5 (0.7)	4 (0.2)	0 (0.0)	9 (0.3)
好塩基球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
血中コレステロール増加	1 (0.2)	1 (0.1)	6 (0.4)	0 (0.0)	8 (0.3)
血中コルチコトロピン減少	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)
血中コルチコトロピン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
血中クレアチン増加	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (1.0)	6 (0.8)	11 (0.7)	0 (0.0)	22 (0.7)
血中クレアチニン増加	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (1.3)	3 (0.1)
血中ブドウ糖増加	9 (1.7)	5 (0.7)	9 (0.5)	0 (0.0)	23 (0.8)
血中インスリン異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
血中インスリン増加	4 (0.8)	4 (0.6)	7 (0.4)	1 (1.3)	16 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
血中リン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
血中リン増加	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
血中カリウム減少	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
血圧上昇	3 (0.6)	2 (0.3)	7 (0.4)	1 (1.3)	13 (0.4)
血中プロラクチン増加	8 (1.6)	6 (0.8)	7 (0.4)	1 (1.3)	22 (0.7)
血中テストステロン増加	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

表 2.7.6.2.10-13　基本語別有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
血中トリグリセリド増加	2 (0.4)	3 (0.4)	9 (0.5)	0 (0.0)	14 (0.5)
血中尿素増加	2 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
血中尿酸増加	2 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
心雑音	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
コルチゾール減少	2 (0.4)	2 (0.3)	12 (0.7)	0 (0.0)	16 (0.5)
コルチゾール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
心電図異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
心電図変化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
心電図ＱＲＳ群延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
心電図ＱＴ延長	5 (1.0)	2 (0.3)	5 (0.3)	2 (2.6)	14 (0.5)
心電図再分極異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
心電図ＳＴ部分下降	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
心電図異常Ｔ波	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心電図Ｔ波振幅減少	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
心電図２相性Ｔ波	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心電図Ｔ波逆転	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (0.1)
好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	4 (0.6)	7 (0.4)	0 (0.0)	12 (0.4)
グリコヘモグロビン増加	5 (1.0)	3 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	9 (0.3)
心拍数増加	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (1.3)	4 (0.1)
肝酵素上昇	0 (0.0)	2 (0.3)	4 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)
高比重リポ蛋白減少	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
高比重リポ蛋白増加	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
国際標準比増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
肝機能検査値上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
低比重リポ蛋白減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
低比重リポ蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
リンパ球形態異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
単球数増加	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
好中球数増加	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
血小板数増加	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
プロトロンビン時間延長	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
子宮頚部スミア異常	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
遊離サイロキシン増加	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)

表 2.7.6.2.10-13　基本語別有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
尿検査異常	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
ウエスト周囲径増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
体重減少	5 (1.0)	4 (0.6)	7 (0.4)	0 (0.0)	16 (0.5)
体重増加	118 (22.9)	100 (14.2)	296 (18.0)	5 (6.6)	519 (17.7)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
代謝および栄養障害					
異常体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
食欲障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
中心性肥満	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
食欲減退	1 (0.2)	3 (0.4)	9 (0.5)	0 (0.0)	13 (0.4)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
コントロール不良の糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
体液貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
食物渇望	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
耐糖能障害	0 (0.0)	1 (0.1)	5 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.2)
痛風	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
高コレステロール血症	0 (0.0)	2 (0.3)	8 (0.5)	0 (0.0)	10 (0.3)
高血糖	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
高インスリン血症	2 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
高トリグリセリド血症	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
低血糖	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
食欲亢進	37 (7.2)	28 (4.0)	117 (7.1)	3 (3.9)	185 (6.3)
インスリン抵抗性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
鉄欠乏	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
代謝症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
肥満	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
２型糖尿病	1 (0.2)	6 (0.8)	12 (0.7)	0 (0.0)	19 (0.6)
ビタミンＤ欠乏	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	17 (3.3)	22 (3.1)	33 (2.0)	1 (1.3)	73 (2.5)
関節炎	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)
背部痛	18 (3.5)	21 (3.0)	30 (1.8)	2 (2.6)	71 (2.4)
骨病変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
滑液包炎	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
尾骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
外骨腫	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
線維筋痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

表 2.7.6.2.10-13　基本語別有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
側腹部痛	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (1.3)	4 (0.1)
足変形	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
鼡径部痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
椎間板突出	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
関節滲出液	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
関節可動域低下	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
関節硬直	0 (0.0)	3 (0.4)	2 (0.1)	1 (1.3)	6 (0.2)
関節腫脹	1 (0.2)	1 (0.1)	5 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.2)
四肢不快感	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
腰部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.0)
筋固縮	3 (0.6)	3 (0.4)	6 (0.4)	0 (0.0)	12 (0.4)
筋痙縮	2 (0.4)	8 (1.1)	13 (0.8)	0 (0.0)	23 (0.8)
筋緊張	1 (0.2)	5 (0.7)	6 (0.4)	1 (1.3)	13 (0.4)
筋攣縮	3 (0.6)	1 (0.1)	8 (0.5)	0 (0.0)	12 (0.4)
筋力低下	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
筋骨格系胸痛	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
筋骨格不快感	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
筋骨格障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
筋骨格痛	4 (0.8)	6 (0.8)	9 (0.5)	0 (0.0)	19 (0.6)
筋骨格硬直	5 (1.0)	4 (0.6)	9 (0.5)	0 (0.0)	18 (0.6)
筋肉痛	6 (1.2)	5 (0.7)	10 (0.6)	2 (2.6)	23 (0.8)
筋硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
筋炎	2 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)
頚部痛	1 (0.2)	5 (0.7)	2 (0.1)	2 (2.6)	10 (0.3)
項部硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
四肢痛	7 (1.4)	13 (1.8)	18 (1.1)	0 (0.0)	38 (1.3)
顎痛	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
関節周囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
足底腱膜線維腫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
足底筋膜炎	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
多発性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
リウマチ性多発筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
横紋筋融解症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
関節リウマチ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
脊柱管狭窄症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
変形性脊椎症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
脊椎痛	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
脊椎すべり症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.0)
腱炎	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
弾発指	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)

表 2.7.6.2.10-13　基本語別有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
開口障害	1 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					
基底細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
乳癌	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
乳管内増殖性病変	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
脂肪腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
卵巣癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
膵神経内分泌腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
前立腺腺腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
直腸腺癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腎細胞癌	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
皮膚乳頭腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
子宮平滑筋腫	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
神経系障害					
アカシジア	54 (10.5)	37 (5.2)	99 (6.0)	7 (9.2)	197 (6.7)
無動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
健忘	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
失語症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
運動失調	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
平衡障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
運動緩慢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
中枢神経系病変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
脳血管発作	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
不器用	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
群発頭痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
認知障害	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
歯車様固縮	2 (0.4)	3 (0.4)	2 (0.1)	0 (0.0)	7 (0.2)
意識レベルの低下	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
注意力障害	8 (1.6)	3 (0.4)	26 (1.6)	0 (0.0)	37 (1.3)
浮動性めまい	21 (4.1)	31 (4.4)	65 (4.0)	2 (2.6)	119 (4.1)
体位性めまい	3 (0.6)	2 (0.3)	9 (0.5)	0 (0.0)	14 (0.5)
よだれ	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)
構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
味覚異常	2 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)
ジスキネジア	4 (0.8)	3 (0.4)	4 (0.2)	0 (0.0)	11 (0.4)
ジストニア	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
本態性振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
錐体外路障害	3 (0.6)	7 (1.0)	10 (0.6)	0 (0.0)	20 (0.7)
蟻走感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
頭部不快感	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

表 2.7.6.2.10-13　基本語別有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
頭痛	42 (8.1)	55 (7.8)	105 (6.4)	9 (11.8)	211 (7.2)
知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
過眠症	2 (0.4)	7 (1.0)	10 (0.6)	0 (0.0)	19 (0.6)
筋緊張亢進	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.1)	8 (0.5)	1 (1.3)	10 (0.3)
嗜眠	6 (1.2)	7 (1.0)	19 (1.2)	0 (0.0)	32 (1.1)
意識消失	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
腰髄神経根障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
記憶障害	1 (0.2)	5 (0.7)	3 (0.2)	0 (0.0)	9 (0.3)
精神的機能障害	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
片頭痛	6 (1.2)	4 (0.6)	12 (0.7)	1 (1.3)	23 (0.8)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
ミオクローヌス	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.2)
ミオトニー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
ナルコレプシー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
末梢性ニューロパチー	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
口下顎ジストニア	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
錯感覚	2 (0.4)	1 (0.1)	11 (0.7)	1 (1.3)	15 (0.5)
パーキンソン病安静時振戦	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
パーキンソニズム	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.3)	1 (1.3)	7 (0.2)
睡眠の質低下	2 (0.4)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
ヘルペス後神経痛	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
精神運動亢進	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
神経根痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
神経根障害	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
表情減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
安静時振戦	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
下肢静止不能症候群	5 (1.0)	6 (0.8)	7 (0.4)	0 (0.0)	18 (0.6)
破裂性脳動脈瘤	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
坐骨神経痛	0 (0.0)	2 (0.3)	7 (0.4)	0 (0.0)	9 (0.3)
鎮静	12 (2.3)	13 (1.8)	52 (3.2)	1 (1.3)	78 (2.7)
感覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (1.3)	3 (0.1)
傾眠	40 (7.8)	60 (8.5)	130 (7.9)	5 (6.6)	235 (8.0)
昏迷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
失神	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)
緊張性頭痛	4 (0.8)	4 (0.6)	11 (0.7)	2 (2.6)	21 (0.7)
振戦	21 (4.1)	24 (3.4)	36 (2.2)	1 (1.3)	82 (2.8)

表 2.7.6.2.10-13　基本語別有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
妊娠、産褥および周産期の状態					
自然流産	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
製品の問題					
医療機器破損	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
医療機器不具合	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
精神障害					
異常な夢	8 (1.6)	6 (0.8)	18 (1.1)	1 (1.3)	33 (1.1)
感情不安定	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
激越	5 (1.0)	6 (0.8)	16 (1.0)	1 (1.3)	28 (1.0)
アルコール乱用	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
怒り	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
快感消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
無オルガズム症	0 (0.0)	2 (0.3)	6 (0.4)	0 (0.0)	8 (0.3)
不安	39 (7.6)	37 (5.2)	76 (4.6)	0 (0.0)	152 (5.2)
無感情	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.5)	0 (0.0)	8 (0.3)
注意欠陥多動性障害	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
むちゃ飲み	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
情動鈍麻	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
歯ぎしり	3 (0.6)	1 (0.1)	5 (0.3)	0 (0.0)	9 (0.3)
自殺既遂	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
錯乱状態	2 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
興味の減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
抑うつ気分	1 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
うつ病	15 (2.9)	17 (2.4)	51 (3.1)	0 (0.0)	83 (2.8)
抑うつ症状	2 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)
解離	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
ディスフェミア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
感情の貧困	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)
恐怖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
全般性不安障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
軽躁	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
衝動制御障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
初期不眠症	7 (1.4)	6 (0.8)	18 (1.1)	1 (1.3)	32 (1.1)
不眠症	30 (5.8)	40 (5.7)	108 (6.6)	6 (7.9)	184 (6.3)
故意の自傷行為	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
易刺激性	8 (1.6)	10 (1.4)	31 (1.9)	2 (2.6)	51 (1.7)
リビドー減退	3 (0.6)	5 (0.7)	23 (1.4)	0 (0.0)	31 (1.1)
リビドー消失	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
大うつ病	2 (0.4)	3 (0.4)	8 (0.5)	0 (0.0)	13 (0.4)
躁病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
中期不眠症	10 (1.9)	7 (1.0)	23 (1.4)	2 (2.6)	42 (1.4)

表 2.7.6.2.10-13　基本語別有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
気分動揺	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
神経過敏	1 (0.2)	1 (0.1)	7 (0.4)	0 (0.0)	9 (0.3)
ニコチン依存	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
悪夢	2 (0.4)	2 (0.3)	7 (0.4)	0 (0.0)	11 (0.4)
オルガズム異常	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
オルガズム感減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
パニック発作	1 (0.2)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
パニック反応	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
談話促迫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
精神運動制止遅滞	4 (0.8)	2 (0.3)	5 (0.3)	0 (0.0)	11 (0.4)
落ち着きのなさ	25 (4.8)	21 (3.0)	52 (3.2)	2 (2.6)	100 (3.4)
睡眠障害	2 (0.4)	1 (0.1)	5 (0.3)	0 (0.0)	8 (0.3)
夢遊症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
ストレス	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
自殺念慮	4 (0.8)	2 (0.3)	6 (0.4)	0 (0.0)	12 (0.4)
自殺企図	2 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)
精神活動過多	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
涙ぐむ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
緊張	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
早朝覚醒型不眠症	6 (1.2)	2 (0.3)	10 (0.6)	0 (0.0)	18 (0.6)
チック	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
離脱症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
腎および尿路障害					
膀胱痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
尿路結石	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
非感染性膀胱炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
排尿困難	2 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (1.3)	6 (0.2)
糖尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
血尿	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
緊張性膀胱	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
尿意切迫	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)
腎結石症	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (1.3)	3 (0.1)
夜間頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
頻尿	2 (0.4)	4 (0.6)	6 (0.4)	0 (0.0)	12 (0.4)
多尿	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
蛋白尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
腎障害	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腎性糖尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
腎臓痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腹圧性尿失禁	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
排尿躊躇	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
尿失禁	3 (0.6)	3 (0.4)	4 (0.2)	0 (0.0)	10 (0.3)

表 2.7.6.2.10-13　基本語別有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (1.3)	2 (0.1)
尿路痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
生殖系および乳房障害					
無月経	0 (0.0)	3 (0.4)	2 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)
良性前立腺肥大症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
乳房うっ滞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.0)
乳房腫瘤	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
乳房腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
乳房圧痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
子宮頚管ポリープ	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
月経困難症	1 (0.2)	4 (0.6)	1 (0.1)	1 (1.3)	7 (0.2)
射精遅延	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
子宮内膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
勃起不全	3 (0.6)	0 (0.0)	12 (0.7)	1 (1.3)	16 (0.5)
乳汁漏出症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
性器錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
女性化乳房	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
過少月経	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
閉経期症状	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
月経過多	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
月経障害	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
月経遅延	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
不規則月経	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
不正子宮出血	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
卵巣嚢胞	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)
卵巣嚢胞破裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
射精痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
骨盤癒着症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
骨盤痛	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
前立腺炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
性機能不全	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)
子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
腟分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
腟出血	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
アデノイド障害	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
喘息	3 (0.6)	1 (0.1)	4 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.3)
慢性気管支炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
咳嗽	7 (1.4)	11 (1.6)	12 (0.7)	0 (0.0)	30 (1.0)
発声障害	1 (0.2)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
呼吸困難	2 (0.4)	5 (0.7)	5 (0.3)	0 (0.0)	12 (0.4)

表 2.7.6.2.10-13　基本語別有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
鼻出血	1 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)
しゃっくり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
咽頭反射亢進	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
減呼吸	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
鼻閉	1 (0.2)	5 (0.7)	6 (0.4)	0 (0.0)	12 (0.4)
鼻部障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
鼻中隔弯曲	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
口腔咽頭痛	3 (0.6)	5 (0.7)	4 (0.2)	0 (0.0)	12 (0.4)
咽頭の炎症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肺臓炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
肺塞栓症	2 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
呼吸異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
気道うっ血	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
鼻痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
鼻漏	5 (1.0)	2 (0.3)	3 (0.2)	1 (1.3)	11 (0.4)
副鼻腔うっ血	4 (0.8)	1 (0.1)	5 (0.3)	0 (0.0)	10 (0.3)
副鼻腔障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
いびき	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
咽喉刺激感	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
上気道の炎症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
上気道咳症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
声帯機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
喘鳴	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
あくび	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
皮膚および皮下組織障害					
ざ瘡	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
脱毛症	2 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.2)
血管浮腫	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
冷汗	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
接触皮膚炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
紅斑	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
多汗症	4 (0.8)	13 (1.8)	24 (1.5)	1 (1.3)	42 (1.4)
過角化	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
嵌入爪	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)

表 2.7.6.2.10-13　基本語別有害事象（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
間擦疹	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
神経皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
寝汗	4 (0.8)	3 (0.4)	6 (0.4)	0 (0.0)	13 (0.4)
丘疹	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
そう痒症	4 (0.8)	4 (0.6)	7 (0.4)	0 (0.0)	15 (0.5)
乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
発疹	7 (1.4)	5 (0.7)	9 (0.5)	0 (0.0)	21 (0.7)
紅斑性皮疹	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
全身性皮疹	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
丘疹性皮疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
皮膚色素過剰	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
皮膚病変	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
尋常性白斑	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
乾皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
社会環境					
閉経	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.1)
血管障害					
動脈硬化症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
血圧変動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
本態性高血圧症	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
血腫	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
ほてり	3 (0.6)	3 (0.4)	7 (0.4)	0 (0.0)	13 (0.4)
高血圧	8 (1.6)	9 (1.3)	22 (1.3)	1 (1.3)	40 (1.4)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
起立性低血圧	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)
末梢冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
血栓性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
Total[a]	399 (77.3)	510 (72.2)	1163 (70.9)	51 (67.1)	2123 (72.3)

MedDRA Version 20.0

ADT = antidepressant therapy.

Note: 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.

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

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

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-8.2.2.1.1 より作成＞

(2) 副作用

表 2.7.6.2.10-14　器官別大分類別副作用（安全性解析対象集団：全被験者）

System Organ Class	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
血液およびリンパ系障害	4 (0.8)	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (1.3)	8 (0.3)
心臓障害	4 (0.8)	10 (1.4)	21 (1.3)	1 (1.3)	36 (1.2)
耳および迷路障害	2 (0.4)	6 (0.8)	9 (0.5)	0 (0.0)	17 (0.6)
内分泌障害	3 (0.6)	3 (0.4)	4 (0.2)	1 (1.3)	11 (0.4)
眼障害	11 (2.1)	5 (0.7)	21 (1.3)	1 (1.3)	38 (1.3)
胃腸障害	65 (12.6)	66 (9.3)	143 (8.7)	8 (10.5)	282 (9.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (7.6)	57 (8.1)	118 (7.2)	4 (5.3)	218 (7.4)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (0.4)	5 (0.7)	9 (0.5)	0 (0.0)	16 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
臨床検査	131 (25.4)	121 (17.1)	342 (20.9)	8 (10.5)	602 (20.5)
代謝および栄養障害	40 (7.8)	37 (5.2)	139 (8.5)	3 (3.9)	219 (7.5)
筋骨格系および結合組織障害	15 (2.9)	24 (3.4)	56 (3.4)	4 (5.3)	99 (3.4)
神経系障害	149 (28.9)	192 (27.2)	430 (26.2)	21 (27.6)	792 (27.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
精神障害	106 (20.5)	98 (13.9)	295 (18.0)	10 (13.2)	509 (17.3)
腎および尿路障害	7 (1.4)	7 (1.0)	9 (0.5)	0 (0.0)	23 (0.8)
生殖系および乳房障害	7 (1.4)	4 (0.6)	22 (1.3)	2 (2.6)	35 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.0)	4 (0.6)	12 (0.7)	0 (0.0)	21 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	13 (2.5)	16 (2.3)	31 (1.9)	0 (0.0)	60 (2.0)
血管障害	7 (1.4)	4 (0.6)	21 (1.3)	1 (1.3)	33 (1.1)
Total[a]	325 (63.0)	371 (52.5)	886 (54.0)	37 (48.7)	1619 (55.1)

MedDRA Version 20.0

ADT = antidepressant therapy.

Note: 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.

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

Potentially drug-related Adverse Events include those classified as related or possibly related.

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

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-8.3.1.1 より作成＞

表 2.7.6.2.10-15　基本語別副作用（安全性解析対象集団：全被験者）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
血液およびリンパ系障害					
内出血発生の増加傾向	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.0)
白血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
白血球減少症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
リンパ節症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
好中球減少症	2 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
血小板減少症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心臓障害					
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
不整脈	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	2 (0.3)	4 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)
心室内伝導障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
動悸	1 (0.2)	4 (0.6)	3 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.3)
洞性徐脈	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
頻脈	2 (0.4)	4 (0.6)	8 (0.5)	1 (1.3)	15 (0.5)
心室機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
耳および迷路障害					
乗物酔い	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
耳鳴	0 (0.0)	3 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
回転性めまい	2 (0.4)	2 (0.3)	8 (0.5)	0 (0.0)	12 (0.4)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
内分泌障害					
高プロラクチン血症	2 (0.4)	3 (0.4)	3 (0.2)	1 (1.3)	9 (0.3)
甲状腺機能低下症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
眼障害					
調節障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
眼乾燥	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
眼そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.0)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
流涙増加	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
近視	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
羞明	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)
衝動性眼球運動	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
霧視	6 (1.2)	3 (0.4)	10 (0.6)	0 (0.0)	19 (0.6)
視力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
胃腸障害					
腹部不快感	2 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.2)
腹部膨満	3 (0.6)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.2)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)

表 2.7.6.2.10-15　基本語別副作用（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
上腹部痛	0 (0.0)	3 (0.4)	6 (0.4)	1 (1.3)	10 (0.3)
肛門失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
唾液欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.0)
顕微鏡的大腸炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
便秘	12 (2.3)	9 (1.3)	26 (1.6)	3 (3.9)	50 (1.7)
下痢	18 (3.5)	14 (2.0)	22 (1.3)	0 (0.0)	54 (1.8)
口内乾燥	12 (2.3)	10 (1.4)	34 (2.1)	1 (1.3)	57 (1.9)
消化不良	3 (0.6)	2 (0.3)	11 (0.7)	0 (0.0)	16 (0.5)
おくび	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
鼓腸	5 (1.0)	4 (0.6)	6 (0.4)	0 (0.0)	15 (0.5)
排便回数増加	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
びらん性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
消化器痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胃腸音異常	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胃食道逆流性疾患	2 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.2)
歯肉出血	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
悪心	17 (3.3)	25 (3.5)	35 (2.1)	3 (3.9)	80 (2.7)
唾液変性	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
流涎過多	1 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.2)	1 (1.3)	9 (0.3)
舌腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
舌の運動障害	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
嘔吐	3 (0.6)	2 (0.3)	5 (0.3)	0 (0.0)	10 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態					
無力症	3 (0.6)	6 (0.8)	20 (1.2)	1 (1.3)	30 (1.0)
腋窩痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
胸痛	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
悪寒	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
泣き	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
薬剤離脱症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
顔面浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
疲労	31 (6.0)	43 (6.1)	77 (4.7)	3 (3.9)	154 (5.2)
異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
びくびく感	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)
体温変動感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
空腹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

表 2.7.6.2.10-15　基本語別副作用（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
浮腫	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
末梢性浮腫	2 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
末梢腫脹	2 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)
不活発	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
免疫系障害					
薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
感染症および寄生虫症					
コクサッキーウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
耳感染	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
歯肉炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
細菌性咽頭炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
尿路感染	1 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症					
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
臨床検査					
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	3 (0.4)	7 (0.4)	0 (0.0)	10 (0.3)
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)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
好塩基球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
血中コレステロール増加	1 (0.2)	1 (0.1)	5 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.2)
血中コルチコトロピン減少	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
血中コルチコトロピン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
血中クレアチン増加	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.4)	3 (0.4)	7 (0.4)	0 (0.0)	12 (0.4)
血中クレアチニン増加	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (1.3)	3 (0.1)
血中ブドウ糖増加	8 (1.6)	4 (0.6)	5 (0.3)	0 (0.0)	17 (0.6)
血中インスリン異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)

表 2.7.6.2.10-15　基本語別副作用（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
血中インスリン増加	2 (0.4)	3 (0.4)	5 (0.3)	0 (0.0)	10 (0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
血中リン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
血中リン増加	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
血圧上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)
血中プロラクチン増加	6 (1.2)	6 (0.8)	7 (0.4)	0 (0.0)	19 (0.6)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
血中トリグリセリド増加	2 (0.4)	3 (0.4)	7 (0.4)	0 (0.0)	12 (0.4)
血中尿素増加	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
コルチゾール減少	2 (0.4)	2 (0.3)	12 (0.7)	0 (0.0)	16 (0.5)
コルチゾール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
心電図異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
心電図変化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
心電図ＱＲＳ群延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
心電図ＱＴ延長	4 (0.8)	2 (0.3)	5 (0.3)	2 (2.6)	13 (0.4)
心電図再分極異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
心電図ＳＴ部分下降	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
心電図異常Ｔ波	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心電図Ｔ波振幅減少	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
心電図Ｔ波逆転	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	2 (0.3)	4 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.2)
グリコヘモグロビン増加	5 (1.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.2)
心拍数増加	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
肝酵素上昇	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
高比重リポ蛋白増加	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
国際標準比増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
肝機能検査値上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
低比重リポ蛋白減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
低比重リポ蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
単球数増加	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
プロトロンビン時間延長	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)
ウエスト周囲径増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
体重減少	3 (0.6)	3 (0.4)	4 (0.2)	0 (0.0)	10 (0.3)

表 2.7.6.2.10-15　基本語別副作用（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
体重増加	110 (21.3)	99 (14.0)	286 (17.4)	5 (6.6)	500 (17.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
代謝および栄養障害					
異常体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
食欲障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
中心性肥満	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
食欲減退	1 (0.2)	3 (0.4)	5 (0.3)	0 (0.0)	9 (0.3)
脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
食物渇望	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
耐糖能障害	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)
高コレステロール血症	0 (0.0)	1 (0.1)	5 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.2)
高血糖	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
高インスリン血症	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)
高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
高トリグリセリド血症	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
食欲亢進	35 (6.8)	27 (3.8)	108 (6.6)	3 (3.9)	173 (5.9)
インスリン抵抗性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
代謝症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
肥満	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
２型糖尿病	1 (0.2)	3 (0.4)	9 (0.5)	0 (0.0)	13 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	2 (0.4)	2 (0.3)	8 (0.5)	0 (0.0)	12 (0.4)
背部痛	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
関節硬直	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)	1 (1.3)	5 (0.2)
関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
筋固縮	3 (0.6)	3 (0.4)	5 (0.3)	0 (0.0)	11 (0.4)
筋痙縮	1 (0.2)	5 (0.7)	11 (0.7)	0 (0.0)	17 (0.6)
筋緊張	1 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.2)	1 (1.3)	9 (0.3)
筋攣縮	1 (0.2)	1 (0.1)	6 (0.4)	0 (0.0)	8 (0.3)
筋力低下	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
筋骨格硬直	3 (0.6)	3 (0.4)	5 (0.3)	0 (0.0)	11 (0.4)
筋肉痛	3 (0.6)	1 (0.1)	6 (0.4)	0 (0.0)	10 (0.3)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (0.1)
四肢痛	1 (0.2)	4 (0.6)	5 (0.3)	0 (0.0)	10 (0.3)
多発性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
腱炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
開口障害	1 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)
神経系障害					
アカシジア	52 (10.1)	37 (5.2)	97 (5.9)	7 (9.2)	193 (6.6)
無動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)

表 2.7.6.2.10-15　基本語別副作用（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
健忘	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
失語症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
運動失調	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
平衡障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
運動緩慢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
不器用	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
認知障害	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
歯車様固縮	2 (0.4)	3 (0.4)	2 (0.1)	0 (0.0)	7 (0.2)
意識レベルの低下	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
注意力障害	7 (1.4)	3 (0.4)	24 (1.5)	0 (0.0)	34 (1.2)
浮動性めまい	12 (2.3)	21 (3.0)	44 (2.7)	1 (1.3)	78 (2.7)
体位性めまい	3 (0.6)	1 (0.1)	9 (0.5)	0 (0.0)	13 (0.4)
よだれ	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
味覚異常	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
ジスキネジア	3 (0.6)	3 (0.4)	3 (0.2)	0 (0.0)	9 (0.3)
ジストニア	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
錐体外路障害	3 (0.6)	7 (1.0)	10 (0.6)	0 (0.0)	20 (0.7)
蟻走感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
頭痛	18 (3.5)	27 (3.8)	50 (3.0)	4 (5.3)	99 (3.4)
知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
過眠症	2 (0.4)	6 (0.8)	9 (0.5)	0 (0.0)	17 (0.6)
筋緊張亢進	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
嗜眠	6 (1.2)	7 (1.0)	18 (1.1)	0 (0.0)	31 (1.1)
意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
記憶障害	1 (0.2)	3 (0.4)	3 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.2)
精神的機能障害	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
片頭痛	2 (0.4)	2 (0.3)	6 (0.4)	0 (0.0)	10 (0.3)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
ミオクローヌス	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.2)
ミオトニー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
口下顎ジストニア	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
錯感覚	2 (0.4)	0 (0.0)	8 (0.5)	0 (0.0)	10 (0.3)
パーキンソン病安静時振戦	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
パーキンソニズム	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.2)	1 (1.3)	6 (0.2)
睡眠の質低下	2 (0.4)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
精神運動亢進	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
表情減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
安静時振戦	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
下肢静止不能症候群	4 (0.8)	4 (0.6)	5 (0.3)	0 (0.0)	13 (0.4)

表 2.7.6.2.10-15　基本語別副作用（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
鎮静	12 (2.3)	12 (1.7)	51 (3.1)	1 (1.3)	76 (2.6)
感覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.0)
傾眠	37 (7.2)	55 (7.8)	126 (7.7)	5 (6.6)	223 (7.6)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
緊張性頭痛	2 (0.4)	3 (0.4)	9 (0.5)	2 (2.6)	16 (0.5)
振戦	18 (3.5)	22 (3.1)	33 (2.0)	1 (1.3)	74 (2.5)
妊娠、産褥および周産期の状態					
自然流産	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
精神障害					
異常な夢	8 (1.6)	5 (0.7)	16 (1.0)	1 (1.3)	30 (1.0)
感情不安定	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
激越	5 (1.0)	4 (0.6)	15 (0.9)	1 (1.3)	25 (0.9)
怒り	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
無オルガズム症	0 (0.0)	2 (0.3)	6 (0.4)	0 (0.0)	8 (0.3)
不安	22 (4.3)	22 (3.1)	44 (2.7)	0 (0.0)	88 (3.0)
無感情	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)	6 (0.2)
注意欠陥多動性障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
情動鈍麻	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
歯ぎしり	2 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)
自殺既遂	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
錯乱状態	2 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
興味の減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
抑うつ気分	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
うつ病	4 (0.8)	4 (0.6)	19 (1.2)	0 (0.0)	27 (0.9)
抑うつ症状	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
解離	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
ディスフェミア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
感情の貧困	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)
全般性不安障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
軽躁	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
衝動制御障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
初期不眠症	5 (1.0)	2 (0.3)	15 (0.9)	1 (1.3)	23 (0.8)
不眠症	22 (4.3)	30 (4.2)	82 (5.0)	5 (6.6)	139 (4.7)
易刺激性	8 (1.6)	7 (1.0)	28 (1.7)	2 (2.6)	45 (1.5)
リビドー減退	3 (0.6)	5 (0.7)	21 (1.3)	0 (0.0)	29 (1.0)
リビドー消失	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
大うつ病	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)
中期不眠症	10 (1.9)	7 (1.0)	22 (1.3)	2 (2.6)	41 (1.4)
神経過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
悪夢	1 (0.2)	1 (0.1)	6 (0.4)	0 (0.0)	8 (0.3)

表 2.7.6.2.10-15　基本語別副作用（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
オルガズム異常	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
オルガズム感減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
パニック発作	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
談話促迫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
精神運動制止遅滞	4 (0.8)	2 (0.3)	5 (0.3)	0 (0.0)	11 (0.4)
落ち着きのなさ	25 (4.8)	20 (2.8)	51 (3.1)	2 (2.6)	98 (3.3)
睡眠障害	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.1)
自殺念慮	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)
自殺企図	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
精神活動過多	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
涙ぐむ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
緊張	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
早朝覚醒型不眠症	6 (1.2)	1 (0.1)	10 (0.6)	0 (0.0)	17 (0.6)
チック	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
腎および尿路障害					
排尿困難	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
尿意切迫	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
夜間頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
頻尿	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)
多尿	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腎性糖尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
腹圧性尿失禁	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
排尿躊躇	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
尿失禁	2 (0.4)	3 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.2)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
生殖系および乳房障害					
無月経	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
乳房うっ滞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.0)
乳房腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
射精遅延	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
勃起不全	3 (0.6)	0 (0.0)	10 (0.6)	1 (1.3)	14 (0.5)
乳汁漏出症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
性器錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
女性化乳房	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
過少月経	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
月経障害	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
月経遅延	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
不規則月経	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
射精痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
骨盤痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
性機能不全	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)

表 2.7.6.2.10-15　基本語別副作用（安全性解析対象集団：全被験者）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo (N = 516) n (%)	Prior Brexpiprazole (N = 706) n (%)	Prior ADT (N = 1640) n (%)	Prior Seroquel (N = 76) n (%)	Total (N = 2938) n (%)
腟分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
腟出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
慢性気管支炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
呼吸困難	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
咽頭反射亢進	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
咽頭の炎症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
呼吸異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
いびき	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
あくび	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
皮膚および皮下組織障害					
ざ瘡	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
脱毛症	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
紅斑	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
多汗症	3 (0.6)	9 (1.3)	16 (1.0)	0 (0.0)	28 (1.0)
寝汗	3 (0.6)	3 (0.4)	5 (0.3)	0 (0.0)	11 (0.4)
丘疹	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
そう痒症	2 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)
発疹	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
乾皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
血管障害					
血圧変動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
ほてり	3 (0.6)	1 (0.1)	6 (0.4)	0 (0.0)	10 (0.3)
高血圧	2 (0.4)	3 (0.4)	7 (0.4)	1 (1.3)	13 (0.4)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
起立性低血圧	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
末梢冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
血栓性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
Total[a]	325 (63.0)	371 (52.5)	886 (54.0)	37 (48.7)	1619 (55.1)

MedDRA Version 20.0

ADT = antidepressant therapy.

Note: 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.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.
Potentially drug-related Adverse Events include those classified as related or possibly related.

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

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-8.3.2.1 より作成＞

2.7.6.2.11　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（外国人：16160A 試験，添付資料番号 5.3.5.2-03）【参考資料】

2.7.6.2.11.1 試験方法の概略

試験の目的：

主目的：大うつ病性障害の高齢患者を対象に，抗うつ薬への補助療法としてのブレクスピプラゾール（1～3 mg/日）経口投与の長期的な安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的：

抗うつ薬への補助療法としてのブレクスピプラゾール可変用量（1～3 mg/日）の治療効果を以下の項目について評価する。

- うつ症状
- CGI
- 健康関連 QOL 及び社会的機能

抗うつ薬への補助療法としてのブレクスピプラゾール可変用量（1～3 mg/日）を薬剤経済学的に評価する。

試験デザイン：

多施設共同，非盲検，可変用量

試験デザインを図 2.7.6.2.11-1 に示した。

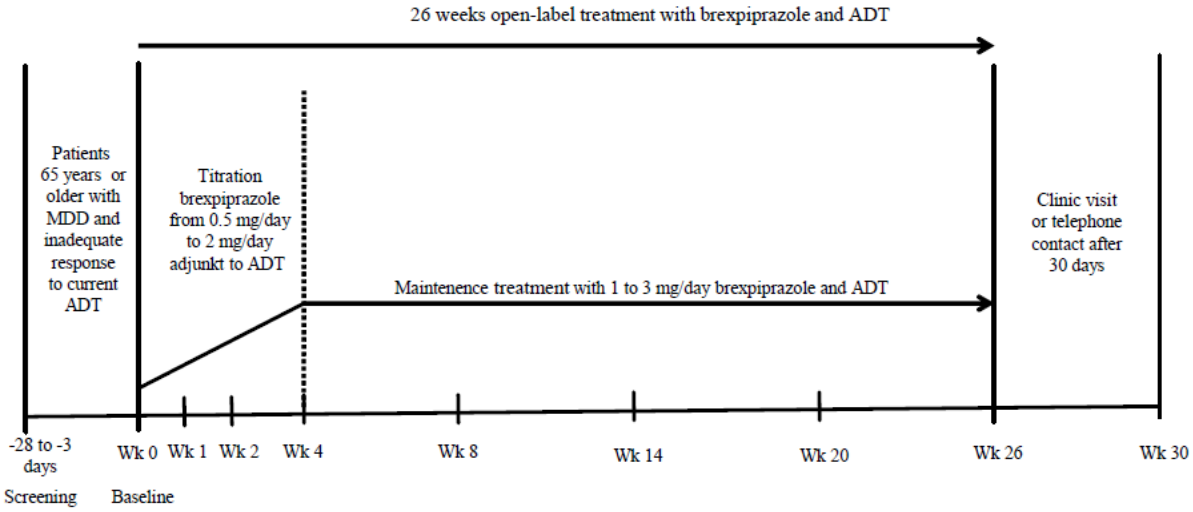


図 2.7.6.2.11-1　　試験デザイン

ADT = antidepressant therapy，MDD = major depressive disorder.

＜資料番号 5.3.5.2-03：Panel 1＞

対象：

高齢（65 歳以上）の大うつ病性障害患者

選択基準：

1) 治験実施医療機関の関係者と意思の疎通が可能な患者
2) 同意説明文書を読解し理解できる患者
3) 同意説明文書に署名できる患者
4) 規定の時期に来院する意志があり来院できる患者
5) 外来患者。介護施設に居住している患者は，治験実施医療機関に来院できる場合，登録可能とした。
6) DSM-IV-TR 基準により大うつ病性障害（classification code 296.2x or 296.3x）と診断された患者。今回の大うつ病エピソードは M.I.N.I Version 6.0.0 を用いて確認することとした。
7) ブレクスピプラゾールの補助療法から利益を得ると治験責任医師等が判断した患者
8) スクリーニング時及びベースライン時，CGI-S 合計スコアが 3 以上の患者
9) スクリーニング時及びベースライン時，MADRS 合計スコアが 18 超の患者
10) 今回の大うつ病エピソードが 8 週間以上持続している患者
11) Panel 4 の抗うつ薬（資料番号 5.3.5.2-03，Panel 4 参照）で 6 週間以上かつ ATRQ（高齢者用）で規定された用量範囲で治療されている患者。患者が複数の治療薬を併用していた場合，スクリーニング時に単剤療法とすることとした。
12) 今回の大うつ病エピソードで適切な抗うつ薬治療を 1 回以上行っても（患者がスクリーニング時に使用していた治療を含む），反応不十分であった患者。直近の適切な抗うつ薬治療では，ATRQ（高齢者用）による自己報告で 50%未満の反応性であることが文書化されていることとした。適切な抗うつ薬治療とは，ATRQ（高齢者用）で規定された用量範囲での 6 週間以上の抗うつ薬治療と定義した。
13) 65 歳以上の男性及び女性
14) 患者が女性の場合，スクリーニングの 24 ヵ月以上前に自然月経が終了していることとした。
15) 患者が男性の場合：

- 女性パートナーが妊娠可能な場合，2 種の避妊法を合わせて使用しなければならない。なお，この避妊法の併用は Visit 2 のベースライン時から治験薬最終投与 30 日後まで実施しなければならない，又は
- スクリーニングまでに避妊術を受けていなければならない。

除外基準：

一般的事項

1) 過去に本治験又はブレクスピプラゾールの長期治験（ブレクスピプラゾール治療が 8 週間を超える）に登録された患者
2) スクリーニング前 30 日以内又は半減期の 5 倍以内（いずれか長い方）に何らかの治験薬を投与された患者
3) 患者が治験関係者又はその近親者，又は治験関係者の従属者（又は従属者の近親者）
4) 強制的に治療されている患者

5) 高度な薬物アレルギー又は薬物過敏症，又は治験薬又はその添加剤に既知の過敏症の病歴を有する患者
6) フルクトース不耐症，グルコース・ガラクトース吸収不良症，又はショ糖・イソマルターゼ不全の遺伝的な問題を有する患者
7) 安全性又は忍容性の評価，又は治験の実施又は解釈を妨げうると治験責任医師等が判断する疾患を有する又は治療薬を投与されている患者
8) 併用禁止薬（資料番号 5.3.5.2-03，Table 3 参照）を使用している又は使用した患者，又は治験期間中に 1 つ以上の併用禁止薬の使用を必要とすると予想される患者
9) 治験実施計画書を遵守しないと考えられる又は何らかの理由で被験者として適切でないと治験責任医師等が判断する患者

精神医学

10) MMSE スコアが 24 未満（スクリーニング時のみ）の患者
11) 一次診断として確定し M.I.N.I Version 6.0.0 又は他の診断用質問表を用いて確認された，大うつ病性障害以外の何らかの精神障害を有する患者又は DSM-IV-TR の I 軸診断で以下の診断を受けた患者

- せん妄，認知症，健忘性障害又は他の認知障害
- 統合失調症，統合失調感情障害又は他の精神病性障害
- 双極性障害
- 摂食障害（神経性無食欲症又は過食症を含む）
- 強迫性障害
- パニック障害
- 心的外傷後ストレス障害

12) DSM-IV-TR の II 軸診断で，境界性パーソナリティ障害，反社会性パーソナリティ障害，妄想性パーソナリティ障害，シゾイドパーソナリティ障害，統合失調型パーソナリティ障害又は演技性パーソナリティ障害と診断された患者
13) 今回の大うつ病エピソードで幻覚，妄想又は何らかの精神病性症状が認められた患者
14) 精神遅滞，器質性精神障害，又は一般身体疾患による精神疾患（DSM-IV-TR 基準）を有している患者
15) スクリーニング前 6 ヵ月未満に物質乱用（ニコチン及びカフェインを除く）又はアルコール乱用（DSM-IV-TR 基準）の診断を受けた患者又は病歴を有する患者
16) スクリーニング前 5 年以内に物質依存（ニコチン及びカフェインを除く）又はアルコール依存（DSM-IV-TR 基準）の診断を受けた患者又は病歴を有する患者
17) 自殺のリスクが高いと治験責任医師等が判断した患者，又は以下のようにスクリーニング又はベースライン時の臨床医による C-SSRS 評価で陽性であった患者：

- C-SSRS 自殺念慮質問 4（Active Suicidal Ideation）で「はい」と答え，C-SSRS 質問 4 の基準を満たす直近のエピソードが過去 6 ヵ月以内に発現した患者，又は
- C-SSRS 自殺念慮質問 5（Active Suicidal Ideation with Specific Plan and Intent）で「はい」と

答え，C-SSRS 質問 5 の基準を満たす直近のエピソードが過去 6 ヵ月以内に発現した患者，又は

- C-SSRS の 5 つの自殺行動項目（actual attempt，interrupted attempt，aborted attempt，preparatory acts 又は behavior）のいずれかに「はい」と答え，これらの 5 C-SSRS 自殺行動項目のいずれかの項目に該当する直近のエピソードが過去 2 年以内に発現した患者

18) スクリーニング前 6 ヵ月未満に経頭蓋磁気刺激法及び/又は電気痙攣療法を受けた患者
19) うつ病の治療に迷走神経刺激装置又は深部脳刺激装置を埋め込んだ患者
20) 悪性症候群の病歴を有する患者

他の医学的基準

21) てんかん又は発作の病歴を有する患者。ただし，単発作（小児期の単発の熱性痙攣，心的外傷後又はアルコール離脱などによる）を除く。
22) 中等度又は高度の頭部外傷又は他の神経学的障害の病歴を有する患者，又は中枢神経機能に影響する可能性があると治験責任医師等が判断する全身性の内科的疾患を有する患者
23) 治験実施上，以下の臨床的に重要と判断される状況及び/又は不安定な状況のうち 1 つ以上を有する患者

- 他の神経学的障害
- 脳症
- 心血管疾患
- 肝障害又は腎機能不全
- 代謝障害
- 内分泌障害
- 胃腸障害
- 血液学的障害
- 感染症
- 臨床的に重要な免疫学的状態

24) スクリーニング前までの 12 ヵ月間に安定していない心血管疾患の現症又は病歴を有する患者。狭心症の患者がニトログリセリン予防薬を一定用量で使用している場合及び/又は対症療法としての使用が月 2 回を超えない場合，患者は安定していると判断する。
25) NYHA の分類 III 又は IV のうっ血性心不全を有する患者
26) 神経変性障害（アルツハイマー病，パーキンソン病，多発性硬化症，ハンチントン病など）を有する患者
27) スクリーニング/ベースライン時，大うつ病性障害の治療より優先される障害の治療，治験治療を妨げる可能性のある治療，又は治療遵守を損なう他の何らかの障害を有する患者
28) 過去に糖尿病と診断されなかったが以下の基準のいずれかに合致する患者（新たに糖尿病と診断された患者）

- HbA1c > 6.5%

- 空腹時血糖値 > 125 mg/dL（≥ 7.0 mmol/L）
- 非絶食時血糖値 ≥ 200 mg/dL（≥ 11.1 mmol/L）

又は過去に糖尿病と診断され，以下のいずれかの基準に合致する不安定な状態の患者

- HbA1c ≥ 7.0%，又は
- スクリーニング血糖値 ≥ 7.0 mmol/L（空腹時 > 125 mg/dL）又は ≥ 11.1 mmol/L（非絶食時 ≥ 200 mg/dL）。スクリーニング時の非絶食時血糖値が 11.1 mmol/L（200 mg/dL）以上の場合，空腹状態で再測定しなければならない。治験に適格であるためには再測定値が 7.0 mmol/L 未満（125 mg/dL 以下）でなければならない，又は
- スクリーニング前 28 日間以上，インスリン及び/又は経口抗糖尿病治療薬の安定した投与計画が維持されていない又はスクリーニング前 28 日間以上，糖尿病が食事で良好にコントロールされていない，又は
- 糖尿病又は糖尿病に関連した合併症でスクリーニング前 6 ヵ月以内に入院した患者

29) スクリーニング時に臨床的に重要なバイタルサイン値の変動又は徐脈（脈拍数 < 45 bpm）を有する患者

30) 起立性低血圧（3 分間以上の起立後，直前の仰臥位血圧に比べ，収縮期血圧が 30 mmHg 以上低下及び/又は拡張期血圧が 20 mmHg 以上低下，又は起立性低血圧の症状の発現と定義）を有する患者

31) スクリーニング時に採取した血液及び尿検体を基に，患者の安全性に対する潜在的リスクである基準値範囲外の臨床検査値を 1 つ以上有する患者，又はスクリーニング時に以下の検査値を有する患者

- 血清クレアチニン値が基準値上限の 1.5 倍超
- 血清総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍超
- 血清 ALT 又は AST 値が基準値上限の 2 倍超

32) スクリーニング時に以下の検査結果を有する患者

- 治験責任医師等が臨床的に重要と判断した心電図異常
- PR 間隔 > 250 ms
- QRS 間隔 > 130 ms
- QTcF 間隔 > 450 ms（男性）又は > 470 ms（女性）（$QTcF = QT/RR^{0.33}$ の Fridericia 補正による）

33) 乱用薬物［アヘン剤，メサドン，コカイン，アンフェタミン（エクスタシーを含む），バルビツール酸類及びカンナビノイド類］の使用を報告した患者又はスクリーニング時の検査で陽性であった患者。偶発的なコデイン含有治療薬の使用でアヘン剤が陽性であった場合，問診で確認しつつ，薬物検査を 3 週間後まで再検査してよいが，再検査結果は中央検査室からのもので，遅くとも Visit 2（ベースライン）までのもののみ利用可能とする。患者を登録するためには結果が陰性でなければならない。

34) 皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌第 1 期以外の癌の病歴を有する患者で，スクリーニング

前の 5 年を超える間に寛解していない患者

使用薬剤，ロット番号：

被験薬

ブレクスピプラゾール（OPC-34712）錠

ロット番号：[redacted]，[redacted]（0.5 mg），[redacted]，[redacted]（1 mg），[redacted]，[redacted]，[redacted]（2 mg），[redacted]，[redacted]（3 mg）

対照薬

該当なし

用量及び投与方法：

ブレクスピプラゾールの投与スケジュールを表 2.7.6.2.11-1 に示した。

ブレクスピプラゾールは 0.5 mg/日の用量から投与開始し，Week 1～4 にかけて 2 mg/日まで漸増した。Week 4 以降，臨床的判断及び忍容性に基づいて最大 3 mg/日まで増量できることとした。忍容性のため増量できない場合，ブレクスピプラゾールの用量は同じ用量を同用量で維持するか，治験中随時最低 1 mg/日まで減量できることとした。ブレクスピプラゾールは食事に関わらず同じ時刻に 1 日 1 回経口投与された。

表 2.7.6.2.11-1　　ブレクスピプラゾールの投与スケジュール

Week	Brexpiprazole Daily Dose
Week 1	0.5mg
Week 2	1.0 mg
Week 3 and 4	2.0mg
Week 5 to Week 26	1mg, 2mg, or 3mg

＜資料番号 5.3.5.2-03：Panel 2＞

スクリーニング期で，被験者はスクリーニング前から使用していた抗うつ薬と同じ市販の抗うつ薬の投与を継続した。抗うつ薬の用量及び種類は治験期間中一定に維持した。許容された抗うつ薬は，シタロプラム（10～40 mg/日），エスシタロプラム（5～20 mg/日），フルオキセチン（10～40 mg/日），セルトラリン（25～150 mg/日），パロキセチン IR（10～40 mg/日），パロキセチン CR（12.5～50 mg/日），ベンラファキシン IR（75～225 mg/日），ベンラファキシン XR（75～225 mg/日），デスベンラファキシン（50～100 mg/日），デュロキセチン（30～90 mg/日），ミルタザピン（7.5～45 mg/日），Agomelatine（25～50 mg/日）及びブプロピオン（150～300 mg/日）とした。

投与期間：

26 週間

目標被験者数：

130 例

目標被験者数の設定根拠：

本治験では統計学的な計算による目標被験者数の算出はしなかった。130 例がブレクスピプラゾールを投与され，100 例が完了するように計画した。これは，高齢者で抗うつ薬に対するブレクスピプラゾール補助療法の新たな安全性及び忍容性の徴候を検討するための例数として適切と考えた。

主な併用薬又は併用療法の規定：

併用する抗うつ薬については「用量及び投与方法」の項を参照。

主な併用禁止薬又は併用禁止療法の規定：

鎮痛薬，抗うつ薬，抗ヒスタミン薬，抗精神病薬，すべての治験薬，バルビツール酸類，ベンゾジアゼピン類，CYP3A4 誘導剤，ホルモン類，気分安定薬，非ベンゾジアゼピン系睡眠補助剤，指定されていない向精神薬，バレニクリン，ビタミン類，栄養補助剤及び非処方生薬製剤は，治験前及び/又は治験期間中の使用を禁止した（資料番号 5.3.5.2-03，Table 3 参照）。

評価項目：

主要評価項目：

安全性

- 有害事象
- 臨床検査，バイタルサイン，体重/BMI，ウエスト周囲径，心電図パラメータの実測値及びベースラインから終了時までの変化量
- 臨床検査値，バイタルサイン，体重の変動及び心電図パラメータの臨床的に重要な変動
- C-SSRS
- BARS，AIMS 及び mSAS スコアの実測値及びベースラインからの変化量
- MMSE 合計スコアの実測値及びスクリーニング時からの変化量

探索的評価項目：

有効性

- うつ症状
  - MADRS 合計スコアのベースラインから Week 26 までの変化量
  - MADRS 合計スコアの反応：ベースラインから 50%以上の低下
  - MADRS 合計スコアの寛解：MADRS 合計スコアが 10 以下及びベースラインから 50%以上の低下
- CGI
  - CGI-S スコアのベースラインから Week 26 までの変化量

- Week 26 の CGI-I スコア

- 健康関連 QOL 及び社会的機能
  - Q-LES-Q-SF 合計スコアのベースラインから Week 26 までの変化量
  - Q-LES-Q-SF の医療満足度及び全般生活満足度項目のスコアのベースラインから Week 26 までの変化量
  - SASS 合計スコアのベースラインから Week 26 までの変化量
  - Week 26 の EQ-5D-5L の健康状態スコア（VAS），効用値スコア及び各項目の実測値

薬剤経済学

- HEA による治験期間中の健康管理手段利用度

解析方法：

連続変数については記述統計量（例数，平均値，標準偏差，中央値，四分位範囲，最小値，最大値），及びカテゴリー変数について例数及び割合を表示した。

治験依頼者：

H. Lundbeck A/S (Denmark)

治験実施医療機関：

エストニア，フィンランド，米国など 34 施設

治験期間：

2015 年 3 月 16 日～2016 年 6 月 1 日

2.7.6.2.11.2 試験結果

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳（すべての登録被験者）を表 2.7.6.2.11-2 に，中止理由の内訳（APTS）を表 2.7.6.2.11-3 に，それぞれ示した。

132 例が登録され，全例に治験薬が投与された（資料番号 5.3.5.2-03，Panel 9 参照）。

中止例の割合は 33.3%（44/132 例）であった。主な中止理由は有害事象（18.2%，24/132 例），効果不十分（6.8%，9/132 例），同意撤回（5.3%，7/132 例）であった。

表 2.7.6.2.11-2　　被験者の内訳（すべての登録被験者）

	Brexpiprazole + ADT **n %**
All Patients Treated Set	132
Patients Completed	88 (66.7)
Patients Withdrawn	44 (33.3)
Efficacy Data Sets	
Full Analysis Set	132

ADT = antidepressant therapy.
＜資料番号 5.3.5.2-03：Panel 10＞

表 2.7.6.2.11-3　　中止理由の内訳（APTS）

	Brexpiprazole + ADT **n %**
All Patients Treated Set	132
Completed	88 (66.7)
Withdrawn	44 (33.3)
Primary Reason	
Adverse Event(s)	24 (18.2)
Lack of Efficacy	9 (6.8)
Non-compliance with IMP	1 (0.8)
Withdrawal of Consent	7 (5.3)
Administrative or other reason(s)	3 (2.3)

ADT = antidepressant therapy.
＜資料番号 5.3.5.2-03：Panel 11＞

(2)　解析したデータセット

APTS は治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者で構成された。FAS は APTS のうち MADRS 合計スコアでベースラインの評価及びベースライン以降で 1 回以上の評価が実施されたすべての被験者で構成された。

特に記載しない限り，有効性の解析は FAS（132 例），安全性の解析は APTS（132 例）を基に実施した。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性（APTS）を表 2.7.6.2.11-4 に，大うつ病性障害の病歴（APTS）を表 2.7.6.2.11-5 に，ベースラインの有効性スコア（FAS）を表 2.7.6.2.11-6 に示した。

APTS の平均年齢は 71.4 歳，75 歳以上の被験者の割合は 26.5%であった。女性の割合は 81.1%，白人の割合は 98.5%であった。ベースラインの体重，BMI 及びウエスト周囲径の平均値は，それぞれ 74.99 kg，28.11 kg/m^2 及び 93.59 cm であった（資料番号 5.3.5.2-03，Table 10 参照）。

大うつ病性障害の平均罹病期間は 21.4 年（0.3～56.5 年），最後の良好な状態の平均期間は 4.1 年（中央値：1.8 年），大うつ病エピソード回数は 1～22 回（中央値：4.0 回）であった。

FAS のベースラインの MADRS 合計スコアの平均値は 26.9，中央値は 27.0，最小値は 19，最大値は 40 であった。

FAS のベースラインの CGI-S スコアの平均値は 4.3，中央値は 4.0，最小値は 3，最大値は 6 であった。ベースラインの被験者の重症度は中等症（moderately ill）から非常に重症（severely ill）であった。

表 2.7.6.2.11-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性（APTS）

		Brexpiprazole + ADT
Number of Patients		132
Age (years)	N	132
	Mean	71.4
	SD	5.3
	Min	65.0
	Max	91.0
	Median	70.0
Age Group n (%)	≥ 75 Years	35 (26.5)
	< 75 Years	97 (73.5)
Sex n (%)	M	25 (18.9)
	F	107 (81.1)
Race n (%)	White	130 (98.5)
	Black Or African American	2 (1.5)

ADT = antidepressant therapy, F = female, M = male, SD = standard deviation.

＜資料番号 5.3.5.2-03：Panel 12＞

表 2.7.6.2.11-5　　大うつ病性障害の病歴（APTS）

	N	**Mean**	**Median**	**SD**	**Min**	**Max**
Time Since MDD Diagnosis (Years)	132	21.4	18.3	15.6	0.3	56.5
Duration of Last Period of Wellness (Years)	121	4.1	1.8	7.1	0.2	45.0
Number of depressive episodes in lifetime	132	4.6	4.0	3.4	1.0	22.0

MDD = major depressive disorder, SD = standard deviation.

Duration of last period of wellness was only reported for patients with recurrent depressive episodes

＜資料番号 5.3.5.2-03：Panel 13＞

表 2.7.6.2.11-6　　ベースラインの有効性スコア（FAS）

	N	Mean	Median	SD	Min	Max
MADRS Total Score	132	26.9	27.0	4.5	19.0	40.0
CGI-S Score	132	4.3	4.0	0.6	3.0	6.0
Health Utility Index	132	0.7	0.7	0.1	0.2	1.0
QLES-Q Total Score	131	42.6	42.0	8.3	23.0	70.0
SASS Total Score	132	29.0	28.0	7.0	7.0	47.0

SD = standard deviation.
＜資料番号 5.3.5.2-03：Panel 14＞

(4)　有効性

MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（FAS，MMRM）を表 2.7.6.2.11-7 に示した。

MADRS 合計スコアのベースラインから Week 26 までの平均変化量は，−14.5（FAS，MMRM）であり，ブレクスピプラゾールの補助療法によりうつ症状が改善したことが示された。MADRS 合計スコアで，反応した被験者の割合は Week 26 で 50.0%（FAS，LOCF），寛解した被験者の割合は Week 26 で 43.2%（FAS，LOCF）であった（資料番号 5.3.5.2-03，Table 35，Table 37 参照）。

CGI-S スコアのベースラインから Week 26 までの平均変化量は−1.79（FAS，MMRM）であった（資料番号 5.3.5.2-03，Table 43 参照）。

CGI-I スコアの平均値は治療期で経時的に低下し，Week 26 では 2.04 であった（FAS，MMRM）（資料番号 5.3.5.2-03，Table 47 参照）。

表 2.7.6.2.11-7　　MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（FAS，MMRM）

	Baseline						95% CI	
Treatment Group	N	Mean	Week	N	Mean	SE	Lower	Upper
Brexpiprazole + ADT	132	26.9	1	132	-3.7	0.4	-4.4	-3.0
			2	128	-7.6	0.5	-8.5	-6.7
			4	128	-10.8	0.5	-11.7	-9.8
			8	118	-12.5	0.7	-13.8	-11.2
			14	103	-14.0	0.7	-15.4	-12.6
			20	96	-14.2	0.8	-15.8	-12.6
			26	89	-14.5	0.9	-16.2	-12.8

ADT = antidepressant therapy, CI = confidence interval, SE = standard error.
MMRM analysis with pooled site and visit as fixed effects, baseline score as a continuous covariate and baseline score visit interaction.
An unstructered covariance structure is used.
＜資料番号 5.3.5.2-03：Table 33＞

(5) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況（APTS）を表 2.7.6.2.11-8 に示した。

ほとんどの被験者（77.3%）はブレクスピプラゾールを 3 ヵ月間超（92～192 日）投与された。投与日数の平均値及び中央値はそれぞれ 146 日及び 181 日であった。

ブレクスピプラゾールの最頻用量及び平均用量の平均値はそれぞれ 1.91 mg/日及び 1.80 mg/日であった（資料番号 5.3.5.2-03，Table 22 参照）。

表 2.7.6.2.11-8　　治験薬の曝露状況（APTS）

		Brexpiprazole + ADT
Number of Patients		132
Patients Treated	Missing	2 (1.5)
	1 - 28 Days n (%)	8 (6.1)
	29 - 91 Days n (%)	20 (15.2)
	92 - 182 Days n (%)	80 (60.6)
	183 - 192 Days n (%)	22 (16.7)
Days Exposed to IMP	N	130
	Mean	146
	Median	181
	SD	59
	Min	5
	Max	191
Patient Years of Exposure	Sum	51

ADT = antidepressant therapy, IMP = investigational medicinal product, SD = standard deviation.
＜資料番号 5.3.5.2-03：Panel 15＞

(b) 有害事象

発現割合が 5%以上であった有害事象（APTS）を表 2.7.6.2.11-9 に，器官別大分類別及び基本語別有害事象（APTS）を表 2.7.6.2.11-13 に示した。

APTS の 77.3%の被験者が有害事象を発現した。発現割合が高かった有害事象は，疲労（15.2%），落ち着きのなさ（12.9%），食欲亢進（9.8%），アカシジア及び体重増加（各 8.3%），不安及び浮動性めまい（各 7.6%）であった。

有害事象の重症度別の発現割合は，軽度が 18.9%，中等度が 50.0%，高度が 8.3%であった（資料番号 5.3.5.2-03，Table 111 参照）。

表 2.7.6.2.11-9　　発現割合が 5%以上であった有害事象（APTS）

Preferred Term	Brexpiprazole + ADT	
	n (%)	E
Number of Patients	132	
Women	107	
Men	25	
Patient Years of Exposure	51	
Patients with TEAE	102 (77.3)	317
疲労	20 (15.2)	20
落ち着きのなさ	17 (12.9)	18
食欲亢進	13 (9.8)	13
アカシジア	11 (8.3)	13
体重増加	11 (8.3)	12
不安	10 (7.6)	10
浮動性めまい	10 (7.6)	10
振戦	9 (6.8)	11
不眠症	8 (6.1)	8
鼻咽頭炎	8 (6.1)	8
背部痛	7 (5.3)	7
頭痛	7 (5.3)	7

MedDRA Version 19.0

ADT = antidepressant therapy, E = number of events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

＜資料番号 5.3.5.2-03：Panel 23 より作成＞

(c)　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

器官別大分類別及び基本語別副作用（APTS）を表 2.7.6.2.11-14 に示した。

APTS の 70.5%の被験者が副作用を発現した。発現割合が高かった副作用（5%以上）は，疲労（15.2%），落ち着きのなさ（12.9%），食欲亢進（9.8%），アカシジア及び体重増加（各 8.3%），浮動性めまい（7.6%），振戦（6.8%）並びに不安（6.1%）であった。

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

治験中に 1 例が死亡した。当該被験者は安全性追跡調査期に急性心筋梗塞及び心筋断裂のため死亡し，両事象の治験薬との関連性は治験責任医師等により not related と判断された。被験者はブレクスピプラゾールを 180 日間投与されていた（資料番号 5.3.5.2-03，Narratives of Deaths 参照）。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象（APTS）を表 2.7.6.2.11-10 に示した。また，重篤な有害事象一覧表を治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.2-03，Listing 7 参照）。

APTS の 4.5%（6 例）の被験者が重篤な有害事象を発現した。2 例以上に発現した重篤な有

害事象は認められなかった。うち 2 例では合計 5 件の重篤な有害事象が認められ，いずれの有害事象も治験責任医師等により治験薬との関連性は related と判断された。1 例の被験者では低血圧及びうつ病の悪化が，もう 1 例の被験者では転倒，顔面骨骨折及び眼挫傷が認められた。

表 2.7.6.2.11-10　重篤な有害事象（APTS）

	Brexpiprazole + ADT	
Preferred Term	**n (%)**	**E**
Number of Patients	132	
Women	107	
Men	25	
Patient Years of Exposure	51	
Patients with Treatment-emergent SAEs	6 (4.5)	11
急性心筋梗塞	1 (0.8)	1
うつ病	1 (0.8)	1
眼挫傷	1 (0.8)	1
顔面骨骨折	1 (0.8)	1
転倒	1 (0.8)	1
低血圧	1 (0.8)	1
大うつ病	1 (0.8)	1
心筋断裂	1 (0.8)	1
パニック発作	1 (0.8)	1
術後創感染	1 (0.8)	1
一過性脳虚血発作	1 (0.8)	1

MedDRA Version 19.0

ADT = antidepressant therapy, E = number of events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAE = serious adverse event.

＜資料番号 5.3.5.2-03：Panel 25 より作成＞

(e)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象（APTS）を表 2.7.6.2.11-11 に示した。

APTS の 18.9%（25 例）の被験者が投与中止に至った有害事象を発現した。発現割合が最も高かった投与中止に至った有害事象は疲労（3.0%，4 例）であった。

表 2.7.6.2.11-11　投与中止に至った有害事象（APTS）

Preferred Term	Brexpiprazole + ADT	
	n (%)	E
Number of Patients	132	
Women	107	
Men	25	
Patient Years of Exposure	51	
Patients with TEAEs Leading to Withdrawal	25 (18.9)	31
疲労	4 (3.0)	4
アカシジア	3 (2.3)	3
振戦	3 (2.3)	4
不安	2 (1.5)	2
うつ病	2 (1.5)	2
腹部不快感	1 (0.8)	1
脱毛症	1 (0.8)	1
血圧上昇	1 (0.8)	1
抑うつ症状	1 (0.8)	1
眼挫傷	1 (0.8)	1
顔面骨骨折	1 (0.8)	1
びくびく感	1 (0.8)	1
高血圧	1 (0.8)	1
食欲亢進	1 (0.8)	1
大うつ病	1 (0.8)	1
筋骨格硬直	1 (0.8)	1
疼痛	1 (0.8)	1
四肢痛	1 (0.8)	1
落ち着きのなさ	1 (0.8)	1
鎮静	1 (0.8)	1
体重増加	1 (0.8)	1

MedDRA Version 19.0

ADT = antidepressant therapy, E = number of events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

＜資料番号 5.3.5.2-03：Panel 26 より作成＞

(f)　錐体外路症状関連有害事象

i)　錐体外路症状関連有害事象

錐体外路症状関連有害事象（APTS）を表 2.7.6.2.11-12 に示した。

APTS の 15.9%（21 例）の被験者が錐体外路症状関連有害事象を発現し，ほとんどの事象はアカシジア（8.3%，11 例）及び振戦（6.8%，9 例）であった。

表 2.7.6.2.11-12　錐体外路症状関連有害事象（APTS）

EPS Category Preferred Term	Brexpiprazole + ADT	
	n (%)	E
Number of Patients	132	
Women	107	
Men	25	
Patient Years of Exposure	51	
Patients with EPS Related TEAEs	21 (15.9)	30
Akathisia Adverse Events	11 (8.3)	13
アカシジア	11 (8.3)	13
Parkinsonian Adverse Events	9 (6.8)	13
振戦	9 (6.8)	11
仮面状顔貌	1 (0.8)	1
パーキンソニズム	1 (0.8)	1
Dystonic Adverse Events	2 (1.5)	3
筋痙縮	2 (1.5)	3
Dyskinetic Adverse Events	1 (0.8)	1
ジスキネジア	1 (0.8)	1

MedDRA Version 19.0

ADT = antidepressant therapy, E = number of events, EPS = Extrapyramidal symptoms, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

＜資料番号 5.3.5.2-03：Panel 24 より作成＞

ii)　AIMS，SAS，BARS

SAS，BARS 及び AIMS のスコアは経時的に軽微な変動が認められたが概して小さかった［資料番号 5.3.5.2-03，Table 156，Table 157（mSAS），Table 145，Table 146（BARS），Table 150 及び Table 151（AIMS）参照］。

(g)　自殺リスク評価

C-SSRS の評価で，企図又は計画を伴う自殺念慮は認められず，何らかの自殺行動も認められなかった（資料番号 5.3.5.2-03，Panel 27 参照）。

自殺に関連した有害事象は報告されなかった。

(h)　臨床検査

治験期間中にプロラクチン以外の臨床検査項目（空腹時血糖値，脂質値を含む）で一貫した臨床的に意味のある変化は認められなかった。

治験期間中に，特に女性で，プロラクチンの平均値が増加した（資料番号 5.3.5.2-03，Table 119，Table 120，Table 121 及び Table 122 参照）。

臨床的に重要なプロラクチンの変動の発現割合は 15.9%であった（資料番号 5.3.5.2-03，Table 126 参照）。

(i)　バイタルサイン及び体重

バイタルサインの平均値で臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-03，Table 128 及び Table 129 参照）。臨床的に重要なバイタルサインの変動が 1 例でのみ認められた。当該被験者は Week 14 で収縮期血圧の低下が認められたが，有害事象としては報告されなかった（資料番号 5.3.5.2-03，Table 131 参照）。

体重，BMI 及びウエスト周囲径のベースラインからの平均増加量は，Week 26 でそれぞれ 0.94 kg，0.37 kg/m^2 及び 0.20 cm，終了時（ベースライン後の最終評価）でそれぞれ 0.76 kg，0.30 kg/m^2 及び 0.35 cm であった（資料番号 5.3.5.2-03，Table 133 参照）。臨床的に重要な 7%以上の体重増加が 12.3%（16 例），臨床的に重要な 7%以上の体重減少が 3.1%（4 例）に認められた（資料番号 5.3.5.2-03，Table 134 参照）。バイタルサイン及び体重で一貫した臨床的に意味のある変化は認められなかった。

(j)　心電図検査

心電図パラメータの平均値はすべて基準値範囲内であり，ベースラインからの平均変化量は軽微で臨床的に意味がないと判断された（資料番号 5.3.5.2-03，Table 135 及び Table 136 参照）。

臨床的に重要な心電図パラメータの変動は，QTcB 高値が 1 例に認められた。当該変動は Week 8 で認められ Week 26 では正常であった。また，Week 8 で平均 PR 間隔の高値が 1 例，平均 QRS 間隔の高値が 1 例に認められた（資料番号 5.3.5.2-03，Table 137 及び Table 138 参照）。これら 3 件の臨床的に重要な心電図パラメータの変動はいずれも有害事象として報告されなかった。

心電図パラメータで一貫した臨床的に意味のある結果は認められなかった。

(6)　結論

大うつ病性障害の高齢患者で，1～3 mg/日の可変用量のブレクスピプラゾールによる補助療法は安全で忍容性は良好であった。

また，大うつ病性障害の高齢患者でうつ症状の改善が認められ，QOL 及び社会適応に対する被験者の自己評価で改善が認められた。

2.7.6.2.11.3 付録

(1) 有害事象

表 2.7.6.2.11-13　器官別大分類別及び基本語別有害事象（APTS）

System Organ Class Preferred Term	Brexpiprazole + ADT	
	n (%)	E
Number of Patients	132	
Women	107	
Men	25	
Patient Years of Exposure	51	
Patients with TEAEs	102 (77.3)	317
神経系障害	43 (32.6)	67
アカシジア	11 (8.3)	13
浮動性めまい	10 (7.6)	10
振戦	9 (6.8)	11
頭痛	7 (5.3)	7
傾眠	5 (3.8)	5
坐骨神経痛	3 (2.3)	3
記憶障害	2 (1.5)	2
鎮静	2 (1.5)	2
味覚消失	1 (0.8)	1
平衡障害	1 (0.8)	1
認知障害	1 (0.8)	1
注意力障害	1 (0.8)	1
書字障害	1 (0.8)	1
ジスキネジア	1 (0.8)	1
頭部不快感	1 (0.8)	1
嗜眠	1 (0.8)	1
仮面状顔貌	1 (0.8)	1
口下顎ジストニア	1 (0.8)	1
パーキンソン病	1 (0.8)	1
パーキンソニズム	1 (0.8)	1
嗅覚錯誤	1 (0.8)	1
一過性脳虚血発作	1 (0.8)	1
精神障害	38 (28.8)	51
落ち着きのなさ	17 (12.9)	18
不安	10 (7.6)	10
不眠症	8 (6.1)	8
うつ病	6 (4.5)	6
激越	1 (0.8)	1
抑うつ症状	1 (0.8)	1
幻聴	1 (0.8)	1
無関心	1 (0.8)	1
易刺激性	1 (0.8)	1
大うつ病	1 (0.8)	1
中期不眠症	1 (0.8)	1

表 2.7.6.2.11-13　器官別大分類別及び基本語別有害事象（APTS）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Brexpiprazole + ADT	
	n (%)	E
パニック発作	1 (0.8)	1
緊張	1 (0.8)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (24.2)	33
疲労	20 (15.2)	20
無力症	2 (1.5)	2
活力増進	2 (1.5)	2
末梢性浮腫	2 (1.5)	2
疼痛	2 (1.5)	2
胸痛	1 (0.8)	1
異常感	1 (0.8)	1
びくびく感	1 (0.8)	1
歩行障害	1 (0.8)	1
非心臓性胸痛	1 (0.8)	1
感染症および寄生虫症	27 (20.5)	35
鼻咽頭炎	8 (6.1)	8
気管支炎	3 (2.3)	3
尿路感染	3 (2.3)	3
膿瘍	2 (1.5)	2
インフルエンザ	2 (1.5)	2
咽頭炎	2 (1.5)	2
ウイルス性上気道感染	2 (1.5)	2
外陰腟真菌感染 (SS)	1 (0.9)	1
四肢膿瘍	1 (0.8)	1
急性副鼻腔炎	1 (0.8)	1
膀胱炎	1 (0.8)	2
胃腸炎	1 (0.8)	1
帯状疱疹	1 (0.8)	1
術後創感染	1 (0.8)	1
気道感染	1 (0.8)	1
ウイルス性気道感染	1 (0.8)	1
副鼻腔炎	1 (0.8)	1
皮下組織膿瘍	1 (0.8)	1
上気道感染	1 (0.8)	1
胃腸障害	21 (15.9)	27
下痢	6 (4.5)	6
口内乾燥	5 (3.8)	5
悪心	5 (3.8)	5
胃食道逆流性疾患	3 (2.3)	3
腹部不快感	2 (1.5)	2
消化不良	2 (1.5)	2
流涎過多	2 (1.5)	2
便秘	1 (0.8)	1
痔出血	1 (0.8)	1

表 2.7.6.2.11-13　器官別大分類別及び基本語別有害事象（APTS）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Brexpiprazole + ADT	
	n (%)	E
筋骨格系および結合組織障害	20 (15.2)	23
背部痛	7 (5.3)	7
四肢痛	3 (2.3)	3
関節痛	2 (1.5)	2
筋痙縮	2 (1.5)	3
筋骨格硬直	2 (1.5)	2
椎間板突出	1 (0.8)	1
筋緊張	1 (0.8)	1
筋力低下	1 (0.8)	1
頚部痛	1 (0.8)	1
変形性関節症	1 (0.8)	1
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.8)	1
臨床検査	19 (14.4)	24
体重増加	11 (8.3)	12
血中プロラクチン増加	3 (2.3)	3
血中コレステロール増加	2 (1.5)	2
血圧上昇	2 (1.5)	2
血中トリグリセリド増加	2 (1.5)	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1
体重減少	1 (0.8)	1
代謝および栄養障害	13 (9.8)	13
食欲亢進	13 (9.8)	13
傷害、中毒および処置合併症	11 (8.3)	14
偶発的過量投与	4 (3.0)	5
転倒	4 (3.0)	4
挫傷	1 (0.8)	1
眼挫傷	1 (0.8)	1
顔面骨骨折	1 (0.8)	1
靭帯捻挫	1 (0.8)	1
処方に基づく過量投与	1 (0.8)	1
心臓障害	5 (3.8)	8
上室性期外収縮	3 (2.3)	3
頻脈	2 (1.5)	2
急性心筋梗塞	1 (0.8)	1
心房粗動	1 (0.8)	1
心筋断裂	1 (0.8)	1
皮膚および皮下組織障害	5 (3.8)	5
脱毛症	1 (0.8)	1
皮膚炎	1 (0.8)	1
アレルギー性皮膚炎	1 (0.8)	1
多汗症	1 (0.8)	1
そう痒症	1 (0.8)	1

表 2.7.6.2.11-13　器官別大分類別及び基本語別有害事象（APTS）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Brexpiprazole + ADT	
	n (%)	E
血管障害	5 (3.8)	5
ほてり	2 (1.5)	2
高血圧	2 (1.5)	2
低血圧	1 (0.8)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.3)	3
鼻出血	1 (0.8)	1
鼻閉	1 (0.8)	1
口腔咽頭痛	1 (0.8)	1
血液およびリンパ系障害	2 (1.5)	2
貧血	1 (0.8)	1
白血球減少症	1 (0.8)	1
内分泌障害	2 (1.5)	2
甲状腺腫	1 (0.8)	1
高プロラクチン血症	1 (0.8)	1
腎および尿路障害	2 (1.5)	2
腎嚢胞	1 (0.8)	1
尿失禁	1 (0.8)	1
耳および迷路障害	1 (0.8)	1
耳鳴	1 (0.8)	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）	1 (0.8)	1
基底細胞癌	1 (0.8)	1
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	1
乳房腫瘤	1 (0.8)	1

MedDRA Version 19.0

ADT = antidepressant therapy, E = number of events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SS = sex specific, TEAE = treatment-emergent adverse event.

＜資料番号 5.3.5.2-03：Table 107 より作成＞

(2) 副作用

表 2.7.6.2.11-14　器官別大分類別及び基本語別副作用（APTS）

System Organ Class Preferred Term	Brexpiprazole + ADT	
	n (%)	E
Number of Patients	132	
Women	107	
Men	25	
Patient Years of Exposure	51	
Patients with Related TEAEs	93 (70.5)	212
神経系障害	41 (31.1)	60
アカシジア	11 (8.3)	13
浮動性めまい	10 (7.6)	10
振戦	9 (6.8)	11
頭痛	5 (3.8)	5
傾眠	5 (3.8)	5
鎮静	2 (1.5)	2
味覚消失	1 (0.8)	1
平衡障害	1 (0.8)	1
認知障害	1 (0.8)	1
注意力障害	1 (0.8)	1
書字障害	1 (0.8)	1
ジスキネジア	1 (0.8)	1
頭部不快感	1 (0.8)	1
嗜眠	1 (0.8)	1
仮面状顔貌	1 (0.8)	1
記憶障害	1 (0.8)	1
口下顎ジストニア	1 (0.8)	1
パーキンソン病	1 (0.8)	1
パーキンソニズム	1 (0.8)	1
嗅覚錯誤	1 (0.8)	1
精神障害	32 (24.2)	39
落ち着きのなさ	17 (12.9)	18
不安	8 (6.1)	8
不眠症	5 (3.8)	5
うつ病	4 (3.0)	4
激越	1 (0.8)	1
無関心	1 (0.8)	1
易刺激性	1 (0.8)	1
中期不眠症	1 (0.8)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (20.5)	28
疲労	20 (15.2)	20
無力症	1 (0.8)	1
活力増進	1 (0.8)	1
異常感	1 (0.8)	1
びくびく感	1 (0.8)	1
歩行障害	1 (0.8)	1

表 2.7.6.2.11-14　器官別大分類別及び基本語別副作用（APTS）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Brexpiprazole + ADT	
	n (%)	E
非心臓性胸痛	1 (0.8)	1
末梢性浮腫	1 (0.8)	1
疼痛	1 (0.8)	1
胃腸障害	19 (14.4)	23
下痢	5 (3.8)	5
悪心	5 (3.8)	5
口内乾燥	4 (3.0)	4
胃食道逆流性疾患	3 (2.3)	3
腹部不快感	2 (1.5)	2
流涎過多	2 (1.5)	2
便秘	1 (0.8)	1
消化不良	1 (0.8)	1
臨床検査	18 (13.6)	23
体重増加	11 (8.3)	12
血中プロラクチン増加	3 (2.3)	3
血中コレステロール増加	2 (1.5)	2
血中トリグリセリド増加	2 (1.5)	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1
血圧上昇	1 (0.8)	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1
体重減少	1 (0.8)	1
代謝および栄養障害	13 (9.8)	13
食欲亢進	13 (9.8)	13
筋骨格系および結合組織障害	6 (4.5)	7
筋骨格硬直	2 (1.5)	2
関節痛	1 (0.8)	1
背部痛	1 (0.8)	1
筋緊張	1 (0.8)	1
筋力低下	1 (0.8)	1
四肢痛	1 (0.8)	1
血管障害	5 (3.8)	5
ほてり	2 (1.5)	2
高血圧	2 (1.5)	2
低血圧	1 (0.8)	1
心臓障害	4 (3.0)	4
上室性期外収縮	2 (1.5)	2
頻脈	2 (1.5)	2
傷害、中毒および処置合併症	3 (2.3)	5
転倒	3 (2.3)	3
眼挫傷	1 (0.8)	1
顔面骨骨折	1 (0.8)	1
皮膚および皮下組織障害	3 (2.3)	3
脱毛症	1 (0.8)	1
多汗症	1 (0.8)	1

表 2.7.6.2.11-14　器官別大分類別及び基本語別副作用（APTS）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Brexpiprazole + ADT	
	n (%)	E
そう痒症	1 (0.8)	1
血液およびリンパ系障害	1 (0.8)	1
白血球減少症	1 (0.8)	1
耳および迷路障害	1 (0.8)	1
耳鳴	1 (0.8)	1

MedDRA Version 19.0

ADT = antidepressant therapy, E = number of events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event.

＜資料番号 5.3.5.2-03：Table 112 より作成＞

2.7.6.2.12　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（外国人：331-08-212 試験，添付資料番号 5.3.5.2-04）【参考資料】

2.7.6.2.12.1 試験方法の概略

試験の目的：

主目的：大うつ病性障害患者を対象に，補助療法としてのブレクスピプラゾール経口投与の長期的な安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：大うつ病性障害患者を対象に，補助療法としてのブレクスピプラゾール経口投与の長期的な有効性を評価する。

試験デザイン：

多施設共同，非盲検，可変用量

本治験は基本的に外来患者を対象とし，331-08-211 試験又は 331-09-222 試験を完了した被験者（継続例）及び二重盲検治験に参加しなかったがスクリーニング期の抗うつ薬治療に対して反応不十分であった患者（新規例）で構成された。

治験実施計画書初版では継続例について 6 週間の投与が承認されており（6 週集団），改訂第 2 版で 52 週間の投与に延長された（52 週集団）。新規例（52 週集団に含む）の登録については改訂第 3 版で承認された。

対象：

大うつ病性障害患者

選択基準：

<u>すべての患者</u>

1) 本治験の開始に先立ち，本人及び/又は法的に容認される代諾者の文書による同意（IRB/IEC が必要とする）を得ることができた患者
2) 本治験の内容を理解し，規定の用法及び用量，錠剤/カプセル投与，及び併用禁止薬の中止を含む要求事項を遵守することができると治験責任医師等が判断した患者。患者による自己評価結果を記入するため，文書を読解することができると治験責任医師等が判断した患者。評価尺度で確実に評価できると治験責任医師等が判断した患者
3) 文書による本治験の同意時に 18～65 歳であった男女の外来患者
4) 文書による同意時から治験期間を通して，禁止されているすべての向精神薬を中止する意思がある患者

<u>継続例</u>

5) 331-08-211 試験又は 331-09-222 試験の Week 14 を完了し，抗うつ薬治療に対する補助療法としてのブレクスピプラゾール投与により利益を有する可能性があると治験責任医師等が判断した患者。適格な患者を以下に示す。
   a) Phase B（二重盲検期，先行の治験の Week 14）を完了した患者，又は
   b) Phase A（抗うつ薬治療期）終了時（先行の治験の Week 8）の反応性の基準に合致した

が，先行の治験の Week 14 の寛解の基準（MADRS 合計スコアが 10 以下と定義）に合致しなかった患者

新規例

6) DSM-IV-TR 基準で単一又は反復性の非精神病性大うつ病性障害と診断され，M.I.N.I で確認された患者で，症状が 8 週間以上持続している患者
7) スクリーニング期終了時（すなわち，ベースライン来院時）までに許容された抗うつ薬を適切な用量（ATRQ による定義）で 6 週間以上使用している患者。新規例に許容された抗うつ薬は，Effexor®，Effexor XR®，Lexapro®，Paxil®，Paxil CR®，Pristiq®，Prozac®，Zoloft®，Celexa®，Cymbalta®，Sarafem®，Wellbutrin®，Wellbutrin SR®又は Wellbutrin XL®（又は相当するジェネリック医薬品）を含む。
8) 患者は 1～4 回の適切な抗うつ薬治療に対して反応不十分であった今回の大うつ病エピソードの治療歴をスクリーニング期に使用した許容された抗うつ薬を含めて報告することとした。反応不十分とは，ATRQ による評価でうつ症状の改善率が 50%未満である状態と定義した。適切な抗うつ薬治療とは，ATRQ で規定された用量範囲での 6 週間以上の抗うつ薬治療と定義した。
9) 患者は登録の適格性を評価するベースライン来院時の MADRS 合計スコアが 10 を超えることとした。

除外基準：

すべての患者

性別及び生殖状況

1) 性的活動を行っている男性で，治験期間中及び治験薬最終投与後 90 日間 2 種の避妊法を用いない又は治験期間中及び治験薬最終投与後 90 日間禁欲を維持しない患者，又は性的活動を行っている妊娠可能な女性で，治験期間中及び治験薬最終投与後 30 日間 2 種の避妊法を用いない又は治験期間中及び治験薬最終投与後 30 日間禁欲を維持しない患者。避妊している場合，以下の避妊方法のうちの 2 種を使用することとした。精管切除，卵管結紮，ペッサリー，子宮内避妊器具，経口避妊薬，避妊用デポ剤，避妊用インプラント，コンドーム又は殺精子剤つき避妊スポンジ
2) 授乳中の女性及び/又は非盲検のブレクスピプラゾール投与前の妊娠検査が陽性の女性

対象疾患

3) 今回の大うつ病エピソードにおいて電気痙攣療法を受けた患者
4) スクリーニング時に強制的な入院が必要になった患者，又は 331-08-211 試験又は 331-09-222 試験期間中（継続例）又はスクリーニング前 4 週間以内（新規例）に今回の大うつ病エピソードで入院した患者
5) スクリーニング時に DSM-IV-TR の I 軸診断で以下の診断を受けた患者

- せん妄，認知症，健忘性障害又は他の認知障害
- 統合失調症，統合失調感情障害又は他の精神病性障害
- 双極 I 型障害，双極 II 型障害

- 摂食障害（神経性無食欲症又は過食症を含む）
- 強迫性障害
- パニック障害
- 心的外傷後ストレス障害

6) スクリーニング時に DSM-IV-TR の II 軸診断で臨床的に重要な境界性パーソナリティ障害，反社会性パーソナリティ障害，妄想性パーソナリティ障害，シゾイドパーソナリティ障害，統合失調型パーソナリティ障害又は演技性パーソナリティ障害と診断された患者
7) 今回の大うつ病エピソードで幻覚，妄想又は何らかの精神病性症状が認められた患者

既往歴及び合併症

8) スクリーニング前 180 日以内にアルコール及びベンゾジアゼピン類を含む DSM-IV-TR 基準の物質乱用又は物質依存と診断された患者。ただし，カフェイン及びニコチンを除く。
9) 甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を合併する患者（スクリーニング前 90 日間以上，薬物治療により病態が安定している場合を除く）及び/又は継続例のスクリーニング/ベースライン時又は新規例のスクリーニング時に FT4 が異常値を示した患者。FT4 の異常値に基づき除外された患者について，治験責任医師等により本治験の対象として適切な患者と判断された場合は，患者の適格性についてメディカルモニターと協議することとした。
10) スクリーニング時に心筋梗塞，うっ血性心不全，HIV 血清反応陽性/後天性免疫不全症候群，慢性 B 型肝炎又は慢性 C 型肝炎の病歴など，臨床的に問題となる神経系，肝臓，腎臓，代謝系，血液系，免疫系，心血管系，肺，又は消化器系の疾患を有する患者。ただし，病状が軽微又はコントロール良好であり，治験期間中に患者を重大な有害事象が発現する危険にさらすことなく，安全性及び有効性の評価が妨げられないと考えられる場合，登録可能と判断した。患者の病状の安定及び治験参加に対する病状の潜在的影響について治験責任医師等が確信を持てない場合には，メディカルモニターに連絡することとした。
11) インスリン依存性糖尿病患者。インスリン非依存性糖尿病患者は，以下のすべての基準を満たし，症状が安定していると考えられる場合，登録可能とした。

- HbA1c が 7.0%未満の患者
- 継続例はスクリーニング/ベースライン時の空腹時血糖値が 125 mg/dL 以下。新規例はスクリーニング時の空腹時血糖値が 125 mg/dL 以下又は非絶食時血糖値が 200 mg/dL 未満。スクリーニング時の非絶食時血糖値が 200 mg/dL 以上の場合，新規例は空腹状態で再検査し，再検査結果は 125 mg/dL 以下であることとした。
- スクリーニング前 28 日間以上，経口糖尿病治療薬を安定して処方されていた患者。又は新規例の場合はスクリーニング前 28 日間以上，継続例の場合は 331-08-211 試験又は 331-09-222 試験期間中，糖尿病が食事で良好にコントロールされていた患者
- 新規例の場合はスクリーニング前 12 ヵ月以内に，継続例の場合は 331-08-211 試験又は 331-09-222 試験期間中に，糖尿病又は糖尿病の合併症のために入院していない患者
- 新規例の場合はスクリーニング時又はベースライン時に，継続例の場合はスクリーニング/ベースライン時に，新たに糖尿病と診断されていない患者

12) コントロールされていない高血圧（拡張期血圧が 95 mmHg 超）又は症候性低血圧を有する患者，又は 3 分間以上の起立後，直前の仰臥位血圧に比べ，収縮期血圧が 30 mmHg 以上低下及び/又は拡張期血圧が 20 mmHg 以上低下する起立性低血圧を示した又は起立性低血圧の症状が発現した患者
13) 既知の虚血性心疾患を有する患者，又は心筋梗塞，うっ血性心不全（コントロールの有無にかかわらない）の病歴，血管形成，ステント留置又は冠動脈バイパス術の術歴を有する患者
14) てんかん又は発作の病歴を有する患者。ただし，小児期の単発の熱性痙攣，心的外傷後又はアルコール離脱などによる単発作を除いた。

身体所見及び臨床検査値

15) コカイン又は他の違法薬物検査が陽性の患者。再検査は許容されないこととした。医療用医薬品又は一般用医薬品の使用による尿薬物検査陽性の患者は，製品が患者の安全性又は治験結果の解釈に影響を及ぼす臨床症状を示さないとの治験責任医師等の判断が文書化された場合，メディカルモニターの承諾が得られた後，治験を継続してよいこととした。
16) 以下の臨床検査値及び心電図パラメータを有する患者

- 血小板数 ≤75000/μL
- ヘモグロビン ≤9 g/dL
- 好中球絶対数 ≤1000/μL
- AST > 3 × 基準値上限
- ALT > 3 × 基準値上限
- クレアチニン ≥2 mg/dL
- HbA1c ≥ 7%
- 異常 FT4，ただし，メディカルモニターの承諾が得られなかった場合（注：FT4 は TSH が異常値を示した場合のみ測定することとした。）
- QTcF 及び/又は QTcB > 450 msec

注）さらに，医学的に重要で患者の安全性又は試験結果の解釈に影響すると治験責任医師等が判断した他の何らかの臨床検査値異常，バイタルサイン異常又は心電図所見異常が認められた場合，患者は除外することとした。患者の病歴及び臨床症状に依存して医学的に重要である可能性のある結果を評価するうえで治験責任医師等を補助するために，基準を治験実施計画書 Appendix 3，Appendix 4 及び Appendix 5 に示した。継続例の適格性を評価するために Week 14 の臨床検査結果が利用できない場合，適格性の基準に対する評価は 331-08-211 試験又は 331-09-222 試験期間中の利用可能な最終の検査値を基にすることとした。治験責任医師等が患者の適格性について確信を持てない場合，メディカルモニターと協議することとした。

併用禁止薬及び併用禁止療法

17) 治験期間中に併用禁止薬及び併用禁止療法（資料番号 5.3.5.2-04，Section 5.4.6 参照）を必要とすると予想された患者

アレルギー及び副作用

18) 悪性症候群又はセロトニン症候群の病歴を有する患者

19) 2 分類以上の薬剤に対して真のアレルギー反応（すなわち，不耐性でない）の病歴を有する患者

その他

20) 服役者，又は精神又は身体疾患（感染症など）のいずれかの治療目的で強制的に拘留されている患者

21) 治験責任医師等の判断で治験に参加すべきでないと判断された患者

継続例

22) 331-08- 211 試験又は 331-09-222 試験に参加中，治験実施計画書に対して重要な違反をした患者。偶発的な許容範囲外の時期の来院や，採血の未実施などのような軽微な違反は本治験から除外されない。しかし，331-08-211 試験又は 331-09-222 試験での来院時期，規定の検査又は投与計画に関する遵守事項の継続的な不履行は本治験から除外される重要な違反と判断された。治験責任医師等が患者の適格性について確信を持てない場合，メディカルモニターと協議することとした。

対象疾患

23) 新たな心理療法（個人療法，集団療法，夫婦療法又は家族療法）を 331-08-211 試験又は 331-09-222 試験期間中に受けた患者

24) 治験登録時に C-SSRS 自殺念慮質問 4（Active Suicidal Ideation with Some Intent to Act, Without Specific Plan）で「はい」と答えた患者，又は治験登録時に C-SSRS 自殺念慮質問 5（Active Suicidal Ideation with Specific Plan and Intent）で「はい」と答えた患者，又は治験登録時に C-SSRS の 5 つの自殺行動項目（actual attempt，interrupted attempt，aborted attempt，preparatory acts 又は behavior）のいずれかに「はい」と答えた患者，又は自殺のリスクが高いと治験責任医師等が判断した患者（331-08-211 試験又は 331-09-222 試験を通しての C-SSRS による評価を含む）

注：治験登録は 331-08-211 試験又は 331-09-222 試験の Week 14 と規定した。

新規例

25) C-SSRS 自殺念慮質問 4（Active Suicidal Ideation with Some Intent to Act，Without Specific Plan）で「はい」と答え，C-SSRS 質問 4 の基準を満たす直近のエピソードがスクリーニング前 6 ヵ月以内に発現した患者，又は C-SSRS 自殺念慮質問 5（Active Suicidal Ideation with Specific Plan and Intent）で「はい」と答え，C-SSRS 質問 5 の基準を満たす直近のエピソードがスクリーニング前 6 ヵ月以内に発現した患者，又は C-SSRS の 5 つの自殺行動項目（actual attempt，interrupted attempt，aborted attempt，preparatory acts 又は behavior）のいずれかに「はい」と答え，いずれかの項目に該当する直近のエピソードがスクリーニング前 2 年以内に発現した患者，又は自殺のリスクが高いと治験責任医師等が判断した患者

対象疾患

26) 今回の大うつ病エピソードに対し，スクリーニング期間に使用した許容された抗うつ薬を含めて，適切な用量（ATRQ による定義）で十分な期間（6 週間以上）の抗うつ薬治療を

5 回以上行っても反応不十分（うつ症状の改善率が 50%未満）であった患者

27) 今回の大うつ病エピソードにおいて，抗精神病薬による抗うつ薬への補助療法を 3 週間以上受けた患者

28) 過去にブレクスピプラゾールの治験に登録又は無作為割付された患者

29) スクリーニング前 180 日以内に他の治験に参加した患者，又は過去 1 年以内に 3 試験以上の治験に参加した患者

併用禁止薬及び併用禁止療法

30) ベースライン時の登録前 2 週間以内に MAO 阻害薬［Nardil®（phenelzine）］による治療が行われた患者

使用薬剤，ロット番号：

被験薬

ブレクスピプラゾール（OPC-34712）錠

ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]（0.25 mg），[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]（1 mg）

対照薬

該当なし

用量及び投与方法：

ブレクスピプラゾールの投与スケジュール（全被験者）を表 2.7.6.2.12-1 に示した。

ブレクスピプラゾールは 0.25～3.0 mg/日の用量範囲で投与され，すべて食事に関わらず 1 日 1 回経口投与された。

表 2.7.6.2.12-1　　ブレクスピプラゾールの投与スケジュール（全被験者）

Visit	Baseline[a]	Week 1[b]	Week 2[c]	Week 4[c]	Weeks 6, 8, 14, 20, 26, 32, 38, and 44[c]
Brexpiprazole (mg/day)[d]	0.50	0.25, 0.50, or 1.0	0.25, 0.50, 0.75, 1.0, or 2.0	0.25, 0.50, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0, or 3.0	0.25, 0.50, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, or 3.0
ADT[e]	See footnote f	No change[g]	No change[g]	No change[g]	Change to ADT dose was permitted as described in Section 5.4.4.2 (Clinical Study Report 331-08-212).

ADT = antidepressant therapy.

[a] If a subject was unable to tolerate brexpiprazole 0.50 mg/day, the investigator had the option to decrease the dose to 0.25 mg/day at any time at an unscheduled visit after the initial open-label dose.

[b] At the Week 1 visit, the investigator was permitted to increase the brexpiprazole dose to 1.0 mg/day, maintain the dose at 0.50 mg/day, or decrease the dose to 0.25 mg/day if it had not been decreased previously.

[c] Step-wise increases in the dose of brexpiprazole were to be separated by at least 1 week. Although step-wise decreases in the brexpiprazole dose were permitted at any time to a minimum of 0.25 mg/day, an interval of at least 1 week between dose adjustments was recommended. Subjects were to return to the clinic for unscheduled visits if changes to the dose of brexpiprazole were required between scheduled visits.

[d] Subjects who were unable to tolerate the minimum dose of brexpiprazole (ie, 0.25 mg/day) were to be withdrawn from the trial.

[e] Subjects were to remain on the same ADT throughout the trial. For rollover subjects, the ADT was to be the one that was assigned in Trial 331-08-211 or Trial 331-09-222. De novo subjects on an allowable ADT at a dose that was within the allowed therapeutic dose range were expected to remain on a stable dose of that ADT throughout the screening period so that the total treatment duration was at least 6 weeks by the time of the baseline visit.

[f] The initial dose of ADT was to be the final dose from the double-blind trial for rollover subjects. The initial dose for de novo subjects who were taking an ADT allowed per protocol at screening was to remain the same as the dose taken during the screening period. De novo subjects currently taking an alternative formulation of an allowable ADT were required to switch to a sponsor-provided formulation at their baseline visit. Recommended initial doses for these ADTs are provided in Table 5.4.4.2-1 (Clinical Study Report 331-08-212).

[g] It was recommended that the dose of ADT not be changed while the dose of brexpiprazole was being optimized.

＜資料番号 5.3.5.2-04：Table 5.4.4.1-1＞

抗うつ薬は，継続例では本治験を通して 331-08-211 試験又は 331-09-222 試験で選択した抗うつ薬と同じ抗うつ薬を非盲検で継続使用することとし，開始用量は 331-08-211 試験又は 331-09-222 試験の終了時の用量とした。新規例ではスクリーニング期で使用した抗うつ薬を同じ用量で使用することとした。許容された抗うつ薬は，Effexor®，Effexor XR®，Lexapro®，Paxil®，Paxil CR®，Pristiq®，Prozac®，Zoloft®，Celexa®，Cymbalta®，Sarafem®，Wellbutrin®，Wellbutrin SR® 及び Wellbutrin XL®（又は相当するジェネリック医薬品）とした。

投与期間：

6 週間又は 52 週間

目標被験者数：

1138 例

目標被験者数の設定根拠：

本治験の目標被験者数は統計学的な検出力を考慮していない。目標被験者数は，331-08-211 試験又は 331-09-222 試験の Phase A+（抗うつ薬反応例治療継続期）又は Phase B（二重盲検期）の Week 14 を完了した適格な被験者（継続例）及びスクリーニング期の抗うつ薬治療に対して反応不十分であった新規例から算出された。約 360 例の新規例を含む計約 1138 例が本治験に登録されると予想された。

主な併用薬又は併用療法の規定：

併用する抗うつ薬については「用量及び投与方法」の項を参照。

主な併用禁止薬又は併用禁止療法の規定：

向精神薬，CYP2B6 阻害剤，CYP2D6 又は CYP3A4 阻害剤及び誘導剤は，治験期間中の使用を禁止した。バルビツール酸類は，片頭痛の治療に投与が医学的に適切であると治験責任医師等が判断した場合を除いて，治験期間中の使用を禁止した（資料番号 5.3.5.2-04，Section 5.4.6 参照）。

評価項目：

主要評価項目：

安全性

- 有害事象の発現割合及び重症度

副次的評価項目：

有効性

- CGI-S スコアのベースラインからの変化量
- CGI-I スコアの平均値

安全性

- 一般的臨床検査（血液学的検査，生化学的検査，尿検査），プロラクチン，PT，APTT，INR，HbA1c，コルチゾール，ACTH 及び TSH
- バイタルサイン
- 体重，BMI 及びウエスト周囲径
- 身体所見
- 心電図検査
- 錐体外路症状の評価尺度（AIMS，SAS 及び BARS）
- C-SSRS
- MSFQ

その他の評価項目：

- Q-LES-Q-SF スコア，SDS スコア及び MMAS-4 スコアのベースラインからの変化量
- RUF を基に評価した健康管理手段の利用度

解析方法：

安全性データは，治験薬を投与された被験者を安全性解析対象集団とし，安全性解析対象集団の全被験者（6 週集団及び 52 週集団），6 週集団及び 52 週集団に分けて解析した。ただし，有害事象は，52 週集団及び投与後最初の 6 週間で集計し，6 週集団のみでは集計しなかった。つまり，52 週集団で投与後最初の 6 週間までに発現した有害事象は，52 週集団及び投与後最初の 6 週間の集計の両方に含まれる。

TEAE は，非盲検でのブレクスピプラゾールの投与開始後に発現した又はベースラインから持続している有害事象が投与開始後に悪化した事象と定義され，治験薬との関連性の有無別及び死亡，中止，休薬又は減量に至る事象別に分類された。有害事象の発現割合は，すべての有害事象，重症度別有害事象，治験薬との関連性がある有害事象（副作用），重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象でそれぞれ要約した。

連続変数の安全性評価項目については，ベースライン値，各来院時のベースラインからの変化量及び終了時のベースラインからの変化量の記述統計量を用いて要約した。臨床的に重要な臨床検査値，心電図パラメータ，バイタルサイン及び体重の変動は，事前に定義した基準を用いて特定した。

副次的有効性評価項目の記述統計量は，OC データセットを用いて各来院時で要約するとともに，LOCF データセットを用いて終了時で要約した。有効性データは有効性解析対象集団の全被験者（6 週集団及び 52 週集団），6 週集団及び 52 週集団で別々に解析した。52 週集団のデータは，投与後最初の 6 週間を含む全治験期間を基にしている。

推計統計学的解析は，いずれの有効性，安全性又は他の評価項目でも実施しなかった。

治験依頼者：

Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.

治験実施医療機関：

米国 74 施設

治験期間：

2009 年 9 月 29 日～2012 年 11 月 28 日

2.7.6.2.12.2 試験結果

本治験の主目的は，大うつ病性障害患者を対象に補助療法としてのブレクスピプラゾール経口投与の長期的な安全性及び忍容性を評価することであり，安全性及び有効性のデータの表示は主に 52 週間の投与期間で登録された被験者（52 週集団）を対象とした。

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳（すべての登録被験者：全被験者及び 52 週集団）を表 2.7.6.2.12-2 に示した。

ブレクスピプラゾール全体で 1036 例が本治験に登録された（全被験者）。内訳は継続例が 792 例［プラセボ群からの継続例 235 例，ブレクスピプラゾール群からの継続例 374 例，Phase A+（抗うつ薬反応例治療継続期）からの継続例 183 例］及び新規例が 244 例であった。継続例 792 例のうち 337 例は 6 週集団であった（資料番号 5.3.5.2-04，CT-1.1 参照）。52 週集団は 699 例であった（継続例 455 例及び新規例 244 例）。

全被験者の 54.1%（560/1036 例）が治験を完了した。内訳は，6 週集団が 79.8%（269/337 例），52 週集団が 41.6%（291/699 例）であった。継続例には 6 週集団と 52 週集団が含まれるため，完了例の割合は継続例の方が新規例より高かった。

全被験者（1036 例）で最も多かった中止理由は有害事象（12.3%）であった。有害事象による中止例の割合は新規例（20.5%）が継続例（8.8%～11.1%）と比較して高かった。2 番目に多かった中止理由は同意撤回（9.7%）であり，新規例（14.3%）が継続例（7.0%～10.2%）と比較して多かった。52 週集団（699 例）で多かった中止理由は有害事象（16.3%）及び同意撤回（13.2%）であった。一方，6 週集団（337 例）で最も多かった中止理由は治験実施計画書からの逸脱（9.2%）であった（資料番号 5.3.5.2-04，CT-2.1 参照）。

表 2.7.6.2.12-2　被験者の内訳（すべての登録被験者：全被験者及び 52 週集団）

Number of Subjects:	**Prior Placebo +ADT (N = 235) n (%)**	**Prior Brexpiprazole +ADT (N = 374) n (%)**	**Prior ADT (Phase A+) (N = 183) n (%)**	**De Novo (N = 244) n (%)**	**Total (N = 1036) n (%)**
All Enrolled Subjects					
Enrolled	235 (100.0)	374 (100.0)	183 (100.0)	244 (100.0)	1036 (100.0)
Treated with brexpiprazole	235 (100.0)	374 (100.0)	182 (99.5)	243 (99.6)	1034 (99.8)
Completed	130 (55.3)	227 (60.7)	109 (59.6)	94 (38.5)	560 (54.1)
Discontinued	105 (44.7)	147 (39.3)	74 (40.4)	150 (61.5)	476 (45.9)
Lost to follow-up	7 (3.0)	22 (5.9)	6 (3.3)	17 (7.0)	52 (5.0)
Adverse events	26 (11.1)	33 (8.8)	18 (9.8)	50 (20.5)	127 (12.3)
Met withdrawal criteria	12 (5.1)	12 (3.2)	6 (3.3)	10 (4.1)	40 (3.9)
Withdrawn by investigator	1 (0.4)	2 (0.5)	3 (1.6)	0 (0.0)	6 (0.6)
Subject withdrew consent	24 (10.2)	26 (7.0)	15 (8.2)	35 (14.3)	100 (9.7)
Protocol deviation	20 (8.5)	31 (8.3)	19 (10.4)	13 (5.3)	83 (8.0)
Lack of efficacy	15 (6.4)	21 (5.6)	7 (3.8)	25 (10.2)	68 (6.6)
Analyzed for safety[a]	235 (100.0)	374 (100.0)	182 (99.5)	243 (99.6)	1034 (99.8)
Analyzed for efficacy[b]	233 (99.1)	367 (98.1)	178 (97.3)	243 (99.6)	1021 (98.6)
52-week Enrollers					
Enrolled	159 (100)	179 (100)	117 (100)	244 (100)	699 (100)
Treated with brexpiprazole	159 (100)	179 (100)	116 (99.1)	243 (99.6)	697 (99.7)
Completed	67 (42.1)	74 (41.3)	56 (47.9)	94 (38.5)	291 (41.6)

表 2.7.6.2.12-2　　被験者の内訳（すべての登録被験者：全被験者及び 52 週集団）（続き）

Number of Subjects:	Prior Placebo +ADT (N = 235) n (%)	Prior Brexpiprazole +ADT (N = 374) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 183) n (%)	De Novo (N = 244) n (%)	Total (N = 1036) n (%)
Discontinued	92 (57.9)	105 (58.7)	61 (52.1)	150 (61.5)	408 (58.4)
Lost to follow-up	7 (4.4)	16 (8.9)	6 (5.1)	17 (7.0)	46 (6.6)
Adverse events	23 (14.5)	27 (15.1)	14 (12.0)	50 (20.5)	114 (16.3)
Met withdrawal criteria	10 (6.3)	7 (3.9)	6 (5.1)	10 (4.1)	33 (4.7)
Withdrawn by investigator	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.6)	0 (0.0)	3 (0.4)
Subject withdrew consent	23 (14.5)	20 (11.2)	14 (12.0)	35 (14.3)	92 (13.2)
Protocol deviation	14 (8.8)	14 (7.8)	11 (9.4)	13 (5.3)	52 (7.4)
Lack of efficacy	15 (9.4)	21 (11.7)	7 (6.0)	25 (10.2)	68 (9.7)
Analyzed for safety[a]	159 (100)	179 (100)	116 (99.1)	243 (99.6)	697 (99.7)
Analyzed for efficacy[b]	159 (100)	177 (98.9)	113 (96.6)	243 (99.6)	692 (99.0)

ADT = antidepressant therapy.

[a] Subjects who received at least 1 dose of brexpiprazole (Safety Sample).

[b] Subjects in the Safety Sample who had a baseline and at least 1 postbaseline assessment for CGI-S.

＜資料番号 5.3.5.2-04：Table 8.1-1＞

(2)　解析したデータセット

すべての登録被験者は，本治験の同意文書に署名したすべての被験者で構成された。安全性解析対象集団は，治験依頼者が提供した抗うつ薬のうちの 1 つに対する補助療法として非盲検ブレクスピプラゾールを 1 回以上投与された被験者で構成された。有効性解析対象集団は，安全性解析対象集団のうち，CGI-S による有効性評価がベースライン及びその後 1 回以上実施された被験者で構成された。

安全性解析対象集団は，すべての登録被験者 1036 例のうちの 1034 例，52 週集団 699 例のうちの 697 例，6 週集団 337 例のうちの 337 例，投与後最初の 6 週間の 1034 例であった。

有効性解析対象集団はすべての登録被験者 1036 例のうちの 1021 例であった（プラセボ群からの継続例 233 例，ブレクスピプラゾール群からの継続例 367 例，Phase A+からの継続例 178 例，新規例 243 例）（表 2.7.6.2.12-2 参照）。有効性解析対象集団には 52 週集団のうちの 692 例及び 6 週集団のうちの 329 例が含まれた（資料番号 5.3.5.2-04，CT-1.1 参照）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性（すべての登録被験者：全被験者）を表 2.7.6.2.12-3 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は，プラセボ群からの継続例，ブレクスピプラゾール群からの継続例，Phase A+からの継続例及び新規例の間で類似していた。ブレクスピプラゾール全体で女性の割合は 67.8%であり，大部分の被験者は白人（80.2%）であった。ただし，新規例の白人の割合（84.8%）はプラセボ群からの継続例（76.2%）及びブレクスピプラゾール群から

の継続例（79.1%）と比較して高かった。ブレクスピプラゾール全体の平均年齢は 44.0 歳，平均体重は 88.0 kg，平均 BMI は 31.0 kg/m^2 であった。

6 週集団及び 52 週集団の人口統計学的及び他の基準値の特性は全被験者と類似していた（資料番号 5.3.5.2-04，CT-3.1 参照）。

ベースラインの CGI-S スコア及び SDS 平均スコアの平均値（標準偏差）は，安全性解析対象集団の全被験者（1034 例）でそれぞれ 3.4（1.1）及び 4.6（2.6）であり，6 週集団（337 例）でそれぞれ 3.2（1.1）及び 4.3（2.6），52 週集団（697 例）でそれぞれ 3.5（1.0）及び 4.7（2.5）であった（資料番号 5.3.5.2-04，CT-3.2 参照）。

表 2.7.6.2.12-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（すべての登録被験者：全被験者）

Parameter	Statistic	Prior Placebo +ADT (N = 235)	Prior Brexpiprazole +ADT (N = 374)	Prior ADT (Phase A+) (N = 183)	De Novo (N = 244)	Total (N = 1036)
Sex	n (%)					
Male		72 (30.6)	120 (32.1)	62 (33.9)	80 (32.8)	334 (32.2)
Female		163 (69.4)	254 (67.9)	121 (66.1)	164 (67.2)	702 (67.8)
Race	n (%)					
White		179 (76.2)	296 (79.1)	149 (81.4)	207 (84.8)	831 (80.2)
Black/African American		45 (19.1)	59 (15.8)	28 (15.3)	28 (11.5)	160 (15.4)
Asian		2 (0.9)	9 (2.4)	3 (1.6)	5 (2.0)	19 (1.8)
Other		9 (3.8)	10 (2.7)	3 (1.6)	4 (1.6)	26 (2.5)
Ethnicity	n (%)					
Hispanic/Latino		23 (9.8)	29 (7.8)	18 (9.8)	24 (9.8)	94 (9.1)
Not Hispanic/Latino		209 (88.9)	341 (91.2)	164 (89.6)	220 (90.2)	934 (90.2)
Unknown		3 (1.3)	4 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	8 (0.8)
Age (years)	Mean (SD)	43.0 (11.0)	44.0 (12.0)	43.0 (12.0)	45.0 (11.0)	44.0 (11.0)
	Range	20 - 65	18 - 65	18 - 65	18 - 65	18 - 65
Height (cm)	Mean (SD)	168.0 (9.0)	168.0 (9.0)	168.0 (9.0)	168.0 (10.0)	168.0 (9.0)
	Range	147 - 199	144 - 193	147 - 191	142 - 203	142 - 203
Weight (kg)	Mean (SD)	90.0 (22.0)	88.0 (22.0)	87.0 (22.0)	87.0 (22.0)	88.0 (22.0)
	Range	42 - 167	46 - 172	45 - 162	40 - 166	40 - 172
Waist Circumference (cm)	Mean (SD)	99.0 (17.0)	99.0 (17.0)	98.0 (18.0)	97.0 (17.0)	98.0 (17.0)
	Range	59 - 153	61 - 150	66 - 171	41 - 143	41 - 171
BMI (kg/m^2)[b]	Mean (SD)	32.0 (8.0)	31.0 (7.0)	31.0 (7.0)	31.0 (7.0)	31.0 (7.0)
	Range	16 - 61	15 - 60	19 - 57	16 - 63	15 - 63

ADT = antidepressant therapy; BMI = body mass index; eCRF = electronic case report form; SD = standard deviation.

[a] Includes American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or other Pacific Islander and race recorded as “Other” in the

eCRF.
[b] N = 1034.
＜資料番号 5.3.5.2-04：Table 8.2-1＞

(4) 有効性

CGI-S スコアはベースラインと終了時の間で低下（改善）した。CGI-S スコアのベースラインから終了時までの平均変化量（標準偏差）は，52 週集団のブレクスピプラゾール全体（695 例）で−0.96（1.31）であった。内訳はプラセボ群からの継続例が−0.70（1.23），ブレクスピプラゾール群からの継続例が−0.52（1.30），Phase A+からの継続例が−0.95（1.12）及び新規例が−1.47（1.29）であった。CGI-S スコアは 6 週集団のブレクスピプラゾール全体でも終了時に低下（改善）した［−0.50（1.01）］（資料番号 5.3.5.2-04，CT-5.1.1 参照）。CGI-I スコアの終了時の平均値（標準偏差）は投与期間に関わらずブレクスピプラゾール全体の 52 週集団と 6 週集団で類似していた［52 週集団：2.53（1.35），6 週集団：2.66（1.19）］（資料番号 5.3.5.2-04，CT-5.2.1 参照）。

(5) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

52 週集団の 292/697 例（41.9%）がブレクスピプラゾールに 48〜52 週間曝露された（資料番号 5.3.5.2-04，CT-7.1.1 参照）。治験期間中の平均 1 日用量は 1.56 mg/日，終了時の平均用量は 1.75 mg/日（プラセボ群からの継続例 1.77 mg/日，ブレクスピプラゾール群からの継続例 1.90 mg/日，Phase A+からの継続例 1.46 mg/日及び新規例 1.76 mg/日）であった（資料番号 5.3.5.2-04，CT-7.1.1 参照）。

(b) 有害事象

いずれかのグループで発現割合が 5%以上であった有害事象（安全性解析対象集団：52 週集団）を表 2.7.6.2.12-4 に，器官別大分類別有害事象（安全性解析対象集団：投与後最初の 6 週間及び 52 週集団）を表 2.7.6.2.12-9 に，基本語別有害事象（安全性解析対象集団：投与後最初の 6 週間及び 52 週集団）を表 2.7.6.2.12-10 に示した。

52 週集団のブレクスピプラゾール全体（697 例）の 89.7%が有害事象を発現した。グループ別の有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群からの継続例（85.5%）でプラセボ群からの継続例（89.3%），Phase A+からの継続例（90.5%）及び新規例（92.6%）と比較して低かった。52 週集団のブレクスピプラゾール全体で発現割合が 10%以上であった有害事象は，体重増加（29.6%），アカシジア（13.2%），疲労（11.9%），傾眠（11.5%），不眠症（11.2%）及び食欲亢進（10.3%）であった。有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり，52 週集団の 11.8%が高度な有害事象を報告した（資料番号 5.3.5.2-04，Table 11.2-2 参照）。発現割合が 1%以上であった高度な有害事象は，傾眠（1.3%）及びうつ病（1.0%）であった（資料番号 5.3.5.2-04，CT-8.2.3 参照）。

表 2.7.6.2.12-4　　いずれかのグループで発現割合が 5%以上であった有害事象（安全性解析対象集団：52 週集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
Number of subjects with ≥ 1 TEAE	142 (89.3)	153 (85.5)	105 (90.5)	225 (92.6)	625 (89.7)
胃腸障害					
便秘	6 (3.8)	4 (2.2)	9 (7.8)	16 (6.6)	35 (5.0)
下痢	10 (6.3)	6 (3.4)	6 (5.2)	10 (4.1)	32 (4.6)
口内乾燥	6 (3.8)	10 (5.6)	3 (2.6)	17 (7.0)	36 (5.2)
悪心	8 (5.0)	9 (5.0)	9 (7.8)	14 (5.8)	40 (5.7)
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	23 (14.5)	19 (10.6)	10 (8.6)	31 (12.8)	83 (11.9)
感染症および寄生虫症					
気管支炎	4 (2.5)	3 (1.7)	6 (5.2)	4 (1.6)	17 (2.4)
インフルエンザ	3 (1.9)	1 (0.6)	6 (5.2)	0 (0.0)	10 (1.4)
鼻咽頭炎	13 (8.2)	11 (6.1)	7 (6.0)	7 (2.9)	38 (5.5)
上気道感染	8 (5.0)	16 (8.9)	10 (8.6)	21 (8.6)	55 (7.9)
尿路感染	10 (6.3)	5 (2.8)	2 (1.7)	11 (4.5)	28 (4.0)
臨床検査					
体重増加	56 (35.2)	31 (17.3)	44 (37.9)	75 (30.9)	206 (29.6)
代謝および栄養障害					
食欲亢進	18 (11.3)	10 (5.6)	10 (8.6)	34 (14.0)	72 (10.3)
筋骨格系および結合組織障害					
背部痛	6 (3.8)	8 (4.5)	8 (6.9)	4 (1.6)	26 (3.7)
神経系障害					
アカシジア	22 (13.8)	16 (8.9)	10 (8.6)	44 (18.1)	92 (13.2)
浮動性めまい	9 (5.7)	10 (5.6)	7 (6.0)	18 (7.4)	44 (6.3)
錐体外路障害	11 (6.9)	9 (5.0)	3 (2.6)	8 (3.3)	31 (4.4)
頭痛	14 (8.8)	12 (6.7)	15 (12.9)	26 (10.7)	67 (9.6)
鎮静	14 (8.8)	14 (7.8)	6 (5.2)	7 (2.9)	41 (5.9)
傾眠	13 (8.2)	12 (6.7)	11 (9.5)	44 (18.1)	80 (11.5)
振戦	9 (5.7)	8 (4.5)	9 (7.8)	9 (3.7)	35 (5.0)
精神障害					
異常な夢	4 (2.5)	9 (5.0)	8 (6.9)	10 (4.1)	31 (4.4)
不安	15 (9.4)	13 (7.3)	7 (6.0)	27 (11.1)	62 (8.9)
不眠症	22 (13.8)	13 (7.3)	10 (8.6)	33 (13.6)	78 (11.2)
中期不眠症	1 (0.6)	3 (1.7)	2 (1.7)	13 (5.3)	19 (2.7)
落ち着きのなさ	8 (5.0)	8 (4.5)	9 (7.8)	23 (9.5)	48 (6.9)

MedDRA Version 15.0

ADT = antidepressant therapy; AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Subjects with AEs in multiple SOCs were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.2-04：Table 11.3-1 より作成＞

(c)　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

いずれかのグループで発現割合が 5%以上であった副作用（安全性解析対象集団：52 週集団）を表 2.7.6.2.12-5 に，器官別大分類別副作用（安全性解析対象集団：投与後最初の 6 週間及び 52 週集団）を表 2.7.6.2.12-11 に，基本語別副作用（安全性解析対象集団：投与後最初の 6 週間及び 52 週集団）を表 2.7.6.2.12-12 に示した。

52 週集団のブレクスピプラゾール全体（697 例）の 77.5%が副作用を発現した。発現割合が 10%以上であった副作用は，体重増加（28.4%），アカシジア（13.2%），疲労（10.6%）及び傾眠（11.3%）であった。

表 2.7.6.2.12-5　　いずれかのグループで発現割合が 5%以上であった副作用（安全性解析対象集団：52 週集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
Number of subjects with ≥ 1 TEAE	127 (79.9)	116 (64.8)	90 (77.6)	207 (85.2)	540 (77.5)
胃腸障害					
便秘	5 (3.1)	2 (1.1)	7 (6.0)	15 (6.2)	29 (4.2)
口内乾燥	6 (3.8)	8 (4.5)	3 (2.6)	15 (6.2)	32 (4.6)
悪心	6 (3.8)	5 (2.8)	8 (6.9)	13 (5.3)	32 (4.6)
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	18 (11.3)	19 (10.6)	10 (8.6)	27 (11.1)	74 (10.6)
臨床検査					
体重増加	55 (34.6)	29 (16.2)	41 (35.3)	73 (30.0)	198 (28.4)
代謝および栄養障害					
食欲亢進	16 (10.1)	10 (5.6)	9 (7.8)	34 (14.0)	69 (9.9)
神経系障害					
アカシジア	22 (13.8)	16 (8.9)	10 (8.6)	44 (18.1)	92 (13.2)
浮動性めまい	8 (5.0)	8 (4.5)	4 (3.4)	15 (6.2)	35 (5.0)
錐体外路障害	11 (6.9)	9 (5.0)	3 (2.6)	8 (3.3)	31 (4.4)
頭痛	9 (5.7)	9 (5.0)	10 (8.6)	18 (7.4)	46 (6.6)
鎮静	13 (8.2)	11 (6.1)	6 (5.2)	7 (2.9)	37 (5.3)
傾眠	12 (7.5)	12 (6.7)	11 (9.5)	44 (18.1)	79 (11.3)
振戦	9 (5.7)	8 (4.5)	9 (7.8)	9 (3.7)	35 (5.0)
精神障害					
異常な夢	3 (1.9)	9 (5.0)	7 (6.0)	9 (3.7)	28 (4.0)
不安	8 (5.0)	8 (4.5)	5 (4.3)	17 (7.0)	38 (5.5)
不眠症	15 (9.4)	11 (6.1)	10 (8.6)	27 (11.1)	63 (9.0)
落ち着きのなさ	8 (5.0)	7 (3.9)	9 (7.8)	22 (9.1)	46 (6.6)

MedDRA Version 15.0

ADT = antidepressant therapy; AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Subjects with AEs in multiple SOCs were counted only once towards the total.　Subjects are counted once, per term,

for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Potentially drug-related AEs include those classified as related or possibly related.
＜資料番号 5.3.5.2-04：Table 11.4-1 より作成＞

(d) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

本治験で 1 例の死亡が報告された。当該被験者は投与前の疾患である転移性悪性黒色腫により投与完了 81 日後に死亡した（資料番号 5.3.5.2-04，CT-8.4.2，11.5，16.1 参照）。有害事象の重症度は高度，治験薬との関連性は not related であった（資料番号 5.3.5.2-04，CT-9.1 参照）。

ii) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象（安全性解析対象集団：52 週集団）を表 2.7.6.2.12-6 に示した。また，死亡以外の重篤な有害事象一覧表を治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.2-04，CT-9.2 参照）。

重篤な有害事象が 52 週集団のブレクスピプラゾール全体の 4.2%（29/697 例），6 週集団のブレクスピプラゾール全体の 0.3%（1/337 例）に発現した。52 週集団の重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群からの継続例，ブレクスピプラゾール群からの継続例，Phase A+からの継続例及び新規例で類似していた。52 週集団のブレクスピプラゾール全体で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，うつ病，自殺念慮，自殺企図（各 3/697 例，0.4%），不安，企図的過量投与（各 2/697 例，0.3%）であった。6 週集団のブレクスピプラゾール全体の重篤な有害事象は不安障害のみであった（資料番号 5.3.5.2-04，Section 11.6 参照）。

表 2.7.6.2.12-6　　重篤な有害事象（安全性解析対象集団：52 週集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
胃腸障害					
膵炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態					
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝胆道系障害					
胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症					
肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症					
企図的過量投与	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)

表 2.7.6.2.12-6　　重篤な有害事象（安全性解析対象集団：52 週集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
筋骨格系および結合組織障害					
背部痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
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）					
子宮頚部腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
転移性悪性黒色腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
神経系障害					
痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
脳神経麻痺	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
浮動性めまい	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
坐骨神経痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
妊娠、産褥および周産期の状態					
自然流産	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
精神障害					
不安	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
うつ病	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.4)
希死念慮を有するうつ病	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
抑うつ症状	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
自殺念慮	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.8)	3 (0.4)
自殺企図	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.8)	3 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
喘息	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
Total[a]	7 (4.4)	7 (3.9)	5 (4.3)	10 (4.1)	29 (4.2)

MedDRA Version 15.0

ADT = antidepressant therapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

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

＜資料番号 5.3.5.2-04：CT-8.5.2 より作成＞

(e)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団：52 週集団）を表 2.7.6.2.12-7 に示した。

投与中止に至った有害事象が 52 週集団のブレクスピプラゾール全体の 16.4%（114/697 例）に発現した。52 週集団で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（4.3%，30/697 例）であった。2 例以上に発現した他の投与中止に至った有害事象は，アカシジア，うつ病（各 8/697 例，1.1%），不安，自殺念慮（各 7/697 例，1.0%），疲労，傾眠（各

6/697 例，0.9%），錐体外路障害（5/697 例，0.7%），鎮静，自殺企図（各 3/697 例，0.4%），不眠症，企図的過量投与，落ち着きのなさ（各 2/697 例，0.3%）であった。

表 2.7.6.2.12-7　　投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団：52 週集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
血液およびリンパ系障害					
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
内分泌障害					
甲状腺機能低下症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼障害					
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃腸障害					
大腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.2)	6 (0.9)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症					
企図的過量投与	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
臨床検査					
抗甲状腺抗体陽性	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心電図Ｔ波逆転	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
体重増加	7 (4.4)	9 (5.0)	4 (3.4)	10 (4.1)	30 (4.3)
代謝および栄養障害					
高血糖	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
食欲亢進	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
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）					
子宮頚部腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
神経系障害					
アカシジア	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.9)	4 (1.6)	8 (1.1)
群発頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
ジスキネジー	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
錐体外路障害	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.9)	1 (0.4)	5 (0.7)
過眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
嗜眠	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
坐骨神経痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
鎮静	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.4)

表 2.7.6.2.12-7　　投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団：52 週集団）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
傾眠	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.6)	6 (0.9)
精神障害					
不安	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.7)	4 (1.6)	7 (1.0)
無感情	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
うつ病	4 (2.5)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.8)	8 (1.1)
希死念慮を有するうつ病	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
抑うつ症状	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
情動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.3)
中期不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
オルガズム異常	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.3)
自殺念慮	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	5 (2.1)	7 (1.0)
自殺企図	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	3 (0.4)
生殖系および乳房障害					
性機能不全	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害					
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Total[a]	23 (14.5)	27 (15.1)	14 (12.1)	50 (20.6)	114 (16.4)

MedDRA Version 15.0

ADT = antidepressant therapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

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

＜資料番号 5.3.5.2-04：CT-8.6.2 より作成＞

(f)　錐体外路症状関連有害事象

i)　錐体外路症状関連有害事象

錐体外路症状関連有害事象（安全性解析対象集団：52 週集団）を表 2.7.6.2.12-8 に示した。

52 週集団の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が 24.2%（169/697 例）の被験者で報告され，最も多かった錐体外路症状関連有害事象はアカシジア（13.2%，92/697 例）であった。治験中に認められたアカシジアの重症度は，高度な 1 例を除いて軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.2-04，CT-8.2.3 参照）。

表 2.7.6.2.12-8　　錐体外路症状関連有害事象（安全性解析対象集団：52 週集団）

EPS Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
Akathisia Events					
Total EPS class[a]	22 (13.8)	16 (8.9)	10 (8.6)	45 (18.5)	93 (13.3)
アカシジア	22 (13.8)	16 (8.9)	10 (8.6)	44 (18.1)	92 (13.2)
精神運動亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Dyskinetic Events					
Total EPS class[a]	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
ジスキネジー	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
Dystonic Events					
Total EPS class[a]	6 (3.8)	9 (5.0)	2 (1.7)	7 (2.9)	24 (3.4)
ジストニー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.4)
筋固縮	3 (1.9)	4 (2.2)	1 (0.9)	0 (0.0)	8 (1.1)
筋痙縮	2 (1.3)	4 (2.2)	1 (0.9)	4 (1.6)	11 (1.6)
開口障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.4)
Parkinsonian Events					
Total EPS class[a]	19 (11.9)	16 (8.9)	13 (11.2)	18 (7.4)	66 (9.5)
運動緩慢	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯車様固縮	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (0.6)
錐体外路障害	11 (6.9)	9 (5.0)	3 (2.6)	8 (3.3)	31 (4.4)
筋緊張亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
企図振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
振戦	9 (5.7)	8 (4.5)	9 (7.8)	9 (3.7)	35 (5.0)
Residual Events					
Total EPS class[a]	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.7)	4 (1.6)	7 (1.0)
筋攣縮	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.7)	3 (1.2)	6 (0.9)
ミオクローヌス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Total[b]	40 (25.2)	37 (20.7)	22 (19.0)	70 (28.8)	169 (24.2)

MedDRA Version 15.0

ADT = antidepressant therapy; EPS = extrapyramidal symptoms; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

[a] Subjects with multiple Adverse Events within EPS class were only counted once in total EPS class.

[b] Subjects with Adverse Events in multiple EPS classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.2-04：CT-8.8.1 より作成＞

ii)　AIMS，SAS，BARS

52 週集団のブレクスピプラゾール全体で錐体外路症状評価尺度のベースラインから終了時までの平均変化量（標準偏差）は，AIMS 合計スコアで 0.04（0.67），SAS 合計スコアで 0.05（1.03），BARS スコアで 0.01（0.57）であった（資料番号 5.3.5.2-04，CT-6.1，CT-6.2，CT-

6.3.1 参照）。

(g)　自殺リスク評価

52 週集団のブレクスピプラゾール全体の C-SSRS の評価で，ベースラインには認められず投与後新たに認められた自殺行動が 1.3%（9/697 例），ベースラインには認められず投与後新たに認められた自殺念慮が 11.9%（83/697 例）で報告された（資料番号 5.3.5.2-04，CT-6.4.4 参照）。

52 週集団の有害事象である自殺企図及び自殺念慮がそれぞれ 0.7%（5/697 例）及び 2.3%（16/697 例）に認められた（表 2.7.6.2.12-10 参照）。

(h)　臨床検査

52 週集団のブレクスピプラゾール全体で発現割合が 10%以上の臨床的に重要な臨床検査値の変動を示した項目は，空腹時のトリグリセリド，LDL コレステロール，総コレステロール及び血糖値の上昇であった（資料番号 5.3.5.2-04，CT-12.2 参照）。

ベースラインからの平均変化量で臨床的に意味のある変化は，これらすべての項目で認められなかった（資料番号 5.3.5.2-04，CT-12.1.1 参照）。

52 週集団のブレクスピプラゾール全体でプロラクチンのベースラインから終了時までの平均変化量は，女性で 3.73 ng/mL，男性で 1.23 ng/mL であった。終了時のプロラクチンの平均値は男女ともに基準値範囲内であった（資料番号 5.3.5.2-04，CT-12.1.5 参照）。

52 週集団のブレクスピプラゾール全体で臨床的に重要なプロラクチンの変動が女性の 15.6%（73/468 例），男性の 5.3%（12/227 例）で認められた（資料番号 5.3.5.2-04，CT-12.2 参照）。臨床的に重要なプロラクチンの変動が認められた女性の 58.9%（43/73 例）及び男性の 50.0%（6/12 例）のプロラクチンの値は，最終来院時までに基準値範囲内に回復した（資料番号 5.3.5.2-04，CT-12.3.2 参照）。

(i)　バイタルサイン及び体重

バイタルサインで臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-04，CT-10.1.1，CT-10.4.1 参照）。

52 週集団のブレクスピプラゾール全体で平均体重がベースラインと終了時の間で 2.6 kg 増加した（プラセボ群からの継続例 3.1 kg，ブレクスピプラゾール群からの継続例 1.9 kg，Phase A+からの継続例 3.3 kg，新規例 2.6 kg）。BMI 及びウエスト周囲径でも増加が認められた（ベースラインから終了時までの変化量：BMI 1.0 kg/m^2，ウエスト周囲径 2.7 cm）（資料番号 5.3.5.2-04，CT-10.1.2 参照）。

終了時の臨床的に重要な 7%以上の体重増加が 23.0%（160/696 例），臨床的に重要な 7%以上の体重減少が 3.9%（27/696 例）に認められた（資料番号 5.3.5.2-04，CT-10.4.2 参照）。

(j)　心電図検査

心電図パラメータのベースラインから終了時までの平均変化量は軽微であり，いずれの変化も臨床的に意味があるとは判断されなかった（資料番号 5.3.5.2-04，CT-11.1 参照）。

臨床的に重要な心電図パラメータの変動で，52 週集団のブレクスピプラゾール全体の 1%以上で認められた項目は QTcB，QTcN 又は QTcF > 450 msec，対称性 T 波逆転，上室性期外収縮，心室性期外収縮及び心筋虚血であった（資料番号 5.3.5.2-04，CT-11.2 参照）。

52 週集団のブレクスピプラゾール全体で 30～60 msec の QTcF 増加がいずれかの時点で認められた被験者の割合は，9.1%（63/695 例）であった。新たに 450 msec を超える QTcF 値を示した被験者の割合は低かった（4.6%，32/695 例）（資料番号 5.3.5.2-04，Table 11.13-2 参照）。

心電図データの評価で，ブレクスピプラゾールの長期投与はベースラインと比較して QTc の臨床的に意味のある変化をもたらさなかった。

(6) 結論

- 本治験の被験者でブレクスピプラゾールは概して安全で忍容性は良好であった。
- 本治験で 1 例の死亡が報告された。当該被験者は投与前の疾患である転移性悪性黒色腫により投与完了 81 日後に死亡した。
- 52 週集団のブレクスピプラゾール全体では，重篤な有害事象は 4.2%に，投与中止に至った有害事象は 16.4%に認められた。
- 52 週集団のブレクスピプラゾール全体で発現割合が高かった有害事象は，体重増加（29.6%），アカシジア（13.2%），疲労（11.9%），傾眠（11.5%），不眠症（11.2%）及び食欲亢進（10.3%）であった。
- ブレクスピプラゾールは臨床検査値又は心電図パラメータで一貫した臨床的に意味のある変化をもたらさなかった。
- 52 週集団のブレクスピプラゾール全体で体重及び BMI の平均値がベースラインと終了時の間でそれぞれ 2.6 kg 及び 1.0 kg/m^2 増加した。他のバイタルサインで臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- ブレクスピプラゾールの長期投与で，C-SSRS の評価による，ベースラインには認められず投与後新たに認められた自殺行動が 1.3%（9/697 例）で報告された。
- 全般的に被験者の CGI-S スコア及び CGI-I スコアが改善した。

2.7.6.2.12.3 付録

(1) 有害事象

表 2.7.6.2.12-9　器官別大分類別有害事象（安全性解析対象集団：投与後最初の 6 週間及び 52 週集団）

Population: DURING FIRST 6 WEEKS

System Organ Class	Prior Placebo+ADT (N = 235) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 374) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 182) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 1034) n (%)
血液およびリンパ系障害	2 (0.9)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	6 (0.6)
心臓障害	0 (0.0)	5 (1.3)	1 (0.5)	5 (2.1)	11 (1.1)
耳および迷路障害	4 (1.7)	3 (0.8)	1 (0.5)	6 (2.5)	14 (1.4)
内分泌障害	4 (1.7)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	7 (0.7)
眼障害	3 (1.3)	7 (1.9)	3 (1.6)	11 (4.5)	24 (2.3)
胃腸障害	44 (18.7)	44 (11.8)	36 (19.8)	61 (25.1)	185 (17.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (12.3)	34 (9.1)	20 (11.0)	37 (15.2)	120 (11.6)
免疫系障害	2 (0.9)	2 (0.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	6 (0.6)
感染症および寄生虫症	31 (13.2)	46 (12.3)	22 (12.1)	25 (10.3)	124 (12.0)
傷害、中毒および処置合併症	8 (3.4)	11 (2.9)	3 (1.6)	10 (4.1)	32 (3.1)
臨床検査	32 (13.6)	43 (11.5)	25 (13.7)	37 (15.2)	137 (13.2)
代謝および栄養障害	27 (11.5)	23 (6.1)	16 (8.8)	38 (15.6)	104 (10.1)
筋骨格系および結合組織障害	24 (10.2)	44 (11.8)	22 (12.1)	23 (9.5)	113 (10.9)
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 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.8)	3 (0.3)
神経系障害	76 (32.3)	94 (25.1)	59 (32.4)	103 (42.4)	332 (32.1)
精神障害	55 (23.4)	63 (16.8)	40 (22.0)	70 (28.8)	228 (22.1)
腎および尿路障害	5 (2.1)	3 (0.8)	1 (0.5)	5 (2.1)	14 (1.4)
生殖系および乳房障害	5 (2.1)	8 (2.1)	7 (3.8)	0 (0.0)	20 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (5.1)	9 (2.4)	4 (2.2)	11 (4.5)	36 (3.5)
皮膚および皮下組織障害	11 (4.7)	10 (2.7)	14 (7.7)	13 (5.3)	48 (4.6)
血管障害	4 (1.7)	2 (0.5)	3 (1.6)	5 (2.1)	14 (1.4)
Total[a]	176 (74.9)	241 (64.4)	134 (73.6)	187 (77.0)	738 (71.4)

表 2.7.6.2.12-9　　器官別大分類別有害事象（安全性解析対象集団：投与後最初の 6 週間及び 52 週集団）（続き）

Population: 52 WEEK ENROLLERS

System Organ Class	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
血液およびリンパ系障害	4 (2.5)	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	8 (1.1)
心臓障害	3 (1.9)	8 (4.5)	3 (2.6)	8 (3.3)	22 (3.2)
耳および迷路障害	5 (3.1)	4 (2.2)	1 (0.9)	7 (2.9)	17 (2.4)
内分泌障害	4 (2.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.8)	8 (1.1)
眼障害	5 (3.1)	4 (2.2)	5 (4.3)	16 (6.6)	30 (4.3)
胃腸障害	39 (24.5)	36 (20.1)	39 (33.6)	72 (29.6)	186 (26.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (24.5)	34 (19.0)	21 (18.1)	54 (22.2)	148 (21.2)
肝胆道系障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
免疫系障害	2 (1.3)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.8)	6 (0.9)
感染症および寄生虫症	45 (28.3)	56 (31.3)	39 (33.6)	62 (25.5)	202 (29.0)
傷害、中毒および処置合併症	11 (6.9)	16 (8.9)	14 (12.1)	17 (7.0)	58 (8.3)
臨床検査	74 (46.5)	53 (29.6)	59 (50.9)	96 (39.5)	282 (40.5)
代謝および栄養障害	30 (18.9)	16 (8.9)	16 (13.8)	50 (20.6)	112 (16.1)
筋骨格系および結合組織障害	28 (17.6)	33 (18.4)	27 (23.3)	41 (16.9)	129 (18.5)
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 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.9)	3 (1.2)	6 (0.9)
神経系障害	82 (51.6)	65 (36.3)	55 (47.4)	134 (55.1)	336 (48.2)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
精神障害	55 (34.6)	55 (30.7)	41 (35.3)	119 (49.0)	270 (38.7)
腎および尿路障害	3 (1.9)	4 (2.2)	1 (0.9)	7 (2.9)	15 (2.2)
生殖系および乳房障害	8 (5.0)	9 (5.0)	7 (6.0)	4 (1.6)	28 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (6.3)	12 (6.7)	7 (6.0)	23 (9.5)	52 (7.5)
皮膚および皮下組織障害	12 (7.5)	12 (6.7)	11 (9.5)	22 (9.1)	57 (8.2)
血管障害	6 (3.8)	3 (1.7)	3 (2.6)	6 (2.5)	18 (2.6)
Total[a]	142 (89.3)	153 (85.5)	105 (90.5)	225 (92.6)	625 (89.7)

MedDRA Version 15.0

ADT = antidepressant therapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

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

＜資料番号 5.3.5.2-04：CT-8.2.1 より作成＞

表 2.7.6.2.12-10　基本語別有害事象（安全性解析対象集団）

Population: DURING FIRST 6 WEEKS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 235) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 374) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 182) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 1034) n (%)
血液およびリンパ系障害					
貧血	1 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)
リンパ節痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
好中球減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
心臓障害					
動悸	0 (0.0)	4 (1.1)	1 (0.5)	4 (1.6)	9 (0.9)
洞性不整脈	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
耳および迷路障害					
耳不快感	1 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)
耳痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	3 (0.3)
回転性めまい	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	4 (0.4)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
内分泌障害					
自己免疫性甲状腺炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
甲状腺腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
高プロラクチン血症	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
甲状腺機能低下症	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.3)
眼障害					
調節障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
眼瞼痙攣	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.2)
眼痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
光輪視	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
流涙増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
眼窩周囲浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.2)
霧視	2 (0.9)	4 (1.1)	1 (0.5)	5 (2.1)	12 (1.2)
視力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
視力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
胃腸障害					
腹部不快感	3 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.4)	6 (0.6)
腹部膨満	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.8)	5 (0.5)
腹痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	3 (0.3)
上腹部痛	2 (0.9)	2 (0.5)	5 (2.7)	2 (0.8)	11 (1.1)
大腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
便秘	10 (4.3)	3 (0.8)	8 (4.4)	14 (5.8)	35 (3.4)

表 2.7.6.2.12-10　基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

Population: DURING FIRST 6 WEEKS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 235) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 374) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 182) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 1034) n (%)
下痢	8 (3.4)	9 (2.4)	6 (3.3)	9 (3.7)	32 (3.1)
口内乾燥	7 (3.0)	9 (2.4)	5 (2.7)	9 (3.7)	30 (2.9)
消化不良	2 (0.9)	5 (1.3)	1 (0.5)	4 (1.6)	12 (1.2)
嚥下障害	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
おくび	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
鼓腸	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	4 (0.4)
食中毒	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	1 (0.3)	3 (1.6)	2 (0.8)	7 (0.7)
歯肉痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯肉腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃酸過多	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
口唇腫脹	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
悪心	6 (2.6)	10 (2.7)	6 (3.3)	13 (5.3)	35 (3.4)
流涎過多	2 (0.9)	2 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.4)	7 (0.7)
スピゲリウスヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
口内炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
変色歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯痛	7 (3.0)	4 (1.1)	1 (0.5)	5 (2.1)	17 (1.6)
嘔吐	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.8)	5 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態					
無力症	2 (0.9)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)
胸部不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	3 (0.3)
胸痛	2 (0.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)
医療機器破損	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
医療機器不具合	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
疲労	17 (7.2)	19 (5.1)	9 (4.9)	20 (8.2)	65 (6.3)
異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.2)
びくびく感	0 (0.0)	5 (1.3)	0 (0.0)	5 (2.1)	10 (1.0)
歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
易刺激性	4 (1.7)	6 (1.6)	3 (1.6)	7 (2.9)	20 (1.9)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
末梢性浮腫	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.8)	5 (0.5)
疼痛	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)
発熱	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
不活発	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.8)	3 (0.3)
予想外の治療反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.8)	3 (0.3)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)

表 2.7.6.2.12-10　基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

Population: DURING FIRST 6 WEEKS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 235) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 374) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 182) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 1034) n (%)
免疫系障害					
節足動物咬傷アレルギー	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
節足動物刺傷アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
過敏症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
季節性アレルギー	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
感染症および寄生虫症					
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
気管支炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.8)	4 (0.4)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
膀胱炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)
皮膚糸状菌症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
真菌感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.4)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (1.6)	0 (0.0)	4 (0.4)
陰部ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
麦粒腫	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
インフルエンザ	2 (0.9)	2 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.5)
迷路炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
下気道感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
鼻咽頭炎	8 (3.4)	11 (2.9)	1 (0.5)	2 (0.8)	22 (2.1)
爪真菌症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
外耳炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
中耳炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
肺炎	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.3)
術後創感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
副鼻腔炎	3 (1.3)	2 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	7 (0.7)
皮膚感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯膿瘍	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.4)	5 (0.5)
歯感染	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
上気道感染	6 (2.6)	13 (3.5)	7 (3.8)	9 (3.7)	35 (3.4)
尿路感染	5 (2.1)	3 (0.8)	2 (1.1)	3 (1.2)	13 (1.3)
細菌性膣炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)
外陰膣真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.2)

表 2.7.6.2.12-10　基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

Population: DURING FIRST 6 WEEKS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 235) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 374) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 182) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 1034) n (%)
傷害、中毒および処置合併症					
動物咬傷	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
節足動物咬傷	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.3)
脳振盪	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
挫傷	1 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)
角膜擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
損傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.2)
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.8)	3 (0.3)
半月板障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
筋損傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
肉離れ	2 (0.9)	3 (0.8)	1 (0.5)	0 (0.0)	6 (0.6)
外傷後頚部症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
処置による疼痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
サンバーン	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯牙破折	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
ワクチン接種合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
臨床検査					
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)
細菌検査陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.9)	1 (0.3)	2 (1.1)	3 (1.2)	8 (0.8)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
血中ブドウ糖減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
血中インスリン増加	1 (0.4)	7 (1.9)	1 (0.5)	1 (0.4)	10 (1.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
拡張期血圧上昇	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)
血圧上昇	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (2.2)	1 (0.4)	6 (0.6)
血中プロラクチン増加	2 (0.9)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.8)	6 (0.6)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
心電図異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)

表 2.7.6.2.12-10　基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

Population: DURING FIRST 6 WEEKS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 235) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 374) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 182) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 1034) n (%)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.4)	3 (0.3)
心電図Ｔ波逆転	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	2 (0.5)	3 (1.6)	0 (0.0)	6 (0.6)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.4)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)
ヘマトクリット減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心拍数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)
ホルモン値異常	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ＩＮＲ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.3)
脂質増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
低比重リポ蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.2)
好中球数増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
アヘン剤陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
プロトロンビン時間延長	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)
尿中赤血球陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ツベルクリン反応陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
体重減少	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.4)
体重増加	20 (8.5)	20 (5.3)	11 (6.0)	25 (10.3)	76 (7.4)
白血球数増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿中白血球陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
代謝および栄養障害					
食欲減退	2 (0.9)	2 (0.5)	3 (1.6)	4 (1.6)	11 (1.1)
脱水	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
食物渇望	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.8)	5 (0.5)
高コレステロール血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
高血糖	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
高インスリン血症	4 (1.7)	2 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	7 (0.7)
高脂血症	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.3)
過食	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
高トリグリセリド血症	2 (0.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.8)	5 (0.5)
低カルシウム血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
食欲亢進	17 (7.2)	15 (4.0)	12 (6.6)	29 (11.9)	73 (7.1)
肥満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
２型糖尿病	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	3 (1.3)	6 (1.6)	2 (1.1)	4 (1.6)	15 (1.5)
背部痛	2 (0.9)	11 (2.9)	7 (3.8)	2 (0.8)	22 (2.1)
鼡径部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
椎間板圧迫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

表 2.7.6.2.12-10　基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

Population: DURING FIRST 6 WEEKS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 235) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 374) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 182) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 1034) n (%)
関節可動域低下	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
関節硬直	1 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.8)	5 (0.5)
関節腫脹	1 (0.4)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (0.5)
脛骨内側過労性症候群	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋固縮	2 (0.9)	4 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	7 (0.7)
筋痙縮	2 (0.9)	7 (1.9)	1 (0.5)	1 (0.4)	11 (1.1)
筋緊張	1 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.8)	5 (0.5)
筋攣縮	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)	5 (0.5)
筋力低下	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋骨格痛	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)
筋骨格硬直	6 (2.6)	2 (0.5)	5 (2.7)	1 (0.4)	14 (1.4)
筋肉痛	1 (0.4)	5 (1.3)	2 (1.1)	4 (1.6)	12 (1.2)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
項部硬直	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
四肢痛	4 (1.7)	3 (0.8)	1 (0.5)	3 (1.2)	11 (1.1)
顎痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
滑液嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
腱炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
開口障害	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (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）					
乳房の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
膣の良性新生物	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
子宮平滑筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
神経系障害					
アカシジア	9 (3.8)	15 (4.0)	7 (3.8)	30 (12.3)	61 (5.9)
平衡障害	3 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (0.5)
運動緩慢	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯車様固縮	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)
意識レベルの低下	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
注意力障害	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.2)	7 (0.7)
浮動性めまい	12 (5.1)	8 (2.1)	10 (5.5)	13 (5.3)	43 (4.2)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
よだれ	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
構語障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
味覚異常	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.8)	4 (0.4)
ジスキネジー	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ジストニー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.2)
錐体外路障害	4 (1.7)	8 (2.1)	4 (2.2)	3 (1.2)	19 (1.8)
眉間反射異常	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

表 2.7.6.2.12-10　基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

Population: DURING FIRST 6 WEEKS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 235) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 374) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 182) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 1034) n (%)
しかめ面	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
頭痛	15 (6.4)	17 (4.5)	16 (8.8)	20 (8.2)	68 (6.6)
過眠症	1 (0.4)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (0.5)
感覚鈍麻	1 (0.4)	4 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	6 (0.6)
企図振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
嗜眠	2 (0.9)	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.2)	8 (0.8)
記憶障害	4 (1.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	5 (2.1)	10 (1.0)
精神的機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
片頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.6)	1 (0.4)	5 (0.5)
運動障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
神経圧迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
錯感覚	1 (0.4)	4 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.8)	7 (0.7)
睡眠の質低下	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.4)	3 (0.3)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
精神運動亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
下肢静止不能症候群	3 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)
坐骨神経痛	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
鎮静	12 (5.1)	11 (2.9)	9 (4.9)	4 (1.6)	36 (3.5)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
傾眠	14 (6.0)	18 (4.8)	7 (3.8)	30 (12.3)	69 (6.7)
失神	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.8)	4 (0.4)
舌の麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
振戦	7 (3.0)	6 (1.6)	7 (3.8)	6 (2.5)	26 (2.5)
精神障害					
異常な夢	6 (2.6)	13 (3.5)	9 (4.9)	6 (2.5)	34 (3.3)
攻撃性	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
激越	1 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (0.4)
無オルガズム症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
不安	10 (4.3)	8 (2.1)	5 (2.7)	7 (2.9)	30 (2.9)
不安障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
無感情	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
情動鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯ぎしり	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.3)
白日夢	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
離人症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
抑うつ気分	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
うつ病	1 (0.4)	3 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.4)	6 (0.6)
現実感消失	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

表 2.7.6.2.12-10　基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

Population: DURING FIRST 6 WEEKS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 235) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 374) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 182) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 1034) n (%)
ディスフェミア	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
情動障害	1 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (0.4)
感情の平板化	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
幻覚	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
軽躁	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
錯覚	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
衝動行為	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
初期不眠症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	6 (2.5)	8 (0.8)
不眠症	20 (8.5)	10 (2.7)	11 (6.0)	20 (8.2)	61 (5.9)
リビドー減退	0 (0.0)	4 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.6)	10 (1.0)
リビドー亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
リビド消失	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
大うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
中期不眠症	2 (0.9)	4 (1.1)	3 (1.6)	9 (3.7)	18 (1.7)
爪摘み取り	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
悪夢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
オルガズム異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.8)	3 (0.3)
パニック発作	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.4)	4 (0.4)
精神運動制止遅滞	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
落ち着きのなさ	9 (3.8)	10 (2.7)	8 (4.4)	11 (4.5)	38 (3.7)
睡眠障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
自殺念慮	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (1.2)	5 (0.5)
自殺企図	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
涙ぐむ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
緊張	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)
早朝覚醒型不眠症	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (0.5)	5 (2.1)	9 (0.9)
思考異常	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)
抜毛癖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
離脱症候群	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎および尿路障害					
肋骨脊柱角圧痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血尿	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)
尿意切迫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
頻尿	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
膿尿	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
排尿躊躇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
尿失禁	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿流量減少	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

表 2.7.6.2.12-10　基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

Population: DURING FIRST 6 WEEKS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 235) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 374) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 182) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 1034) n (%)
尿臭異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
生殖系および乳房障害					
無月経	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
バルトリン嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
月経困難症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)
射精遅延	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
勃起不全	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.3)
月経過多	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
月経遅延	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
不規則月経	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)
卵巣嚢胞破裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
骨盤痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
頻発月経	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
性機能不全	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)
腟裂傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
アレルギー性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
喘息	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
咳嗽	2 (0.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)
発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
呼吸困難	2 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.8)	6 (0.6)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.2)
鼻閉	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
口腔咽頭痛	2 (0.9)	1 (0.3)	2 (1.1)	2 (0.8)	7 (0.7)
呼吸時疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
胸膜炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
副鼻腔うっ血	3 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
咽喉絞扼感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
喘鳴	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
あくび	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	3 (0.3)
皮膚および皮下組織障害					
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.2)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.2)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)

表 2.7.6.2.12-10　基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

Population: DURING FIRST 6 WEEKS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 235) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 374) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 182) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 1034) n (%)
紅色汗疹	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)
多汗症	3 (1.3)	3 (0.8)	5 (2.7)	4 (1.6)	15 (1.5)
内出血発生の増加傾向	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
寝汗	5 (2.1)	0 (0.0)	3 (1.6)	1 (0.4)	9 (0.9)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
前癌性皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
そう痒症	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	4 (0.4)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
発疹	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.5)	3 (1.2)	6 (0.6)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
酒さ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚病変	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血管障害					
血腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (1.2)	4 (0.4)
高血圧	3 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.8)	6 (0.6)
起立性低血圧	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)
Total[a]	176 (74.9)	241 (64.4)	134 (73.6)	187 (77.0)	738 (71.4)

Population: 52 WEEK ENROLLERS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
血液およびリンパ系障害					
貧血	3 (1.9)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.7)
リンパ節痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
好中球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
心臓障害					
動悸	0 (0.0)	3 (1.7)	2 (1.7)	4 (1.6)	9 (1.3)
洞性頻脈	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.4)
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
頻脈	3 (1.9)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.8)	7 (1.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
耳および迷路障害					
耳不快感	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
耳痛	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.4)
中耳滲出液	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)

表 2.7.6.2.12-10　基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

Population: 52 WEEK ENROLLERS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	3 (0.4)
回転性めまい	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (0.4)	5 (0.7)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
内分泌障害					
甲状腺腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
高プロラクチン血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
甲状腺機能低下症	3 (1.9)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.8)	6 (0.9)
眼障害					
調節障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
眼瞼痙攣	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.4)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.8)	3 (0.4)
眼の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
眼そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
眼瞼嚢胞	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
流涙増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.3)
眼窩周囲浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	4 (0.6)
霧視	3 (1.9)	1 (0.6)	2 (1.7)	6 (2.5)	12 (1.7)
視力低下	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
視力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
胃腸障害					
腹部不快感	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.4)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.9)	2 (0.8)	4 (0.6)
腹痛	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.8)	5 (0.7)
下腹部痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
上腹部痛	4 (2.5)	3 (1.7)	2 (1.7)	2 (0.8)	11 (1.6)
腹部圧痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
大腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
便秘	6 (3.8)	4 (2.2)	9 (7.8)	16 (6.6)	35 (5.0)
歯不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
下痢	10 (6.3)	6 (3.4)	6 (5.2)	10 (4.1)	32 (4.6)
口内乾燥	6 (3.8)	10 (5.6)	3 (2.6)	17 (7.0)	36 (5.2)
消化不良	1 (0.6)	5 (2.8)	2 (1.7)	4 (1.6)	12 (1.7)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
おくび	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
鼓腸	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.9)	3 (1.2)	7 (1.0)
食中毒	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.4)
胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)

表 2.7.6.2.12-10　基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

Population: 52 WEEK ENROLLERS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
胃炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
胃食道逆流性疾患	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (2.6)	3 (1.2)	7 (1.0)
歯肉痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
歯肉腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯肉炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)
胃酸過多	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
悪心	8 (5.0)	9 (5.0)	9 (7.8)	14 (5.8)	40 (5.7)
膵炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
消化性潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
流涎過多	4 (2.5)	2 (1.1)	4 (3.4)	6 (2.5)	16 (2.3)
歯の知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
スピゲリウスヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
歯の脱落	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯痛	4 (2.5)	4 (2.2)	2 (1.7)	8 (3.3)	18 (2.6)
臍ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
嘔吐	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (2.6)	2 (0.8)	8 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態					
無力症	3 (1.9)	2 (1.1)	1 (0.9)	0 (0.0)	6 (0.9)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.3)
胸痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
悪寒	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
医療機器破損	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
医療機器不具合	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
薬剤離脱症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
疲労	23 (14.5)	19 (10.6)	10 (8.6)	31 (12.8)	83 (11.9)
びくびく感	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	5 (2.1)	8 (1.1)
歩行障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	3 (0.4)
重力性浮腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.4)
易刺激性	6 (3.8)	5 (2.8)	2 (1.7)	11 (4.5)	24 (3.4)
腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
末梢性浮腫	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (0.9)	5 (2.1)	10 (1.4)
疼痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)
発熱	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

表 2.7.6.2.12-10　基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

Population: 52 WEEK ENROLLERS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
不活発	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.3)
温度変化不耐症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
予想外の治療反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.8)	3 (0.4)
口渇	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
肝胆道系障害					
胆嚢炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
免疫系障害					
動物アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
節足動物咬傷アレルギー	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
過敏症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
季節性アレルギー	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
感染症および寄生虫症					
膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
気管支炎	4 (2.5)	3 (1.7)	6 (5.2)	4 (1.6)	17 (2.4)
ウイルス性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.8)	3 (0.4)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)
皮膚糸状菌症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	3 (1.2)	4 (0.6)
感染性小腸結腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.3)
毛包炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
真菌感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)
せつ	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃腸炎	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (2.6)	5 (2.1)	10 (1.4)
ウイルス性胃腸炎	2 (1.3)	2 (1.1)	5 (4.3)	1 (0.4)	10 (1.4)
陰部ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
帯状疱疹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
麦粒腫	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
インフルエンザ	3 (1.9)	1 (0.6)	6 (5.2)	0 (0.0)	10 (1.4)
腎感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
喉頭炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
下気道感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
鼻咽頭炎	13 (8.2)	11 (6.1)	7 (6.0)	7 (2.9)	38 (5.5)
爪真菌症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
口腔ヘルペス	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
外耳炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
中耳炎	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)

表 2.7.6.2.12-10　基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

Population: 52 WEEK ENROLLERS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
乳頭腫ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.3)
肺炎	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (0.6)
原発性異型肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
術後創感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
猩紅熱	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
副鼻腔炎	4 (2.5)	5 (2.8)	3 (2.6)	3 (1.2)	15 (2.2)
皮膚感染	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.4)
ブドウ球菌感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)
歯膿瘍	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.7)	1 (0.4)	5 (0.7)
歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
上気道感染	8 (5.0)	16 (8.9)	10 (8.6)	21 (8.6)	55 (7.9)
尿路感染	10 (6.3)	5 (2.8)	2 (1.7)	11 (4.5)	28 (4.0)
腟感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
細菌性腟炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)
ウイルス感染	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.9)	2 (0.8)	5 (0.7)
ウイルス性迷路炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
ウイルス性上気道感染	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.9)	1 (0.4)	5 (0.7)
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症					
アルコール中毒	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
動物咬傷	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
足関節部骨折	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
節足動物咬傷	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.8)	4 (0.6)
節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
第１度熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
脳振盪	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
造影剤反応	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
挫傷	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	4 (0.6)
角膜擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
擦過傷	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.4)
顔面骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
手骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
企図的過量投与	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
裂傷	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	4 (0.6)

表 2.7.6.2.12-10　基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

Population: 52 WEEK ENROLLERS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
靭帯捻挫	0 (0.0)	4 (2.2)	1 (0.9)	3 (1.2)	8 (1.1)
四肢損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
半月板障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
筋損傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
肉離れ	3 (1.9)	1 (0.6)	3 (2.6)	3 (1.2)	10 (1.4)
処置による悪心	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
処置による疼痛	0 (0.0)	5 (2.8)	4 (3.4)	1 (0.4)	10 (1.4)
軟部組織損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
熱傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
ワクチン接種合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
臨床検査					
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.6)	0 (0.0)	3 (0.4)
抗甲状腺抗体陽性	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.3)
血中コレステロール増加	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
血中コルチコトロピン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.9)	3 (1.2)	6 (0.9)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
血中ブドウ糖増加	3 (1.9)	3 (1.7)	1 (0.9)	2 (0.8)	9 (1.3)
血中インスリン増加	2 (1.3)	6 (3.4)	1 (0.9)	2 (0.8)	11 (1.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
拡張期血圧上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血圧上昇	2 (1.3)	0 (0.0)	3 (2.6)	2 (0.8)	7 (1.0)
血中プロラクチン増加	3 (1.9)	5 (2.8)	1 (0.9)	4 (1.6)	13 (1.9)
血中テストステロン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
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)	1 (0.1)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (0.9)	2 (0.8)	7 (1.0)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	3 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.4)	6 (0.9)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
心雑音	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.3)
凝固時間延長	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心電図異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)

表 2.7.6.2.12-10　基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

Population: 52 WEEK ENROLLERS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
心電図ＱＴ間隔異常	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心電図ＱＴ延長	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (2.6)	2 (0.8)	8 (1.1)
心電図Ｔ波逆転	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (3.4)	1 (0.4)	7 (1.0)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.9)	3 (1.2)	7 (1.0)
ヘマトクリット減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心拍数増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)
肝酵素上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ホルモン値異常	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ＩＮＲ増加	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.7)	1 (0.4)	5 (0.7)
臨床検査異常	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
脂質増加	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
好中球数増加	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
アヘン剤陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
プロトロンビン時間延長	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.7)	1 (0.4)	5 (0.7)
ツベルクリン反応陽性	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)
体重減少	7 (4.4)	6 (3.4)	4 (3.4)	5 (2.1)	22 (3.2)
体重増加	56 (35.2)	31 (17.3)	44 (37.9)	75 (30.9)	206 (29.6)
白血球数増加	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.4)
代謝および栄養障害					
食欲減退	3 (1.9)	1 (0.6)	3 (2.6)	7 (2.9)	14 (2.0)
脱水	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
糖尿病	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	3 (0.4)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
食物渇望	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.8)	4 (0.6)
耐糖能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
痛風	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
高コレステロール血症	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
高血糖	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.4)
高インスリン血症	3 (1.9)	2 (1.1)	1 (0.9)	0 (0.0)	6 (0.9)
高脂血症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.2)	5 (0.7)
高トリグリセリド血症	2 (1.3)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.2)	7 (1.0)
低カルシウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
空腹時血中ブドウ糖不良	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
食欲亢進	18 (11.3)	10 (5.6)	10 (8.6)	34 (14.0)	72 (10.3)
肥満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
１型糖尿病	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
２型糖尿病	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.8)	4 (0.6)

表 2.7.6.2.12-10　基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

Population: 52 WEEK ENROLLERS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	2 (1.3)	7 (3.9)	2 (1.7)	10 (4.1)	21 (3.0)
関節炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
背部痛	6 (3.8)	8 (4.5)	8 (6.9)	4 (1.6)	26 (3.7)
滑液包炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
外骨腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
鼡径部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
椎間板圧迫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
椎間板突出	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
関節可動域低下	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
関節硬直	3 (1.9)	1 (0.6)	2 (1.7)	3 (1.2)	9 (1.3)
関節腫脹	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.8)	5 (0.7)
筋固縮	3 (1.9)	4 (2.2)	1 (0.9)	0 (0.0)	8 (1.1)
筋痙縮	2 (1.3)	4 (2.2)	1 (0.9)	4 (1.6)	11 (1.6)
筋緊張	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.8)	4 (0.6)
筋攣縮	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.7)	3 (1.2)	6 (0.9)
筋力低下	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋骨格系胸痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)
筋骨格痛	2 (1.3)	2 (1.1)	1 (0.9)	2 (0.8)	7 (1.0)
筋骨格硬直	4 (2.5)	2 (1.1)	4 (3.4)	2 (0.8)	12 (1.7)
筋肉痛	1 (0.6)	3 (1.7)	3 (2.6)	4 (1.6)	11 (1.6)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.8)	4 (0.6)
変形性関節症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
四肢痛	5 (3.1)	5 (2.8)	3 (2.6)	6 (2.5)	19 (2.7)
関節周囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
足底筋膜炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
滑液嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
顎関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
腱炎	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
狭窄性腱鞘炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
開口障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (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）					
子宮頚部腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
基底細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
乳房の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
膣の良性新生物	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
転移性悪性黒色腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
子宮平滑筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)

表 2.7.6.2.12-10　基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

Population: 52 WEEK ENROLLERS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
神経系障害					
アカシジア	22 (13.8)	16 (8.9)	10 (8.6)	44 (18.1)	92 (13.2)
意識変容状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
平衡障害	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (0.6)
運動緩慢	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
群発頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
歯車様固縮	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (0.6)
痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
脳神経麻痺	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
意識レベルの低下	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
注意力障害	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	5 (2.1)	8 (1.1)
浮動性めまい	9 (5.7)	10 (5.6)	7 (6.0)	18 (7.4)	44 (6.3)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.2)	4 (0.6)
よだれ	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
構語障害	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.3)
ジスキネジー	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
ジストニー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
錐体外路障害	11 (6.9)	9 (5.0)	3 (2.6)	8 (3.3)	31 (4.4)
眉間反射異常	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
頭痛	14 (8.8)	12 (6.7)	15 (12.9)	26 (10.7)	67 (9.6)
反射亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
過眠症	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.9)	3 (1.2)	6 (0.9)
筋緊張亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
感覚鈍麻	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
企図振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
嗜眠	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.9)	6 (2.5)	11 (1.6)
記憶障害	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.9)	10 (1.4)
精神的機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.6)	2 (0.8)	5 (0.7)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.4)
ミオクローヌス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
神経圧迫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
錯感覚	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.7)	2 (0.8)	6 (0.9)
睡眠の質低下	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.9)	2 (0.8)	4 (0.6)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
精神運動亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
下肢静止不能症候群	4 (2.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.7)
坐骨神経痛	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
鎮静	14 (8.8)	14 (7.8)	6 (5.2)	7 (2.9)	41 (5.9)

表 2.7.6.2.12-10　基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

Population: 52 WEEK ENROLLERS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
傾眠	13 (8.2)	12 (6.7)	11 (9.5)	44 (18.1)	80 (11.5)
緊張性頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	4 (1.6)	5 (0.7)
舌の麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
振戦	9 (5.7)	8 (4.5)	9 (7.8)	9 (3.7)	35 (5.0)
妊娠、産褥および周産期の状態					
自然流産	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
精神障害					
異常な夢	4 (2.5)	9 (5.0)	8 (6.9)	10 (4.1)	31 (4.4)
激越	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.4)
アルコール乱用	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
無オルガズム症	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.4)
不安	15 (9.4)	13 (7.3)	7 (6.0)	27 (11.1)	62 (8.9)
無感情	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.8)	4 (0.6)
情動鈍麻	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)
歯ぎしり	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	3 (0.4)
抑うつ気分	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
うつ病	7 (4.4)	4 (2.2)	5 (4.3)	8 (3.3)	24 (3.4)
希死念慮を有するうつ病	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
抑うつ症状	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
現実感消失	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
薬物乱用	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ディスフェミア	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
高揚状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
情動障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	5 (0.7)
感情の平板化	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
幻覚	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
錯覚	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
無関心	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
初期不眠症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	10 (4.1)	12 (1.7)
不眠症	22 (13.8)	13 (7.3)	10 (8.6)	33 (13.6)	78 (11.2)
リビドー減退	2 (1.3)	7 (3.9)	4 (3.4)	8 (3.3)	21 (3.0)
リビドー亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
中期不眠症	1 (0.6)	3 (1.7)	2 (1.7)	13 (5.3)	19 (2.7)
気分動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
爪摘み取り	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
悪夢	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (2.6)	2 (0.8)	6 (0.9)
オルガズム異常	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.9)	2 (0.8)	4 (0.6)
パニック発作	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	3 (0.4)
妄想症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

表 2.7.6.2.12-10　基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

Population: 52 WEEK ENROLLERS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
落ち着きのなさ	8 (5.0)	8 (4.5)	9 (7.8)	23 (9.5)	48 (6.9)
睡眠障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
自殺念慮	3 (1.9)	5 (2.8)	0 (0.0)	8 (3.3)	16 (2.3)
自殺企図	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.9)	2 (0.8)	5 (0.7)
涙ぐむ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
緊張	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
早朝覚醒型不眠症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.9)	6 (2.5)	8 (1.1)
抜毛癖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
離脱症候群	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
腎および尿路障害					
肋骨脊柱角圧痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
間質性膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血尿	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
尿意切迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.3)
頻尿	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (0.6)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
蛋白尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
排尿躊躇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
尿失禁	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿臭異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
生殖系および乳房障害					
無月経	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
バルトリン嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
乳房圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
子宮頚管ポリープ	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
膀胱瘤	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
月経困難症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)
精巣上体炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
勃起不全	2 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.7)	2 (0.8)	7 (1.0)
閉経期症状	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
月経過多	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
不規則月経	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
不正子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
卵巣嚢胞	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
卵巣嚢胞破裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
頻発月経	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
性機能不全	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)
子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
腟出血	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

表 2.7.6.2.12-10　基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

Population: 52 WEEK ENROLLERS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
腟裂傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
喘息	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	4 (0.6)
咳嗽	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.8)	4 (0.6)
発声障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
呼吸困難	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.9)	3 (1.2)	7 (1.0)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.8)	3 (0.4)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
鼻閉	2 (1.3)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (0.7)
口腔咽頭痛	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (1.7)	2 (0.8)	7 (1.0)
呼吸時疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
胸膜炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.3)
アレルギー性鼻炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
副鼻腔うっ血	2 (1.3)	3 (1.7)	0 (0.0)	5 (2.1)	10 (1.4)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.4)
咽喉絞扼感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
あくび	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	4 (0.6)
皮膚および皮下組織障害					
ざ瘡	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	3 (0.4)
脱毛症	2 (1.3)	2 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.6)	8 (1.1)
水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
斑状出血	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
紅色汗疹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)
多汗症	1 (0.6)	3 (1.7)	5 (4.3)	4 (1.6)	13 (1.9)
内出血発生の増加傾向	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
爪変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
寝汗	3 (1.9)	1 (0.6)	2 (1.7)	3 (1.2)	9 (1.3)
爪甲脱落症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
光線過敏性反応	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
前癌性皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.8)	3 (0.4)
発疹	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.9)	4 (1.6)	7 (1.0)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)

表 2.7.6.2.12-10　基本語別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

Population: 52 WEEK ENROLLERS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
蕁麻疹	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.4)
血管障害					
血腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ほてり	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	3 (1.2)	5 (0.7)
高血圧	5 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.8)	8 (1.1)
低血圧	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
静脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
Total[a]	142 (89.3)	153 (85.5)	105 (90.5)	225 (92.6)	625 (89.7)

MedDRA Version 15.0

ADT = antidepressant therapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

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

＜資料番号 5.3.5.2-04：CT-8.2.2.1 より作成＞

(2) 副作用

表 2.7.6.2.12-11　器官別大分類別副作用（安全性解析対象集団：投与後最初の 6 週間及び 52 週集団）

Population: DURING FIRST 6 WEEKS

System Organ Class	Prior Placebo+ADT (N = 235) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 374) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 182) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 1034) n (%)
血液およびリンパ系障害	2 (0.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)
心臓障害	0 (0.0)	4 (1.1)	1 (0.5)	4 (1.6)	9 (0.9)
耳および迷路障害	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	4 (1.6)	7 (0.7)
内分泌障害	3 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)
眼障害	2 (0.9)	5 (1.3)	3 (1.6)	9 (3.7)	19 (1.8)
胃腸障害	33 (14.0)	30 (8.0)	30 (16.5)	47 (19.3)	140 (13.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (8.5)	28 (7.5)	15 (8.2)	32 (13.2)	95 (9.2)
感染症および寄生虫症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
臨床検査	29 (12.3)	35 (9.4)	20 (11.0)	32 (13.2)	116 (11.2)
代謝および栄養障害	23 (9.8)	21 (5.6)	13 (7.1)	36 (14.8)	93 (9.0)
筋骨格系および結合組織障害	13 (5.5)	16 (4.3)	12 (6.6)	10 (4.1)	51 (4.9)
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)	1 (0.4)	1 (0.1)
神経系障害	69 (29.4)	87 (23.3)	53 (29.1)	96 (39.5)	305 (29.5)
精神障害	48 (20.4)	54 (14.4)	37 (20.3)	62 (25.5)	201 (19.4)
腎および尿路障害	2 (0.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	5 (2.1)	8 (0.8)
生殖系および乳房障害	4 (1.7)	2 (0.5)	4 (2.2)	0 (0.0)	10 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (1.1)	6 (2.5)	10 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	9 (3.8)	3 (0.8)	10 (5.5)	9 (3.7)	31 (3.0)
血管障害	3 (1.3)	1 (0.3)	3 (1.6)	4 (1.6)	11 (1.1)
Total[a]	147 (62.6)	179 (47.9)	109 (59.9)	166 (68.3)	601 (58.1)

表 2.7.6.2.12-11　器官別大分類別副作用（安全性解析対象集団：投与後最初の 6 週間及び 52 週集団）（続き）

Population: 52 WEEK ENROLLERS

System Organ Class	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
血液およびリンパ系障害	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
心臓障害	2 (1.3)	2 (1.1)	3 (2.6)	6 (2.5)	13 (1.9)
耳および迷路障害	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	4 (1.6)	7 (1.0)
内分泌障害	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
眼障害	2 (1.3)	2 (1.1)	3 (2.6)	11 (4.5)	18 (2.6)
胃腸障害	29 (18.2)	23 (12.8)	29 (25.0)	56 (23.0)	137 (19.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	30 (18.9)	30 (16.8)	13 (11.2)	46 (18.9)	119 (17.1)
感染症および寄生虫症	2 (1.3)	3 (1.7)	2 (1.7)	2 (0.8)	9 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
臨床検査	68 (42.8)	40 (22.3)	50 (43.1)	85 (35.0)	243 (34.9)
代謝および栄養障害	23 (14.5)	15 (8.4)	13 (11.2)	48 (19.8)	99 (14.2)
筋骨格系および結合組織障害	14 (8.8)	11 (6.1)	15 (12.9)	16 (6.6)	56 (8.0)
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)	1 (0.4)	1 (0.1)
神経系障害	77 (48.4)	61 (34.1)	49 (42.2)	128 (52.7)	315 (45.2)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
精神障害	39 (24.5)	43 (24.0)	36 (31.0)	100 (41.2)	218 (31.3)
腎および尿路障害	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	5 (2.1)	8 (1.1)
生殖系および乳房障害	4 (2.5)	2 (1.1)	4 (3.4)	2 (0.8)	12 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.7)	9 (3.7)	13 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	7 (4.4)	4 (2.2)	7 (6.0)	13 (5.3)	31 (4.4)
血管障害	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.7)	5 (2.1)	11 (1.6)
Total[a]	127 (79.9)	116 (64.8)	90 (77.6)	207 (85.2)	540 (77.5)

MedDRA Version 15.0

ADT = antidepressant therapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

Potentially drug-related Adverse Events include those classified as related or possibly related.

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

＜資料番号 5.3.5.2-04：CT-8.3.1 より作成＞

表 2.7.6.2.12-12　基本語別副作用（安全性解析対象集団）

Population: DURING FIRST 6 WEEKS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 235) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 374) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 182) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 1034) n (%)
血液およびリンパ系障害					
貧血	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
好中球減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心臓障害					
動悸	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (0.5)	4 (1.6)	8 (0.8)
洞性不整脈	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳および迷路障害					
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	3 (0.3)
回転性めまい	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
内分泌障害					
自己免疫性甲状腺炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
高プロラクチン血症	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
甲状腺機能低下症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼障害					
調節障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.2)
光輪視	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
流涙増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
眼窩周囲浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.2)
霧視	2 (0.9)	4 (1.1)	1 (0.5)	5 (2.1)	12 (1.2)
胃腸障害					
腹部不快感	2 (0.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (0.4)
腹部膨満	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	4 (0.4)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
上腹部痛	1 (0.4)	1 (0.3)	4 (2.2)	0 (0.0)	6 (0.6)
大腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
便秘	9 (3.8)	2 (0.5)	7 (3.8)	13 (5.3)	31 (3.0)
下痢	8 (3.4)	7 (1.9)	4 (2.2)	6 (2.5)	25 (2.4)
口内乾燥	7 (3.0)	8 (2.1)	5 (2.7)	8 (3.3)	28 (2.7)
消化不良	1 (0.4)	4 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.2)	9 (0.9)
嚥下障害	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
鼓腸	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)	4 (0.4)
歯肉腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃酸過多	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)

表 2.7.6.2.12-12　基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

Population: DURING FIRST 6 WEEKS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 235) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 374) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 182) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 1034) n (%)
悪心	6 (2.6)	7 (1.9)	6 (3.3)	13 (5.3)	32 (3.1)
流涎過多	2 (0.9)	2 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.4)	7 (0.7)
歯痛	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)
嘔吐	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	3 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態					
無力症	2 (0.9)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)
疲労	14 (6.0)	17 (4.5)	9 (4.9)	18 (7.4)	58 (5.6)
異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
びくびく感	0 (0.0)	5 (1.3)	0 (0.0)	5 (2.1)	10 (1.0)
歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
易刺激性	4 (1.7)	4 (1.1)	3 (1.6)	6 (2.5)	17 (1.6)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
末梢性浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
不活発	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.8)	3 (0.3)
予想外の治療反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.8)	3 (0.3)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症					
麦粒腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症					
挫傷	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
サンバーン	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
臨床検査					
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)
細菌検査陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (1.1)	1 (0.4)	5 (0.5)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
血中インスリン増加	1 (0.4)	6 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.4)	9 (0.9)
拡張期血圧上昇	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)
血圧上昇	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.4)
血中プロラクチン増加	2 (0.9)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.8)	6 (0.6)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)

表 2.7.6.2.12-12　基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

Population: DURING FIRST 6 WEEKS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 235) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 374) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 182) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 1034) n (%)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (1.6)	0 (0.0)	5 (0.5)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.4)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)
ヘマトクリット減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心拍数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)
ＩＮＲ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)
脂質増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
低比重リポ蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
アヘン剤陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
プロトロンビン時間延長	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿中赤血球陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
体重減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
体重増加	19 (8.1)	19 (5.1)	10 (5.5)	24 (9.9)	72 (7.0)
尿中白血球陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
代謝および栄養障害					
食欲減退	2 (0.9)	2 (0.5)	3 (1.6)	4 (1.6)	11 (1.1)
食物渇望	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.8)	5 (0.5)
高インスリン血症	4 (1.7)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.6)
高脂血症	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
過食	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
高トリグリセリド血症	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.8)	4 (0.4)
低カルシウム血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
食欲亢進	16 (6.8)	15 (4.0)	10 (5.5)	29 (11.9)	70 (6.8)
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.2)
関節硬直	1 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (0.4)
関節腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋固縮	2 (0.9)	4 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	7 (0.7)
筋痙縮	2 (0.9)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.7)
筋緊張	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.8)	4 (0.4)
筋攣縮	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.8)	5 (0.5)
筋力低下	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋骨格硬直	4 (1.7)	1 (0.3)	5 (2.7)	1 (0.4)	11 (1.1)
筋肉痛	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.4)	5 (0.5)
項部硬直	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
四肢痛	3 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	5 (0.5)

表 2.7.6.2.12-12　基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

Population: DURING FIRST 6 WEEKS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 235) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 374) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 182) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 1034) n (%)
開口障害	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (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）					
子宮平滑筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
神経系障害					
アカシジア	9 (3.8)	15 (4.0)	7 (3.8)	30 (12.3)	61 (5.9)
平衡障害	3 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (0.5)
運動緩慢	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯車様固縮	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)
意識レベルの低下	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
注意力障害	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.2)	7 (0.7)
浮動性めまい	11 (4.7)	5 (1.3)	7 (3.8)	11 (4.5)	34 (3.3)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
よだれ	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
構語障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
味覚異常	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.8)	4 (0.4)
ジスキネジー	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ジストニー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.2)
錐体外路障害	4 (1.7)	8 (2.1)	4 (2.2)	3 (1.2)	19 (1.8)
眉間反射異常	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
しかめ面	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
頭痛	11 (4.7)	16 (4.3)	11 (6.0)	13 (5.3)	51 (4.9)
過眠症	1 (0.4)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (0.5)
感覚鈍麻	1 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)
企図振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
嗜眠	2 (0.9)	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.2)	8 (0.8)
記憶障害	4 (1.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (1.6)	9 (0.9)
精神的機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)	3 (0.3)
運動障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
錯感覚	1 (0.4)	3 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	6 (0.6)
睡眠の質低下	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.4)	3 (0.3)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
精神運動亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
下肢静止不能症候群	3 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)
鎮静	12 (5.1)	10 (2.7)	9 (4.9)	4 (1.6)	35 (3.4)
傾眠	14 (6.0)	18 (4.8)	7 (3.8)	30 (12.3)	69 (6.7)
失神	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.8)	3 (0.3)

表 2.7.6.2.12-12　基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

Population: DURING FIRST 6 WEEKS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 235) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 374) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 182) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 1034) n (%)
舌の麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
振戦	7 (3.0)	6 (1.6)	7 (3.8)	6 (2.5)	26 (2.5)
精神障害					
異常な夢	5 (2.1)	13 (3.5)	8 (4.4)	5 (2.1)	31 (3.0)
激越	1 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (0.4)
無オルガズム症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
不安	7 (3.0)	4 (1.1)	5 (2.7)	5 (2.1)	21 (2.0)
無感情	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
情動鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯ぎしり	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.3)
白日夢	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
離人症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
抑うつ気分	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
うつ病	1 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)
現実感消失	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ディスフェミア	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
情動障害	1 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)
感情の平板化	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
幻覚	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
軽躁	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
錯覚	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
衝動行為	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
初期不眠症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	6 (2.5)	8 (0.8)
不眠症	17 (7.2)	9 (2.4)	10 (5.5)	18 (7.4)	54 (5.2)
リビドー減退	0 (0.0)	4 (1.1)	1 (0.5)	4 (1.6)	9 (0.9)
リビドー亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
リビド消失	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
大うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
中期不眠症	2 (0.9)	4 (1.1)	3 (1.6)	8 (3.3)	17 (1.6)
爪摘み取り	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
悪夢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
オルガズム異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.8)	3 (0.3)
パニック発作	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.4)	3 (0.3)
精神運動制止遅滞	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
落ち着きのなさ	9 (3.8)	10 (2.7)	8 (4.4)	11 (4.5)	38 (3.7)
睡眠障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
緊張	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
早朝覚醒型不眠症	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (0.5)	5 (2.1)	9 (0.9)
思考異常	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)

表 2.7.6.2.12-12　基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

Population: DURING FIRST 6 WEEKS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 235) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 374) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 182) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 1034) n (%)
抜毛癖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
離脱症候群	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎および尿路障害					
血尿	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿意切迫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
頻尿	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.2)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
排尿躊躇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
尿臭異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
生殖系および乳房障害					
射精遅延	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
勃起不全	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.3)
月経過多	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
月経遅延	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
不規則月経	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)
性機能不全	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.4)	3 (0.3)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
咽喉絞扼感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
あくび	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	3 (0.3)
皮膚および皮下組織障害					
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.2)
多汗症	3 (1.3)	2 (0.5)	4 (2.2)	3 (1.2)	12 (1.2)
内出血発生の増加傾向	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
寝汗	4 (1.7)	0 (0.0)	3 (1.6)	1 (0.4)	8 (0.8)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.2)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
酒さ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
血管障害					
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.8)	3 (0.3)
高血圧	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.8)	5 (0.5)
起立性低血圧	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)
Total[a]	147 (62.6)	179 (47.9)	109 (59.9)	166 (68.3)	601 (58.1)

表 2.7.6.2.12-12　基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

Population: 52 WEEK ENROLLERS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
血液およびリンパ系障害					
貧血	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
好中球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心臓障害					
動悸	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.7)	4 (1.6)	8 (1.1)
洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
頻脈	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	4 (0.6)
耳および迷路障害					
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	3 (0.4)
回転性めまい	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.4)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
内分泌障害					
高プロラクチン血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
甲状腺機能低下症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼障害					
調節障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.3)
眼の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
流涙増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
眼窩周囲浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	3 (0.4)
霧視	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.9)	6 (2.5)	10 (1.4)
胃腸障害					
腹部不快感	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.4)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (0.4)	3 (0.4)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
下腹部痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
上腹部痛	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (1.7)	0 (0.0)	5 (0.7)
腹部圧痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
大腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
便秘	5 (3.1)	2 (1.1)	7 (6.0)	15 (6.2)	29 (4.2)
下痢	6 (3.8)	5 (2.8)	4 (3.4)	6 (2.5)	21 (3.0)
口内乾燥	6 (3.8)	8 (4.5)	3 (2.6)	15 (6.2)	32 (4.6)
消化不良	0 (0.0)	3 (1.7)	1 (0.9)	3 (1.2)	7 (1.0)
鼓腸	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	3 (1.2)	5 (0.7)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	3 (1.2)	5 (0.7)
歯肉腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)

表 2.7.6.2.12-12　基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

Population: 52 WEEK ENROLLERS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
胃酸過多	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
悪心	6 (3.8)	5 (2.8)	8 (6.9)	13 (5.3)	32 (4.6)
膵炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
流涎過多	4 (2.5)	2 (1.1)	4 (3.4)	6 (2.5)	16 (2.3)
歯痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)
嘔吐	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	3 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態					
無力症	3 (1.9)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.7)
悪寒	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
疲労	18 (11.3)	19 (10.6)	10 (8.6)	27 (11.1)	74 (10.6)
びくびく感	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	5 (2.1)	8 (1.1)
歩行障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	3 (0.4)
重力性浮腫	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
易刺激性	5 (3.1)	4 (2.2)	2 (1.7)	10 (4.1)	21 (3.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
末梢性浮腫	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (0.6)
不活発	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.3)
温度変化不耐症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
予想外の治療反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.8)	3 (0.4)
口渇	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
感染症および寄生虫症					
毛包炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
麦粒腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ブドウ球菌感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.3)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症					
サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
臨床検査					
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.6)	0 (0.0)	3 (0.4)
抗甲状腺抗体陽性	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.3)

表 2.7.6.2.12-12　基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

Population: 52 WEEK ENROLLERS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
血中コレステロール増加	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
血中コルチコトロピン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	3 (0.4)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
血中ブドウ糖増加	3 (1.9)	2 (1.1)	1 (0.9)	1 (0.4)	7 (1.0)
血中インスリン増加	2 (1.3)	6 (3.4)	1 (0.9)	2 (0.8)	11 (1.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
拡張期血圧上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血圧上昇	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	4 (0.6)
血中プロラクチン増加	3 (1.9)	5 (2.8)	1 (0.9)	4 (1.6)	13 (1.9)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.8)	5 (0.7)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.7)	1 (0.4)	5 (0.7)
凝固時間延長	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心電図ＱＴ延長	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (2.6)	2 (0.8)	8 (1.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (3.4)	1 (0.4)	6 (0.9)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.2)	5 (0.7)
ヘマトクリット減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心拍数増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)
肝酵素上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ＩＮＲ増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	3 (0.4)
脂質増加	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
アヘン剤陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
プロトロンビン時間延長	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	3 (0.4)
体重減少	3 (1.9)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.8)	6 (0.9)
体重増加	55 (34.6)	29 (16.2)	41 (35.3)	73 (30.0)	198 (28.4)
代謝および栄養障害					
食欲減退	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (2.6)	7 (2.9)	13 (1.9)
糖尿病	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
食物渇望	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.8)	4 (0.6)
耐糖能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
高血糖	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
高インスリン血症	3 (1.9)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.7)
高脂血症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.8)	4 (0.6)
高トリグリセリド血症	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.2)	6 (0.9)
低カルシウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
空腹時血中ブドウ糖不良	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

表 2.7.6.2.12-12　基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

Population: 52 WEEK ENROLLERS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
食欲亢進	16 (10.1)	10 (5.6)	9 (7.8)	34 (14.0)	69 (9.9)
１型糖尿病	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
２型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.8)	3 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	4 (1.6)	6 (0.9)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.3)
関節可動域低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
関節硬直	3 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.8)	7 (1.0)
関節腫脹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
筋固縮	3 (1.9)	4 (2.2)	1 (0.9)	0 (0.0)	8 (1.1)
筋痙縮	2 (1.3)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.8)	6 (0.9)
筋緊張	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.8)	4 (0.6)
筋攣縮	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.9)	3 (1.2)	5 (0.7)
筋力低下	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
筋骨格硬直	2 (1.3)	0 (0.0)	4 (3.4)	1 (0.4)	7 (1.0)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (2.6)	1 (0.4)	5 (0.7)
四肢痛	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (0.4)	6 (0.9)
関節周囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
顎関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
開口障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (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）					
子宮平滑筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
神経系障害					
アカシジア	22 (13.8)	16 (8.9)	10 (8.6)	44 (18.1)	92 (13.2)
意識変容状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
平衡障害	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (0.6)
運動緩慢	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
群発頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
歯車様固縮	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (0.6)
痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
意識レベルの低下	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
注意力障害	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	5 (2.1)	8 (1.1)
浮動性めまい	8 (5.0)	8 (4.5)	4 (3.4)	15 (6.2)	35 (5.0)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.2)	4 (0.6)
よだれ	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
構語障害	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.3)
ジスキネジー	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)

表 2.7.6.2.12-12　基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

Population: 52 WEEK ENROLLERS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
ジストニー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
錐体外路障害	11 (6.9)	9 (5.0)	3 (2.6)	8 (3.3)	31 (4.4)
眉間反射異常	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
頭痛	9 (5.7)	9 (5.0)	10 (8.6)	18 (7.4)	46 (6.6)
反射亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
過眠症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.9)	3 (1.2)	5 (0.7)
筋緊張亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
感覚鈍麻	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
企図振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
嗜眠	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.9)	6 (2.5)	11 (1.6)
記憶障害	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.5)	9 (1.3)
精神的機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.8)	4 (0.6)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.4)
ミオクローヌス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
錯感覚	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.9)	2 (0.8)	5 (0.7)
睡眠の質低下	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (0.4)	3 (0.4)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
精神運動亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
下肢静止不能症候群	4 (2.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.7)
鎮静	13 (8.2)	11 (6.1)	6 (5.2)	7 (2.9)	37 (5.3)
傾眠	12 (7.5)	12 (6.7)	11 (9.5)	44 (18.1)	79 (11.3)
緊張性頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	4 (0.6)
舌の麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
振戦	9 (5.7)	8 (4.5)	9 (7.8)	9 (3.7)	35 (5.0)
妊娠、産褥および周産期の状態					
自然流産	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
精神障害					
異常な夢	3 (1.9)	9 (5.0)	7 (6.0)	9 (3.7)	28 (4.0)
激越	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
無オルガズム症	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.4)
不安	8 (5.0)	8 (4.5)	5 (4.3)	17 (7.0)	38 (5.5)
無感情	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.8)	4 (0.6)
情動鈍麻	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)
歯ぎしり	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	3 (0.4)
抑うつ気分	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
うつ病	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	4 (1.6)	7 (1.0)
現実感消失	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ディスフェミア	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
高揚状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)

表 2.7.6.2.12-12　基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

Population: 52 WEEK ENROLLERS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
情動障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	3 (0.4)
感情の平板化	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
幻覚	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
錯覚	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
無関心	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
初期不眠症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	10 (4.1)	12 (1.7)
不眠症	15 (9.4)	11 (6.1)	10 (8.6)	27 (11.1)	63 (9.0)
リビドー減退	2 (1.3)	7 (3.9)	2 (1.7)	8 (3.3)	19 (2.7)
リビドー亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
中期不眠症	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (1.7)	12 (4.9)	17 (2.4)
気分動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
爪摘み取り	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
悪夢	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.8)	5 (0.7)
オルガズム異常	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.9)	2 (0.8)	4 (0.6)
パニック発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.3)
妄想症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
落ち着きのなさ	8 (5.0)	7 (3.9)	9 (7.8)	22 (9.1)	46 (6.6)
睡眠障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	3 (0.4)
緊張	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
早朝覚醒型不眠症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.9)	6 (2.5)	8 (1.1)
抜毛癖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
離脱症候群	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
腎および尿路障害					
尿意切迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
頻尿	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (0.6)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
排尿躊躇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
尿臭異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
生殖系および乳房障害					
乳房圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
勃起不全	2 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.7)	2 (0.8)	7 (1.0)
月経過多	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
不規則月経	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
性機能不全	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.9)	2 (0.8)	4 (0.6)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)

表 2.7.6.2.12-12　基本語別副作用（安全性解析対象集団）（続き）

Population: 52 WEEK ENROLLERS

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Placebo+ADT (N = 159) n (%)	Prior Brexpiprazole+ADT (N = 179) n (%)	Prior ADT (Phase A+) (N = 116) n (%)	De Novo (N = 243) n (%)	Total (N = 697) n (%)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
咽喉絞扼感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
あくび	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	4 (0.6)
皮膚および皮下組織障害					
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
脱毛症	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	5 (0.7)
多汗症	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (2.6)	3 (1.2)	8 (1.1)
内出血発生の増加傾向	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
寝汗	2 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.7)	2 (0.8)	7 (1.0)
光線過敏性反応	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.8)	3 (0.4)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.3)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.1)
血管障害					
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.8)	3 (0.4)
高血圧	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.8)	5 (0.7)
低血圧	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
Total[a]	127 (79.9)	116 (64.8)	90 (77.6)	207 (85.2)	540 (77.5)

MedDRA Version 15.0

ADT = antidepressant therapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: 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.

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

Potentially drug-related Adverse Events include those classified as related or possibly related.

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

＜資料番号 5.3.5.2-04：CT-8.3.2 より作成＞