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

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 4
2.7.1.1.2 分析法バリデーション 5
2.7.1.1.2.1 ヒト血漿中薬物濃度の測定法 5
2.7.1.1.2.2 溶出同等性試験の分析法バリデーション 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.1.2.1 *In vitro* 溶出同等性試験 5
2.7.1.2.1.1 臨床試験用製剤 1 mg 普通錠と臨床試験用製剤 0.5 mg 普通錠の溶出同等性試験 5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.4 付録 5

略号一覧

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

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　製剤開発の経緯

本邦では，レキサルティ錠（市販製剤普通錠）1 mg 及び 2 mg，並びにレキサルティ OD 錠（市販製剤 OD 錠）0.5 mg，1 mg 及び 2 mg の製造販売が既に承認されている。今回の承認申請は市販製剤普通錠及び市販製剤 OD 錠に対する効能追加を目的としている。新たな生物薬剤学の臨床試験は実施していないが，評価試験であるアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを有する患者を対象として国内で実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（331-102-00088 試験）において，臨床試験用製剤 0.5 mg 普通錠を使用しており，本製剤と既存の臨床試験用製剤／市販製剤間の生物学的同等性について詳細を説明する。

331-102-00088 試験では，臨床試験用製剤 0.5 mg，1 mg 及び 2 mg 普通錠を使用しており，そのうちの臨床試験用製剤 1 mg 及び 2 mg 普通錠は市販製剤普通錠及び市販製剤 OD 錠との生物学的同等性を確認済みである。今回新たに使用した臨床試験用製剤 0.5 mg 普通錠と既存の臨床試験用製剤／市販製剤間の生物学的同等性を確認する目的で，臨床試験用製剤 0.5 mg 普通錠と臨床試験用製剤 1 mg 普通錠の溶出試験を「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い実施した。その結果，両製剤の溶出挙動は同等と判定され，生物学的に同等とみなされた。臨床試験用製剤普通錠及び市販製剤の普通錠／OD 錠の生物学的同等性の概略を図 2.7.1.1.1-1 に示す。



図 2.7.1.1.1-1　　本邦市販製剤と臨床試験用製剤の生物学的同等性の概要

2.7.1.1.2　分析法バリデーション

2.7.1.1.2.1　ヒト血漿中薬物濃度の測定法

評価試験である 331-102-00088 試験において，血漿中ブレクスピプラゾール濃度を液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法で測定した。レキサルティ OD 錠 0.5 mg・1 mg・2 mg の承認申請時から測定施設及び分析法の変更は行っていない。分析法バリデーションの試験成績は，レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD 2.7.1.1.2.4（フルバリデーション）及びレキサルティ OD 錠 0.5 mg 他（OD 錠 剤形追加承認）CTD 2.7.1.1.2.1（パーシャルバリデーション）にて提出し，評価済みである。

2.7.1.1.2.2　溶出同等性試験の分析法バリデーション

2.7.1.2.1.1 項に示すように，臨床試験用製剤 1 mg 普通錠と臨床試験用製剤 0.5 mg 普通錠の溶出同等性試験を行った。分析法バリデーションについては，CTD 2.3.P.2.2.1(3)に示した。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　*In vitro* 溶出同等性試験

2.7.1.2.1.1　臨床試験用製剤 1 mg 普通錠と臨床試験用製剤 0.5 mg 普通錠の溶出同等性試験

臨床試験用製剤 1 mg 普通錠を標準製剤，臨床試験用製剤 0.5 mg 普通錠を試験製剤として溶出同等性試験を実施した。なお，臨床試験用製剤 0.5 mg 普通錠の臨床試験用製剤 1 mg 普通錠に対する処方変更水準は [redacted]である。[redacted]での試験を実施した結果，判定基準に適合し，両製剤は生物学的に同等とみなされた。試験条件及び試験結果の詳細は CTD 2.3.P.2.2.1 (2)に示した。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4　付録

該当する資料なし。

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）

2.7.2 臨床薬理試験

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 3
2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.2.2.1 AD アジテーション患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（日本人：331-102-00088 試験，添付資料番号 5.3.5.1-01）【評価資料】 6
2.7.2.3 全試験を通しての試験結果の比較と解析 9
2.7.2.3.1 PPK モデルの外部検証（331-102-0004J，添付資料番号：5.3.3.5-01） 9
2.7.2.3.2 日本人 AD アジテーション患者と日本人統合失調症患者及び日本人 MDD 患者との血漿中ブレクスピプラゾール濃度の比較 17
2.7.2.3.3 その他の内因性要因及び外因性要因の影響 21
2.7.2.4 特別な試験 22
2.7.2.5 付録 23
2.7.2.6 参考文献 24

略号一覧

略号	省略していない表現
AAD	Agitation associated with Alzheimer's dementia アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション
AD	Alzheimer's dementia アルツハイマー型認知症
AUC_{ss}	Area under the concentration-time curve during a dosing interval at steady-state 定常状態時の投与間隔の濃度 - 時間曲線下面積
CI	Confidence interval 信頼区間
CL/F	Apparent clearance 見かけの全身クリアランス
$C_{max,ss}$	Maximum (peak) drug concentration in the plasma during a dosing interval at steady-state 定常状態時の最高血漿中濃度
$C_{min,ss}$	Minimum drug concentration in the plasma during a dosing interval at steady-state 定常状態時の最低血漿中濃度
CWRES	Conditional weighted residuals 条件付き重み付き残差
CYP	Cytochrome P450 チトクローム P450
eGFR	Estimated glomerular filtration rate 推算糸球体濾過量
EM	Extensive metabolizer 通常代謝型
LLOQ	Lower limit of quantification 定量下限
Max	Maximum value 最大値
MDD	Major depressive disorder 大うつ病性障害
Min	Minimum value 最小値
N	Number of subjects 被験者数
NPDE	Normalized prediction distribution errors 正規化予測分布誤差
pcVPC	Prediction-corrected visual predictive check 予測値補正された視覚的事後予測性能評価
PK	Pharmacokinetic(s) 薬物動態
PPK	Population pharmacokinetic(s) 母集団薬物動態
SD	Standard deviation 標準偏差
SS	Steady-state 定常状態
Vc/F	Apparent central volume of distribution 見かけの中央コンパートメントの分布容積

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

薬物濃度測定を行った試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に，PPK モデルの外部検証については表 2.7.2.1-2 に示した。

本申請において新たな臨床薬理試験は実施していないが，AD に伴うアジテーションを有する患者（以降，AD アジテーション患者）を対象として国内で実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験［331-102-00088 試験（以降，88 試験）］及び海外で実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験の 3 試験（331-12-283，331-14-213 及び 331-12-284 試験）で血漿中ブレクスピプラゾール濃度を測定した。

本モジュールでは，日本人 AD アジテーション患者（88 試験）の結果を示し，海外で実施した 3 試験（331-12-283，331-14-213 及び 331-12-284 試験）の結果は 2.7.6 及び治験総括報告書（5.3.5.1-02～04）に示した。

また，日本人 AD アジテーション患者（88 試験）と日本人統合失調症患者（331-10-002 試験）の患者背景が異なることから，初回申請時の PPK モデル（日本人統合失調症患者及び日本人健康成人データで構築）［レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD 2.7.2.3.8.1 参照］を用いて，日本人 AD アジテーション患者の血漿中ブレクスピプラゾール濃度及び共変量データによる外部検証法を実施した。

表 2.7.2.1-1　　薬物濃度測定を行った試験の一覧表

分類	試験番号	資料番号	試験デザイン	対象	用量 [a]	実施国
有効性及び安全性試験	331-102-00088	5.3.5.1-01	多施設共同，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較	日本人 AD アジテーション患者	1 mg，2 mg	日本
	331-12-283	5.3.5.1-02	多施設共同，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較	AD アジテーション患者	0.5 mg，1 mg，2 mg	米国など
	331-14-213	5.3.5.1-03	多施設共同，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較	AD アジテーション患者	2 mg，3 mg	米国など
	331-12-284	5.3.5.1-04	多施設共同，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較	AD アジテーション患者	0.5～2 mg[b]	米国など

[a] 1 日 1 回経口投与でのブレクスピプラゾールの維持用量

[b] 331-12-284 試験でのブレクスピプラゾールは可変用量（0.5～2 mg）

表 2.7.2.1-2　　PPK モデルの外部検証

分類	試験番号	資料番号	対象データ
PPK モデルの外部検証	331-102-0004J	5.3.3.5-01	日本人 AD アジテーション患者 [a] 日本人統合失調症患者 [b] 日本人健康成人 [b]

[a] 331-102-00088 試験

[b] レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）時の PPK 解析で用いたデータ（統合失調症患者：331-10-001 及び 331-10-002 試験，健康成人：331-07-002 試験）

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　AD アジテーション患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（日本人：331-102-00088 試験，添付資料番号 5.3.5.1-01）【評価資料】

本試験は，AD アジテーション患者を対象として，ブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg を 10 週間投与した際のプラセボに対するブレクスピプラゾールの有効性及び安全性を評価した試験であり，血漿中薬物濃度測定用採血も実施された。

多施設共同，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較試験であり，スクリーニング期，治療期及び後観察期で構成された。被験者の投与群への割付けは，ブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群，プラセボ群への割付比を 3：4：4 として無作為に行った。治験薬を 1 日 1 回経口投与し，治験薬投与期間を 10 週間とした。ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群は，Day 1 にブレクスピプラゾールを 0.5 mg で投与開始し，Day 8 に 1 mg に増量した。さらに，ブレクスピプラゾール 2 mg 群は Day 15 に 2 mg に増量した。血漿中薬物濃度測定用の採血は，Week 10 の治験薬投与前の任意の時点で実施した。

血漿中ブレクスピプラゾール濃度について，直近の投与後時間（0-6，6-12，12-18，18-24 及び 24-30 時間，並びに>30 時間）ごとに加え，直近の投与後 20-28 時間（トラフ付近）及び全時点の記述統計量を投与群ごとに求めた。

各投与群の直近の投与後時間別の血漿中ブレクスピプラゾール濃度の推移図を図 2.7.2.2-1 及び図 2.7.2.2-2 に，トラフ付近及び全時点の血漿中ブレクスピプラゾール濃度の記述統計量を表 2.7.2.2-1 に示した。平均血漿中ブレクスピプラゾール濃度は，1 mg 群と比較して 2 mg 群で用量依存的に増加した。

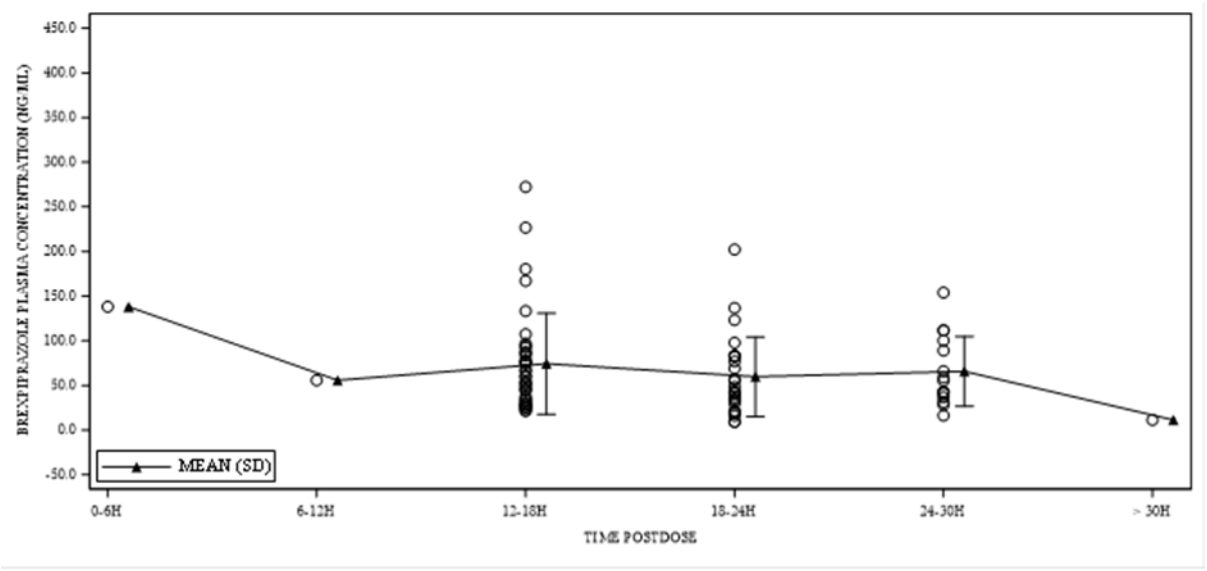


図 2.7.2.2-1　　ブレクスピプラゾール 1 mg 群の血漿中ブレクスピプラゾール濃度推移（平均値 ± 標準偏差）

Method LLOQ: 0.5000 ng/mL
< LLOQ values are imputed as 0 for descriptive statistics.
Open circle: individual plot, black triangle: arithmetic mean, error bar: standard deviation
＜資料番号 5.3.3.1-01：PKF-1＞

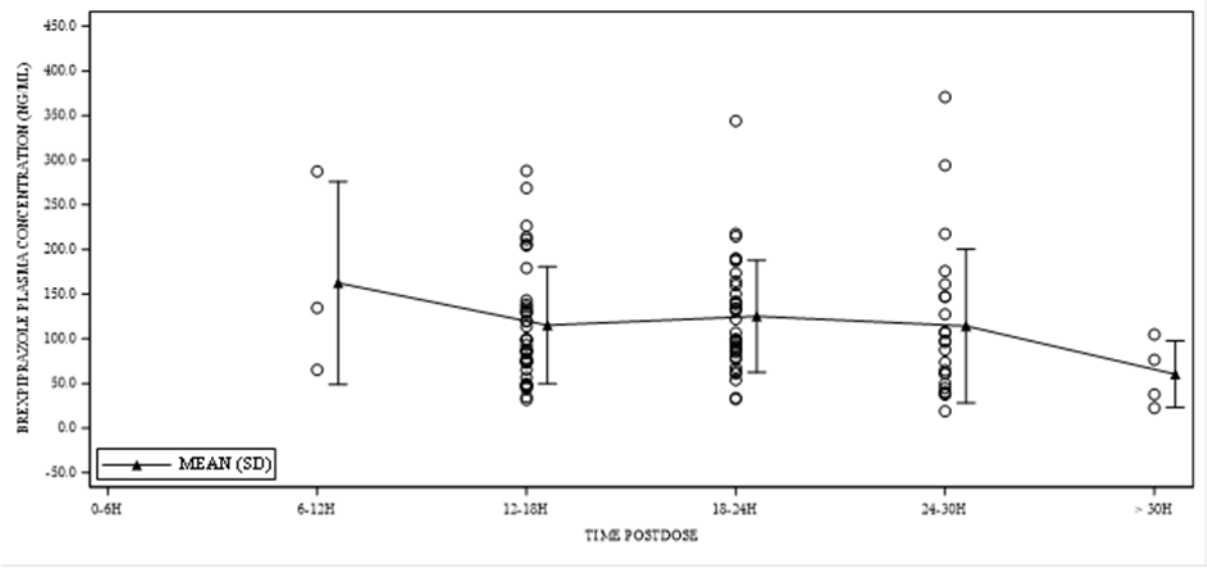


図 2.7.2.2-2　　ブレクスピプラゾール 2 mg 群の血漿中ブレクスピプラゾール濃度推移（平均値 ± 標準偏差）

Method LLOQ: 0.5000 ng/mL
< LLOQ values are imputed as 0 for descriptive statistics.
Open circle: individual plot, black triangle: arithmetic mean, error bar: standard deviation
＜資料番号 5.3.3.1-01：PKF-2＞

表 2.7.2.2-1　　ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群の Week 10 での血漿中ブレクスピプラゾール濃度の平均値及び標準偏差

用量		血漿中ブレクスピプラゾール濃度（ng/mL）	
		投与後 20～28 時間 [a]	全時点 [b]
1 mg	例数	33	82
	平均値	64.94	67.85
	標準偏差	44.01	49.84
2 mg	例数	46	103
	平均値	118.8	117.5
	標準偏差	76.86	70.52

[a] Week 10 における直近の投与後 20～28 時間（トラフ付近）での血漿中ブレクスピプラゾール濃度

[b] Week 10 における全時点での血漿中ブレクスピプラゾール濃度

＜資料番号 5.3.3.1-01：PKT-1 及び PKT-2 より作成＞

2.7.2.3　全試験を通しての試験結果の比較と解析

2.7.2.3.1　PPK モデルの外部検証（331-102-0004J，添付資料番号：5.3.3.5-01）

日本人健康成人を対象とした単回投与試験（331-07-002），日本人統合失調症患者を対象とした反復投与試験（331-10-001）及びプラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）の 3 試験の血漿中ブレクスピプラゾール濃度データを用いた PPK 最終モデル（以降，既存 PPK モデル）［レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD 2.7.2.3.8.1 参照］を用いて，88 試験の AD アジテーション患者の血漿中ブレクスピプラゾール濃度及び共変量データによる外部検証法を実施した（被験者 185 例，計 185 点の血漿中薬物濃度データ）。

既存 PPK モデルでは，CL/F の有意な共変量として年齢，eGFR 及び CYP2D6 遺伝子型が検出された（Vc/F には有意な共変量なし）。

AD アジテーション患者，統合失調症患者及び健康成人の背景因子の試験ごとの記述統計量を表 2.7.2.3-1（定量的共変量）及び表 2.7.2.3-2（定性的共変量）に，定量的共変量の人口統計学的分布を図 2.7.2.3-1 に示した。また，AD アジテーション患者のデータを用いた既存 PPK モデルでの各種診断プロットを図 2.7.2.3-2 及び図 2.7.2.3-3 に示した。さらに，NPDE 診断プロットを図 2.7.2.3-4 に，pcVPC プロットを図 2.7.2.3-5 に示した。

背景因子の記述統計量（表 2.7.2.3-1 及び表 2.7.2.3-2）及び人口統計学的分布（図 2.7.2.3-1）より，AD アジテーション患者は他の被験者集団と比較して，性別での女性の割合及び年齢が高く，体重と eGFR の値は低い傾向だった。CYP2D6 遺伝子型の分布は試験間で異ならなかった。各種診断プロットの結果ではデータ分布に偏りはなく，NPDE 診断プロットでは正規分布を示した。また，pcVPC プロットでは実測値と予測値が同様の推移を示した。これらのことから，既存 PPK モデルにより AD アジテーション患者の血漿中ブレクスピプラゾール濃度を精度よく記述できた。

また，既存 PPK モデルの CL/F に対して有意な共変量であった年齢及び eGFR は，AD アジテーション患者では分布が異なった。そこで，既存 PPK モデルのデータセットに AD アジテーション患者のデータも含めて，ブレクスピプラゾールの PK に対する影響について，既存 PPK モデルを用いたシミュレーションを実施し，$C_{min,ss}$，$C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} を求めた。年齢及び eGFR それぞれで，50 パーセンタイルに対する 5，25，75 及び 95 パーセンタイルでの相対的な曝露比を求めた（図 2.7.2.3-6）。年齢及び eGFR で共通する基準となる 50 パーセンタイルの仮想被験者のパラメータは，CYP2D6 遺伝子型を EM，年齢及び eGFR を全試験データの中央値（52 歳，82.0 mL/min/1.73m^2）を用いて算出した。

AUC_{ss} に対する年齢の影響は，52 歳（50 パーセンタイル）に対して 87 歳（95 パーセンタイル）で 1.16 倍，22 歳（5 パーセンタイル）で 0.78 倍だった。AUC_{ss} に対する eGFR の影響は，82.0 mL/min/1.73m^2（50 パーセンタイル）に対して 117 mL/min/1.73m^2（95 パーセンタイル）で 0.87 倍，48 mL/min/1.73m^2（5 パーセンタイル）で 1.24 倍だった。これらの結果より，年齢が低い（≤ 22 歳）場合に AUC_{ss} の中央値が 0.80～1.25 の範囲を僅かに下回ったが，年齢及び eGFR のブレクスピプラゾールの PK に対する影響は大きくないと考えられた。

表 2.7.2.3-1　　背景因子の記述統計量（定量的共変量）

Descriptive statistics	331-07-002 (N = 46)	331-10-001 (N = 21)	331-10-002 (N = 331)	331-102-00088 (N = 185)	Overall (N = 583)
Age (years)					
Mean	23.7	50.8	44.0	79.2	53.8
(SD)	(3.24)	(11.0)	(11.9)	(7.04)	(20.8)
Median	23.0	55.0	44.0	80.0	52.0
[Min; Max]	[20.0; 34.0]	[33.0; 64.0]	[18.0; 64.0]	[60.0; 90.0]	[18.0; 90.0]
Body weight (kg)					
Mean	62.1	65.6	61.9	49.8	58.2
(SD)	(4.74)	(15.5)	(13.5)	(9.85)	(13.3)
Median	62.0	66.0	61.6	48.5	57.5
[Min; Max]	[52.3; 75.0]	[38.5; 95.0]	[31.9; 127]	[30.1; 85.1]	[30.1; 127]
eGFR (mL/min/1.73 m^2)					
Mean	97.5	80.5	89.5	65.0	82.0
(SD)	(14.4)	(13.1)	(18.1)	(16.8)	(21.0)
Median	96.7	78.3	87.7	64.5	81.8
[Min; Max]	[63.5; 129]	[52.6; 103]	[51.7; 207]	[29.2; 129]	[29.2; 207]

331-102-00088 試験：AD アジテーション患者，331-10-001 及び 331-10-002 試験：統合失調症患者，331-07-002 試験：健康成人

<資料番号：5.3.3.5-01：Table 4.1.1-3 より作成>

表 2.7.2.3-2　　背景因子の記述統計量（定性的共変量）

Covariate	Categories	**331-07-002 (N = 46)**	**331-10-001 (N = 21)**	**331-10-002 (N = 331)**	**331-102-00088 (N = 185)**	**Overall (N = 583)**
Sex	Male, n (%)	46 (100)	14 (66.7)	160 (48.3)	70 (37.8)	290 (49.7)
	Female, n (%)	0 (0)	7 (33.3)	171 (51.7)	115 (62.2)	293 (50.3)
Inferred CYP2D6 Metabolic Status	Extensive Metabolizers, n (%)	32 (69.6)	15 (71.4)	155 (46.8)	138 (74.6)	340 (58.3)
	Intermediate Metabolizers, n (%)	10 (21.7)	6 (28.6)	52 (15.7)	37 (20.0)	105 (18.0)
	Poor Metabolizers, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.500)	1 (0.200)
	Unknown Metabolizers, n (%)	4 (8.70)	0 (0)	124 (37.5)[a]	9 (4.90)	137 (23.5)
Disease Type	AAD, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	185 (100)	185 (31.7)
	Schizophrenia, n (%)	0 (0)	21 (100)	331 (100)	0 (0)	352 (60.4)
	Healthy, n (%)	46 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	46 (7.90)

n = number of subjects per category.

[a] Unknown metabolizers in Study 331-10-002 include patients with “No test”, which indicate that informed consent for CYP2D6 genetic testing was not obtained from the patient, as testing was optional in this study. In other studies testing was mandatory.

331-102-00088 試験：AD アジテーション患者，331-10-001 及び 331-10-002 試験：統合失調症患者，331-07-002 試験：健康成人

<資料番号：5.3.3.5-01：Table 4.1.1-4>

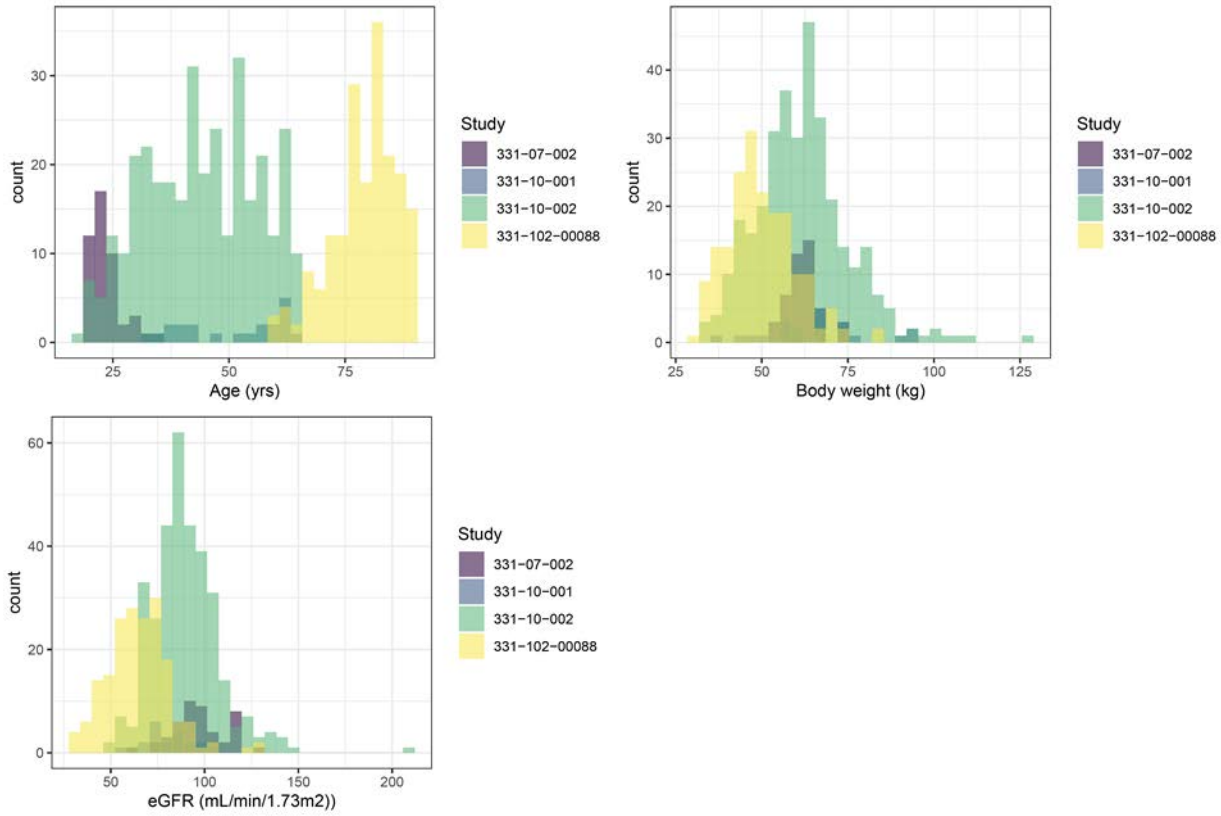


図 2.7.2.3-1　　人口統計学的分布（定量的共変量）

331-102-00088 試験：AD アジテーション患者，331-10-001 及び 331-10-002 試験：統合失調症患者，331-07-002 試験：健康成人

<資料番号：5.3.3.5-01：Figure 4.1.1-1 より作成>

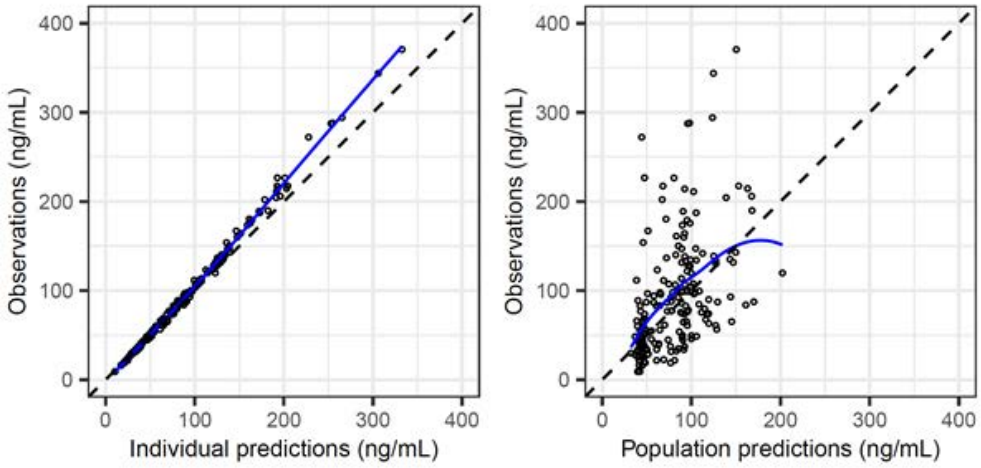


図 2.7.2.3-2　　AD アジテーション患者データを用いた実測値と既存モデルからの予測値の相関プロット（左：個別推定値，右：母集団推定値）

The dots represent observations, the black lines represent identity lines and the blue lines represent loess smoothers. 3 data points (at time since last dose >300 h, time since last dose <4 h, or time since first dose <1200 h) were excluded during plotting to improve visualization but were included in external validation.

<資料番号：5.3.3.5-01：Figure 4.2.2-1 より作成>

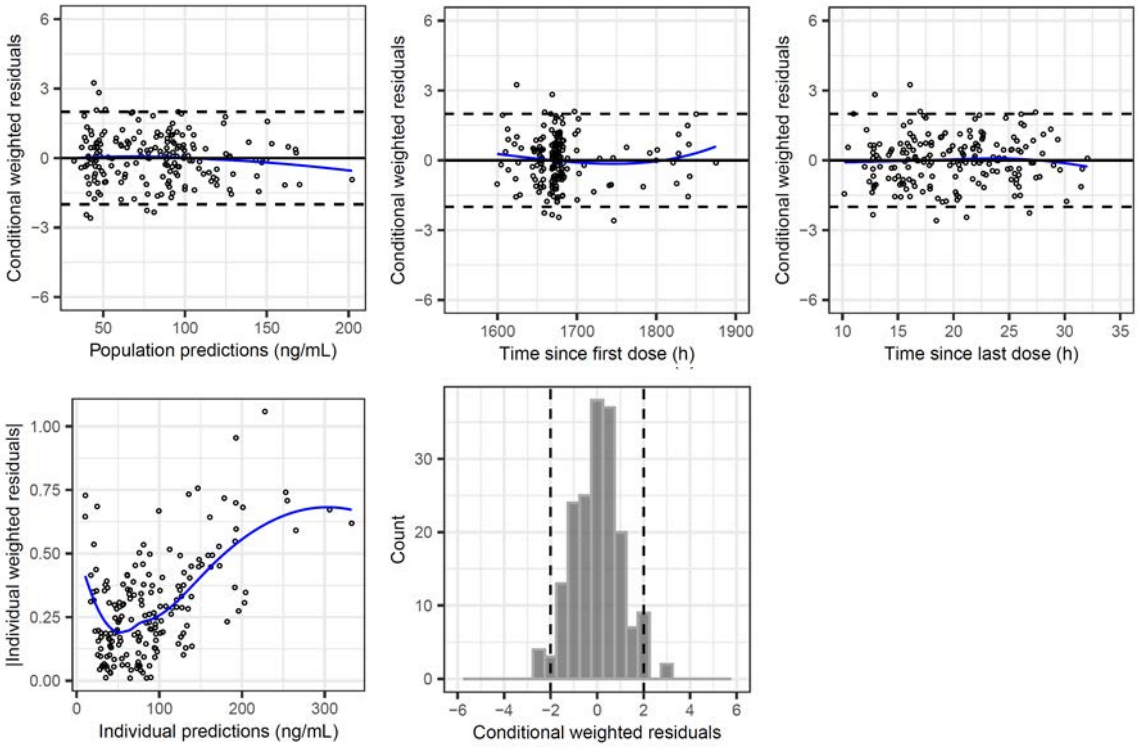


図 2.7.2.3-3　　AD アジテーション患者データを用いた既存モデルでの条件付き重み付き残差プロット（上段左より：母集団推定値，初回投与後経過時間，直近の投与後経過時間，下段左より：個別重み付き残差と個別推定値，条件付き重み付き残差のヒストグラム）

The dots represent observations, the black lines represent identity lines or CWRES = ±2 and the blue lines represent loess smoothers. 3 data points (at time since last dose >300 h, time since last dose <4 h, or time since first dose <1200 h) were excluded during plotting to improve visualization but were included in external validation.

<資料番号：5.3.3.5-01：Figure 4.2.2-1 より作成>

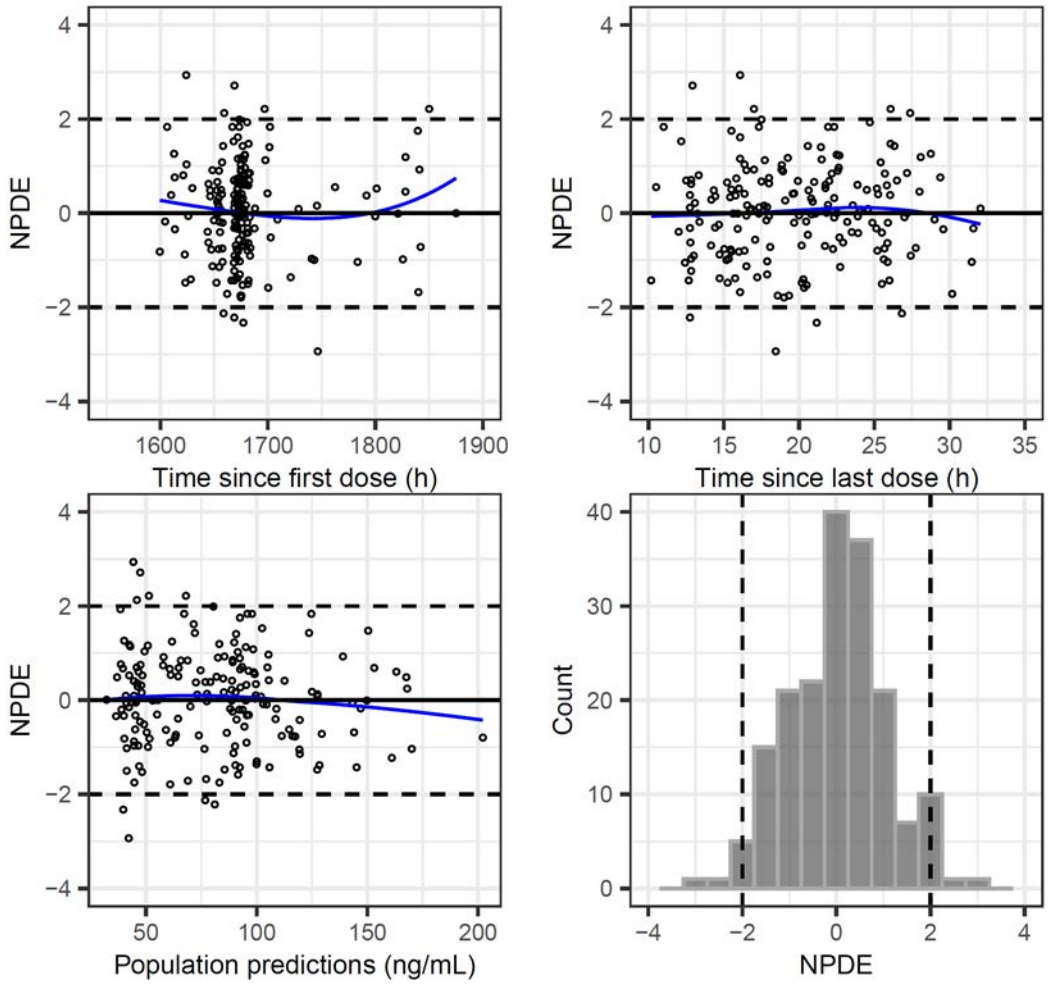


図 2.7.2.3-4　　AD アジテーション患者データを用いた既存モデルでの NPDE 診断プロット（上段左より：初回投与後経過時間，直近の投与後経過時間，下段左より：母集団推定値，NPDE のヒストグラム）

The dots represent observations, the black lines represent identity lines and the blue lines represent loess smoothers. 3 data points (at time since last dose >300 h, time since last dose <4 h, or time since first dose <1200 h) were excluded during plotting to improve visualization but were included in external validation.

<資料番号：5.3.3.5-01：Figure 4.2.2-2>

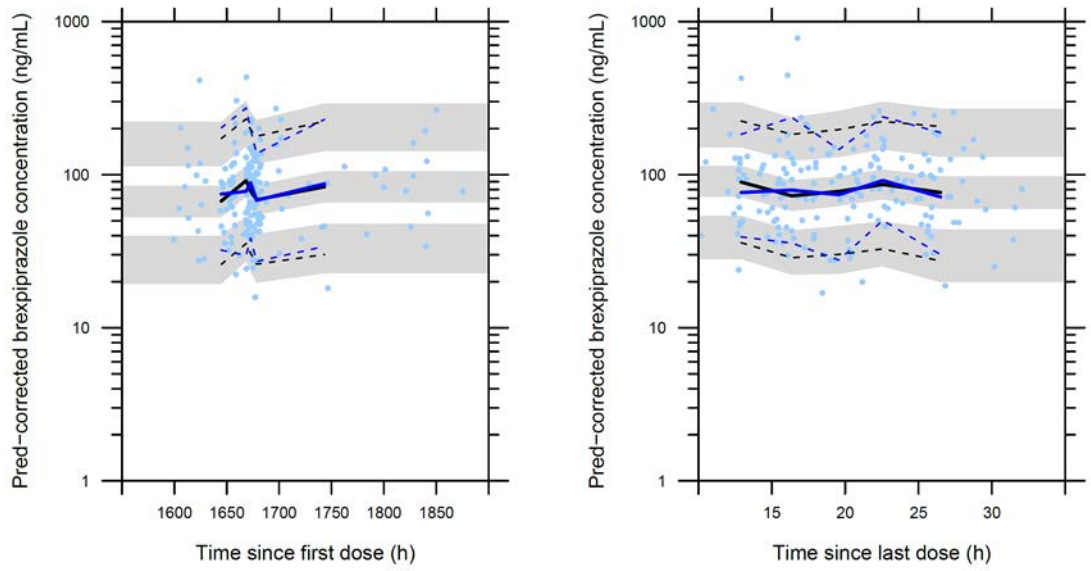


図 2.7.2.3-5　　AD アジテーション患者データを用いた既存モデルでの pcVPC
（左：初回投与後経過時間，右：直近の投与後経過時間）

Pred-corrected = prediction-corrected.

Blue dots are prediction-corrected observed concentrations from Study 331-102-00088; blue lines are 50th (solid), 5th (dashed), and 95th (dashed) percentiles of observed concentrations; and black lines are 50th (solid), 5th (dashed), and 95th (dashed) percentiles of simulations. Gray bands are 95% prediction interval for corresponding black lines based on 1000 simulations. The plots show 1550 to 1900 hours since first dose (left panel) and 10 to 35 hours since last dose (right panel).

<資料番号：5.3.3.5-01：Figure 4.2.2-3>

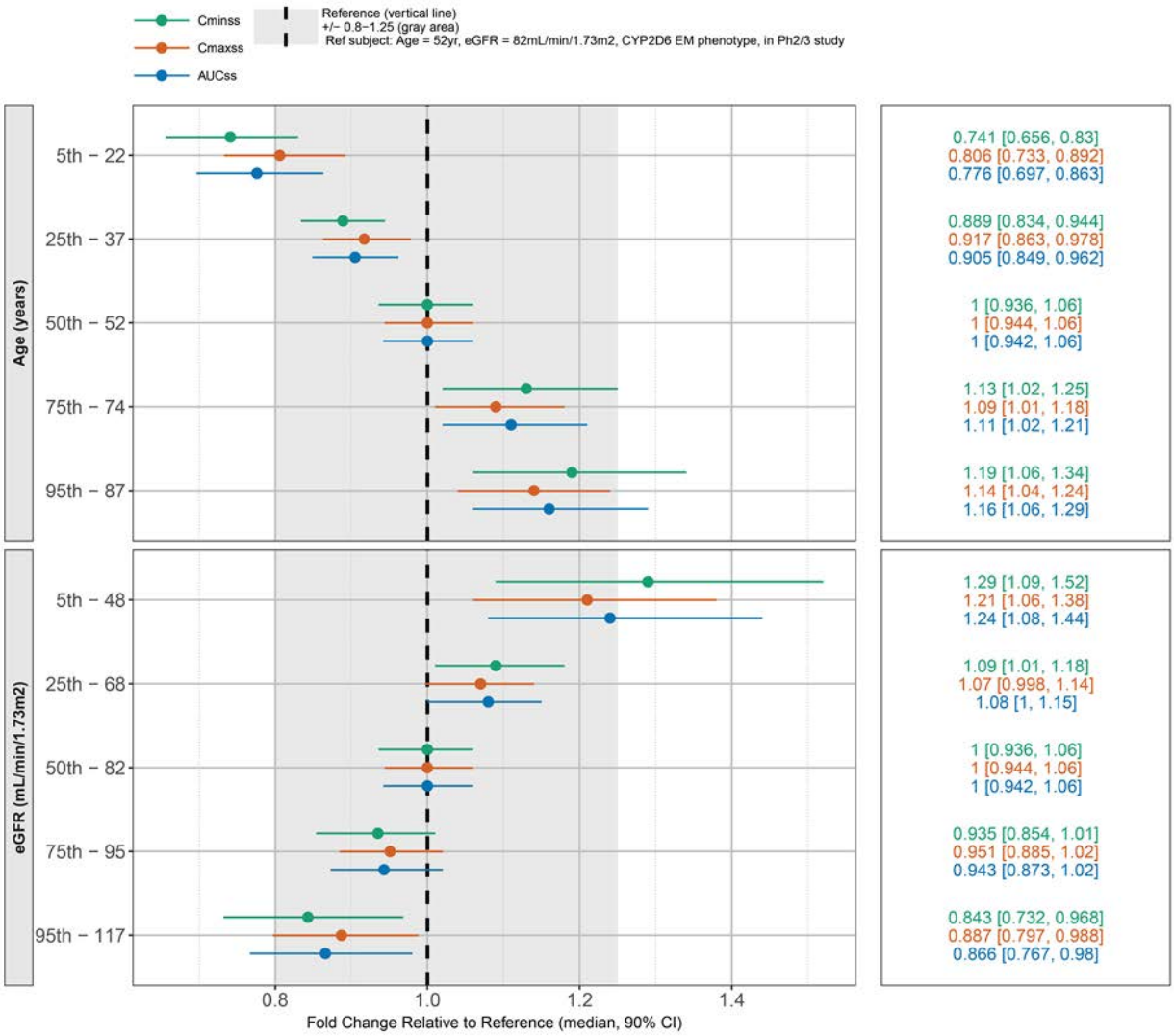


図 2.7.2.3-6　　既存 PPK モデルによる定常状態時のブレクスピプラゾール曝露量（$C_{min,ss}$，$C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss}）に対する共変量（年齢，eGFR）の影響

The gray area corresponds to a 0.8 to 1.25 ratio interval. The dashed vertical line corresponds to a ratio of 1 and represents the typical patient. Points and whiskers represent the median and 90% CI, respectively. A typical patient is defined as a patient from a Phase 2/3 study who is a CYP2D6 extensive metabolizer with a median age (52 years) and median eGFR (82 mL/min/1.73 m^2) across the overall study population. The 50th percentile may deviate slightly from one because median covariates for a typical patient used as the reference is different from the covariate values used for standardization in the PopPK model.

<資料番号：5.3.3.5-01：Figure 4.3.2-1>

2.7.2.3.2　日本人 AD アジテーション患者と日本人統合失調症患者及び日本人 MDD 患者との血漿中ブレクスピプラゾール濃度の比較

ブレクスピプラゾールの国内における既承認効能・効果は統合失調症とうつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）である。日本人 AD アジテーション患者，日本人統合失調症患者及び日本人 MDD 患者の血漿中ブレクスピプラゾール濃度を比較した。濃度データは，88 試験（日本人 AD アジテーション患者），331-10-002 試験（日本人統合失調症患者）及び日本人 MDD 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）から，これらの試験間で共通の用量であるブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg の各投与群の結果を用いた。

各疾患の患者背景因子の記述統計量を表 2.7.2.3-3 及び表 2.7.2.3-4 に，定常状態時の血漿中ブレクスピプラゾールトラフ濃度を表 2.7.2.3-5 及び図 2.7.2.3-7 に示した。

患者背景因子の疾患間の比較において，日本人 AD アジテーション患者は，他の疾患と比較して女性の割合が高く，年齢が高かった。また，体重及び eGFR が低かった。日本人統合失調症患者と日本人 MDD 患者との比較では，統合失調症患者と比べて日本人 MDD 患者での女性の割合がわずかに低かったが，それ以外の患者背景因子に大きな違いはなかった。

定常状態時の血漿中ブレクスピプラゾールトラフ濃度の比較では，日本人 AD アジテーション患者の血漿中濃度は，他の疾患と比べて平均値及び中央値で見ると全体的に高い傾向にあった（平均値で 1.5～2.2 倍，中央値で 1.3～1.8 倍）。日本人統合失調症患者に対する日本人 MDD 患者の比較では，大きな違いは認められなかった（平均値で 0.7 倍，中央値で 0.8 倍）。

一方，既存 PPK モデルの外部検証の結果では，日本人 AD アジテーション患者の血漿中ブレクスピプラゾール濃度を既存 PPK モデルで精度よく記述できた（2.7.2.3.1 参照）。既存 PPK モデルの見かけの全身クリアランスの有意な共変量として年齢，eGFR 及び CYP2D6 遺伝子型が含まれる。疾患間の患者背景因子の比較で年齢及び eGFR の分布に違いがあったことから，血漿中ブレクスピプラゾール濃度の疾患間での差異に年齢と eGFR が影響していることが示唆され，疾患の影響ではないことが考えられた。

なお，88 試験で得られた安全性の結果は，日本人統合失調症患者及び日本人 MDD 患者の安全性の結果と比べて，傾眠，運動緩慢及び不眠症の発現割合が高かったものの，いずれも既知の事象であり，現行の添付文書で注意喚起されている事象であった。88 試験の治療期を完了した患者を対象とした継続試験（331-102-00184 試験）で得られた安全性の結果では，他の疾患と比べて明らかな違いは認められなかった（2.5.5.9.3 及び 2.7.4.5.1.7 (2)参照）。

以上より，日本人 AD アジテーション患者の血漿中ブレクスピプラゾール濃度は，日本人統合失調症患者及び日本人 MDD 患者に比べてやや高い傾向にあったが，これは年齢及び腎機能の違いに起因するものであり，前述の疾患間の安全性の比較結果を踏まえると，この血漿中薬物濃度の差は臨床的に問題となる差ではないと考えられた。

表 2.7.2.3-3　　各疾患での国内臨床試験における背景因子の記述統計量（定量的共変量）

背景因子	AD アジテーション（331-102-00088）(N=185)	統合失調症（331-10-002）(N=331)	MDD（331-102-00058）(N=468)
Age (years)			
Mean (SD)	79.2 (7.04)	44.0 (11.9)	40.4 (10.9)
Median [Min; Max]	80.0 [60; 90]	44.0 [18; 64]	40.5 [20; 64]
Body weight (kg)			
Mean (SD)	49.8 (9.85)	61.9 (13.5)	65.8 (14.8)
Median [Min; Max]	48.5 [30.1; 85.1]	61.6 [31.9; 127]	64.4 [38.1; 120]
eGFR (mL/min/1.73 m^2)			
Mean (SD)	65.0 (16.8)	89.5 (18.1)	85.5 (15.2)
Median [Min; Max]	64.5 [29.2; 129]	87.7 [51.7; 207]	84.9 [40.1; 138]

N: number of patients for whom blood concentration were obtained at 300 hours or more after the initial dose.

表 2.7.2.3-4　　各疾患での国内臨床試験における背景因子の記述統計量（定性的共変量）

背景因子	Categories	AD アジテーション（331-102-00088）(N=185)	統合失調症（331-10-002）(N=331)	MDD（331-102-00058）(N=468)
Sex	Male, n (%)	70 (37.8)	160 (48.3)	268 (57.3)
	Female, n (%)	115 (62.2)	171 (51.7)	200 (42.7)
Inferred CYP2D6 Metabolic Status	Poor Metabolizers, n (%)	1 (0.500)	0 (0)	5 (1.07)
	Intermediate Metabolizers, n (%)	37 (20.0)	52 (15.7)	103 (22.0)
	Extensive Metabolizers, n (%)	138 (74.6)	155 (46.8)	333 (71.2)
	Unknown Metabolizers, n (%)	9 (4.90)	124 (37.5)	27 (5.77)

n = number of subjects per category, N: number of patients for whom blood concentration were obtained at 300 hours or more after the initial dose.

Note: Unknown metabolizers in Study 331-10-002 include patients with “No test”, which indicate that informed consent for CYP2D6 genetic testing was not obtained from the patient, as testing was optional in this study. In other studies testing was mandatory.

表 2.7.2.3-5　　各疾患でのブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群の定常状態時での血漿中ブレクスピプラゾールトラフ濃度

用量		血漿中ブレクスピプラゾール濃度（ng/mL）		
		投与後 20～28 時間 [a]		
		AD アジテーション	統合失調症	MDD
1 mg	N	33	71	32
	Mean	64.94	44.34	29.98
	SD	44.01	30.92	14.28
	CV%	67.8	69.7	47.6
	Min	9.147	7.908	7.968
	Median	48.36	36.41	29.52
	Max	202.2	178.1	54.51
2 mg	N	46	79	38
	Mean	118.8	81.05	60.66
	SD	76.86	51.86	32.95
	CV%	64.7	64.0	54.3
	Min	18.88	15.89	12.02
	Median	97.86	68.37	55.10
	Max	370.7	320.5	152.3

CV: coefficient of variation

[a] 定常状態時における直近の投与後 20～28 時間（トラフ付近）での血漿中ブレクスピプラゾール濃度

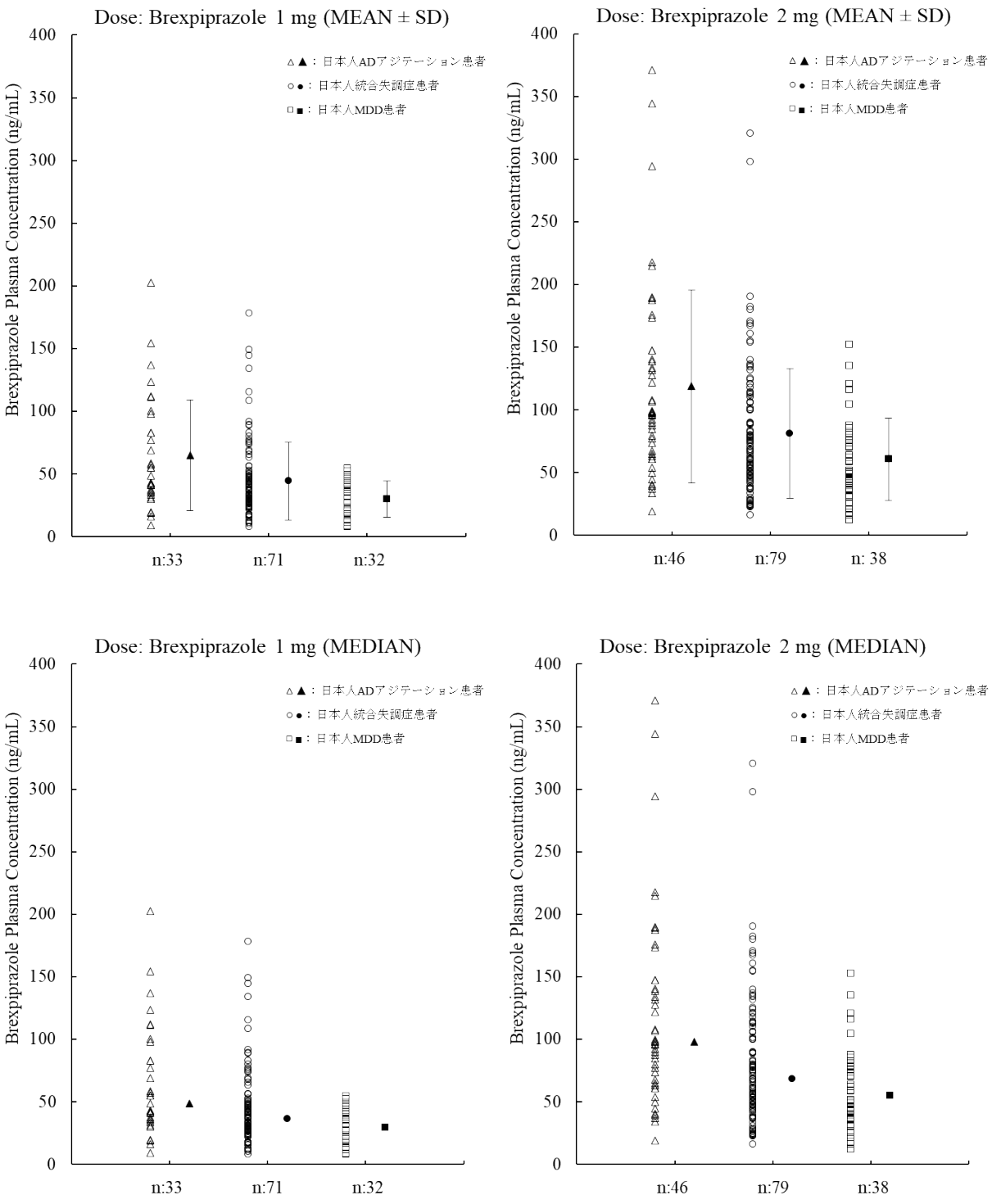


図 2.7.2.3-7　　各疾患でのブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群の定常状態時での血漿中ブレクスピプラゾールトラフ濃度（上段：個別値及び平均値 ± 標準偏差，下段：個別値及び中央値）

Brexpiprazole Plasma Concentration: 定常状態時における直近の投与後 20～28 時間（トラフ付近）での血漿中ブレクスピプラゾール濃度

2.7.2.3.3　　その他の内因性要因及び外因性要因の影響

他の疾患と比較して，日本人 AD アジテーション患者で分布が異なった年齢及び eGFR は，既存 PPK モデルにおけるブレクスピプラゾールの CL/F に対する有意な共変量であったが，シミュレーションの結果から，年齢及び eGFR のブレクスピプラゾールの PK に対する影響の程度は大きくないと考えられた（2.7.2.3.1 及び 2.7.2.3.2 参照）。また，日本人 AD アジテーション患者と他の疾患の血漿中ブレクスピプラゾールトラフ濃度の比較において，ブレクスピプラゾールの PK に対する疾患の影響はないと考えた（2.7.2.3.2 参照）。年齢及び eGFR 以外の内因性要因（性別，体重，CYP2D6 遺伝子多型及び肝機能低下）及び外因性要因（喫煙，食事及び薬物相互作用）の日本人 AD アジテーション患者におけるブレクスピプラゾールの PK への影響は，統合失調症患者におけるこれらの要因の影響と同様と考えられた［レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD 2.7.2.3.6 及び 2.7.2.3.7 参照］。

2.7.2.4　特別な試験

本項に該当する試験は実施していない。

2.7.2.5　付録

該当する資料なし。

2.7.2.6　　参考文献

該当する資料なし。

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）

2.7.3 臨床的有効性

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 4

2.7.3 臨床的有効性 6

2.7.3.1 背景及び概観 6

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験 6

2.7.3.1.2 有効性評価に用いた臨床試験の概観 7

2.7.3.1.2.1 国内試験 8

2.7.3.1.2.2 海外試験 10

2.7.3.1.3 有効性評価項目 12

2.7.3.1.3.1 CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量 13

2.7.3.1.3.2 CGI-S スコアのベースラインからの変化量 15

2.7.3.1.3.3 CGI-I スコア 15

2.7.3.1.3.4 CMAI サブスケールスコアのベースラインからの変化量 15

2.7.3.1.3.5 CMAI 反応率 15

2.7.3.1.3.6 CGI-I 反応率 16

2.7.3.1.3.7 NPI, NPI-NH, NPI/NPI-NH 16

2.7.3.1.3.8 NPI-D, NPI-NH-OD, NPI/NPI-NH-Distress 16

2.7.3.1.4 有効性解析対象 17

2.7.3.1.4.1 国内試験 17

2.7.3.1.4.2 海外試験 17

2.7.3.1.5 解析方法 17

2.7.3.1.5.1 国内試験 17

2.7.3.1.5.2 海外試験 19

2.7.3.1.5.3 部分集団の検討 21

2.7.3.2 個々の試験結果の要約 22

2.7.3.2.1 国内試験 22

2.7.3.2.1.1 88 試験 22

2.7.3.2.1.2 184 試験 23

2.7.3.2.2 海外試験 23

2.7.3.2.2.1 283 試験 23

2.7.3.2.2.2 213 試験 24

2.7.3.2.2.3 284 試験 25

2.7.3.2.2.4 182 試験 26
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 28
2.7.3.3.1 試験対象集団 28
2.7.3.3.1.1 選択・除外基準の比較 28
2.7.3.3.1.2 被験者の内訳 29
2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 31
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の検討 39
2.7.3.3.2.1 CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量 39
2.7.3.3.2.2 CGI-S スコアのベースラインからの変化量 43
2.7.3.3.2.3 CGI-I スコア 46
2.7.3.3.2.4 CMAI サブスケールスコアのベースラインからの変化量 48
2.7.3.3.2.5 CMAI 反応率 52
2.7.3.3.2.6 CGI-I 反応率 54
2.7.3.3.2.7 NPI，NPI-NH，NPI/NPI-NH 55
2.7.3.3.2.8 NPI-D，NPI-NH-OD，NPI/NPI-NH-Distress 57
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 57
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 59
2.7.3.4.1 推奨用法 59
2.7.3.4.2 推奨用量 59
2.7.3.4.2.1 開始用量 59
2.7.3.4.2.2 維持用量 60
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 62
2.7.3.5.1 国内試験 62
2.7.3.5.2 海外試験 63
2.7.3.6 付録 64
2.7.3.7 参考文献 98

略号一覧

略号	省略していない表現
AD	Alzheimer’s dementia　アルツハイマー型認知症
ADL	Activities of daily living　日常生活動作
ADSC-ADL	Alzheimer’s Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living
ALT	Alanine aminotransferase　アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index　肥満指数
BPSD	Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia　認知症の行動・心理症状
BREX	Brexpiprazole　ブレクスピプラゾール
CGI-I	Clinical Global Impression - Global Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression - Severity of Illness
CI	Confidence interval　信頼区間
CMAI	Cohen-Mansfield Agitation Inventory
CMH	Cochran Mantel Haenszel　コクラン・マンテル・ヘンツェル
CNS	Central nervous system　中枢神経系
COVID-19	Coronavirus disease-2019　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
CT	Computed tomography　コンピューター断層撮影
CYP	Cytochrome P450　チトクローム P450
DBP	Diastolic blood pressure　拡張期血圧
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
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
ECG	Electrocardiogram　心電図
ET	Early termination　早期中止
FAS	Full analysis set　最大解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration　米国食品医薬品局
FT_4	Free thyroxine　遊離チロキシン
GABA	Gamma-aminobutyric acid　γ-アミノ酪酸
HbA1c	Glycosylated hemoglobin　グリコシル化ヘモグロビン
HBsAg	Hepatitis B surface antigen　B 型肝炎表面抗原
HCV Ab	Hepatitis C virus antibodies　C 型肝炎ウイルス抗体
HIV	Human immunodeficiency virus　ヒト免疫不全ウイルス
IPA	International Psychogeriatric Association　国際老年精神医学会

略号	省略していない表現
LOCF	Last observation carried forward
LS Mean	Least square mean　最小二乗平均
MAR	Missing at random
MAX，Max	Maximum　最大値
MED	Median　中央値
MIN，Min	Minimum　最小値
MMRM	Mixed models for repeated measures
MMSE	Mini-Mental State Examination　簡易知能試験
MNAR	Missing not at randum
MRI	Magnetic resonance imaging　磁気共鳴画像法
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NPI	Neuropsychiatric Inventory
NPI-D	Neuropsychiatric Inventory - Caregiver Distress Scale
NPI-NH	Neuropsychiatric Inventory - Nursing Home Version
NPI-NH-OD	Neuropsychiatric Inventory - Nursing Home Version - Occupational Disruptiveness
OC	Observed cases
QTcF	QT corrected for heart rate by Fridericia's formula　Fridericia 式による補正 QT
RR	Ratio of response rate
SBP	Systolic blood pressure　収縮期血圧
SD	Standard deviation　標準偏差
SE	Standard error　標準誤差
S-STS	Sheehan Suicidality Tracking Scale
T_4	Thyroxine　チロキシン
TSH	Thyroid-stimulating hormone　甲状腺刺激ホルモン
ULN	Upper limits of normal　基準値上限

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験

AD に伴うアジテーション（以降，AD アジテーション）に対するブレクスピプラゾールの有効性を評価した試験を表 2.7.3.1.1-1 に示した。

AD アジテーションを有する患者（以降，AD アジテーション患者）を対象として国内で実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験の 331-102-00088 試験（以降，88 試験）及びその継続試験の 331-102-00184 試験（以降，184 試験）の成績を評価資料とし，これらの成績を用いて，AD アジテーションに対するブレクスピプラゾールの有効性を評価した。また，国内で実施した 2 試験で得られた有効性評価結果を支持するために，AD アジテーション患者を対象として海外で実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 3 試験［331-12-283 試験（以降，283 試験），331-14-213 試験（以降，213 試験），331-12-284 試験（以降，284 試験）］及び 213 試験からの継続試験である 331-201-00182 試験（以降，182 試験）の成績を参考資料として示した。

表 2.7.3.1.1-1　　有効性評価に用いた試験

試験略名 （試験番号） 資料区分 資料番号	試験デザイン	用量 [a]	投与期間	有効性解析対象例数
国内試験				
88 試験 （331-102-00088） 評価資料 5.3.5.1-01	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	1 mg，2 mg （固定用量）	10 週間	1 mg 群 108 例 2 mg 群 148 例 プラセボ群 147 例
184 試験 （331-102-00184） 評価資料 5.3.5.2-01	多施設共同，非盲検，非対照，継続	1～2 mg （可変用量）	14 週間	ブレクスピプラゾール群 継続例 96 例 [b] プラセボ群継続例 60 例 [c]
海外試験				
283 試験 （331-12-283） 参考資料 5.3.5.1-02	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	0.5 mg[d]， 1 mg，2 mg （固定用量）	12 週間	1 mg 群 135 例 2 mg 群 138 例 プラセボ群 131 例
213 試験 （331-14-213） 参考資料 5.3.5.1-03	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	2 mg，3 mg （固定用量）	12 週間	2 mg 群 73 例 3 mg 群 153 例 プラセボ群 116 例
284 試験 （331-12-284） 参考資料 5.3.5.1-04	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	0.5～2 mg （可変用量）	12 週間	ブレクスピプラゾール群 132 例 プラセボ群 137 例
182 試験 （331-201-00182） 参考資料 5.3.5.2-02	多施設共同，非対照，継続	2～3 mg （可変用量）	12 週間	ブレクスピプラゾール群 継続例 159 例 [e] プラセボ群継続例 95 例 [f]

[a] 1 日 1 回経口投与でのブレクスピプラゾールの維持用量
[b] 88 試験のブレクスピプラゾール 1 mg 群又は 2 mg 群からの継続例
[c] 88 試験のプラセボ群からの継続例
[d] 0.5 mg 群 20 例は有効性解析対象から除外した。
[e] 213 試験のブレクスピプラゾール 2 mg 群又は 3 mg 群からの継続例
[f] 213 試験のプラセボ群からの継続例

2.7.3.1.2　　有効性評価に用いた臨床試験の概観

AD アジテーションに対するブレクスピプラゾールの有効性評価に用いた試験の概要を表 2.7.3.6-1 及び表 2.7.3.6-2 に示した。継続試験 2 試験を除く，88 試験，283 試験，213 試験，及び 284 試験の選択基準及び除外基準を表 2.7.3.6-3 に，使用禁止薬，使用制限薬，及び制限療法を表 2.7.3.6-4 に示した。

2.7.3.1.2.1　国内試験

(1)　88 試験

88 試験では，AD アジテーション患者を対象として，ブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg を 10 週間投与した際のプラセボに対する優越性を検証した。また，ブレクスピプラゾールの安全性を検討し，至適用量を確認した。

(a)　対象患者

DSM-5 で「アルツハイマー病による認知症」，NINCDS-ADRDA の診断基準で「Probable Alzheimer's Disease」と診断され，薬物治療が必要な AD アジテーション患者を対象とした。年齢は 55 歳以上 90 歳以下，スクリーニング検査及びベースライン評価の前それぞれ 2 週間以上にわたって持続又は頻繁に再発していて，日常生活に影響のあるアジテーションを有し，スクリーニング検査及びベースライン評価時の NPI 又は NPI-NH の Agitation/Aggression の頻度と重症度の積によるスコアが 4 点以上で，ベースライン評価の前 2 週間に攻撃的発言又は攻撃的行動が 3 回以上認められる患者を対象とした。

アジテーションの定義は IPA の「Consensus provisional definition of agitation in cognitive disorders」[1]に従った。また，攻撃的発言及び攻撃的行動は IPA の「Consensus provisional definition of agitation in cognitive disorders」で定義される以下の症状を含むこととした。

- 攻撃的発言（Verbal aggression）：yelling，speaking in an excessively loud voice，using profanity，screaming，shouting など
- 攻撃的行動（Physical aggression）：grabbing，shoving，pushing，resisting，hitting others，kicking objects or people，scratching，biting，throwing objects，hitting self，slamming doors，tearing things，destroying property など

(b)　試験デザイン

88 試験は，国内で実施した多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であり，スクリーニング期，治療期，及び後観察期で構成された（図 2.7.3.1.2.1-1）。被験者の投与群への割付けは，ブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群，及びプラセボ群への割付比を 3：4：4 として無作為に行った。治験薬を 1 日 1 回経口投与した。1 mg 群及び 2 mg 群は，Day 1 にブレクスピプラゾール錠を 0.5 mg で投与開始し，Day 8 に 1 mg に増量した。2 mg 群は，Day 15 に 2 mg に増量した。治験薬投与期間は最大用量の 2 mg へ到達後 8 週間投与する合計 10 週間とした。88 試験から 184 試験に移行しなかった被験者には，治験薬投与終了 28 日後に後観察を実施した。

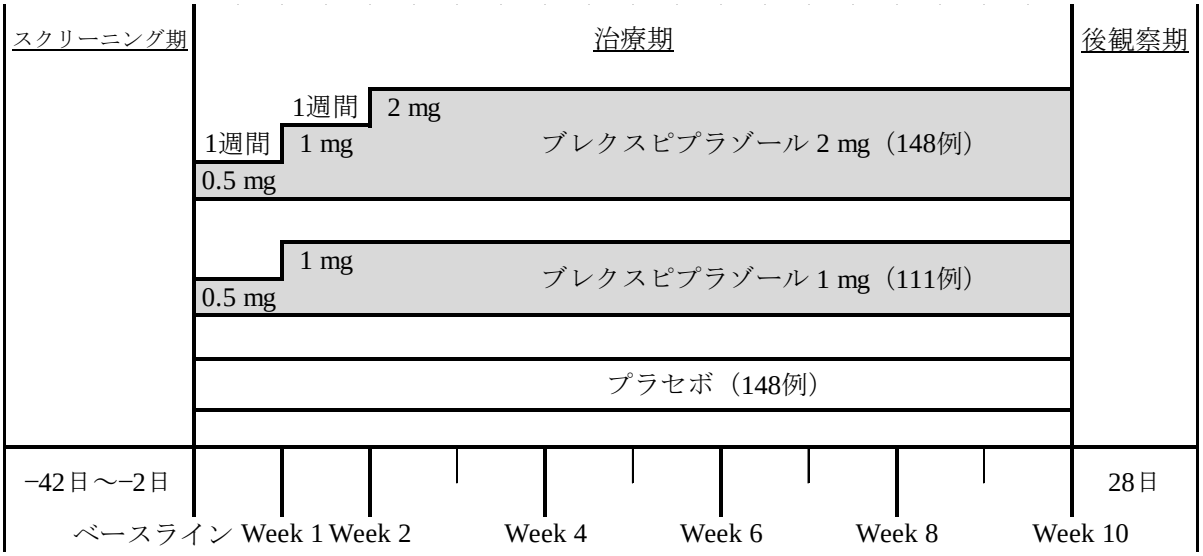


図 2.7.3.1.2.1-1　　試験デザイン（88 試験）

＜資料番号 5.3.5.1-01＞

(2)　184 試験

184 試験では，88 試験の治療期を完了した患者を対象として，ブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg を 14 週間投与した際の安全性を検討した。また，ブレクスピプラゾール継続投与時の有効性についても探索的に検討した。

(a)　対象患者

88 試験の 10 週間の治療期を完了した患者を対象とした。

(b)　試験デザイン

184 試験は，国内で実施した多施設共同，非盲検，非対照，継続試験であり，スクリーニング期，治療期，及び後観察期で構成された（図 2.7.3.1.2.1-2）。スクリーニングは 88 試験の治療期での観察，検査，及び調査結果を用いて行い，88 試験の後観察を行わずに 184 試験の治療期に移行した。治験薬を 1 日 1 回経口投与し，治験薬投与期間は 14 週間とした。88 試験と同様に，Day 1 にブレクスピプラゾール錠を 0.5 mg で投与開始し，Day 8 に 1 mg に増量した。Day 15 に 2 mg に増量したが，治験責任又は分担医師が安全性の観点から 2 mg への増量が困難と判断した場合，1 mg での用量維持を可能とした。Day 15 以降は，治験責任又は分担医師の判断により，1 mg 又は 2 mg のいずれかの用量で調整可能とした。治験薬投与終了 28 日後に後観察を実施した。

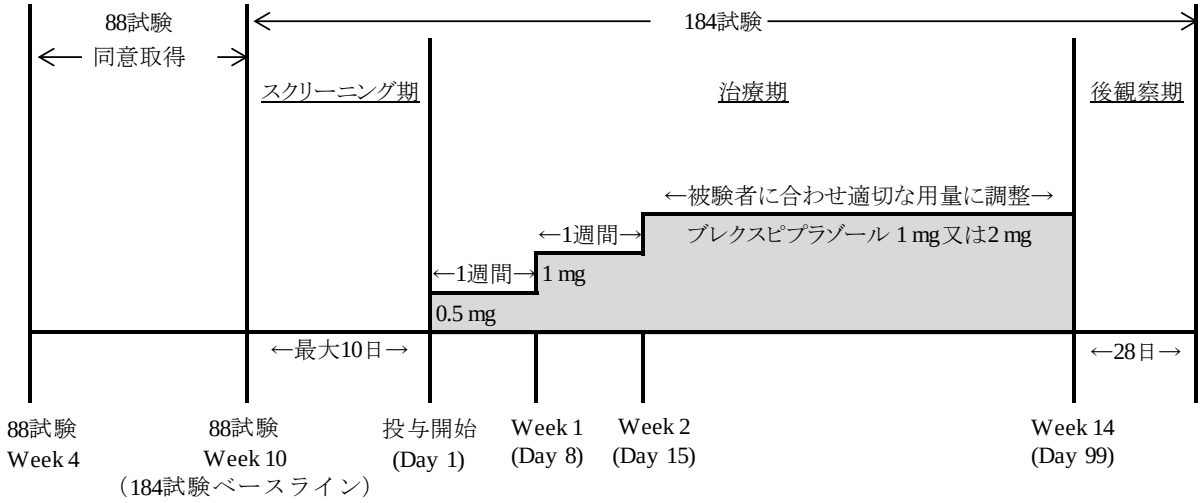


図 2.7.3.1.2.1-2　　試験デザイン（184 試験）

＜資料番号 5.3.5.2-01＞

2.7.3.1.2.2　海外試験

(1)　283 試験

283 試験では，AD アジテーション患者を対象として，ブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg を 12 週間投与した際の有効性をプラセボと比較した。また，ブレクスピプラゾールの安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価した。

(a)　対象患者

NINCDS-ADRDA の診断基準で「Probable Alzheimer's Disease」と診断され，薬物治療が必要な AD アジテーション患者を対象とした。年齢は 55 歳以上 90 歳以下，スクリーニング検査の 2 週間以上前にアジテーションを発症し，スクリーニング検査及びベースライン評価時の NPI-NH の Agitation/Aggression の頻度と重症度の積によるスコアが 4 点以上の患者を対象とした。

(b)　試験デザイン

283 試験は，海外で実施した多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であり，スクリーニング期，治療期，及び後観察期で構成された。被験者の投与群への割付けは，ブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群，及びプラセボ群への割付比を 1：1：1 として無作為に行った。試験開始時は，0.5 mg 群を含む 4 群の試験デザインであったが，ブレクスピプラゾールのほかの適応症を対象とした完了した試験からの新しい情報及び高齢者の直近の薬物動態データに基づいて，治験依頼者は 1 mg/日未満の用量が有効である可能性は低いと結論付け，治験実施計画書改訂 3 で 0.5 mg 群を除いた 3 群の試験デザインに変更された。

治験薬を 1 日 1 回経口投与した。ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群は，Day 1 にブレクスピプラゾール錠を 0.25 mg で投与開始し，Day 4 に 0.5 mg に，Day 15 に 1 mg に増量した。2 mg 群は，Day 29 に 2 mg に増量した。治験薬投与期間は最大用量の 2 mg へ到達後 8 週間投与する合計 12 週間とした。治験薬投与終了 30 日後に後観察を実施した。

(2)　213 試験

213 試験では，AD アジテーション患者を対象として，ブレクスピプラゾール 2 mg 及び 3 mg を 12 週間投与した際の有効性をプラセボと比較した。また，ブレクスピプラゾールの安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価した。

(a)　対象患者

NINCDS-ADRDA の診断基準で「Probable Alzheimer's Disease」と診断され，薬物治療が必要な AD アジテーション患者を対象とした。年齢は 55 歳以上 90 歳以下，スクリーニング検査の 2 週間以上前に発症し，2 週間以上にわたって持続又は頻繁に再発しているアジテーションを有し，スクリーニング検査及びベースライン評価時の NPI-NH の Agitation/Aggression の頻度と重症度の積によるスコアが 4 点以上で，スクリーニング検査及びベースライン評価時に CMAI サブスケールの Aggressive Behavior（CMAI Factor 1）に関する基準を満たす患者を対象とした。

アジテーションの定義は IPA の「Consensus provisional definition of agitation in cognitive disorders」[1] に従った。

CMAI サブスケールの Aggressive Behavior（CMAI Factor 1）に関する基準を満たす患者とは，CMAI サブスケールの Aggressive Behavior（CMAI Factor 1，表 2.7.3.1.3.1-1）で以下のいずれかを満たす患者とした。

- 1 項目以上の Aggressive Behavior（CMAI Factor 1）が 1 週間に数回
- 2 項目以上の Aggressive Behavior（CMAI Factor 1）が 1 週間に 1 回又は 2 回
- 3 項目以上の Aggressive Behavior（CMAI Factor 1）が 1 週間に 1 回未満

(b)　試験デザイン

213 試験は，海外で実施した多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であり，スクリーニング期，治療期，及び後観察期で構成された。被験者の投与群への割付けは，ブレクスピプラゾール群及びプラセボ群への割付比を 2：1 とし，ブレクスピプラゾール群ではブレクスピプラゾール 2 mg 群及び 3 mg 群への割付比を 1：2 として無作為に行った。治験薬を 1 日 1 回経口投与した。2 mg 群及び 3 mg 群は，Day 1 にブレクスピプラゾール錠を 0.5 mg で投与開始し，Day 8 に 1 mg に，Day 15 に 2 mg に増量した。3 mg 群は，Day 29 に 3 mg に増量した。治験薬投与期間は最大用量の 3 mg へ到達後 8 週間投与する合計 12 週間とした。182 試験に移行した被験者を除き，治験薬投与終了 30 日後に後観察を実施した。

(3)　284 試験

284 試験では，AD アジテーション患者を対象として，ブレクスピプラゾールを可変用量（0.5～2 mg）で 12 週間投与した際の有効性をプラセボと比較した。また，ブレクスピプラゾールの安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価した。

(a)　対象患者

284 試験では，283 試験と同様の患者を対象とした。

(b)　試験デザイン

284 試験は，海外で実施した多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であり，スクリーニング期，治療期，及び後観察期で構成された。被験者の投与群への割付けは，ブレクスピプラゾール群及びプラセボ群への割付比を 1：1 として無作為に行った。治験薬を 1 日 1 回経口投与し，治験薬投与期間は 12 週間とした。Day 1 にブレクスピプラゾール錠を 0.25 mg で投与開始し，Day 4 に 0.5 mg に，Day 15 に 1 mg に増量した。1 mg に到達後は，治験責任医師の臨床的判断に基づいて，0.5 mg への減量及び 1 mg への再増量を何度でも可能とした。さらに，Day 29 以降に，治験責任医師の臨床的評価に基づいて 1 mg から 2 mg へ増量可能としたが，2 mg への増量を必須としなかった。Day 29 以降は，0.5 mg，1 mg，及び 2 mg の 3 用量のいずれかを投与し，いつでも何度でも増減でき，増減は段階的に行うこととした。治験薬投与終了 30 日後に後観察を実施した。

(4)　182 試験

182 試験では，213 試験の治療期を完了した患者を対象として，ブレクスピプラゾール 2 mg 及び 3 mg を 12 週間投与した際の安全性及び忍容性を評価した。また，ブレクスピプラゾールの継続投与時の有効性を探索的に評価した。

(a)　対象患者

213 試験の 12 週間の治療期を完了した患者を対象とした。

(b)　試験デザイン

182 試験は，海外で実施した多施設共同，非対照，継続試験であり，スクリーニング期，治療期，及び後観察期で構成された。213 試験の最終 Visit（Week 12）に 182 試験のスクリーニングを行い，182 試験を開始した。治験薬を 1 日 1 回経口投与し，治験薬投与期間は 12 週間とした。213 試験のブレクスピプラゾール 2 mg 群又は 3 mg 群から移行した被験者は，213 試験でのブレクスピプラゾールの用量と同用量で投与開始した。プラセボ群から移行した被験者は，213 試験と同様に，Day 1 にブレクスピプラゾール錠を 0.5 mg で投与開始し，Day 8 に 1 mg に，Day 15 に 2 mg に増量した。すべての被験者の目標用量は 2 mg 又は 3 mg とし，2 mg への減量は Week 4 以降に 1 回，3 mg への増量は Week 6 のみに 1 回可能とした。213 試験で被験者が投与された治験薬の盲検性を維持するために，182 試験でのブレクスピプラゾールの用量は盲検化した。治験薬投与終了 30 日後に後観察を実施した。

2.7.3.1.3　　有効性評価項目

AD アジテーションに対するブレクスピプラゾールの有効性評価に用いた有効性評価項目を表 2.7.3.1.3-1 に示した。

国内で実施した 88 試験で用いた有効性の主な評価項目は，主要評価項目の CMAI 合計スコア，副次的評価項目の CGI-S スコア，CGI-I スコア，及び CMAI サブスケール［Aggressive Behavior（CMAI Factor 1），Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2），Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）］スコアであった。また，CMAI 反応率，CGI-I 反応率，NPI，NPI-

NH，NPI/NPI-NH，NPI-D，NPI-NH-OD，及び NPI/NPI-NH-Distress を探索的評価項目に設定した。184 試験では，主要評価項目及び副次的評価項目は設定していないが，CMAI 反応率及び CGI-I 反応率を除き，88 試験と同様の評価項目を有効性評価項目に設定し，探索的に評価した。

海外で実施した 283 試験，213 試験，及び 284 試験で用いた有効性の主な評価項目は，主要評価項目の CMAI 合計スコア，重要な副次的評価項目の CGI-S スコア，副次的評価項目の CGI-I スコア，CMAI サブスケール［Aggressive Behavior（CMAI Factor 1），Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2），Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）］スコア，NPI/NPI-NH（283 試験及び 284 試験のみ），CMAI 反応率（213 試験のみ），及び CGI-I 反応率（213 試験のみ）であった。また，NPI-D 及び NPI-NH-OD を探索的評価項目に設定した。182 試験では，主要評価項目及び副次的評価項目は設定していないが，CMAI 合計スコア及び CGI-S スコアを有効性評価項目に設定し，探索的に評価した。海外で実施した試験の有効性評価項目のうち，88 試験と同じ評価項目を本申請の評価に用いることとした。

また，各試験のベースラインは，各試験の治験薬投与開始前の最後のデータとした。

表 2.7.3.1.3-1　　有効性評価に用いた評価項目

	国内試験		海外試験			
評価項目	88 試験 評価資料	184 試験 評価資料	283 試験 参考資料	213 試験 参考資料	284 試験 参考資料	182 試験 参考資料
CMAI 合計スコア	●	△	●[a]	●[a]	●[a]	△
CGI-S スコア	○	△	○	○	○	△
CGI-I スコア	○	△	○	○	○	
CMAI サブスケールスコア	○	△	○	○	○	
CMAI 反応率	△		△	○	△	
CGI-I 反応率	△		△	○	△	
NPI，NPI-NH，NPI/NPI-NH 合計スコア及び個別スコア	△	△	○[b]	△	○[b]	
NPI-D，NPI-NH-OD，NPI/NPI-NH-Distress 合計スコア及び個別スコア	△	△	△	△	△	

●：主要評価項目，○：重要な副次的評価項目又は副次的評価項目，△：探索的評価項目又は継続試験の有効性評価項目

[a] ベースラインから Week 12 の変化量を主要評価項目とし，ベースラインから各評価時点の変化量を 283 試験及び 284 試験では探索的評価項目，213 試験では副次的評価項目とした。

[b] NPI/NPI-NH 合計スコア及び Agitation/Aggression を副次的評価項目とし，NPI/NPI-NH 個別スコアを探索的評価項目とした。

2.7.3.1.3.1　CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量

CMAI は，具体的なアジテーションの頻度を評価する尺度であり，29 項目のアジテーションの過去 2 週間の頻度を 7 段階で評価する尺度である（表 2.7.3.1.3.1-1，表 2.7.3.1.3.1-2）。CMAI 合計スコアは，CMAI の 29 項目のスコアの合計とした。CMAI のトレーニングを受け，認定された評価者が CMAI を評価した。

88 試験では，CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量を主要評価項目とした。CMAI は，認知症疾患診療ガイドライン 2017[2]で推奨されている BPSD の評価尺度の 1 つであり，世界的にもアジテーションの評価に対して使用されており [3,4]，AD アジテーションに対する有効性を評価するための尺度として最適であると考え，CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目に設定した。

283 試験，213 試験，及び 284 試験では，CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量を主要評価項目とした。また，CMAI 合計スコアのベースラインから各評価時点の変化量を，283 試験及び 284 試験では探索的評価項目，213 試験では副次的評価項目とした。

表 2.7.3.1.3.1-1　　CMAI のアジテーション 29 項目

サブスケール	Aggressive Behavior（CMAI Factor 1）	Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2）	Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）
アジテーション	• つばを吐く（食事中を含む） • 悪態をつく，あるいは言語的攻撃 • たたく（自分をたたく場合も含む） • ける • 人や物につかみかかる • 押す • 物を投げる • 叫ぶ • かむ • ひっかく • 自傷他害（タバコ，熱湯など） • 物品損壊，器物破損	• 徘徊する，目的なく歩き回る • 不適切な着衣，脱衣 • 別の場所に行こうとする（室外や屋外へ出ようとする） • 物を不適切に取り扱う • 何度も同じ行為を繰り返す • 全般的な落ち着きのなさ	• 注目や助けを不当なほど要求し続ける • 文章や質問の繰り返し • 不満を訴える • 拒絶症
上記のサブスケールに含まれないアジテーション			
• 奇声を発する（不気味な笑いや泣き叫び） • わざと倒れる • 不適切な物を飲食する • 物を隠す		• 物を貯めこむ • 言語的な性的言い寄り • 身体的な性的言い寄りや性器の露出	

表 2.7.3.1.3.1-2　CMAI のアジテーションの頻度及びスコア

アジテーションの頻度	スコア
1 度もなかった	1
週 1 回未満	2
週に 1，2 回	3
週に数回	4
1 日に 1，2 回	5
1 日に数回	6
1 時間に数回	7

2.7.3.1.3.2　CGI-S スコアのベースラインからの変化量

CGI-S では，評価時点の AD アジテーションの重症度を 8 段階（0：判定不能，1：正常，2：疾患の存在が否定できない程度，3：軽症，4：中等症，5：重症，6：非常に重症，7：極めて重症）で評価した。

88 試験では，CGI-S スコアのベースラインから Week 10 の変化量を副次的評価項目とした。

283 試験，213 試験，及び 284 試験では，CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量を重要な副次的評価項目とした。

2.7.3.1.3.3　CGI-I スコア

CGI-I では，ベースライン時点と比較して，評価時点の AD アジテーションの改善度を 8 段階（0：判定不能，1：著明改善，2：中等度改善，3：軽度改善，4：不変，5：軽度悪化，6：中等度悪化，7：重度悪化）で評価した。

88 試験では，Week 10 での CGI-I スコアを副次的評価項目とした。

283 試験及び 284 試験では，Week 12 での CGI-I スコアを副次的評価項目とした。213 試験では，各評価時点での CGI-I スコアを副次的評価項目とした。

2.7.3.1.3.4　CMAI サブスケールスコアのベースラインからの変化量

CMAI サブスケール［Aggressive Behavior（CMAI Factor 1），Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2），Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）］スコアは，各 CMAI サブスケールの項目の合計とした（表 2.7.3.1.3.1-1）。

88 試験では，CMAI サブスケール［Aggressive Behavior（CMAI Factor 1），Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2），Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）］スコアのベースラインから Week 10 の変化量を副次的評価項目とした。

283 試験，213 試験，及び 284 試験では，CMAI サブスケール［Aggressive Behavior（CMAI Factor 1），Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2），Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）］スコアのベースラインから Week 12 の変化量を副次的評価項目とした。

2.7.3.1.3.5　CMAI 反応率

88 試験では，CMAI 反応率は，CMAI 合計スコアのベースラインスコアから 20%以上改善及び 30%以上改善した被験者の割合とし，Week 10 での CMAI 反応率を探索的評価項目とした。

283 試験，213 試験，及び 284 試験では，CMAI 反応率は，CMAI 合計スコアのベースラインスコアから 20%以上改善，30%以上改善，及び 40%以上改善した被験者の割合とし，各評価時点での CMAI 反応率を，283 試験及び 284 試験では探索的評価項目，213 試験では副次的評価項目とした。

2.7.3.1.3.6　CGI-I 反応率

CGI-I 反応率は，CGI-I スコアが 1 又は 2 であった被験者の割合とした。

88 試験では，Week 10 での CGI-I 反応率を探索的評価項目とした。

各評価時点での CGI-I 反応率を，283 試験及び 284 試験では探索的評価項目，213 試験では副次的評価項目とした。

2.7.3.1.3.7　NPI，NPI-NH，NPI/NPI-NH

NPI 及び NPI-NH では，介護者への聞き取りにより，AD に伴う周辺症状 12 項目［妄想 Delusions，幻覚 Hallucinations，興奮 Agitation/Aggression，うつ Depression/Dysphoria，不安 Anxiety，多幸 Elation/Euphoria，無関心 Apathy/Indifference，脱抑制 Disinhibition，易怒性（易刺激性）Irritability/Lability，異常行動 Aberrant motor behavior，夜間行動 Sleep and nighttime behavior disorders，食行動 Appetite and eating changes］を評価した。各評価日の 14 日前からの情報に基づき，各項目のスクリーニングの質問を確認したうえで，頻度を 4 段階［1：週に 1 度未満，2：ほとんど週に 1 度，3：週に数回だが毎日ではない，4：1 日（1 晩）1 度以上（ほとんどずっと，1 日 1 度以上あるいは連続して）］で，重症度を 3 段階（1：軽度，2：中等度，3：重度）で評価し，頻度と重症度の積を各項目のスコアとした。

88 試験では，在宅被験者は NPI を，入院及び施設入所被験者は NPI-NH を用いて評価した。在宅，入院，及び施設入所被験者の評価結果を合わせて NPI/NPI-NH とした。NPI，NPI-NH，及び NPI/NPI-NH のそれぞれの合計スコア及び個別スコアを探索的評価項目とした。

283 試験，213 試験，及び 284 試験では，在宅，入院，及び施設入所被験者のいずれも NPI-NH を用いて評価した。在宅，入院，及び施設入所被験者の評価結果を合わせて，NPI/NPI-NH とした。283 試験及び 284 試験では，NPI/NPI-NH の合計スコア及び Agitation/Aggression のベースラインから Week 12 の変化量を副次的評価項目とし，NPI/NPI-NH の個別スコアを探索的評価項目とした。213 試験では，NPI/NPI-NH の合計スコア及び個別スコアを探索的評価項目とした。

2.7.3.1.3.8　NPI-D，NPI-NH-OD，NPI/NPI-NH-Distress

NPI-D 及び NPI-NH-OD では，介護者への聞き取りにより，AD に伴う周辺症状 12 項目（NPI，NPI-NH と同様）それぞれの介護者の精神的負担を 6 段階（0：全くなし，1：ごく軽度，2：軽度，3：中等度，4：重度，5：非常に重度あるいは極度），又は職業負担度を 6 段階（0：全くなし，1：ごく軽度，2：軽度，3：中等度，4：重度，5：非常に重度あるいは極度）で，各評価日の 14 日前からの情報に基づき評価した。

88 試験では，在宅被験者は NPI-D を用いて介護者の精神的負担を，入院及び施設入所被験者は NPI-NH-OD を用いて介護者の職業負担度を評価した。在宅，入院，及び施設入所被験者の評価結果を合わせて NPI/NPI-NH-Distress とした。NPI-D，NPI-NH-OD，及び NPI/NPI-NH-Distress のそれ

ぞれの合計スコア及び個別スコアを探索的評価項目とした。

283 試験，213 試験，及び 284 試験では，NPI-NH の Occupational Disruptiveness を NPI の Caregiver Distress に置き換えて NPI-D とし，在宅被験者はこれを用いて介護者の精神的負担を評価した。入院及び施設入所被験者は NPI-NH-OD を用いて介護者の職業負担度を評価した。NPI-D 及び NPI-NH-OD を探索的評価項目とした。

2.7.3.1.4　有効性解析対象

2.7.3.1.4.1　国内試験

88 試験では，無作為化されて治験薬を 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 CMAI 合計スコアが得られた被験者の集団を FAS と定義し，有効性の主要解析は FAS を対象とした。184 試験では，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 CMAI 合計スコアが得られた被験者の集団を有効性解析対象集団と定義した。

2.7.3.1.4.2　海外試験

283 試験，213 試験，及び 284 試験では，無作為化されて治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン及びその後の評価時点に 1 つ以上の CMAI 合計スコアが得られた被験者の集団を有効性解析対象集団とした。283 試験では，ブレクスピプラゾール 0.5 mg 群に割付けられた被験者は有効性の解析から除外した。182 試験では，治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン及びその後の評価時点に 1 つ以上の CMAI 合計スコアが得られた被験者の集団を有効性解析対象集団と定義した。

2.7.3.1.5　解析方法

2.7.3.1.5.1　国内試験

(1)　88 試験

(a)　CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量

主要評価項目である CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量は，OC データセットを用いて MMRM に基づき解析した。モデルには，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（Week 2，4，6，8，及び 10），診療区分（入院，外来），前治療抗精神病薬の有無（有，無）及び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。

群間比較は，Week 10 の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に基づいた。プラセボ群に対する各ブレクスピプラゾール群との 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。初めにブレクスピプラゾール 2 mg 群とプラセボ群の比較を行い，両側有意水準 5%で有意であった場合のみ，1 mg 群とプラセボ群の比較を両側有意水準 5%で行うこととした。

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

MMRM の分散成分の推定で収束状況に問題が生じた場合，heterogeneous toeplitz，heterogeneous autoregressive of order 1，heterogeneous compound symmetry の誤差分散共分散構造を順にあてはめ，はじめに収束した構造を主たる解析で用いることとした。Unstructured 以外の構造が選択された場合，標準誤差のサンドウィッチ推定量を用いることとした。

欠測値の取扱いに関する感度分析として，Multiple Imputation に基づくパターン混合モデルを用いて，MNAR を仮定した Placebo Multiple Imputation 及び Tipping Point Analysis を行った。正規性の仮定に対する感度分析として，MAR を仮定した Multiple Imputation を行い，時期ごとに診療区分（入院，外来）及び前治療抗精神病薬の有無（有，無）を層とした Van Elteren 検定，並びに投与群，診療区分（入院，外来），及び前治療抗精神病薬の有無（有，無）を要因，ベースラインを共変量としたロバスト回帰を行った。

(b)　CGI-S スコアのベースラインからの変化量

副次的評価項目である CGI-S スコアのベースラインから Week 10 の変化量は，OC データセットを用いて，主要評価項目と同様に MMRM に基づき解析した。

(c)　CGI-I スコア

副次的評価項目である Week 10 での CGI-I スコアは，LOCF データセットを用いて，診療区分（入院，外来）及び前治療抗精神病薬の有無（有，無）を層とした CMH Row Mean Scores 検定により，各ブレクスピプラゾール群とプラセボ群を比較した。各投与群の平均値及び各ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の CMH Row Mean Scores 検定に基づく平均値の差[5]とそれらの両側 95%信頼区間を求めた。OC データセットを用いて，同様に解析した。

(d)　CMAI サブスケールスコアのベースラインからの変化量

副次的評価項目である CMAI サブスケール［Aggressive Behavior（CMAI Factor 1），Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2），Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）］スコアのベースラインから Week 10 の変化量は，OC データセットを用いて，主要評価項目と同様に MMRM に基づき解析した。

(e)　その他の有効性評価項目

Week 10 での CMAI 反応率及び Week 10 での CGI-I 反応率の解析では，LOCF データセットを用いて，診療区分（入院，外来）及び前治療抗精神病薬の有無（有，無）を層とした CMH General Association 検定により，各ブレクスピプラゾール群とプラセボ群を比較した。各ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の Mantel-Haenszel 法で調整した反応率の差とその両側 95%信頼区間（Sato 信頼区間）を求めた。OC データセットを用いて，同様に解析した。

NPI/NPI-NH 及び NPI/NPI-NH-Distress は，OC データセットを用いて，主要評価項目と同様に MMRM に基づき解析した。また，在宅被験者を対象に NPI 及び NPI-D を，入院及び施設入所被験者を対象に NPI-NH 及び NPI-NH-OD を，同様に（ただし，診療区分を要因に含めず）解析した。

また，いずれの項目も時期ごとに，同様に解析した。

(2)　184 試験

CMAI 合計スコア，CMAI サブスケールスコア，CGI-S スコア，NPI，NPI-NH，NPI/NPI-NH，NPI-D，NPI-NH-OD，及び NPI/NPI-NH-Distress の有効性評価項目では，各時期及び最終評価時（Week 14 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。CGI-I スコアでは，各時期及び最終評価時（Week 14 LOCF）の実測値の記述統計量を求めた。

(3)　88 試験及び 184 試験

184 試験の有効性解析対象集団のうち，88 試験のブレクスピプラゾール 1 mg 群又は 2 mg 群からの継続例（以降，ブレクスピプラゾール群継続例）を対象に，88 試験及び 184 試験の各時期の CMAI 合計スコアの実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を求めた。ベースラインは，88 試験のベースラインを用いた。

2.7.3.1.5.2　海外試験

(1)　283 試験，213 試験，284 試験

(a)　CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量

283 試験，213 試験，及び 284 試験では，主要評価項目である CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量は，OC データセットを用いて，88 試験と同様に MMRM に基づき解析した。モデルには，投与群，治験実施医療機関，時期，投与群と時期の交互作用を要因，CMAI 合計スコアのベースライン値と時期の交互作用を共変量として含めた。主要な解析は，283 試験ではブレクスピプラゾール 2 mg 群とプラセボ群の比較，1 mg 群とプラセボ群の比較とし，固定順序法を用いて，88 試験と同様に検定した。213 試験ではブレクスピプラゾール群（2 mg 群及び 3 mg 群）とプラセボ群を，284 試験ではブレクスピプラゾール群（可変用量）とプラセボ群を比較した。213 試験では，約 255 例の被験者が 12 週間の投与を完了又は中止した時点で，独立データモニタリング委員会による中間解析を実施し，全体の第 1 種の過誤率を 0.05 に保つため，保守的な Bonferroni 法を用いて，中間解析での両側有意水準は 0.015 とし，最終解析での両側有意水準は 0.035 とした。また，213 試験では，探索的に 2 mg 群及びプラセボ群のみを含めた MMRM，3 mg 群及びプラセボ群のみを含めた MMRM での解析を行い，事後解析にて 2 mg 群，3 mg 群，及びプラセボ群の 3 群を含めた MMRM での解析も行った。

また，283 試験及び 284 試験では，事後解析にて，ベースライン評価時に CMAI サブスケールの Aggressive Behavior（CMAI Factor 1）に関する基準［2.7.3.1.2.2(2)(a)］を満たす被験者のサブグループ（以降，CMAI Factor 1 サブグループ）で同様に MMRM に基づき解析した。

283 試験，213 試験，及び 284 試験では，CMAI 合計スコアのベースラインから各評価時点の変化量は，主要評価項目の MMRM に基づき解析した。

(b)　CGI-S スコアのベースラインからの変化量

283 試験，213 試験，及び 284 試験では，重要な副次的評価項目である CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量は，主要評価項目と同様に MMRM に基づき解析した。また，固定順序法を用いて，検定の多重性の調整を行った。主要評価項目でブレクスピプラゾール群

（283 試験ではブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg 群の両方）がプラセボ群と比較して統計学的に有意となった場合に，CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量のブレクスピプラゾール群とプラセボ群の比較を行うこととした。283 試験では，CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量も主要評価項目と同じ順序で，2 mg 群，1 mg 群の順に比較を行うこととした。213 試験の最終解析では，CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量も主要評価項目と同様に両側有意水準 0.035 で検定した。

また，283 試験及び 284 試験では，事後解析にて，CMAI Factor 1 サブグループで同様に MMRM に基づき解析した。

(c) CGI-I スコア

283 試験，213 試験，及び 284 試験では，副次的評価項目の各評価時点での CGI-I スコアは，LOCF データセットを用いて，治験実施医療機関を層として CMH Row Mean Scores 検定を実施した。また，OC データセットを用いて CMH Row Mean Scores 検定を実施した。

283 試験及び 284 試験では，事後解析にて，CMAI Factor 1 サブグループで同様に LOCF データセットを用いて CMH Row Mean Scores 検定を実施した。

(d) CMAI サブスケールスコアのベースラインからの変化量

283 試験，213 試験，及び 284 試験では，CMAI サブスケール［Aggressive Behavior（CMAI Factor 1），Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2），Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）］スコアのベースラインから Week 12 の変化量は，主要評価項目と同様に MMRM に基づき解析した。

また，283 試験及び 284 試験では，事後解析にて，CMAI Factor 1 サブグループで同様に MMRM に基づき解析した。

(e) その他の有効性評価項目

283 試験，213 試験，及び 284 試験では，各評価時点での CMAI 反応率及び CGI-I 反応率は，LOCF データセットを用いて，治験実施医療機関を層とした CMH General Association 検定により評価した。OC データセットも用いて，CMH General Association 検定を実施した。また，283 試験及び 284 試験では，Week 12 の CGI-I 反応率は，事後解析にて，CMAI Factor 1 サブグループで同様に LOCF データセットを用いて CMH General Association 検定を実施した。

283 試験，213 試験，及び 284 試験では，NPI/NPI-NH，NPI-D，及び NPI-NH-OD は，主要評価項目と同様に MMRM に基づき解析した。また，283 試験及び 284 試験では，NPI/NPI-NH 合計スコアは，事後解析にて，CMAI Factor 1 サブグループで同様に MMRM に基づき解析した。

(2) 182 試験

CMAI 合計スコア及び CGI-S スコアの各時期（OC）及び最終評価時（Week 12/ET LOCF）の記述統計量を求めた。

2.7.3.1.5.3　部分集団の検討

88 試験，283 試験，及び 213 試験では，以下の部分集団項目（283 試験及び 213 試験では診療区分を除く）ごとに，OC データセットを用いて主要評価項目と同様に MMRM に基づき解析し，CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量の部分集団解析を行った。88 試験の診療区分及び前治療抗精神病薬の有無の部分集団解析では，当該要因をモデルから除いた。また，283 試験及び 213 試験の各部分集団解析では，治験実施医療機関をモデルから除いた。

- 年齢
- 性別
- 体重
- 診療区分
- ベースラインの CMAI 合計スコア
- 前治療抗精神病薬の有無
- 抗認知症治療薬の併用の有無

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　国内試験

2.7.3.2.1.1　88 試験

AD アジテーション患者を対象として，ブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg を 10 週間投与した際のプラセボに対する優越性を検証するため，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験を実施した。また，ブレクスピプラゾールの安全性を検討し，至適用量を確認した。治験薬を 1 日 1 回，10 週間経口投与した。

無作為化例は 410 例（ブレクスピプラゾール 1 mg 群 112 例，2 mg 群 149 例，プラセボ群 149 例）で，有効性解析対象の FAS は 403 例（ブレクスピプラゾール 1 mg 群 108 例，2 mg 群 148 例，プラセボ群 147 例）であった（表 2.7.3.3.1.2-1，資料番号 5.3.5.1-01，CT-1 参照）。

主要評価項目の CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群では−11.7 ± 1.20，2 mg 群では−15.2 ± 1.05，プラセボ群では−8.0 ± 1.03 であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との変化量の差（95%信頼区間）は，1 mg 群では−3.7（−6.8，−0.7），2 mg 群では−7.2（−10.0，−4.3）であり，いずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（1 mg 群 p = 0.0175，2 mg 群 p < 0.0001，表 2.7.3.3.2.1-1）。MNAR を仮定した欠測値の取扱いに関する感度分析（Placebo Multiple Imputation 及び Tipping Point Analysis）及び正規性の仮定に対する感度分析（Van Elteren 検定及びロバスト回帰）の結果，MAR を仮定した MMRM に基づく主解析に頑健性があることが認められた（資料番号 5.3.5.1-01，CT-5.11.1，CT-5.11.2，CT-5.11.3，CT-5.11.4，CT-5.11.5，CT-5.11.6 参照）。また，CMAI サブスケールの Aggressive Behavior（CMAI Factor 1）スコア，Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2）スコア，及び Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）スコアのベースラインから Week 10 の変化量でも，2 mg 群ではプラセボ群と比較して改善が認められた。1 mg 群でも Aggressive Behavior（CMAI Factor 1）スコア及び Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）スコアのベースラインから Week 10 の変化量でプラセボ群と比較して改善が認められた。プラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間，p 値）］は，Aggressive Behavior（CMAI Factor 1）スコアでは 1 mg 群で−1.6［（−2.9，−0.3），p = 0.0158］，2 mg 群で−3.4［（−4.6，−2.1），p < 0.0001］，Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2）スコアでは 1 mg 群で−0.7［（−2.1，0.7），p = 0.3160］，2 mg 群で−1.4［（−2.6，−0.1），p = 0.0345］，Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）スコアでは 1 mg 群で−1.3［（−2.2，−0.4），p = 0.0038］，2 mg 群で−1.8［（−2.6，−1.0），p < 0.0001］であった（表 2.7.3.3.2.4-1）。

CGI-S スコアのベースラインから Week 10 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群では−1.0 ± 0.10，2 mg 群では−1.4 ± 0.09，プラセボ群では−0.6 ± 0.09 であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との変化量の差（95%信頼区間）は，1 mg 群では−0.3（−0.6，−0.1），2 mg 群では−0.8（−1.0，−0.5）であり，いずれもプラセボ群と比較して改善が認められた（1 mg 群 p = 0.0083，2 mg 群 p < 0.0001，表 2.7.3.3.2.2-1）。

Week 10（LOCF）での CGI-I スコア（平均値 ± SD）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群では 3.1 ± 1.3，2 mg 群では 2.6 ± 1.2，プラセボ群では 3.5 ± 1.4 であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラ

セボ群との差（95%信頼区間）は，1 mg 群では−0.5（−0.8，−0.1），2 mg 群では−0.9（−1.2，−0.6）であり，いずれもプラセボ群と比較して改善が認められた（1 mg 群 p = 0.0052，2 mg 群 p < 0.0001，表 2.7.3.3.2.3-1）。

2.7.3.2.1.2　184 試験

88 試験の治療期を完了した AD アジテーション患者を対象として，ブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg を 14 週間投与した際の安全性を検討するため，また，ブレクスピプラゾール継続投与時の有効性についても探索的に検討するため，多施設共同，非盲検，非対照，継続試験を実施した。治験薬を 1 日 1 回，14 週間経口投与した。ブレクスピプラゾールの用量は 1 mg 又は 2 mg で調整することとした。

治験薬投与例は 164 例［ブレクスピプラゾール群継続例 102 例，88 試験のプラセボ群からの継続例（以降，プラセボ群継続例）62 例］で，有効性解析対象集団は 156 例（ブレクスピプラゾール群継続例 96 例，プラセボ群継続例 60 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-1 参照）。

CMAI 合計スコア（平均値 ± SD）は，ブレクスピプラゾール群継続例ではベースラインで 48.1 ± 12.7 であり，ベースラインから Week 14 の変化量（LOCF）は−2.5 ± 9.9 であった。プラセボ群継続例ではベースラインで 52.9 ± 13.2 であり，ベースラインから Week 14 の変化量（LOCF）は−6.4 ± 9.3 であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-5.1 参照）。

CGI-S スコア（平均値 ± SD）は，ブレクスピプラゾール群継続例ではベースラインで 3.2 ± 0.9 であり，ベースラインから Week 14 の変化量（LOCF）は−0.2 ± 0.8 であった。プラセボ群継続例ではベースラインで 3.9 ± 1.0 であり，ベースラインから Week 14 の変化量（LOCF）は−0.7 ± 1.1 であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-5.3 参照）。

Week 14（LOCF）での CGI-I スコア（平均値 ± SD）は，ブレクスピプラゾール群継続例では 3.1 ± 1.2，プラセボ群継続例では 2.7 ± 1.1 であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-5.4.1 参照）。

2.7.3.2.2　海外試験

2.7.3.2.2.1　283 試験

AD アジテーション患者を対象として，ブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg を 12 週間投与した際の有効性をプラセボと比較するため，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験を実施した。また，ブレクスピプラゾールの安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価した。治験薬を 1 日 1 回，12 週間経口投与とした。

無作為化例は 433 例（ブレクスピプラゾール 0.5 mg 群 20 例，1 mg 群 137 例，2 mg 群 140 例，プラセボ群 136 例）で，有効性解析対象集団は，0.5mg 群を除き 404 例（1 mg 群 135 例，2 mg 群 138 例，プラセボ群 131 例）であった（表 2.7.3.3.1.2-2，資料番号 5.3.5.1-02，CT-1.1 参照）。

主要評価項目の CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群では−17.6 ± 1.33，2 mg 群では−21.6 ± 1.32，プラセボ群では−17.8 ± 1.34 であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との変化量の差（95%信頼区間）は，1 mg 群では 0.23（−3.40，3.86），2 mg 群では−3.77（−7.38，−0.17）であり，プラセボ群と

比較して，2 mg 群では統計学的に有意な改善が認められた（p = 0.0404）。1 mg 群では統計学的に有意な改善は認められなかった（p = 0.9015）（資料番号 5.3.5.1-02，CT-5.2.1 参照）。また，CMAI サブスケールの Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）スコアのベースラインから Week 12 の変化量でも，プラセボ群と比較して 2 mg 群で改善が認められ，プラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は−1.26［（−2.29，−0.24），p = 0.0153］であった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-5.4.1 参照）。

CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群では−1.02 ± 0.08，2 mg 群では−1.27 ± 0.08，プラセボ群では−1.11 ± 0.08 であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との変化量の差（95%信頼区間）は，1 mg 群では 0.09（−0.14，0.32），2 mg 群では−0.16（−0.39，0.06）であった（1 mg 群 p = 0.4440，2 mg 群 p = 0.1566）（資料番号 5.3.5.1-02，CT-5.3.1 参照）。

Week 12（LOCF）での CGI-I スコア（平均値 ± SD）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群では 2.88 ± 1.26，2 mg 群では 2.58 ± 1.17，プラセボ群では 2.81 ± 1.11 であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との差（95%信頼区間）は，1 mg 群では 0.05（−0.24，0.33），2 mg 群では−0.21（−0.49，0.06）であった（1 mg 群 p = 0.7499，2 mg 群 p = 0.1311）（資料番号 5.3.5.1-02，CT-5.6.1 参照）。

CMAI Factor 1 サブグループを対象とした事後解析では，CMAI 合計スコア及び CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量を MMRM に基づき解析した。CMAI Factor 1 サブグループ（ブレクスピプラゾール 1 mg 群 110 例，2 mg 群 125 例，プラセボ群 111 例）での CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量は，プラセボ群と比較して 2 mg 群で改善が認められた。2 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は−5.35［（−9.19，−1.50），p = 0.0066］であった（表 2.7.3.3.2.1-1）。CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量も，プラセボ群と比較して 2 mg 群で改善が認められ，2 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は−0.25［（−0.49，−0.01），p = 0.0445］であった（表 2.7.3.3.2.2-1）。

2.7.3.2.2.2　213 試験

AD アジテーション患者を対象として，ブレクスピプラゾール 2 mg 及び 3 mg を 12 週間投与した際の有効性をプラセボと比較するため，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験を実施した。また，ブレクスピプラゾールの安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価した。治験薬を 1 日 1 回，12 週間経口投与した。

無作為化された 255 例が Week 12 を完了又は治験を中止した際に，独立データモニタリング委員会により有効性データの中間解析を実施した。中間解析の結果，最終解析まで治験を継続することを独立データモニタリング委員会に推奨され，無作為化例 330 例を目標として治験を継続した。

無作為化例は 345 例［ブレクスピプラゾール群 228 例（2 mg 群 75 例，3 mg 群 153 例），プラセボ群 117 例］で，有効性解析対象集団は 342 例［ブレクスピプラゾール群 226 例（2 mg 群 73 例，3 mg 群 153 例），プラセボ群 116 例］であった（表 2.7.3.3.1.2-3，資料番号 5.3.5.1-03，CT-1.1 参照）。

主要評価項目の CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール群では−22.6 ± 1.08，プラセボ群では−17.3 ± 1.44 であった。ブレクスピプラゾール群のプラセボ群との変化量の差（95%信頼区間）は，−5.32（−8.77，−1.87）であり，ブレクスピプラゾール群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（p = 0.0026）（資料番号 5.3.5.1-03，CT-5.2.1 参照）。また，CMAI サブスケール［Aggressive Behavior（CMAI Factor 1），Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2），Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）］スコアのベースラインから Week 12 の変化量でも，ブレクスピプラゾール群ではプラセボ群と比較して改善が認められ，プラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，Aggressive Behavior（CMAI Factor 1）スコアでは−1.95［（−3.28，−0.63），p = 0.0040］，Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2）スコアでは−1.41［（−2.68，−0.14），p = 0.0296］，Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）スコアでは−1.24［（−2.21，−0.28），p = 0.0113］であった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-5.4.1 参照）。

CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール群では−1.20 ± 0.06，プラセボ群では−0.93 ± 0.08 であった。ブレクスピプラゾール群のプラセボ群との変化量の差（95%信頼区間）は，−0.27（−0.47，−0.07）であり，ブレクスピプラゾール群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（p = 0.0078）（資料番号 5.3.5.1-03，CT-5.3.1 参照）。

Week 12（LOCF）での CGI-I スコア（平均値 ± SD）は，ブレクスピプラゾール群では 2.66 ± 1.09，プラセボ群では 2.97 ± 1.12 であった。ブレクスピプラゾール群のプラセボ群との差（95%信頼区間）は，−0.33（−0.57，−0.09）であり，ブレクスピプラゾール群ではプラセボ群と比較して改善が認められた（p = 0.0070）（資料番号 5.3.5.1-03，CT-5.6.1 参照）。

事後解析では，ブレクスピプラゾール 2 mg 群，3 mg 群，及びプラセボ群の 3 群を含めた用量ごとに MMRM に基づき解析した。用量ごとの事後解析の結果は主要解析の結果と一貫していた。CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量は，2 mg 群及び 3 mg 群のいずれもプラセボ群と比較して改善が認められた。プラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，2 mg 群では−5.28［（−9.77，−0.78），p = 0.0216］，3 mg 群では−5.35［（−9.09，−1.60），p = 0.0053］であった（表 2.7.3.3.2.1-1）。CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量は，プラセボ群と比較して 3 mg 群で改善が認められた。プラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，2 mg 群では−0.23［（−0.49，0.03），p = 0.0810］，3 mg 群では−0.29［（−0.51，−0.08），p = 0.0084］であった（表 2.7.3.3.2.2-1）。

2.7.3.2.2.3　284 試験

AD アジテーション患者を対象として，ブレクスピプラゾールを可変用量（0.5〜2 mg）で 12 週間投与した際の有効性をプラセボと比較するため，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験を実施した。また，ブレクスピプラゾールの安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価した。治験薬を 1 日 1 回，12 週間経口投与とした。

無作為化例は 270 例（ブレクスピプラゾール群 133 例，プラセボ群 137 例）で，有効性解析対象集団は 269 例（ブレクスピプラゾール群 132 例，プラセボ群 137 例）であった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-1.1 参照）。

主要評価項目の CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール群では−18.9 ± 1.17，プラセボ群では−16.5 ± 1.13 であった。ブレクスピプラゾール群のプラセボ群との変化量の差（95%信頼区間）は，−2.34（−5.49，0.82）であり，ブレクスピプラゾール群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善は認められなかった（p = 0.1454）（資料番号 5.3.5.1-04，CT-5.2.1 参照）。

CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール群では−1.32 ± 0.09，プラセボ群では−1.02 ± 0.09 であった。ブレクスピプラゾール群のプラセボ群との変化量の差（95%信頼区間）は，−0.31（−0.55，−0.06）であり，ブレクスピプラゾール群ではプラセボ群と比較して改善が認められた（p = 0.0164）（資料番号 5.3.5.1-04，CT-5.3.1 参照）。

Week 12（LOCF）での CGI-I スコア（平均値 ± SD）は，ブレクスピプラゾール群では 2.56 ± 0.97，プラセボ群では 2.94 ± 1.19 であった。ブレクスピプラゾール群のプラセボ群との差（95%信頼区間）は，−0.39（−0.65，−0.13）であり，ブレクスピプラゾール群ではプラセボ群と比較して改善が認められた（p = 0.0034）（資料番号 5.3.5.1-04，CT-5.6.1 参照）。

CMAI Factor 1 サブグループを対象とした事後解析では，CMAI 合計スコア及び CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量を MMRM に基づき解析した。CMAI Factor 1 サブグループ（ブレクスピプラゾール群 100 例，プラセボ群 100 例）での CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量は，ブレクスピプラゾール群ではプラセボ群と比較して改善が認められた。ブレクスピプラゾール群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は−4.04［（−7.58，−0.50），p = 0.0255］であった（資料番号 5.3.5.1-04，ST-5.2.1C 参照）。CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量も，ブレクスピプラゾール群ではプラセボ群と比較して改善が認められ，ブレクスピプラゾール群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は−0.43［（−0.69，−0.16），p = 0.0017］であった（資料番号 5.3.5.1-04，ST-5.3.1C 参照）。

2.7.3.2.2.4　182 試験

213 試験の治療期を完了した AD アジテーション患者を対象として，ブレクスピプラゾールを経口投与した際の長期の安全性及び忍容性を評価するため，また，長期の有効性を探索的に評価するため，多施設共同，非対照，継続試験を実施した。治験薬を 1 日 1 回，12 週間経口投与した。ブレクスピプラゾールの目標用量を 2 mg 又は 3 mg とした。

治験薬投与例は 259 例［213 試験のブレクスピプラゾール群からの継続例（以降，ブレクスピプラゾール群継続例）163 例，プラセボ群からの継続例（以降，プラセボ群継続例）96 例］で，有効性解析対象集団は 254 例（ブレクスピプラゾール群継続例 159 例，プラセボ群継続例 95 例）であった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-1.1 参照）。

CMAI 合計スコア（平均値 ± SD）は，ブレクスピプラゾール群継続例ではベースラインで 57.33 ± 17.20 であり，ベースラインから Week 12 の変化量は−7.05 ± 12.26 であった。プラセボ群継続例ではベースラインで 62.95 ± 18.06 であり，ベースラインから Week 12 の変化量は −12.51 ± 14.64 であった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-5.1.1 参照）。

CGI-S スコア（平均値 ± SD）は，ブレクスピプラゾール群継続例ではベースラインで 3.46 ± 0.91 であり，ベースラインから Week 12 の変化量は−0.49 ± 0.88 であった。プラセボ群継続

例ではベースラインで 3.84 ± 0.98 であり，ベースラインから Week 12 の変化量は−0.78 ± 0.96 であった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-5.2 参照）。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，AD アジテーション患者を対象としてブレクスピプラゾールを固定用量で投与した際の有効性を評価した国内実施の 88 試験，海外実施の 283 試験，及び 213 試験の結果を比較した。

88 試験及び 213 試験は，283 試験及び 284 試験の CMAI Factor 1 サブグループの事後解析結果を踏まえて，ブレクスピプラゾールによる改善効果を適切に評価するために十分なアジテーションを有する患者を対象として実施した。88 試験の結果と比較するために，283 試験では，88 試験の主要評価項目及び副次的評価項目に設定した項目，すなわち，CMAI 合計スコア，CGI-S スコア，及び CMAI サブスケール［Aggressive Behavior（CMAI Factor 1），Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2），Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）］スコアのベースラインからの変化量並びに CGI-I スコアは，88 試験と同様の AD アジテーションの基準を満たす患者集団である CMAI Factor 1 サブグループの事後解析結果を示し，それ以外の項目は，有効性解析対象集団での解析結果を示した。213 試験では，88 試験と同様に用量ごとの事後解析結果を示した。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　選択・除外基準の比較

88 試験，283 試験，及び 213 試験の選択基準及び除外基準を表 2.7.3.6-3 に示した。いずれの試験も，55 歳以上 90 歳以下の薬物治療が必要な AD アジテーション患者を対象とした。これら 3 試験の選択基準及び除外基準のうち，AD の診断基準，MMSE 合計スコア，アジテーションの定義や程度の基準，治験薬投与開始前のアジテーションの改善の有無，体重又は BMI，糖尿病を合併している場合の基準に相違があった（表 2.7.3.3.1.1-1）。283 試験及び 284 試験の CMAI Factor 1 サブグループの事後解析結果を踏まえて，213 試験ではブレクスピプラゾールによる改善効果を適切に評価するために十分なアジテーションを有する患者を対象とするため，FDA からの推奨により，アジテーションの定義に IPA の定義を使用し，CMAI サブスケールの Aggressive Behavior（CMAI Factor 1）に関する基準を選択基準に設定した。88 試験では，213 試験と同様にブレクスピプラゾールによる改善効果を適切に評価するために十分なアジテーションを有する患者を対象とするため，アジテーションの定義に IPA の定義を使用し，IPA で定義される攻撃的発言及び攻撃的行動に関する基準を選択基準に設定した。そのほかの選択基準及び除外基準は，既往症，合併症の除外基準が異なることを除き，同様であった。

表 2.7.3.3.1.1-1　選択基準及び除外基準の主な相違点（88 試験，283 試験，213 試験）

	88 試験	283 試験	213 試験
AD の診断	DSM-5 NINCDS-ADRDA	NINCDS-ADRDA MRI 又は CT 検査	NINCDS-ADRDA MRI 又は CT 検査
MMSE 合計スコア	1 点以上，22 点以下	5 点以上，22 点以下	5 点以上，22 点以下
アジテーションの IPA の定義の使用	あり	なし	あり
アジテーションの程度	NPI 又は NPI-NH の Agitation/Aggression スコア（頻度と重症度の積）が 4 点以上 IPA で定義される攻撃的発言及び攻撃的行動あり	NPI-NH の Agitation/Aggression スコア（頻度と重症度の積）が 4 点以上	NPI-NH の Agitation/Aggression スコア（頻度と重症度の積）が 4 点以上 CMAI サブスケールの Aggressive Behavior（CMAI Factor 1）の症状あり
治験薬投与開始前のアジテーションの改善の有無	CGI-S の大きな改善（2 段階以上）がない	有無を問わず	有無を問わず
体重又は BMI	体重 30 kg 以上	BMI 18.5 kg/m^2 以上	BMI 18.5 kg/m^2 以上
糖尿病を合併している場合	血糖コントロール不良の患者，1 型糖尿病患者，又はインスリン治療実施中の 2 型糖尿病患者は除外。	コントロール良好な患者は組入れ可能。インスリン治療実施中の場合，尿アルブミン/クレアチニン比（計算値）が 30 mg/g 以上の患者は除外。	コントロール良好な患者は組入れ可能。

2.7.3.3.1.2　被験者の内訳

国内で実施した 88 試験では，無作為化された被験者（410 例）のうち，73.4%（ブレクスピプラゾール 1 mg 群 74.1%，2 mg 群 68.5%，プラセボ群 77.9%）が治験を完了し，26.6%（1 mg 群 25.9%，2 mg 群 31.5%，プラセボ群 22.1%）が治験を中止した（表 2.7.3.3.1.2-1）。海外で実施した 283 試験では，無作為化された被験者（433 例）のうち，87.1%（0.5 mg 群 65.0%，1 mg 群 88.3%，2 mg 群 87.1%，プラセボ群 89.0%）が治験を完了し，12.9%（0.5 mg 群 35.0%，1 mg 群 11.7%，2 mg 群 12.9%，プラセボ群 11.0%）が治験を中止した（表 2.7.3.3.1.2-2）。213 試験では，無作為化された被験者（345 例）のうち，87.5%（2 mg 群 90.7%，3 mg 群 85.0%，プラセボ群 88.9%）が治験を完了し，12.5%（2 mg 群 9.3%，3 mg 群 15.0%，プラセボ群 11.1%）が治験を中止した（表 2.7.3.3.1.2-3）。

いずれの試験も最も多かった中止理由は有害事象であった。有害事象のために中止した被験者の割合は，88 試験では 18.8%（1 mg 群 12.5%，2 mg 群 25.5%，プラセボ群 16.8%），283 試験では 6.5%（0.5 mg 群 20.0%，1 mg 群 7.3%，2 mg 群 4.3%，プラセボ群 5.9%），213 試験では 4.9%（2 mg 群 1.3%，3 mg 群 7.2%，プラセボ群 4.3%）であった。

表 2.7.3.3.1.2-1　被験者の内訳及び中止理由［88 試験（無作為化例）］

	Brexpiprazole 1 mg (N = 112)		Brexpiprazole 2 mg (N = 149)		Placebo (N = 149)		Total (N = 410)	
Number of Subjects	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Randomized	112	(100.0)	149	(100.0)	149	(100.0)	410	(100.0)
Completed	83	(74.1)	102	(68.5)	116	(77.9)	301	(73.4)
Discontinued	29	(25.9)	47	(31.5)	33	(22.1)	109	(26.6)
Adverse event	14	(12.5)	38	(25.5)	25	(16.8)	77	(18.8)
Bedridden All Day and Required Full Assistance for Excretion, Meals and Change of Clothes	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Withdrawal by Subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Withdrawal by Legal Representative	2	(1.8)	1	(0.7)	1	(0.7)	4	(1.0)
Withdrawal by Care Giver	2	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(0.7)
Non-compliance with Study Drug	1	(0.9)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.5)
Protocol Deviation	1	(0.9)	2	(1.3)	1	(0.7)	4	(1.0)
Lack of Efficacy	2	(1.8)	1	(0.7)	1	(0.7)	4	(1.0)
Pregnancy	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)
Physician Decision	4	(3.6)	2	(1.3)	3	(2.0)	9	(2.2)
Other	3	(2.7)	2	(1.3)	1	(0.7)	6	(1.5)

Percentages are based on the number of randomized subjects.
＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-2＞

表 2.7.3.3.1.2-2　被験者の内訳及び中止理由［283 試験（無作為化例）］

	Brexpiprazole 0.5 mg (N = 20)		Brexpiprazole 1 mg (N = 137)		Brexpiprazole 2 mg (N = 140)		Placebo (N = 136)		Total (N = 433)	
Number of Subjects	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Randomized	20	(100.0)	137	(100.0)	140	(100.0)	136	(100.0)	433	(100.0)
Completed	13	(65.0)	121	(88.3)	122	(87.1)	121	(89.0)	377	(87.1)
Discontinued	7	(35.0)	16	(11.7)	18	(12.9)	15	(11.0)	56	(12.9)
Adverse Events	4	(20.0)	10	(7.3)	6	(4.3)	8	(5.9)	28	(6.5)
Subject Met Withdrawal Criteria	1	(5.0)	1	(0.7)	2	(1.4)	1	(0.7)	5	(1.2)
Subject Withdrew Consent to Participate	2	(10.0)	4	(2.9)	8	(5.7)	5	(3.7)	19	(4.4)
Subject Was Withdrawn From Participation by The Investigator	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	3	(0.7)
Protocol Deviation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lost to Follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Percentages are based on the number of randomized subjects.
＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-2.1＞

表 2.7.3.3.1.2-3　被験者の内訳及び中止理由［213 試験（無作為化例）］

Number of Subjects	Brexpiprazole 2 mg (N = 75) n (%)	Brexpiprazole 3 mg (N = 153) n (%)	Placebo (N = 117) n (%)	Total (N = 345) n (%)
Randomized	75 (100.0)	153 (100.0)	117 (100.0)	345 (100.0)
Completed	68 (90.7)	130 (85.0)	104 (88.9)	302 (87.5)
Discontinued	7 (9.3)	23 (15.0)	13 (11.1)	43 (12.5)
Adverse Events	1 (1.3)	11 (7.2)	5 (4.3)	17 (4.9)
Subject Withdrew Consent to Participate	5 (6.7)	5 (3.3)	3 (2.6)	13 (3.8)
Non-Compliance With Study Drug	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Protocol Deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
Lack of Efficacy	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Pregnancy	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)
Physician Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Site Terminated by Sponsor	1 (1.3)	3 (2.0)	2 (1.7)	6 (1.7)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (1.7)	4 (1.2)
COVID-19 Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Related to COVID-19	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (1.7)	4 (1.2)

Percentages are based on the number of randomized subjects.
＜資料番号 5.3.5.1-03：CT-2.1＞

2.7.3.3.1.3　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

88 試験，283 試験，及び 213 試験の人口統計学的特性及び疾患の特性を比較した。283 試験では，有効性解析対象から除外された 0.5 mg 群を除く投与群の結果を示した。

88 試験，283 試験（CMAI Factor 1 サブグループ），及び 213 試験の人口統計学的特性及び疾患の特性は，各試験の投与群間で大きく異ならなかった。283 試験の CMAI Factor 1 サブグループの被験者は有効性解析対象集団 404 例のうちの 354 例（87.6%）であった。283 試験の CMAI Factor 1 サブグループの人口統計学的特性は有効性解析対象集団と比較して大きく異ならなかったが（表 2.7.3.3.1.3-2，表 2.7.3.6-5），CMAI Factor 1 サブグループのベースラインの CMAI 合計スコア及び CGI-S スコアは有効性解析対象集団と比較して高く，アジテーションの重症度は有効性解析対象集団と比較して高かった（表 2.7.3.3.1.3-5，表 2.7.3.6-6）。

これら 3 試験の各投与群の平均年齢は，283 試験（CMAI Factor 1 サブグループ：73.6～74.2 歳）及び 213 試験（73.0～74.6 歳）と比較して 88 試験（79.3～80.5 歳）で高かった。性別は，283 試験 CMAI Factor 1 サブグループのプラセボ群でわずかに男性（50.9%）が多かったことを除き，いずれの試験のいずれの投与群も女性（51.3%～70.9%）が多かった。平均体重は 283 試験（CMAI Factor 1 サブグループ：68.7～69.2 kg）及び 213 試験（70.2～71.3 kg）と比較して 88 試験（47.82～48.32 kg）で低く，平均 BMI は 283 試験（CMAI Factor 1 サブグループ：25.2～25.4 kg/m^2）及び 213 試験（26.1～26.6 kg/m^2）と比較して 88 試験（20.59～21.05 kg/m^2）で低かった（表 2.7.3.3.1.3-1，表 2.7.3.3.1.3-2，表 2.7.3.3.1.3-3）。

各投与群の AD 罹病期間（AD 発症からベースライン評価時までの期間，平均値）は 88 試験では 61.2～66.0 ヵ月であった。283 試験及び 213 試験では AD に特定しない認知症罹病期間（認知症発症からベースライン評価時までの期間）を調査しており，各投与群の認知症罹病期間（平均値）は 283 試験で 60.3～64.5 ヵ月（有効性解析対象集団），213 試験で 54.4～59.0 ヵ月であった。各投与群の AD アジテーションの罹病期間（アジテーションの初回発現からベースライン評価時までの期間，平均値）は，88 試験では 22.7～25.7 ヵ月，283 試験では 18.1～21.6 ヵ月（有効性解析対象集団），213 試験では 21.5～25.2 ヵ月であった。各投与群のベースラインの CMAI 合計スコア（平均値）は，88 試験では 62.1～64.1，283 試験では 72.6～75.2（CMAI Factor 1 サブグループ），213 試験では 78.6～81.2 であった。各投与群のベースラインの CGI-S スコア（平均値）は，88 試験では 4.5～4.6，283 試験では 4.6（CMAI Factor 1 サブグループ），213 試験では 4.6～4.7 であった（表 2.7.3.3.1.3-4，表 2.7.3.3.1.3-5，表 2.7.3.3.1.3-6，表 2.7.3.6-6）。

表 2.7.3.3.1.3-1　人口統計学的特性［88 試験（FAS）］

Demographic Characteristics		Brexpiprazole 1 mg (N = 108)	Brexpiprazole 2 mg (N = 148)	Placebo (N = 147)
Age (year)	N	108	148	147
	Mean	79.3	80.2	80.5
	SD	7.4	6.4	6.5
	Median	81.0	81.0	82.0
	Min	60	59	59
	Max	90	90	90
Age in Categories	<65 n(%)	7 (6.5)	4 (2.7)	4 (2.7)
	≥65 - <75 n(%)	18 (16.7)	20 (13.5)	20 (13.6)
	≥75 n(%)	83 (76.9)	124 (83.8)	123 (83.7)
Sex	Male n(%)	41 (38.0)	43 (29.1)	62 (42.2)
	Female n(%)	67 (62.0)	105 (70.9)	85 (57.8)
Height (cm)	N	108	148	147
	Mean	152.01	151.41	152.15
	SD	9.64	8.51	8.37
	Median	150.15	150.05	151.60
	Min	129.0	132.5	133.5
	Max	176.6	175.0	174.2
Weight (kg)	N	108	148	147
	Mean	47.88	48.32	47.82
	SD	9.78	9.45	8.60
	Median	47.25	47.80	47.20
	Min	31.0	30.1	30.1
	Max	82.1	85.1	79.3
BMI (kg/m^2)	N	108	148	147
	Mean	20.65	21.05	20.59
	SD	3.28	3.53	2.80
	Median	20.47	20.82	20.45
	Min	13.7	13.5	14.7
	Max	28.9	32.4	30.2
Medical History	Absent n(%)	50 (46.3)	79 (53.4)	76 (51.7)
	Present n(%)	58 (53.7)	69 (46.6)	71 (48.3)
Complications	Absent n(%)	8 (7.4)	6 (4.1)	6 (4.1)
	Present n(%)	100 (92.6)	142 (95.9)	141 (95.9)

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

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-3.1.1＞

表 2.7.3.3.1.3-2　人口統計学的特性［283 試験（CMAI Factor 1 サブグループ）］

Demographic Characteristics		Brexpiprazole 1 mg (N = 113)	Brexpiprazole 2 mg (N = 127)	Placebo (N = 114)
Age (year)	N	113	127	114
	Mean	73.6	73.7	74.2
	SD	8.5	8.0	8.0
	Median	75.0	75.0	75.0
	Min	51.0	55.0	58.0
	Max	89.0	89.0	90.0
Age in Categories	<65 n (%)	19 (16.8)	19 (15.0)	17 (14.9)
	≥65 - <75 n (%)	32 (28.3)	44 (34.6)	35 (30.7)
	≥75 n (%)	62 (54.9)	64 (50.4)	62 (54.4)
Sex	Male n (%)	48 (42.5)	58 (45.7)	58 (50.9)
	Female n (%)	65 (57.5)	69 (54.3)	56 (49.1)
Height (cm)	N	113	127	114
	Mean	165.9	164.9	164.7
	SD	8.9	10.2	10.2
	Median	168.0	165.0	164.5
	Min	143.0	132.0	140.0
	Max	184.0	186.0	192.0
Weight (kg)	N	113	127	114
	Mean	69.2	68.8	68.7
	SD	13.9	13.8	13.1
	Median	68.2	70.2	67.0
	Min	42.3	39.3	46.3
	Max	125.0	99.3	120.2
BMI (kg/m^2)	N	113	127	114
	Mean	25.2	25.2	25.4
	SD	4.8	3.8	4.9
	Median	24.9	24.9	24.9
	Min	15.9	16.7	18.6
	Max	42.7	35.6	59.6
Race	White n (%)	110 (97.3)	120 (94.5)	110 (96.5)
	All Other Races n (%)	3 (2.7)	7 (5.5)	4 (3.5)
Ethnicity	Hispanic or Latino n (%)	20 (17.7)	21 (16.5)	19 (16.7)
	Not Hispanic or Latino n (%)	92 (81.4)	106 (83.5)	95 (83.3)
	Unknown n (%)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

Percentages are based on the number of subjects in sample population.

＜資料番号 5.3.5.1-02：ST-3.1.1＞

表 2.7.3.3.1.3-3　人口統計学的特性［213 試験（無作為化例）］

Baseline Characteristics		Brexpiprazole 2 mg (N = 75)	Brexpiprazole 3 mg (N = 153)	Placebo (N = 117)
Age (year)	N	75	153	117
	Mean	74.3	74.6	73.0
	SD	7.3	8.0	7.0
	Median	75.0	75.0	73.0
	Min	57	56	58
	Max	88	90	88
Age in Categories	<65 n (%)	8 (10.7)	16 (10.5)	13 (11.1)
	≥65 - <75 n (%)	29 (38.7)	54 (35.3)	54 (46.2)
	≥75 n (%)	38 (50.7)	83 (54.2)	50 (42.7)
Sex	Male n (%)	32 (42.7)	61 (39.9)	57 (48.7)
	Female n (%)	43 (57.3)	92 (60.1)	60 (51.3)
Height (cm)	N	75	153	117
	Mean	163.0	163.9	164.1
	SD	9.9	10.7	10.1
	Median	162.5	162.5	165.0
	Min	138.0	143.0	128.5
	Max	183.0	191.0	188.0
Weight (kg)	N	75	153	117
	Mean	70.9	70.2	71.3
	SD	15.5	15.5	13.8
	Median	68.6	69.3	69.2
	Min	43.1	39.6	42.0
	Max	113.4	134.0	114.0
BMI (kg/m^2)	N	75	153	117
	Mean	26.6	26.1	26.6
	SD	4.7	4.7	4.8
	Median	26.1	25.6	25.8
	Min	18.6	18.7	18.6
	Max	41.5	43.0	39.8
Race	White n (%)	70 (93.3)	144 (94.1)	115 (98.3)
	Black or African American n (%)	5 (6.7)	6 (3.9)	1 (0.9)
	American Indian or Alaska Native n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Asian n (%)	0 (0.0)	3 (2.0)	1 (0.9)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnicity	Hispanic or Latino	25 (33.3)	46 (30.1)	37 (31.6)
	Not Hispanic or Latino	50 (66.7)	107 (69.9)	80 (68.4)
	Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

＜資料番号 5.3.5.1-03：CT-3.1.1＞

表 2.7.3.3.1.3-4　疾患の特性［88 試験（FAS）］

Category	Sub Category		Brexpiprazole 1 mg (N = 108)	Brexpiprazole 2 mg (N = 148)	Placebo (N = 147)
Duration	Alzheimer's disease (months)[a]	N	105	143	143
		Mean	65.6	66.0	61.2
		SD	45.1	40.0	39.9
		Median	55.9	61.6	54.6
		Min	5	3	6
		Max	279	228	284
	Agitation from Alzheimer's Disease (months)[a]	N	108	146	146
		Mean	22.7	25.1	25.7
		SD	23.2	25.2	27.2
		Median	15.5	16.6	16.4
		Min	1	1	1
		Max	146	106	169
MMSE	Total Score	N	108	146	147
		Mean	11.7	11.5	10.6
		SD	6.5	6.3	6.3
		Median	12.0	12.0	11.0
		Min	1	1	1
		Max	22	22	22
CMAI	Total Score	N	108	148	147
		Mean	62.1	64.1	62.7
		SD	11.3	12.9	11.7
		Median	61.0	64.0	60.0
		Min	41	39	43
		Max	104	104	107
CGI-S	Score	N	108	148	147
		Mean	4.5	4.6	4.6
		SD	0.8	0.9	1.0
		Median	4.0	4.0	4.0
		Min	3	3	3
		Max	7	7	7
NPI/NPI-NH	Total Score	N	108	148	147
		Mean	36.8	37.3	38.1
		SD	17.3	19.1	17.4
		Median	33.5	34.0	37.0
		Min	12	7	6
		Max	93	113	88
	Agitation/Aggression Score	N	108	148	147
		Mean	7.3	7.6	7.6
		SD	2.6	2.6	2.5
		Median	6.0	8.0	8.0
		Min	4	4	4
		Max	12	12	12

Category	Sub Category		Brexpiprazole 1 mg (N = 108)	Brexpiprazole 2 mg (N = 148)	Placebo (N = 147)
Medical Care Category		Hospital n (%)	75 (69.4)	102 (68.9)	102 (69.4)
		Care Facility n (%)	7 (6.5)	11 (7.4)	12 (8.2)
		Home n (%)	26 (24.1)	35 (23.6)	33 (22.4)
Prior Medications (Antipsychotic)		No n (%)	37 (34.3)	51 (34.5)	49 (33.3)
		Yes n (%)	71 (65.7)	97 (65.5)	98 (66.7)
Prior Medications (Other Than Antipsychotic)		No n (%)	61 (56.5)	84 (56.8)	78 (53.1)
		Yes n (%)	47 (43.5)	64 (43.2)	69 (46.9)
Concomitant Medications (Antidementia Drug)		No n (%)	47 (43.5)	55 (37.2)	68 (46.3)
		Yes n (%)	61 (56.5)	93 (62.8)	79 (53.7)

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

[a] Months derived based on (date of assessment − estimated date of onset + 1)/30. Any unknown month or day of onset is imputed with June or 15, respectively.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-3.2.1＞

表 2.7.3.3.1.3-5　疾患の特性［283 試験（CMAI Factor 1 サブグループ）］

Category	Sub Category		Brexpiprazole 1 mg (N = 113)	Brexpiprazole 2 mg (N = 127)	Placebo (N = 114)
MMSE	Total Score >18	n (%)	5 (4.4)	10 (7.9)	13 (11.4)
	≥13 - ≤18	n (%)	65 (57.5)	80 (63.0)	66 (57.9)
	≤12	n (%)	43 (38.1)	37 (29.1)	35 (30.7)
CMAI	Total Score	N	113	127	114
		Mean	73.2	72.6	75.2
		SD	15.8	16.1	16.9
		Median	73.0	71.0	74.0
		Min	39	45	44
		Max	104	140	134
CGI-S	Score	N	113	127	114
		Mean	4.6	4.6	4.6
		SD	0.6	0.7	0.7
		Median	5.0	4.0	4.0
		Min	4	3	3
		Max	6	6	6

Category	Sub Category		Brexpiprazole 1 mg (N = 113)	Brexpiprazole 2 mg (N = 127)	Placebo (N = 114)
NPI/NPI-NH	Total Score	N	113	127	113
		Mean	36.9	36.9	39.0
		SD	13.5	15.6	16.2
		Median	35.0	34.9	36.0
		Min	9	11	11
		Max	81	96	106
	Agitation/Aggression	N	113	127	114
	Score	Mean	7.6	7.4	8.0
		SD	2.0	2.0	2.2
		Median	8.0	8.0	8.0
		Min	4	1	4
		Max	12	12	12
Setting	Institutionalized	n (%)	79 (69.9)	78 (61.4)	77 (67.5)
	Noninstitutionalized	n (%)	34 (30.1)	49 (38.6)	37 (32.5)

＜資料番号 5.3.5.1-02：ST-3.3.1＞

表 2.7.3.3.1.3-6　疾患の特性［213 試験（無作為化例）］

Category	Sub Category		Brexpiprazole 2 mg (N = 75)	Brexpiprazole 3 mg (N = 153)	Placebo (N = 117)
Duration	Onset Symptoms	N	75	153	117
	Consistent With	Mean	54.4	59.0	56.2
	Dementia (months)[a]	SD	38.3	37.6	39.2
		Median	44.4	49.0	46.6
		Min	3.4	2.5	4.2
		Max	247.3	220.6	218.3
	Diagnosis Alzheimer's	N	75	153	117
	Disease (months)[a]	Mean	34.5	37.8	34.1
		SD	38.9	36.0	31.4
		Median	17.9	29.3	30.5
		Min	0.0	0.0	0.0
		Max	244.3	215.3	165.9
	First Episode of	N	75	153	117
	Agitation Associated	Mean	22.1	25.2	21.5
	With Alzheimer's	SD	24.4	23.1	20.5
	Disease (months)[a]	Median	14.0	17.7	15.8
		Min	0.7	0.7	−1.2
		Max	146.9	137.3	153.7
MMSE	Total Score >18	n (%)	16 (21.3)	37 (24.2)	28 (23.9)
	≥13 - ≤18	n (%)	48 (64.0)	79 (51.6)	66 (56.4)
	≤12	n (%)	11 (14.7)	37 (24.2)	23 (19.7)
CMAI	Total Score	N	75	153	117
		Mean	78.6	81.2	79.4
		SD	15.5	17.2	17.6
		Median	79.0	80.0	79.0
		Min	45	46	45
		Max	120	128	129

Category	Sub Category		Brexpiprazole 2 mg (N = 75)	Brexpiprazole 3 mg (N = 153)	Placebo (N = 117)
CGI-S	Score	N	75	153	117
		Mean	4.6	4.7	4.7
		SD	0.7	0.6	0.7
		Median	5.0	5.0	5.0
		Min	2	4	3
		Max	6	6	6
NPI/NPI-NH	Total Score	N	74	152	116
		Mean	37.9	37.3	36.5
		SD	17.1	18.1	17.0
		Median	37.0	36.0	36.0
		Min	4	4	4
		Max	83	112	107
	Agitation/Aggression Score	N	75	153	117
		Mean	7.9	7.6	7.5
		SD	2.4	2.0	2.1
		Median	8.0	8.0	8.0
		Min	4	4	4
		Max	12	12	12
Setting	Institutionalized	n (%)	32 (42.7)	64 (41.8)	54 (46.2)
	Noninstitutionalized	n (%)	43 (57.3)	89 (58.2)	63 (53.8)

[a] Months derived based on (date of assessment − estimated date of onset)/30.

＜資料番号 5.3.5.1-03：CT-3.3.1，CT-3.2.4＞

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の検討

2.7.3.3.2.1　CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量

国内で実施した 88 試験は CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量を主要評価項目とし，海外で実施した 283 試験及び 213 試験は CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量を主要評価項目とした。

88 試験では，CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で−11.7 ± 1.20，2 mg 群で−15.2 ± 1.05，プラセボ群で −8.0 ± 1.03 であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群では−3.7［（−6.8，−0.7），p = 0.0175］，2 mg 群では−7.2［（−10.0，−4.3），p < 0.0001］であり，いずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。プラセボ群との群間差の点推定値は，1 mg 群より 2 mg 群で大きかった（表 2.7.3.3.2.1-1）。

283 試験の CMAI Factor 1 サブグループでは，CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で−19.2 ± 1.49，2 mg 群で −24.8 ± 1.38，プラセボ群で−19.5 ± 1.46 であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群では 0.22［（−3.76，4.19），p = 0.9134］，2 mg 群では−5.35［（−9.19，−1.50），p = 0.0066］であり，プラセボ群と比較して 2 mg 群で改善が認められた（表 2.7.3.3.2.1-1）。

213 試験では，CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−22.5 ± 1.83，3 mg 群で−22.6 ± 1.31，プラセボ群で−17.3 ± 1.45 であった。2 mg 群及び 3 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，2 mg 群では−5.28［（−9.77，−0.78），p = 0.0216］，3 mg 群では−5.35［（−9.09，−1.60），p = 0.0053］であり，いずれもプラセボ群と比較して改善が認められた（表 2.7.3.3.2.1-1）。

CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量は，88 試験ではブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群ともに Week 2 より減少が認められ，1 mg 群では Week 8 から，2 mg 群では Week 4 からプラセボ群と比較して改善が認められた。プラセボ群との差の点推定値は，Week 4 以降，1 mg 群より 2 mg 群で大きかった。283 試験の CMAI Factor 1 サブグループの 2 mg 群，213 試験の 2 mg 群，及び 3 mg 群で，Week 8 からプラセボ群と比較して CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量の改善が認められた。いずれも投与期間終了までその改善が継続した（図 2.7.3.3.2.1-1，図 2.7.3.3.2.1-2，図 2.7.3.3.2.1-3）。

表 2.7.3.3.2.1-1　CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 又は Week 12 の変化量［88 試験（FAS），283 試験（CMAI Factor 1 サブグループ），213 試験（有効性解析対象集団）］

	88 (FAS)			283 (CMAI Factor 1 Subgroup)			213 (Efficacy Sample)		
	Brexpiprazole 1 mg	Brexpiprazole 2 mg	Placebo	Brexpiprazole 1 mg	Brexpiprazole 2 mg	Placebo	Brexpiprazole 2 mg	Brexpiprazole 3 mg	Placebo
CMAI Total Score	N = 108	N = 148	N = 147	N = 110	N = 125	N = 111	N = 73	N = 152	N = 116
Baseline									
Mean	62.1	64.1	62.7	73.00	72.61	75.16	79.07	81.26	79.17
SD	11.3	12.9	11.7	15.97	16.11	17.08	15.24	17.28	17.52
Change From Baseline									
LS Mean[a]	−11.7	−15.2	−8.0	−19.2	−24.8	−19.5	−22.5	−22.6	−17.3
SE[a]	1.20	1.05	1.03	1.49	1.38	1.46	1.83	1.31	1.45
Treatment Difference Versus Placebo									
Difference[a]	−3.7	−7.2		0.22	−5.35		−5.28	−5.35	
95% CI[a]	−6.8, −0.7	−10.0, −4.3		−3.76, 4.19	−9.19, −1.50		−9.77, −0.78	−9.09, −1.60	
P-value[a]	0.0175	<0.0001		0.9134	0.0066		0.0216	0.0053	

[a] For 88 trial, MMRM method with model terms: treatment, visit, baseline, medical care category, prior antipsychotics, treatment by visit and baseline by visit interaction. For 283 and 213 trials, MMRM method with model terms: treatment, pool center, visit, treatment by visit and baseline by visit interaction.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.1，CT-5.2，資料番号 5.3.5.1-02：ST-5.1AA，ST-5.2.1A，資料番号 5.3.5.1-03：STAT-CT-5.1，STAT-CT-5.2.1＞

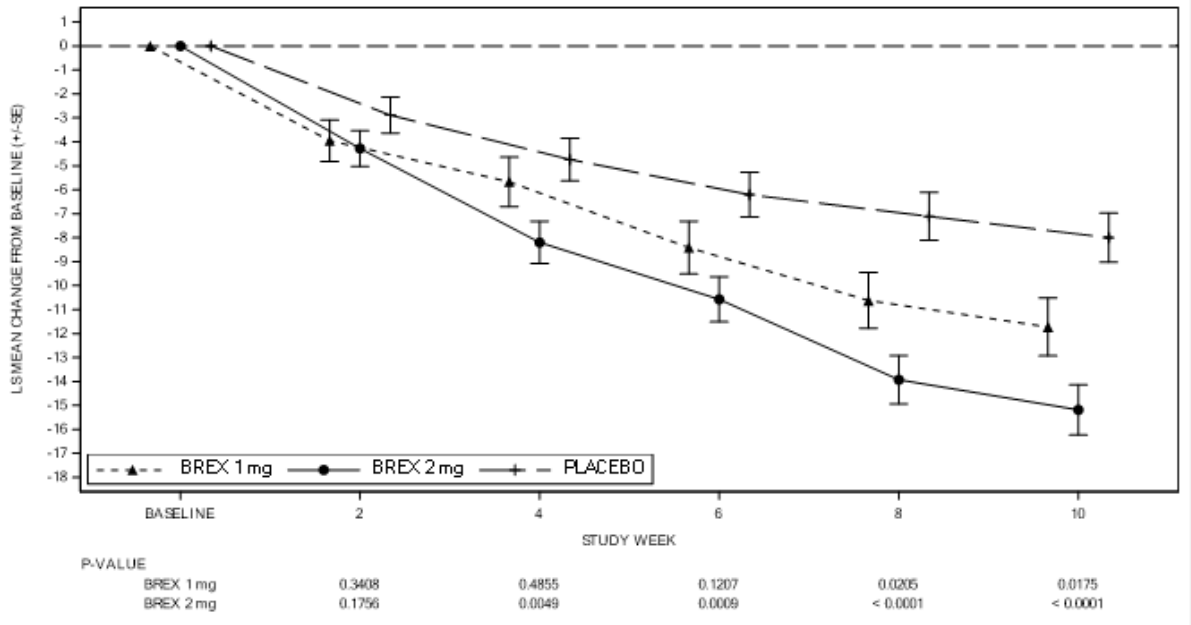


図 2.7.3.3.2.1-1　　CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量の推移［88 試験（FAS）］

＜資料番号 5.3.5.1-01：CF-1＞

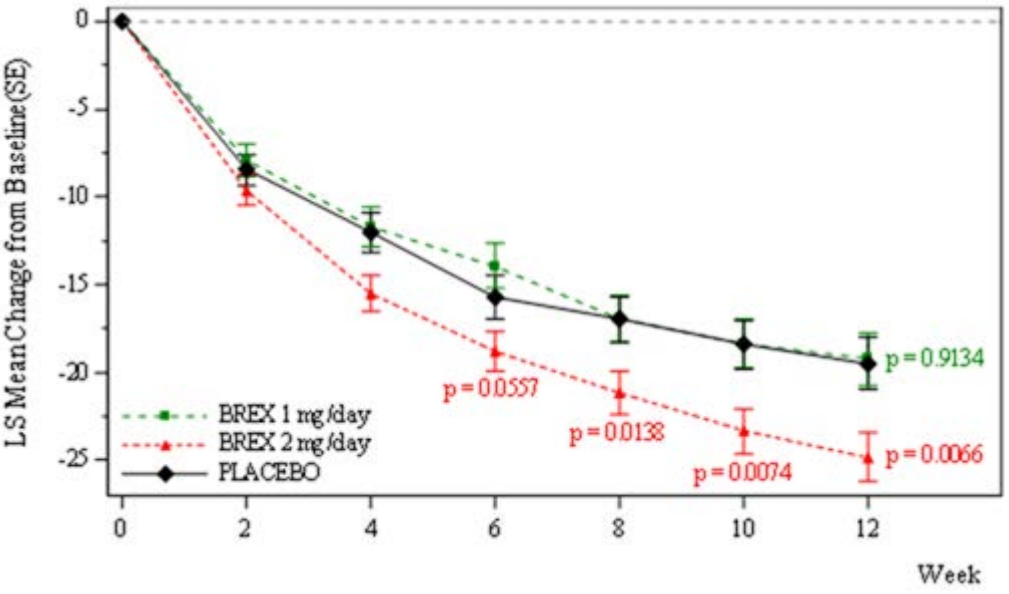


図 2.7.3.3.2.1-2　　CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量の推移［283 試験（CMAI Factor 1 サブグループ）］

Error bars are LS Mean ± 1 SE.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Figure 11.4.1.5.3.2-1＞

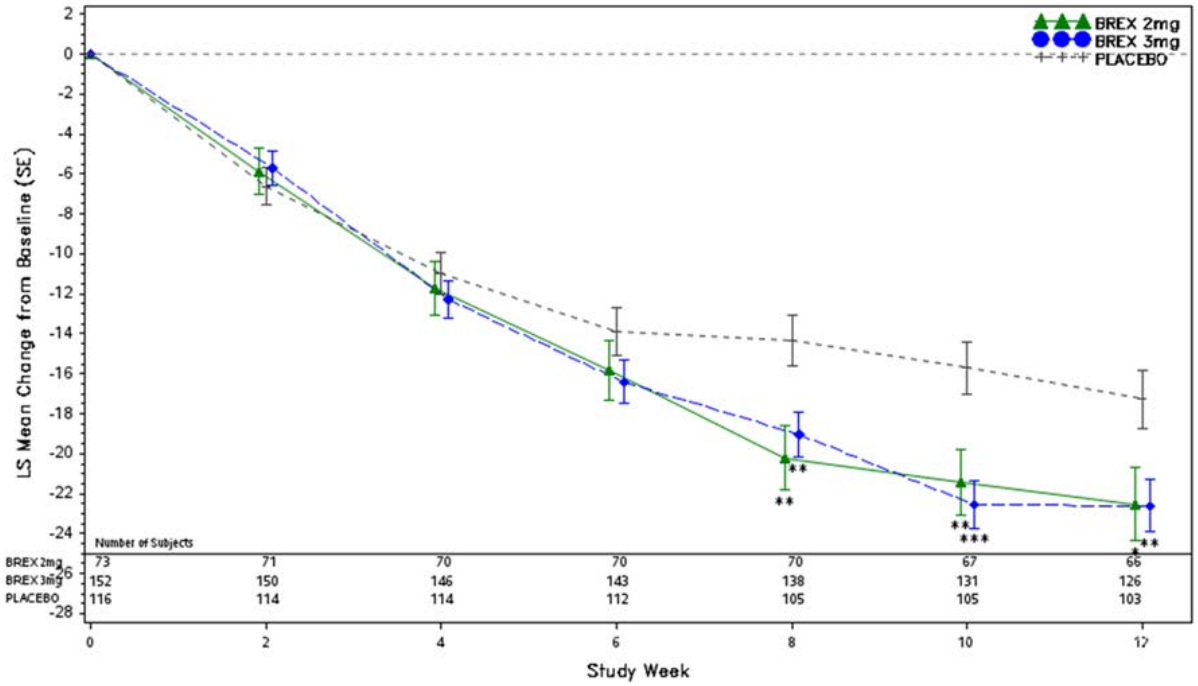


図 2.7.3.3.2.1-3　CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量の推移［213 試験（有効性解析対象集団）］

*p < 0.05，**p < 0.01，***p < 0.001
Error bars are LS Mean ± 1 SE.
＜資料番号 5.3.5.1-03：CF-2.6.1＞

2.7.3.3.2.2　CGI-S スコアのベースラインからの変化量

88 試験では，CGI-S スコアのベースラインから Week 10 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で−1.0 ± 0.10，2 mg 群で−1.4 ± 0.09，プラセボ群で−0.6 ± 0.09 であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群では−0.3［（−0.6，−0.1），p = 0.0083］，2 mg 群では−0.8［（−1.0，−0.5），p < 0.0001］であり，いずれもプラセボ群と比較して改善が認められた。プラセボ群との群間差の点推定値は，1 mg 群より 2 mg 群で大きかった（表 2.7.3.3.2.2-1）。

283 試験の CMAI Factor 1 サブグループでは，CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で−1.07 ± 0.09，2 mg 群で−1.40 ± 0.09，プラセボ群で−1.15 ± 0.09 であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群では 0.08［（−0.17，0.33），p = 0.5326］，2 mg 群では−0.25［（−0.49，−0.01），p = 0.0445］であり，プラセボ群と比較して 2 mg 群で改善が認められた（表 2.7.3.3.2.2-1）。

213 試験では，CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−1.16 ± 0.11，3 mg 群で−1.22 ± 0.07，プラセボ群で−0.93 ± 0.08 であった。2 mg 群及び 3 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，2 mg 群では−0.23［（−0.49，0.03），p = 0.0810］，3 mg 群では−0.29［（−0.51，

−0.08），p = 0.0084］であり，プラセボ群と比較して 3 mg 群では改善が認められた（表 2.7.3.3.2.2-1）。

表 2.7.3.3.2.2-1　CGI-S スコアのベースラインから Week 10 又は Week 12 の変化量［88 試験（FAS），283 試験（CMAI Factor 1 サブグループ），213 試験（有効性解析対象集団）］

	88 (FAS)			283 (CMAI Factor 1 Subgroup)			213 (Efficacy Sample)		
	Brexpiprazole 1 mg	Brexpiprazole 2 mg	Placebo	Brexpiprazole 1 mg	Brexpiprazole 2 mg	Placebo	Brexpiprazole 2 mg	Brexpiprazole 3 mg	Placebo
CGI-S Score	N = 108	N = 147	N = 147	N = 110	N = 125	N = 111	N = 73	N = 152	N = 116
Baseline									
Mean	4.5	4.6	4.6	4.57	4.56	4.55	4.64	4.74	4.71
SD	0.8	0.9	1.0	0.61	0.68	0.67	0.69	0.65	0.69
Change From Baseline									
LS Mean[a]	−1.0	−1.4	−0.6	−1.07	−1.40	−1.15	−1.16	−1.22	−0.93
SE[a]	0.10	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.11	0.07	0.08
Treatment Difference Versus Placebo									
Difference[a]	−0.3	−0.8		0.08	−0.25		−0.23	−0.29	
95% CI[a]	−0.6, −0.1	−1.0, −0.5		−0.17, 0.33	−0.49, −0.01		−0.49, 0.03	−0.51, −0.08	
P-value[a]	0.0083	<0.0001		0.5326	0.0445		0.0810	0.0084	

[a] For 88 trial, MMRM method with model terms: treatment, visit, baseline, medical care category, prior antipsychotics, treatment by visit and baseline by visit interaction. For 283 and 213 trials, MMRM method with model terms: treatment, pool center, visit, treatment by visit and baseline by visit interaction.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.1，CT-5.4，資料番号 5.3.5.1-02：ST-5.1AA，ST-5.3.1A，資料番号 5.3.5.1-03：STAT-CT-5.1，STAT-CT-5.3.1＞

2.7.3.3.2.3　CGI-I スコア

88 試験では，Week 10（LOCF）での CGI-I スコア（平均値 ± SD）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 3.1 ± 1.3，2 mg 群で 2.6 ± 1.2，プラセボ群で 3.5 ± 1.4 であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との差［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群では−0.5［（−0.8，−0.1），p = 0.0052］，2 mg 群では−0.9［（−1.2，−0.6），p < 0.0001］であり，いずれもプラセボ群と比較して改善が認められた。プラセボ群との群間差の点推定値は，1 mg 群より 2 mg 群で大きかった（表 2.7.3.3.2.3-1）。

283 試験の CMAI Factor 1 サブグループでは，Week 12（LOCF）での CGI-I スコア（平均値 ± SD）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 2.86 ± 1.24，2 mg 群で 2.47 ± 1.08，プラセボ群で 2.77 ± 1.14 であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との差［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群では 0.02［（−0.29，0.34），p = 0.8891］，2 mg 群では−0.32［（−0.61，−0.02），p = 0.0344］であり，プラセボ群と比較して 2 mg 群で改善が認められた（表 2.7.3.3.2.3-1）。

213 試験では，Week 12（LOCF）での CGI-I スコア（平均値 ± SD）は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 2.66 ± 1.04，3 mg 群で 2.66 ± 1.11，プラセボ群で 2.97 ± 1.12 であった。2 mg 群及び 3 mg 群のプラセボ群との差［（95%信頼区間），p 値］は，2 mg 群では−0.42［（−0.75，−0.10），p = 0.0114］，3 mg 群では−0.32［（−0.59，−0.05），p = 0.0195］であり，いずれもプラセボ群と比較して改善が認められた（表 2.7.3.3.2.3-1）。

表 2.7.3.3.2.3-1　Week 10 又は Week 12 での CGI-I スコア［LOCF，88 試験（FAS），283 試験（CMAI Factor 1 サブグループ），213 試験（有効性解析対象集団）］

	88 (FAS)			283 (CMAI Factor 1 Subgroup)			213 (Efficacy Sample)		
	Brexpiprazole 1 mg	Brexpiprazole 2 mg	Placebo	Brexpiprazole 1 mg	Brexpiprazole 2 mg	Placebo	Brexpiprazole 2 mg	Brexpiprazole 3 mg	Placebo
CGI-I Score	N = 108	N = 147	N = 147	N = 111	N = 125	N = 111	N = 73	N = 152	N = 116
Week 10 or Week 12									
Mean	3.1	2.6	3.5	2.86	2.47	2.77	2.66	2.66	2.97
SD	1.3	1.2	1.4	1.24	1.08	1.14	1.04	1.11	1.12
Treatment Difference Versus Placebo									
Difference	−0.5	−0.9		0.02	−0.32		−0.42	−0.32	
95% CI	−0.8, −0.1	−1.2, −0.6		−0.29, 0.34	−0.61, −0.02		−0.75, −0.10	−0.59, −0.05	
P-value	0.0052	<0.0001		0.8891	0.0344		0.0114	0.0195	

For 88 trial, Cochran-Mantel-Haenszel row mean scores statistics controlling for medical care category and prior antipsychotics.

For 283 and 213 trials, Cochran-Mantel-Haenszel row mean scores statistics controlling for pool center.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.5.1，資料番号 5.3.5.1-02：ST-5.1AA，資料番号 5.3.5.1-03：STAT-CT-5.6.1＞

2.7.3.3.2.4　CMAI サブスケールスコアのベースラインからの変化量

CMAI サブスケール［Aggressive Behavior（CMAI Factor 1），Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2），Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）］スコアのベースラインから Week 10 又は Week 12 の変化量を表 2.7.3.3.2.4-1 に示した。

(1)　Aggressive Behavior（CMAI Factor 1）スコア

88 試験では，Aggressive Behavior（CMAI Factor 1）スコアのベースラインから Week 10 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で−4.1 ± 0.51，2 mg 群で−5.8 ± 0.45，プラセボ群で−2.5 ± 0.44 であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群では−1.6［（−2.9，−0.3），p = 0.0158］，2 mg 群では−3.4［（−4.6，−2.1），p < 0.0001］であり，いずれもプラセボ群と比較して改善が認められた。プラセボ群との群間差の点推定値は，1 mg 群より 2 mg 群で大きかった。

283 試験の CMAI Factor 1 サブグループでは，Aggressive Behavior（CMAI Factor 1）スコアのベースラインから Week 12 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で−7.78 ± 0.58，2 mg 群で−9.21 ± 0.54，プラセボ群で−7.84 ± 0.56 であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群では 0.06［（−1.47，1.59），p = 0.9380］，2 mg 群では−1.37［（−2.86，0.11），p = 0.0688］であった。

213 試験では，Aggressive Behavior（CMAI Factor 1）スコアのベースラインから Week 12 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−9.35 ± 0.71，3 mg 群で−8.97 ± 0.51，プラセボ群で−7.14 ± 0.56 であった。2 mg 群及び 3 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，2 mg 群では−2.21［（−3.94，−0.49），p = 0.0122］，3 mg 群では−1.83［（−3.27，−0.40），p = 0.0125］であり，いずれもプラセボ群と比較して改善が認められた。

(2)　Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2）スコア

88 試験では，Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2）スコアのベースラインから Week 10 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で−3.8 ± 0.54，2 mg 群で−4.5 ± 0.47，プラセボ群で−3.1 ± 0.46 であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群では−0.7［（−2.1，0.7），p = 0.3160］，2 mg 群では−1.4［（−2.6，−0.1），p = 0.0345］であり，プラセボ群と比較して 2 mg 群で改善が認められた。プラセボ群との群間差の点推定値は，1 mg 群より 2 mg 群で大きかった。

283 試験の CMAI Factor 1 サブグループでは，Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2）スコアのベースラインから Week 12 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で−5.33 ± 0.55，2 mg 群で−7.62 ± 0.51，プラセボ群で−5.93 ± 0.54 であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群では 0.61［（−0.87，2.08），p = 0.4184］，2 mg 群では−1.68［（−3.11，−0.26），p = 0.0208）］であり，プラセボ群と比較して 2 mg 群で改善が認められた。

213 試験では，Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2）スコアのベースラインから

Week 12 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−6.14 ± 0.67，3 mg 群で−6.60 ± 0.48，プラセボ群で−5.04 ± 0.53 であった。2 mg 群及び 3 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，2 mg 群では−1.10［（−2.75，0.55），p = 0.1920］，3 mg 群では−1.56［（−2.94，−0.19），p = 0.0262］であり，プラセボ群と比較して 3 mg 群で改善が認められた。

(3) Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）スコア

88 試験では，Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）スコアのベースラインから Week 10 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で−3.1 ± 0.34，2 mg 群で−3.6 ± 0.30，プラセボ群で−1.8 ± 0.29 であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群では−1.3［（−2.2，−0.4），p = 0.0038］，2 mg 群では−1.8［（−2.6，−1.0），p < 0.0001］であり，いずれもプラセボ群と比較して改善が認められた。プラセボ群との群間差の点推定値は，1 mg 群より 2 mg 群で大きかった。

283 試験の CMAI Factor 1 サブグループでは，Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）スコアのベースラインから Week 12 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で−3.45 ± 0.42，2 mg 群で−4.84 ± 0.39，プラセボ群で−3.20 ± 0.41 であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群では−0.25［（−1.37，0.88），p = 0.6649］，2 mg 群では−1.64［（−2.72，−0.55），p = 0.0034］であり，プラセボ群と比較して 2 mg 群で改善が認められた。

213 試験では，Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）スコアのベースラインから Week 12 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−4.25 ± 0.51，3 mg 群で−4.45 ± 0.37，プラセボ群で−3.14 ± 0.40 であった。2 mg 群及び 3 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，2 mg 群では−1.11［（−2.36，0.14），p = 0.0824］，3 mg 群では−1.31［（−2.35，−0.26），p = 0.0143］であり，プラセボ群と比較して 3 mg 群で改善が認められた。

表 2.7.3.3.2.4-1　CMAI サブスケール［Aggressive Behavior（CMAI Factor 1），Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2），Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）］スコアのベースラインから Week 10 又は Week 12 の変化量［88 試験（FAS），283 試験（CMAI Factor 1 サブグループ），213 試験（有効性解析対象集団）］

		88 (FAS)			283 (CMAI Factor 1 Subgroup)			213 (Efficacy Sample)		
		Brexpiprazole 1 mg	Brexpiprazole 2 mg	Placebo	Brexpiprazole 1 mg	Brexpiprazole 2 mg	Placebo	Brexpiprazole 2 mg	Brexpiprazole 3 mg	Placebo
Subscale		N = 108	N = 148	N = 147	N = 110	N = 125	N = 111	N = 73	N = 152	N = 116
Aggressive Behavior (CMAI Factor 1)	Baseline									
	Mean	20.7	22.6	21.7	24.60	23.91	25.56	26.47	26.23	26.53
	SD	6.4	6.3	6.7	7.97	8.15	8.40	6.34	7.73	8.69
	Change From Baseline									
	LS Mean[a]	−4.1	−5.8	−2.5	−7.78	−9.21	−7.84	−9.35	−8.97	−7.14
	SE[a]	0.51	0.45	0.44	0.58	0.54	0.56	0.71	0.51	0.56
	Treatment Difference Versus Placebo									
	Difference[a]	−1.6	−3.4		0.06	−1.37		−2.21	−1.83	
	95% CI[a]	−2.9, −0.3	−4.6, −2.1		−1.47, 1.59	−2.86, 0.11		−3.94, −0.49	−3.27, −0.40	
	P-value[a]	0.0158	<0.0001		0.9380	0.0688		0.0122	0.0125	
Physically Non-aggressive Behavior (CMAI Factor 2)	Baseline									
	Mean	20.1	19.6	19.8	22.00	21.58	21.89	22.86	24.24	23.24
	SD	6.5	7.6	6.4	6.61	6.56	6.38	6.91	7.43	7.42
	Change From Baseline									
	LS Mean[a]	−3.8	−4.5	−3.1	−5.33	−7.62	−5.93	−6.14	−6.60	−5.04
	SE[a]	0.54	0.47	0.46	0.55	0.51	0.54	0.67	0.48	0.53
	Treatment Difference Versus Placebo									
	Difference[a]	−0.7	−1.4		0.61	−1.68		−1.10	−1.56	
	95% CI[a]	−2.1, 0.7	−2.6, −0.1		−0.87, 2.08	−3.11, −0.26		−2.75, 0.55	−2.94, −0.19	
	P-value[a]	0.3160	0.0345		0.4184	0.0208		0.1920	0.0262	

		88 (FAS)			283 (CMAI Factor 1 Subgroup)			213 (Efficacy Sample)		
		Brexpiprazole 1 mg	Brexpiprazole 2 mg	Placebo	Brexpiprazole 1 mg	Brexpiprazole 2 mg	Placebo	Brexpiprazole 2 mg	Brexpiprazole 3 mg	Placebo
Subscale		N = 108	N = 148	N = 147	N = 110	N = 125	N = 111	N = 73	N = 152	N = 116
Verbally Agitated Behavior (CMAI Factor 3)	Baseline									
	Mean	11.8	12.3	11.9	13.99	14.39	15.06	17.05	16.87	16.34
	SD	4.4	4.8	4.7	5.31	4.92	5.66	4.32	4.84	5.56
	Change From Baseline									
	LS Mean[a]	−3.1	−3.6	−1.8	−3.45	−4.84	−3.20	−4.25	−4.45	−3.14
	SE[a]	0.34	0.30	0.29	0.42	0.39	0.41	0.51	0.37	0.40
	Treatment Difference Versus Placebo									
	Difference[a]	−1.3	−1.8		−0.25	−1.64		−1.11	−1.31	
	95% CI[a]	−2.2, −0.4	−2.6, −1.0		−1.37, 0.88	−2.72, −0.55		−2.36, 0.14	−2.35, −0.26	
	P-value[a]	0.0038	<0.0001		0.6649	0.0034		0.0824	0.0143	

[a] For 88 trial, MMRM method with model terms: treatment, visit, baseline, medical care category, prior antipsychotics, treatment by visit and baseline by visit interaction. For 283 and 213 trials, MMRM method with model terms: treatment, pool center, visit, treatment by visit and baseline by visit interaction.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.1，CT-5.3，資料番号 5.3.5.1-02：ST-5.1AA，ST-5.4.1，資料番号 5.3.5.1-03：STAT-CT-5.1，STAT-CT-5.4.1＞

2.7.3.3.2.5　CMAI 反応率

88 試験では，Week 10（LOCF）での CMAI 反応率［CMAI 合計スコアのベースラインスコアから 20%以上改善した被験者の割合（以降，20%以上改善）］は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 43.5%，2 mg 群で 52.0%，プラセボ群で 36.1%であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との差［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群では 8.6［（−3.2，20.5），p = 0.1560］，2 mg 群では 16.1［（5.0，27.3），p = 0.0053］であり，2 mg 群でプラセボ群と比較して CMAI 反応率（20%以上改善）は高かった。Week 10（LOCF）での CMAI 反応率［CMAI 合計スコアのベースラインスコアから 30%以上改善した被験者の割合（以降，30%以上改善）］は，1 mg 群で 25.0%，2 mg 群で 34.5%，プラセボ群で 11.6%であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との差［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群では 14.2［（4.8，23.6），p = 0.0025］，2 mg 群では 23.1［（13.9，32.3），p < 0.0001］であり，いずれもプラセボ群と比較して CMAI 反応率（30%以上改善）は高かった（表 2.7.3.3.2.5-1）。Week 10（LOCF）での CMAI 反応率（20%以上改善）及び CMAI 反応率（30%以上改善）のプラセボ群との群間差は 2 mg 群で 1 mg 群より大きかった。

283 試験（有効性解析対象集団）では，Week 12（LOCF）での CMAI 反応率（20%以上改善）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 48.1%，2 mg 群で 60.1%，プラセボ群で 53.4%であった。プラセボ群比［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群/プラセボ群では 0.92［（0.73，1.16），p = 0.4794］，2 mg 群/プラセボ群では 1.12［（0.90，1.39），p = 0.3161］であった。Week 12（LOCF）での CMAI 反応率（30%以上改善）は，1 mg 群で 33.3%，2 mg 群で 42.8%，プラセボ群で 35.1%であった。プラセボ群比［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群/プラセボ群では 0.97［（0.69，1.36），p = 0.8554］，2 mg 群/プラセボ群では 1.21［（0.88，1.64），p = 0.2251］であった。Week 12（LOCF）での CMAI 反応率（40%以上改善）は，1 mg 群で 19.3%，2 mg 群で 28.3%，プラセボ群で 13.7%であった。プラセボ群比［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群/プラセボ群では 1.50［（0.88，2.55），p = 0.1300］，2 mg 群/プラセボ群では 2.13［（1.27，3.57），p = 0.0028］であり，2 mg 群でプラセボ群と比較して CMAI 反応率（40%以上改善）は高かった（表 2.7.3.3.2.5-2）。

213 試験では，Week 12（LOCF）での CMAI 反応率（20%以上改善）は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 75.3%，3 mg 群で 65.1%，プラセボ群で 47.4%であった。プラセボ群比［（95%信頼区間），p 値］は，2 mg 群/プラセボ群では 1.56［（1.22，2.00），p = 0.0002］，3 mg 群/プラセボ群では 1.34［（1.08，1.66），p = 0.0070］であり，2 mg 群及び 3 mg 群でプラセボ群と比較して CMAI 反応率（20%以上改善）は高かった。Week 12（LOCF）での CMAI 反応率（30%以上改善）は，2 mg 群で 43.8%，3 mg 群で 42.1%，プラセボ群で 25.9%であった。プラセボ群比［（95%信頼区間），p 値］は，2 mg 群/プラセボ群では 1.57［（1.07，2.30），p = 0.0148］，3 mg 群/プラセボ群では 1.58［（1.12，2.22），p = 0.0067］であり，2 mg 群及び 3 mg 群でプラセボ群と比較して CMAI 反応率（30%以上改善）は高かった。Week 12（LOCF）での CMAI 反応率（40%以上改善）は，2 mg 群で 19.2%，3 mg 群で 25.0%，プラセボ群で 14.7%であった。プラセボ群比［（95%信頼区間），p 値］は，2 mg 群/プラセボ群では 1.32［（0.71，2.45），p = 0.3535］，3 mg 群/プラセボ群では 1.69［（1.02，2.82），p = 0.0318］であり，3 mg 群でプラ

セボ群と比較して CMAI 反応率（40%以上改善）は高かった（表 2.7.3.3.2.5-2）。

表 2.7.3.3.2.5-1　Week 10 での CMAI 反応率［LOCF，88 試験（FAS）］

Response		Brexpiprazole 1 mg (N = 108)	Brexpiprazole 2 mg (N = 148)	Placebo (N = 147)
≥20%	n[a](%)	47 (43.5)	77 (52.0)	53 (36.1)
	Treatment Comparisons[b]			
	Difference[c]	8.6	16.1	
	95% CI[d]	−3.2, 20.5	5.0, 27.3	
	P-value[b]	0.1560	0.0053	
≥30%	n[a](%)	27 (25.0)	51 (34.5)	17 (11.6)
	Treatment Comparisons[b]			
	Difference[c]	14.2	23.1	
	95% CI[d]	4.8, 23.6	13.9, 32.3	
	P-value[b]	0.0025	<0.0001	

[a] n = Number of subjects meeting criteria for CMAI response (defined as ≥20 and ≥30 percent reduction in CMAI total score from baseline).

[b] Cochran-Mantel-Haenszel general association test controlling for medical care category and prior antipsychotics.

[c] Difference: Brexpiprazole − placebo.

[d] 95% CI: Sato type confidence interval.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.9.1＞

表 2.7.3.3.2.5-2　Week 12 での CMAI 反応率［LOCF，283 試験（有効性解析対象集団），213 試験（有効性解析対象集団）］

Response		283 (Efficacy Sample) Brexpiprazole 1 mg (N = 135)	283 (Efficacy Sample) Brexpiprazole 2 mg (N = 138)	283 (Efficacy Sample) Placebo (N = 131)	213 (Efficacy Sample) Brexpiprazole 2 mg (N = 73)	213 (Efficacy Sample) Brexpiprazole 3 mg (N = 152)	213 (Efficacy Sample) Placebo (N = 116)
≥20%	n[a](%)	65 (48.1)	83 (60.1)	70 (53.4)	55 (75.3)	99 (65.1)	55 (47.4)
	Treatment Comparisons[b]						
	RR[c]	0.92	1.12		1.56	1.34	
	95% CI	0.73, 1.16	0.90, 1.39		1.22, 2.00	1.08, 1.66	
	P-value	0.4794	0.3161		0.0002	0.0070	
≥30%	n[a](%)	45 (33.3)	59 (42.8)	46 (35.1)	32 (43.8)	64 (42.1)	30 (25.9)
	Treatment Comparisons[b]						
	RR[c]	0.97	1.21		1.57	1.58	
	95% CI	0.69, 1.36	0.88, 1.64		1.07, 2.30	1.12, 2.22	
	P-value	0.8554	0.2251		0.0148	0.0067	
≥40%	n[a](%)	26 (19.3)	39 (28.3)	18 (13.7)	14 (19.2)	38 (25.0)	17 (14.7)
	Treatment Comparisons[b]						
	RR[c]	1.50	2.13		1.32	1.69	
	95% CI	0.88, 2.55	1.27, 3.57		0.71, 2.45	1.02, 2.82	
	P-value	0.1300	0.0028		0.3535	0.0318	

[a] n = Number of subjects meeting criteria for CMAI response (defined as ≥20, ≥30 and ≥40 percent reduction in CMAI total score from baseline).

[b] Cochran-Mantel-Haenszel general association test controlling for pool center.

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

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-5.8.1，資料番号 5.3.5.1-03：STAT-CT-5.8.1＞

2.7.3.3.2.6　CGI-I 反応率

88 試験では，Week 10（LOCF）での CGI-I 反応率［CGI-I スコアが 1 又は 2 であった被験者の割合］は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 32.4%，2 mg 群で 50.3%，プラセボ群で 22.4%であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との差［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群で 10.3［（−0.8，21.4），p = 0.0665］，2 mg 群で 28.0［（17.4，38.6），p < 0.0001］であり，2 mg 群でプラセボ群と比較して CGI-I 反応率は高かった（表 2.7.3.3.2.6-1）。Week 10（LOCF）での CGI-I 反応率のプラセボ群との群間差は 2 mg 群で 1 mg 群より大きかった。

283 試験（有効性解析対象集団）では，Week 12（LOCF）での CGI-I 反応率は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 44.4%，2 mg 群で 49.3%，プラセボ群で 45.8%であった。プラセボ群比［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群/プラセボ群では 0.99［（0.76，1.29），p = 0.9224］，2 mg 群/プラセボ群では 1.05［（0.81，1.36），p = 0.6921］であった（表 2.7.3.3.2.6-2）。

213 試験では，Week 12（LOCF）での CGI-I 反応率は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 52.1%，3 mg 群で 52.6%，プラセボ群で 40.5%であった。プラセボ群比［（95%信頼区間），p

値］は，2 mg 群/プラセボ群では 1.43［（1.02，1.98），p = 0.0304］，3 mg 群/プラセボ群では 1.31［（1.02，1.69），p = 0.0290］であった。2 mg 群及び 3 mg 群でプラセボ群と比較して CGI-I 反応率は高かった（表 2.7.3.3.2.6-2）。

表 2.7.3.3.2.6-1　Week 10 での CGI-I 反応率［LOCF，88 試験（FAS）］

Visit		Brexpiprazole 1 mg (N = 108)	Brexpiprazole 2 mg (N = 147)	Placebo (N = 147)
Week 10	n[a](%)	35 (32.4)	74 (50.3)	33 (22.4)
	Treatment Comparisons[b]			
	Difference[c]	10.3	28.0	
	95% CI[d]	−0.8, 21.4	17.4, 38.6	
	P-value[b]	0.0665	<0.0001	

[a] n = Number of subjects meeting criteria for CGI-I response (defined as a CGI-I score of 1 or 2: very much improved or much improved).
[b] Cochran-Mantel-Haenszel general association test controlling for medical care category and prior antipsychotics.
[c] Difference: Brexpiprazole − placebo.
[d] 95% CI: Sato type confidence interval.
＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.10.1＞

表 2.7.3.3.2.6-2　Week 12 での CGI-I 反応率［LOCF，283 試験（有効性解析対象集団），213 試験（有効性解析対象集団）］

		283 (Efficacy Sample)			213 (Efficacy Sample)		
Visit		Brexpiprazole 1 mg (N = 135)	Brexpiprazole 2 mg (N = 138)	Placebo (N = 131)	Brexpiprazole 2 mg (N = 73)	Brexpiprazole 3 mg (N = 152)	Placebo (N = 116)
Week 12	n[a](%)	60 (44.4)	68 (49.3)	60 (45.8)	38 (52.1)	80 (52.6)	47 (40.5)
	Treatment Comparisons[b]						
	RR[c]	0.99	1.05		1.43	1.31	
	95% CI	0.76, 1.29	0.81, 1.36		1.02, 1.98	1.02, 1.69	
	P-value	0.9224	0.6921		0.0304	0.0290	

[a] n = Number of subjects meeting criteria for CGI-I response (defined as CGI-I score of 1 or 2, very much improved or much improved).
[b] Cochran-Mantel-Haenszel general association test controlling for pool center.
[c] RR = Ratio of response rate: Brexpiprazole/placebo.
＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-5.9.1，資料番号 5.3.5.1-03：STAT-CT-5.7.1＞

2.7.3.3.2.7　NPI，NPI-NH，NPI/NPI-NH

在宅被験者，入院及び施設入所被験者の NPI 又は NPI-NH の評価結果を合わせて，NPI/NPI-NH とした。

(1)　合計スコア

88 試験では，NPI/NPI-NH 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で−10.0 ± 1.67，2 mg 群で−17.3 ± 1.47，プラセボ群で−8.8 ± 1.42 であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群では−1.2［（−5.4，3.1），p = 0.5891］，2 mg 群では−8.4［（−12.4，−4.5），p < 0.0001］であり，プラセボ群と比較して 2 mg 群で改善が認められた。プラセボ群との群間差の点推定値は，1 mg 群より 2 mg 群で大きかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-5.6.1 参照）。

283 試験（有効性解析対象集団）では，NPI/NPI-NH 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で−16.6 ± 1.19，2 mg 群で−18.1 ± 1.18，プラセボ群で−16.3 ± 1.20 であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群では−0.25［（−3.48，2.98），p = 0.8802］，2 mg 群では−1.77［（−4.99，1.45），p = 0.2810］であった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-5.5.1 参照）。

213 試験では，NPI/NPI-NH 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−16.8 ± 1.48，3 mg 群で−17.5 ± 1.10，プラセボ群で−12.7 ± 1.16 であった。2 mg 群及び 3 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，2 mg 群では−4.18［（−7.72，−0.64），p = 0.0209］，3 mg 群では−4.82［（−7.79，−1.86），p = 0.0015］であり，いずれもプラセボ群と比較して改善が認められた（資料番号 5.3.5.1-03，STAT-CT-5.5.1 参照）。

(2)　Agitation/Aggression スコア

88 試験では，NPI/NPI-NH の Agitation/Aggression スコアのベースラインから Week 10 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で−3.4 ± 0.34，2 mg 群で−4.4 ± 0.30，プラセボ群で−2.1 ± 0.29 であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群では−1.3［（−2.2，−0.5），p = 0.0026］，2 mg 群では−2.3［（−3.1，−1.5），p < 0.0001］であり，いずれもプラセボ群と比較して改善が認められた。プラセボ群との群間差の点推定値は，1 mg 群より 2 mg 群で大きかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-5.6.2 参照）。

283 試験（有効性解析対象集団）では，NPI/NPI-NH の Agitation/Aggression スコアのベースラインから Week 12 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で−3.78 ± 0.26，2 mg 群で−4.23 ± 0.25，プラセボ群で−3.68 ± 0.26 であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群では−0.10［（−0.80，0.60），p = 0.7823］，2 mg 群では−0.55［（−1.25，0.15），p = 0.1222］であった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-5.5.7 参照）。

213 試験では，NPI/NPI-NH の Agitation/Aggression スコアのベースラインから Week 12 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−3.37 ± 0.32，3 mg 群で−3.72 ± 0.23，プラセボ群で−3.06 ± 0.25 であった。2 mg 群及び 3 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，2 mg 群では−0.31［（−1.07，0.46），p = 0.4309］，3 mg 群では−0.66［（−1.30，−0.01），p = 0.0452］であり，プラセボ群と比較して 3 mg 群で改善が

認められた（資料番号 5.3.5.1-03，STAT-CT-5.5.3 参照）。

2.7.3.3.2.8　NPI-D，NPI-NH-OD，NPI/NPI-NH-Distress

(1)　合計スコア

88 試験では，在宅被験者，入院及び施設入所被験者の評価結果を合わせた NPI/NPI-NH-Distress 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で−4.5 ± 0.70，2 mg 群で−7.3 ± 0.62，プラセボ群で−3.4 ± 0.59 であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群では−1.1［（−2.9，0.7），p = 0.2292］，2 mg 群では−3.9［（−5.6，−2.3），p < 0.0001］であり，プラセボ群と比較して 2 mg 群で改善が認められた。プラセボ群との群間差の点推定値は，1 mg 群より 2 mg 群で大きかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-5.6.3 参照）。

283 試験（有効性解析対象集団）では，入院又は施設入所被験者の NPI-NH-OD 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で−6.36 ± 0.55，2 mg 群で−7.22 ± 0.57，プラセボ群で−6.06 ± 0.55 であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群で−0.30［（−1.75，1.15），p = 0.6838］，2 mg 群で−1.15［（−2.62，0.31），p = 0.1223］であった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-5.5.10 参照）。

213 試験では，入院又は施設入所被験者の NPI-NH-OD 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−7.04 ± 0.96，3 mg 群で−6.10 ± 0.77，プラセボ群で−2.85 ± 0.76 であった。2 mg 群及び 3 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，2 mg 群で−4.20［（−6.35，−2.05），p = 0.0002］，3 mg 群で−3.25［（−5.05，−1.45），p = 0.0005］であり，いずれもプラセボ群と比較して改善が認められた（資料番号 5.3.5.1-03，STAT-CT-5.5.4 参照）。

(2)　Agitation/Aggression スコア

88 試験では，在宅被験者，入院及び施設入所被験者の評価結果を合わせた NPI/NPI-NH-Distress の Agitation/Aggression スコアのベースラインから Week 10 の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で−1.3 ± 0.14，2 mg 群で−1.7 ± 0.12，プラセボ群で−0.7 ± 0.12 であった。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群では−0.6［（−1.0，−0.2），p = 0.0009］，2 mg 群では−1.0［（−1.4，−0.7），p < 0.0001］であり，いずれもプラセボ群と比較して改善が認められた。プラセボ群との群間差の点推定値は，1 mg 群より 2 mg 群で大きかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-5.6.4 参照）。

2.7.3.3.3　　部分集団における結果の比較

88 試験の CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量を部分集団で解析した結果を表 2.7.3.6-7 に，283 試験及び 213 試験の CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量を部分集団別に解析した結果を表 2.7.3.6-8 及び表 2.7.3.6-9 に示した。年齢［65 歳未満（213 試験では 55 歳以上 65 歳未満），65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上］，性別，体重（中央値以下，中

央値超），診療区分［（外来，入院），88 試験のみ］，ベースラインの CMAI 合計スコア（中央値以下，中央値超），前治療抗精神病薬の有無，抗認知症治療薬の併用の有無の部分集団別に解析した。

88 試験ではブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群を，283 試験（有効性解析対象集団）では CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量でプラセボ群と比較して改善が認められたブレクスピプラゾール 2 mg 群を，213 試験では 2 mg 群及び 3 mg 群を合わせたブレクスピプラゾール群をプラセボ群と比較した結果を主に示した。

88 試験では，65 歳未満の集団を除くいずれの部分集団でも，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群の CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量は，プラセボ群より大きく，有効性に大きな影響を及ぼす因子は認められなかった。65 歳未満の集団では，CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量はプラセボ群より 2 mg 群でわずかに大きく，1 mg 群で小さかったが，65 歳未満の集団は被験者数が少なく，有効性に影響を及ぼす因子を検討するには限界があると考えた。

283 試験（有効性解析対象集団）では，いずれの部分集団でも，ブレクスピプラゾール 2 mg 群の CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量はプラセボ群より大きく，有効性に大きな影響を及ぼす因子は認められなかった。

213 試験では，抗認知症治療薬の併用なしの集団を除くいずれの部分集団でも，ブレクスピプラゾール群の CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量は，プラセボ群より大きく，有効性に大きな影響を及ぼす因子は認められなかった。抗認知症治療薬の併用なしの集団ではブレクスピプラゾール群の Week 12 の変化量はプラセボ群と比較して差がなかったが，抗認知症治療薬の併用なしの集団は被験者数が少なく，有効性に影響を及ぼす因子を検討するには限界があると考えた。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

AD アジテーション患者に対するブレクスピプラゾールの推奨用法は 1 日 1 回経口投与とし，推奨用量は，維持用量を 1 mg とし，忍容性に問題がなく，十分な効果が認められない場合に限り 2 mg へ増量できることとした。0.5 mg から投与を開始し，1 週間以上の間隔をあけて 1 mg へ増量することとした。2 mg への増量は，1 週間以上の間隔をあけて行うこととした。

米国では，AD アジテーション患者に対してブレクスピプラゾールの推奨目標用量 2 mg（最大推奨用量 3 mg）を 1 日 1 回経口投与する用法・用量で承認されている。1 日 1 回経口投与で，推奨開始用量の 0.5 mg から開始し，1 週後に 1 mg へ，その 1 週後に 2 mg へ増量する。

2.7.3.4.1　推奨用法

定常状態時のブレクスピプラゾール薬物動態は国内外で類似しており，人種による影響も認められなかったことから［レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD 2.7.2.3.6.2，2.7.2.3.8.2 参照］，1 日 1 回経口投与とした 283 試験及び 284 試験の結果を参考にして，88 試験の用法は 1 日 1 回経口投与とした。88 試験の結果，ブレクスピプラゾールの有効性が認められ，忍容性は良好であった（2.7.6.4.1 参照）。88 試験と同様に 1 日 1 回経口投与とした 184 試験の結果も忍容性は良好であった（2.7.6.4.5 参照）。

以上より，ブレクスピプラゾールの用法を 1 日 1 回経口投与とすることは妥当であると考える。

2.7.3.4.2　推奨用量

2.7.3.4.2.1　開始用量

283 試験及び 284 試験でブレクスピプラゾールの開始用量 0.25 mg の安全性に大きな懸念がないことが確認されていた。213 試験では最小有効用量と考えていた 2 mg に早期に到達できるようブレクスピプラゾールの開始用量を 0.5 mg として実施した。

88 試験のブレクスピプラゾール開始用量は 213 試験と同様の 0.5 mg とした。薬物治療が必要な AD アジテーション患者の中には患者本人や他者を危険にさらす原因となる攻撃性を呈する患者が存在することから，88 試験でも至適用量と考えていた 2 mg まで早期に到達させる必要があると考えた。開始用量 0.5 mg はブレクスピプラゾールの統合失調症患者に対する開始用量 1 mg の 1/2 量であり，認知症疾患診療ガイドライン 2017[2] で高齢認知症患者への薬物療法での注意点及び原則として記載されている「投与薬物は，その種類によっては若年者の 1/2～1/4 量といった少量で開始することを検討する」にも合致すると考えた。88 試験の結果，ブレクスピプラゾール開始用量を 0.5 mg とした際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。開始用量 0.5 mg の投与期間である投与 7 日までの有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体（ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群）で 23.0%（60/261 例），プラセボ群で 20.1%（30/149 例）であり，ブレクスピプラゾール全体とプラセボ群で大きく異ならなかった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.8.1 参照）。投与 7 日までに重篤な有害事象を発現した被験者はブレクスピプラゾール全体（261 例）で 1 例のみであり，発現した事象は大腿骨頚部骨折で，治験薬との因果

関係は関連性なしと判断された（資料番号 5.3.5.1-01：CT-9.2 参照）。有害事象によって投与 7 日までに投与中止に至った被験者は，ブレクスピプラゾール全体（261 例）で 1 例，プラセボ群（149 例）で 1 例であり，ブレクスピプラゾール全体とプラセボ群で同程度であった。いずれの被験者も，発現した事象は錐体外路障害であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-9.3，SMED-1 参照）。

以上より，ブレクスピプラゾールの開始用量を 0.5 mg とすることは妥当であると考える。

2.7.3.4.2.2　維持用量

ブレクスピプラゾールの薬物動態は人種による影響が認められなかったことから［レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD 2.7.2.3.6.2，2.7.2.3.8.2 参照］，283 試験及び 284 試験の結果に基づいて 88 試験でのブレクスピプラゾールの維持用量を設定した。283 試験では，CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量で，ブレクスピプラゾール 2 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。このことから，日本人患者で 2 mg は至適用量となる可能性があると考えた。一方，283 試験の 1 mg 群にはプラセボ群を上回る改善は認められなかったが，284 試験の事後解析（CMAI Factor 1 サブグループでの解析）では，可変用量（0.5～2 mg）で投与したブレクスピプラゾール群はプラセボ群を上回る改善が認められ，2 mg より低い用量で効果が認められる可能性が示唆された。これら 2 試験の結果から，88 試験では，至適用量となる可能性があると考えた 2 mg 及び日本人患者での用量反応情報を得るための 1 mg の 2 用量を設定しプラセボに対する優越性を検証した。また，治験薬投与期間は，海外試験と同様に最大用量の 2 mg へ到達後 8 週間投与することとし，合計 10 週間とした。

88 試験の結果，ブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg のプラセボに対する優越性が認められ，1 mg より 2 mg での改善効果が大きく，また，いずれの用量でも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。主要評価項目の CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（1 mg 群 $p = 0.0175$，2 mg 群 $p < 0.0001$）。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との変化量の差（95%信頼区間）は，1 mg 群では−3.7（−6.8，−0.7），2 mg 群では −7.2（−10.0，−4.3）であり，プラセボ群との群間差の点推定値は 1 mg 群より 2 mg 群で大きかった。1 mg 群及び 2 mg 群ともに Week 2 から CMAI 合計スコアの減少が認められ，CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量は 1 mg 群では Week 8 から，2 mg 群では Week 4 からプラセボ群と比較して改善が認められた。プラセボ群との群間差の点推定値は，2 mg へ増量後の最初の CMAI の評価である Week 4 以降に 1 mg 群より 2 mg 群で大きく，2 mg への増量によって，より早期に治療効果が得られることが示された（2.7.3.3.2.1）。さらに，介護者負担を評価する NPI/NPI-NH-Distress 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量のプラセボ群との群間差の点推定値は 1 mg 群より 2 mg 群で大きく，NPI/NPI-NH-Distress の Agitation/Aggression スコアも同様の傾向が認められた（2.7.3.3.2.8）。88 試験での有害事象の発現割合は，1 mg 群 76.8%（86/112 例），2 mg 群 84.6%（126/149 例），プラセボ群 73.8%（110/149 例）であり，プラセボ群と比較して 1 mg 群で同程度，2 mg 群で高かったが，有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.3.1 参照）。投与中止に至った有害事象の発現割合は，1 mg 群 12.5%（14/112 例），2 mg 群 25.5%（38/149 例），プラセボ群 16.8%（25/149 例）であり，プ

ラセボ群と比較して 1 mg 群で同程度，2 mg 群で高かったものの，投与中止後に多くの事象は回復又は軽快した（表 2.7.4.2.1.4-1，資料番号 5.3.5.1-01：CT-9.3 参照）。重篤な有害事象の発現割合は，1 mg 群 6.3%（7/112 例），2 mg 群 6.0%（9/149 例），プラセボ群 4.7%（7/149 例）であり，1 mg 群及び 2 mg 群のいずれもプラセボ群と比較して大きく異ならなかった（表 2.7.4.2.1.3-1 参照）。また，ブレクスピプラゾール投与による死亡リスクの増加は認められず（2.7.4.2.1.2 参照），認知症患者への非定型抗精神病薬の投与による主な死因として報告されている[6]脳血管障害，心血管障害，及び肺炎に関連する有害事象でも安全性上の大きな懸念は認められなかった［2.7.4.2.1.5(3)，2.7.4.2.1.5(4)，2.7.4.2.1.5(18)参照］。さらに，ADCS-ADL 及び MMSE 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の投与により ADL や認知機能が悪化する可能性は示唆されなかった（2.7.4.4.3，2.7.4.4.4 参照）。

以上より，アジテーションに対する改善効果の大きさ，効果発現時期の早さ，及び介護者負担の軽減の観点からブレクスピプラゾール 2 mg は 1 mg と比較して臨床的により大きなベネフィットを得られ，1 mg 及び 2 mg のいずれも忍容性が良好で安全性上の重大な懸念は認められなかった。一方，184 試験のプラセボ群継続例で最頻投与量が 1 mg であった被験者の割合は 40.3%，最終投与量が 1 mg であった被験者の割合は 54.8%であったこと，88 試験の CMAI 反応率（20%以上改善，30%以上改善）及び CGI-I 反応率の結果から 1 mg 群でも本剤に反応した被験者が一定割合存在したことから，実臨床では 1 mg を通常用量とする患者が存在することが推測された（資料番号 5.3.5.2-01：CT-7.4，2.7.3.3.2.5，2.7.3.3.2.6 参照）。また，認知症疾患診療ガイドライン 2017[2] では，高齢認知症患者では有害事象が生じやすく，その一因として薬物反応性の個人差が大きいとの記載がある。これらのことを考慮すると，推奨用量は維持用量を 1 mg とすること並びに患者の症状及び忍容性に応じて 2 mg へ増量することが妥当であると考えた。

88 試験及び 184 試験ではブレクスピプラゾールの投与は 0.5 mg から開始し，1 週後に 1 mg，2 週後に 2 mg に到達する漸増法を用いたことから，増量は 1 週間以上の間隔をあけることが妥当であると考えた。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

国内で実施した 88 試験からの継続試験である 184 試験及び海外で実施した 213 試験からの継続試験である 182 試験のブレクスピプラゾール群継続例の結果を主に示した。

2.7.3.5.1　国内試験

88 試験の 10 週間の治療期を完了した被験者のうち，184 試験に移行して治験薬を投与された被験者は，ブレクスピプラゾール群継続例 102 例，プラセボ群継続例 62 例であった。このうち，ブレクスピプラゾール群継続例は 71.6%が治験を完了し 28.4%が治験を中止した。プラセボ群継続例は 71.0%が治験を完了し，29.0%が治験を中止した。最も多かった中止理由はブレクスピプラゾール群継続例，プラセボ群継続例ともに，有害事象であった（表 2.7.6.4.5-4 参照）。

有効性解析対象集団のブレクスピプラゾール群継続例のうち，88 試験のブレクスピプラゾール 1 mg 群からの移行例は 43.8%，2 mg 群からの移行例は 56.3%であった。ブレクスピプラゾール群継続例は，平均年齢 79.1 歳で女性が多く（64.6%），平均体重は 48.85 kg，平均 BMI は 20.80 kg/m^2 であった（資料番号 5.3.5.2-01：CT-3.1.1 参照）。ブレクスピプラゾール群継続例の AD 罹病期間（平均値）は 61.1 ヵ月，AD アジテーションの罹病期間（アジテーションの初回発現からベースライン評価時までの期間，平均値）は，27.4 ヵ月であった（資料番号 5.3.5.2-01：CT-3.2.1 参照）。

ブレクスピプラゾール群継続例では，治験薬の平均投与日数（平均値 ± SD）は 82.5 ± 28.6 日，投与期間が 84 日以上であった被験者は 74.5%であった（表 2.7.6.4.5-10，資料番号 5.3.5.2-01：CT-7.2 参照）。1 日平均投与量（平均値 ± SD）は 1.42 ± 0.40 mg で，最頻投与量が 1 mg であった被験者は 42.2%，2 mg であった被験者は 52.9%であった（資料番号 5.3.5.2-01：CT-7.3，CT-7.4 参照）。

ブレクスピプラゾール群継続例の CMAI 合計スコアの 88 試験ベースラインからの変化量（平均値 ± SD）は，Week 10 では−13.5 ± 11.7，Week 24（184 試験の Week 14）では−15.7 ± 11.6 であった（表 2.7.3.6-10）。CMAI 合計スコアは 88 試験ベースラインから Week 24 まで減少し，効果は持続した（図 2.7.3.5-1）。24 週間の投与ではブレクスピプラゾールの効果は持続し，耐薬性は認められなかった。

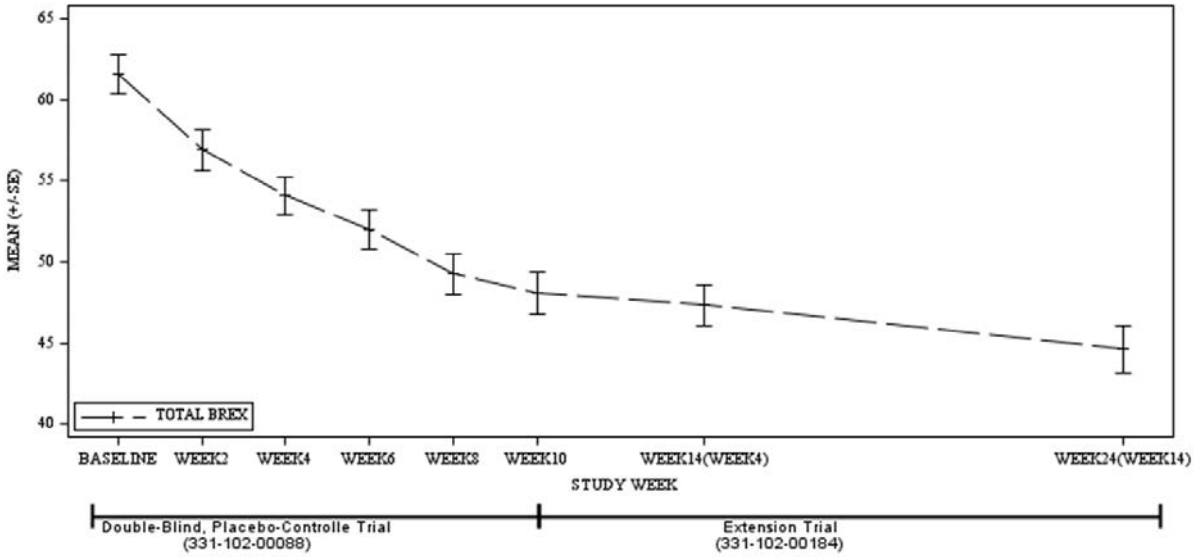


図 2.7.3.5-1　　ブレクスピプラゾール群継続例の CMAI 合計スコアの推移（有効性解析対象集団，184 試験）

＜資料番号 5.3.5.3-03：Fig-E2＞

2.7.3.5.2　　海外試験

213 試験の 12 週間の治療期を完了した被験者のうち，182 試験に移行して治験薬を投与された被験者は，ブレクスピプラゾール群継続例 163 例，プラセボ群継続例 96 例であった。このうち，ブレクスピプラゾール群継続例では 87.1%が治験を完了し，12.9%が治験を中止した。プラセボ群継続例では 90.6%が治験を完了し，9.4%が治験を中止した。最も多かった中止理由はブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例のいずれも有害事象であった（表 2.7.6.4.6-2 参照）。

ブレクスピプラゾール群継続例では，治験薬の投与期間が 12 週間以上であった被験者は 87.1%であり（表 2.7.6.4.6-6 参照），最終投与時の 1 日平均投与量（平均値 ± SD）は 2.6 ± 0.4 mg であった（資料番号 5.3.5.2-02：CT-7.2.1 参照）。

ブレクスピプラゾール群継続例の平均年齢は 74.8 歳で女性が多く（60.7%），平均体重は 71.2 kg，平均 BMI は 26.4 kg/m^2 であった（資料番号 5.3.5.2-01：CT-3.1.1 参照）。

ブレクスピプラゾール群継続例の CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± SD）は，Week 6 で−4.08 ± 10.00，Week 12 で−7.05 ± 12.26 であり，CMAI 合計スコアは Week 12 まで継続して減少した（資料番号 5.3.5.2-02，CT-5.1.1 参照）。213 試験では，ブレクスピプラゾール群の CMAI 合計スコアは Week 12 まで減少しており，213 試験及び 182 試験を通して最長 24 週間の投与でブレクスピプラゾールの効果は持続し，耐薬性は認められなかった。

2.7.3.6　付録

表 2.7.3.6-1　試験概要（88 試験，283 試験，213 試験，284 試験）

試験略名 （資料番号）	88 試験（5.3.5.1-01）	283 試験（5.3.5.1-02）	213 試験（5.3.5.1-03）	284 試験（5.3.5.1-04）
目的	薬物治療が必要な AD アジテーション患者を対象として，ブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg を 10 週間投与した際のプラセボに対する優越性の検証を行う。また，ブレクスピプラゾールの安全性を検討し，至適用量を確認する。	主目的：AD アジテーション患者を対象として，ブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg を 12 週間投与した際の有効性を，CMAI を評価することにより，プラセボと比較する。 副次目的：AD アジテーション患者を対象として，ブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg を 12 週間投与した際の安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する。	主目的：AD アジテーション患者を対象として，ブレクスピプラゾールの有効性をプラセボと比較する。 副次目的：AD アジテーション患者を対象として，ブレクスピプラゾールの安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する。	主目的：AD アジテーション患者を対象として，ブレクスピプラゾールを可変用量（0.5～2 mg）で 12 週間投与した際の有効性を，CMAI を評価することにより，プラセボと比較する。 副次目的：AD アジテーション患者を対象として，ブレクスピプラゾール可変用量（0.5～2 mg）で 12 週間投与した際の安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する。
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，並行群間比較			
対象患者	AD アジテーション患者			

試験略名 （資料番号）	88 試験（5.3.5.1-01）	283 試験（5.3.5.1-02）	213 試験（5.3.5.1-03）	284 試験（5.3.5.1-04）
用法・用量	ブレクスピプラゾール錠又はプラセボ錠を 1 日 1 回経口投与 1 mg 群：Day 1～Day 7 0.5 mg，Day 8～Day 70 1 mg 2 mg 群：Day 1～Day 7 0.5 mg，Day 8～Day 14 1 mg，Day 15～Day 70 2 mg プラセボ群：Day 1～Day 70 プラセボ	ブレクスピプラゾール錠又はプラセボ錠を 1 日 1 回経口投与 1 mg 群：Day 1～Day 3 0.25 mg，Day 4～Day 14 0.5 mg，Day 15～Week 12 1 mg 2 mg 群：Day 1～Day 3 0.25 mg，Day 4～Day 14 0.5 mg，Day 15～Day 28 1 mg，Day 29～Week 12 2 mg プラセボ群：Day 1～Week 12 プラセボ	ブレクスピプラゾール錠又はプラセボ錠を 1 日 1 回経口投与 2 mg 群：Day 1～Day 7 0.5 mg，Day 8～Day 14 1 mg，Day 15～Week 12 2 mg 3 mg 群：Day 1～Day 7 0.5 mg，Day 8～Day 14 1 mg，Day 15～Day 28 2 mg，Day 29～Week 12 3 mg プラセボ群：Day 1～Week 12 プラセボ	ブレクスピプラゾール錠又はプラセボ錠を 1 日 1 回経口投与 ブレクスピプラゾール群：Day 1～Day 3 0.25 mg，Day 4～Day 14 0.5 mg，Day 15～Day 28 1 mg 1 mg 到達後，0.5 mg への減量及び 1 mg への再増量可能。Day 29 以降は，0.5 mg，1 mg，及び 2 mg のいずれの用量でも投与可能，何度でも増減可能。 プラセボ群：Day 1～Week 12 プラセボ
治験薬投与期間	10 週間	12 週間	12 週間	12 週間
主要評価項目	CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量	CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量	CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量	CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量

試験略名 （資料番号）	88 試験（5.3.5.1-01）	283 試験（5.3.5.1-02）	213 試験（5.3.5.1-03）	284 試験（5.3.5.1-04）
副次的評価項目	• CGI-S スコアのベースラインから Week 10 の変化量 • Week 10 での CGI-I スコア • CMAI サブスケールスコアのベースラインから Week 10 の変化量	• CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量 • Week 12 での CGI-I スコア • CMAI サブスケールスコアのベースラインから Week 12 の変化量 • NPI/NPI-NH の合計スコア及び Agitation/Aggression のベースラインから Week 12 の変化量	• CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量 • 各評価時点での CGI-I スコア • CMAI サブスケールスコアのベースラインから Week 12 の変化量 • CMAI 合計スコアのベースラインから各評価時点の変化量 • CGI-S スコアのベースラインから各評価時点の変化量 • 各評価時点での CMAI 反応率 • 各評価時点でのアジテーション症状のベースラインからの改善に基づく CMAI 反応率 • 各評価時点での CGI-I 反応率	• CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量 • Week 12 での CGI-I スコア • CMAI サブスケールスコアのベースラインから Week 12 の変化量 • NPI/NPI-NH の合計スコア及び Agitation/Aggression のベースラインから Week 12 の変化量
目標被験者数	407 例（1 mg 群 111 例，2 mg 群 148 例，プラセボ群 148 例）	約 420 例 [a]（1 mg 群 132 例，2 mg 群 132 例，プラセボ群 132 例）	約 330 例（2 mg 群 73 例，3 mg 群 147 例，プラセボ群 110 例）	260 例（ブレクスピプラゾール群 130 例，プラセボ群 130 例）

試験略名 （資料番号）	88 試験（5.3.5.1-01）	283 試験（5.3.5.1-02）	213 試験（5.3.5.1-03）	284 試験（5.3.5.1-04）
実施国	日本	クロアチア，ドイツ，セルビア，スペイン，ロシア，ウクライナ，米国	ブルガリア，ハンガリー，セルビア，スロバキア，スペイン，ウクライナ，米国	ブルガリア，カナダ，フィンランド，フランス，ロシア，スロベニア，ウクライナ，英国，米国

[a] 有効性解析対象から除外される 0.5 mg 群の約 20 例を含む。試験開始時は，0.5 mg 群を含む 4 群の試験デザインであったが，治験実施計画書改訂 3 で 0.5 mg 群は除かれた。

表 2.7.3.6-2　　試験概要（184 試験，182 試験）

試験略名 （資料番号）	184 試験（5.3.5.2-01）	182 試験（5.3.5.2-02）
目的	88 試験の治療期を完了した AD アジテーション患者を対象として，ブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg を 14 週間投与した際の安全性を検討する。また，ブレクスピプラゾール継続投与時の有効性についても探索的に検討する。	主目的：AD アジテーション患者を対象として，ブレクスピプラゾールを経口投与した際の長期の安全性及び忍容性を評価する。 探索的目的：AD アジテーション患者を対象として，ブレクスピプラゾールを経口投与した際の長期の有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同，非盲検，非対照，継続	多施設共同，非対照，継続
対象患者	88 試験の治療期を完了した患者	213 試験の治療期を完了した患者
用法・用量	ブレクスピプラゾール錠を 1 日 1 回経口投与 Day 1～Day 7 0.5 mg，Day 8～Day 14 1 mg， Day 15 以降は 1 mg 又は 2 mg のいずれかで用量調整可能	ブレクスピプラゾール錠を 1 日 1 回経口投与 2 mg 群からの継続例： Day 1～Week 6 まで 2 mg，Week 6～Week 12 2 mg 又は 3 mg 3 mg 群からの継続例： Day 1～Week 4 まで 3 mg，Week 4～Week 12 2 mg 又は 3 mg プラセボ群からの継続例： Day 1～Day 7 0.5 mg，Day 8～Day 14 1 mg， Day 15～Week 6 まで 2 mg，Week 6～Week 12 2 mg 又は 3 mg いずれの被験者でも 2 mg への減量は Week 4 以降随時 1 回のみ可能，3 mg への増量は Week 6 に 1 回のみ可能。
治験薬投与期間	14 週間	12 週間
主要評価項目	該当なし	該当なし
副次的評価項目	該当なし	該当なし
目標被験者数	157 例	設定なし
実施国	日本	ブルガリア，ハンガリー，セルビア，スロバキア，スペイン，ウクライナ，米国

表 2.7.3.6-3　　選択基準及び除外基準（88 試験，283 試験，213 試験，284 試験）

試験略名 （資料番号）	88 試験（5.3.5.1-01）	283 試験（5.3.5.1-02）， 284 試験（5.3.5.1-04）	213 試験（5.3.5.1-03）
選択基準	1)　以下の診断基準をいずれも満たす患者 • DSM-5 で「アルツハイマー病による認知症」と診断 • NINCDS-ADRDA の診断基準で「Probable Alzheimer's Disease」と診断	1)　NINCDS-ADRDA の診断基準で「Probable Alzheimer's Disease」と診断された患者 2)　認知症の症状発現後の脳の MRI 又は CT 検査結果で AD と診断された患者	1)　NINCDS-ADRDA の診断基準で「Probable Alzheimer's Disease」と診断された患者 2)　認知症の症状発現後の脳の MRI 又は CT 検査結果で AD と診断された患者
	2)　同意取得時の年齢が 55 歳以上，90 歳以下の患者	3)　同意取得時の年齢が 55 歳以上，90 歳以下の男女の患者	3)　同意取得時の年齢が 55 歳以上，90 歳以下の男女の患者
	3)　スクリーニング検査及びベースライン評価時の NPI-NH，又は NPI の Agitation/Aggression の頻度と重症度の積によるスコアが 4 点以上の患者 4)　スクリーニング検査及びベースライン評価の前それぞれ 2 週間以上にわたって持続又は頻繁に再発している，日常生活に影響のあるアジテーションを有する患者。なお，アジテーションの定義は IPA の「Consensus provisional definition of agitation in cognitive disorders」に従う。	4)　スクリーニング検査及びベースライン評価時の NPI-NH[a] の Agitation/Aggression の頻度と重症度の積によるスコアが 4 点以上の患者 5)　スクリーニング検査の 2 週間以上前にアジテーションを発症した患者	4)　スクリーニング検査及びベースライン評価時の NPI-NH[a] の Agitation/Aggression の頻度と重症度の積によるスコアが 4 点以上の患者 5)　スクリーニング検査の 2 週間以上前にアジテーションを発症した患者 6)　IPA の「provisional definition of agitation」に該当するアジテーションを有する患者
	5)　ベースライン評価の前 2 週間に，攻撃的発言又は攻撃的行動が 3 回以上認められる患者。攻撃的発言及び攻撃的行動の事例は IPA の「Consensus provisional definition of agitation in cognitive disorders」で定義される以下の症状を含む。 • 攻撃的発言（Verbal aggression）：yelling，speaking in an excessively loud voice，using profanity，screaming，	—	7)　スクリーニング検査及びベースライン評価時に，CMAI サブスケールの Aggressive Behavior（CMAI Factor 1）で以下のいずれかを満たす患者。 • 1 項目以上の Aggressive Behavior が 1 週間に数回 • 2 項目以上の Aggressive Behavior が 1 週間に 1 又は 2 回 • 3 項目以上の Aggressive Behavior が 1

試験略名 （資料番号）	88 試験（5.3.5.1-01）	283 試験（5.3.5.1-02）， 284 試験（5.3.5.1-04）	213 試験（5.3.5.1-03）
	shouting など • 攻撃的行動（Physical aggression）：grabbing，shoving，pushing，resisting，hitting others，kicking objects or people，scratching，biting，throwing objects，hitting self，slamming doors，tearing things，destroying property など		週間に 1 回未満
	6) ベースライン評価日の 3 週間以上前から治験薬投与終了時又は中止時の検査が終了するまでの間，以下の同じ環境で経過観察が可能な患者 • 同一医療機関への入院を予定している患者 • 同一施設への入所を予定している患者 • 継続して，在宅での介護を予定している患者 なお，デイケア及びデイサービスを受けている場合，上記期間の間，同じ施設に同じ頻度での通所を予定している患者とする。	6) スクリーニング検査前に 14 日間以上同一場所に居住しており，治験期間中同一場所に居住することが見込めた患者	8) スクリーニング検査前に 28 日間以上同一場所に居住しており，治験期間中同一場所に居住することが見込めた患者
	7) 評価に必要な患者情報を適切に集められる介護者がいる患者（主たる介護者は，少なくとも週 4 日，4 時間/日以上被験者の様子を観察することとする）。なお，在宅介護患者では，独居ではなく特定の介護者と同居している必要がある。	7) 施設に入所している患者の場合は，特定の介護者（患者の症状を記述するための十分な接触があり，患者の行動を直接観察できる者）がいること。施設に入所していない患者の場合は，同居している特定の介護者（患者の症状を記述するための十分な接触があり，患者の行動を直接観察できる者）がいること。	9) 施設に入所している患者の場合は，特定の介護者（患者の症状を記述するために少なくとも週 4 日，2 時間/日以上の十分な接触があり，患者の行動を直接観察できる者）がいること。施設に入所していない患者の場合は，同居している特定の介護者（患者の症状を記述するために少なくとも週 4 日，2 時間/日以上の十分な接触があり，患者の行動を直接観察できる者）がいるこ

試験略名 （資料番号）	88 試験（5.3.5.1-01）	283 試験（5.3.5.1-02）， 284 試験（5.3.5.1-04）	213 試験（5.3.5.1-03）
			と。
	8) スクリーニング検査時の MMSE の合計スコアが 1 点以上，22 点以下の患者	8) スクリーニング検査及びベースライン評価時の MMSE の合計スコアが 5 点以上，22 点以下の患者	10) スクリーニング検査及びベースライン評価時の MMSE の合計スコアが 5 点以上，22 点以下の患者
	9) スクリーニング検査時からベースライン評価時で CGI-S の大きな改善（2 段階以上）が認められない患者	—	—
	10) AD アジテーションに対して，非薬物療法を実施しても十分な効果が認められないなど，薬物療法が必要と判断された患者	9) 可逆的要因（痛み，感染症，多剤併用など）の評価及び非薬物療法の実施の後に，アジテーションに対する薬物療法が必要と判断された患者	11) 可逆的要因（痛み，感染症，多剤併用など）の評価及び非薬物療法（redirecting behavior，グループ活動，音楽療法など）の実施の後に，アジテーションに対する薬物療法が必要と判断された患者
	11) 自足歩行又は補助器具（歩行器や車椅子）を使った移動が可能な患者であり，本治験に必要な検査，観察が可能となる程度の視力，聴力（眼鏡，補聴器などの使用は可）を有する患者	10) 自足歩行又は補助器具（4 点歩行器や車椅子）を使った移動が可能な患者	12) 自足歩行又は補助器具（4 点歩行器や車椅子）を使った移動が可能な患者
	12) 患者（又は代諾者）から文書同意が得られた患者。治験責任又は分担医師により患者は同意能力がないと判断された場合，又は患者が医療保護入院の場合は，代諾者からの文書同意を必須とした。	11) 治験責任医師により，スクリーニング検査時から治験期間全体を通して同意能力があると判断された患者。同意能力がないと判断された場合は，治験実施計画書の規定に従い代諾者から同意を取得した。	13) 治験責任医師により，スクリーニング検査時から治験期間全体を通して同意能力があると判断された患者。同意能力がないと判断された場合は，治験実施計画書の規定に従い代諾者から同意を取得した。
	—	12) 治験実施計画書で治験前及び治験期間中にウォッシュアウトが必要とされているすべての併用禁止薬を中止することができる患者 13) 治験実施計画書の規定に十分に従うことができる患者	14) 治験実施計画書で治験前及び治験期間中にウォッシュアウトが必要とされているすべての併用禁止薬を中止することができる患者 15) 治験実施計画書の規定に十分に従うことができる患者

試験略名 （資料番号）	88 試験（5.3.5.1-01）	283 試験（5.3.5.1-02）， 284 試験（5.3.5.1-04）	213 試験（5.3.5.1-03）
除外基準	1) 以下に代表される AD 以外の認知症又は記憶障害を合併している患者 • 前頭側頭型認知症 • レビー小体型認知症 • 血管性認知症 • 頭部外傷性認知症 • 物質誘発性持続性認知症 • HIV 感染による認知症 • プリオン病による認知症 • パーキンソン病による認知症（進行性核上性麻痺，大脳基底核変性症といったパーキンソン病様疾患も含む） • ハンチントン病による認知症 • 他の一般身体疾患による認知症（例：硬膜下血腫，正常圧水頭症，脳腫瘍，内分泌疾患，栄養疾患，感染性疾患など） • 複数の病因による認知症 • 特定不能の認知症	1) 混合型認知症又は血管性認知症，レビー小体型認知症，パーキンソン病による認知症，前頭側頭型認知症，物質誘発性認知症，HIV 感染による認知症，外傷性脳損傷，正常圧水頭症など，AD 以外の認知症又は記憶障害を有している患者。ダウン症候群と診断された患者	1) 混合型認知症又は血管性認知症，レビー小体型認知症，パーキンソン病による認知症，前頭側頭型認知症，物質誘発性認知症，HIV 感染による認知症，外傷性脳損傷，正常圧水頭症など，AD 以外の認知症又は記憶障害を有している患者。ダウン症候群と診断された患者
	—	2) 認知症の症状発現後の脳の MRI 又は CT 検査結果で，AD 以外の臨床的に重要な中枢神経系疾患と診断された患者	2) 認知症の症状発現後の脳の MRI 又は CT 検査結果で，AD 以外の臨床的に重要な中枢神経系疾患と診断された患者
	2) DSM-5 に基づき，スクリーニング検査日の 30 日前からベースライン評価時までにせん妄と診断された患者	3) スクリーニング検査前 30 日以内にせん妄を有する患者又はせん妄の既往を有する患者	3) スクリーニング検査前 30 日以内にせん妄を有する患者又はせん妄の既往を有する患者
	3) DSM-5 に基づき，以下と診断された患者 • 統合失調症スペクトラム障害及び他の	4) DSM-IV-TR に基づき第 I 軸の障害と診断された患者で，以下を含むが，これに限定しない。	4) DSM-5 に基づき第 I 軸の障害と診断された患者で，以下を含むが，これに限定しない。

試験略名 （資料番号）	88 試験（5.3.5.1-01）	283 試験（5.3.5.1-02）， 284 試験（5.3.5.1-04）	213 試験（5.3.5.1-03）
	精神病性障害群 • 双極性障害及び関連障害群 • 大うつ病性障害 なお，大うつ病性障害と診断された患者のうち，スクリーニング検査前 30 日以内に症状が認められていない安定した患者を除く。薬物治療により症状が安定化している患者については，ベースライン評価の 7 日前から治験薬投与終了時又は中止時の検査が終了するまでの間，抗うつ薬の投与が禁止であることに注意する。	• 統合失調症，統合失調感情障害，認知症に関連しない他の精神病性障害 • 双極 I 型障害又は双極 II 型障害，ほかに特定されない双極性障害 • 大うつ病性障害 なお，大うつ病性障害と診断された患者のうち，無作為割化前 30 日間は安定した抗うつ薬治療を受けていた患者を除く。	• 統合失調症，統合失調感情障害，認知症に関連しない他の精神病性障害 • 双極 I 型障害又は双極 II 型障害，ほかに特定されない双極性障害 • 大うつ病性障害 なお，大うつ病性障害と診断された患者のうち，症状が認められていない患者を除く。無作為化前 30 日間に安定した抗うつ薬治療を受けていた患者を除く。抗うつ薬治療を受けていない患者は無作為化前 30 日間の抗うつ薬の投与を禁止とする。
	4) 他の疾患又は何らかの薬物によることが明らかな精神症状，行動障害を有する患者	—	—
	5) 脳卒中，一過性脳虚血発作の合併又は既往を有する患者。肺塞栓を合併する患者。 ただし，無症候性脳梗塞，一過性脳虚血発作の疑いを除く。 脳卒中，一過性脳虚血発作の既往に関しては，メディカルモニターが症状などを確認し，有効性及び安全性に影響しないと判断した場合を除く。	5) 脳卒中，一過性脳虚血発作，肺塞栓又は脳塞栓の既往を有する患者	5) 脳卒中，一過性脳虚血発作，肺塞栓又は脳塞栓の既往を有する患者
	6) てんかんなどの痙攣性疾患の合併又は既往を有する患者。ただし熱性痙攣，外傷性，アルコール離脱性などを除く。	6) てんかんの合併，又は発作の既往を有する患者。ただし，単一の小児熱性痙攣，外傷性，アルコール離脱性などを除く。	6) てんかんの合併，又は発作の既往を有する患者。ただし，単一の小児熱性痙攣，外傷性，アルコール離脱性を除く。
	7) 神経，肝臓，腎臓，代謝，免疫，血液，心血管，肺，又は消化器で臨床的に重要な異常を有する患者	7) 神経，肝臓，腎臓，代謝，血液，免疫，心血管，肺，消化器又は精神に，臨床的に重要な障害を有する患者	7) 神経，肝臓，腎臓，代謝，血液，免疫，心血管，肺，消化器又は精神に，臨床的に重要な障害を有する患者

試験略名 （資料番号）	88 試験（5.3.5.1-01）	283 試験（5.3.5.1-02）， 284 試験（5.3.5.1-04）	213 試験（5.3.5.1-03）
	8) New York Heart Association 心機能分類 III 度以上の心不全患者	—	—
	9) 不整脈又は虚血性心疾患で薬物治療を必要とする患者。ただし，治験責任又は分担医師により虚血性心疾患の一次予防と判断した場合を除く。	—	—
	10) HBsAg 陽性又は HCV Ab 陽性の患者	8) B 型肝炎に対する血清陽性（HBsAg 陽性）又は C 型肝炎に対する血清陽性（HCV Ab 陽性）の患者	8) B 型肝炎に対する血清陽性（HBsAg 陽性）又は C 型肝炎に対する血清陽性（HCV Ab 陽性）の患者
	11) DSM-5 に基づき，物質使用障害と診断され，同意取得前 6 ヵ月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。	9) 過去 180 日以内に，DSM-IV-TR に基づく，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。	9) 過去 180 日以内に，DSM-5 に基づく，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。
	12) 悪性症候群，遅発性ジスキネジア，麻痺性イレウス，横紋筋融解症の合併又は既往を有する患者	10) 悪性症候群の既往を有する患者	10) 悪性症候群の既往を有する患者
	13) 経口剤を服用することができない程の重度の嚥下障害を有する患者	—	—
	14) 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）	11) 以下の基準をすべて満たすことにより病状が安定し，コントロール良好と考えられる糖尿病の患者は組入れ可能とした。 • HbA1c が 8.0%未満 • スクリーニング検査で空腹時血糖値が 125 mg/dL 以下又は随時血糖値が 200 mg/dL 未満。スクリーニング検査で随時血糖値が 200 mg/dL 以上の場合は，空腹時に再検査し，空腹時血糖値が 125 mg/dL 以下でなければならな	11) スクリーニング検査時及びベースラインに，以下の基準をすべて満たすことにより病状が安定し，コントロール良好と考えられる糖尿病（インスリン依存型糖尿病及びインスリン非依存型糖尿病）の患者は組入れ可能とした。 • スクリーニング検査で HbA1c が 8.0%未満 • スクリーニング検査で空腹時血糖値が 125 mg/dL 以下又は随時血糖値が 200 mg/dL 未満。スクリーニング検査

試験略名 （資料番号）	88 試験（5.3.5.1-01）	283 試験（5.3.5.1-02）， 284 試験（5.3.5.1-04）	213 試験（5.3.5.1-03）
	-HbA1c が国際標準値（National Glycohemoglobin Standardization Program 値）で 8.0%以上 -空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上，又は随時血糖値 200 mg/dL 以上	い。[b] • スクリーニング検査前 3 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。 インスリン非依存型糖尿病（インスリンを投与していない）の患者は以下の基準も満たさなければならない。 • スクリーニング検査前 28 日以上，経口糖尿病治療薬の一定の用法・用量で維持されている，又は糖尿病が食事療法によりコントロール良好である。 インスリン依存型糖尿病（インスリンを投与している）の患者は以下の基準も満たさなければならない。 • 微量アルブミン尿ではない［尿アルブミン/クレアチニン比（計算値）が 30 mg/g 未満である］。 • スクリーニング期間中に新たに糖尿病と診断された患者は除外する。	で随時血糖値が 200 mg/dL 以上の場合は，空腹時に再検査し，空腹時血糖値が 125 mg/dL 以下でなければならない。 • スクリーニング検査前 3 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。 インスリン非依存型糖尿病（インスリンを投与していない）の患者は以下の基準も満たさなければならない。 • スクリーニング検査前 28 日以上，経口糖尿病治療薬の一定の用法・用量で維持されている，又は糖尿病が食事療法によりコントロール良好である。 ただし，スクリーニング期間中に新たに糖尿病と診断された患者は除外する。

試験略名 （資料番号）	88 試験（5.3.5.1-01）	283 試験（5.3.5.1-02）， 284 試験（5.3.5.1-04）	213 試験（5.3.5.1-03）
	15) スクリーニング検査時の血圧値（仰臥位又は座位）が以下の基準に該当する患者 • コントロール不良の高血圧（DBP が 95 mmHg 超） 16) スクリーニング検査時に以下の基準のいずれかに該当する患者 • 症状を伴う低血圧 • 3 分間以上起立した後の血圧が，起立前の仰臥位の値と比較して，SBP で 30 mmHg 以上，又は DBP で 20 mmHg 以上の低下を示す起立性低血圧	12) コントロール不良の高血圧（DBP が 95 mmHg 超）又は症候性低血圧を有する，又は起立性低血圧を有する患者。 起立性低血圧は，起立後 3 分以内の血圧が起立前の仰臥位の値と比較して，SBP で 30 mmHg 以上，又は DBP で 20 mmHg 以上の低下を示す，又は症状が認められると定義する。 上記の基準に基づいて患者を除外する前に，バイタルサインの測定を再度実施して，異常の再現性を確保することとした。	12) コントロール不良の高血圧（DBP が 95 mmHg 超）又は症候性低血圧を有する，又は起立性低血圧を有する患者。 起立性低血圧は，起立後 3 分以内の血圧が起立前の仰臥位の値と比較して，SBP で 30 mmHg 以上，又は DBP で 20 mmHg 以上の低下を示す，又は症状が認められると定義する。 上記の基準に基づいて患者を除外する前に，バイタルサインの測定を再度実施して，異常の再現性を確保することとした。
	17) スクリーニング検査時に以下の検査値異常を有する患者（中央検査機関の結果に基づいて判定する） • 血小板数 $\leq 75000/mm^3$ • ヘモグロビン ≤ 9 g/dL • 好中球数 $\leq 1000/mm^3$ • AST，ALT > 2 × ULN • CPK > 3 × ULN（ただし，メディカルモニターが医学的に重要な問題ではないと判断した場合を除く） • アルブミン < 3 g/dL 18) スクリーニング検査時の中央心電図解析機関の結果に基づいて QTcF が以下の基準に該当する患者（3 回中 2 回基準に該当する場合）。ただし，心室ペーシングの場合を除く。	13) 治験責任医師により，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があると判断された，臨床検査値，バイタルサイン，又は心電図所見の異常を有する患者。必要に応じて，メディカルモニターに連絡を取り，個々の被験者の状態を協議することとした。 患者の既往歴及び臨床所見に応じて潜在的な医学的に重要となる可能性のある結果に対する，治験責任医師の評価を補助するための基準を治験実施計画書に示した。 さらに，スクリーニング検査時に以下の臨床検査値及び心電図結果を有する患者は除外した。 • 血小板数 $\leq 75000/mm^3$ • ヘモグロビン ≤ 9 g/dL	13) 治験責任医師により，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があると判断された，臨床検査値，バイタルサイン，又は心電図所見の異常を有する患者。ただし，協議のうえメディカルモニターが組入れ可能であると許可した場合を除く。 患者の既往歴及び臨床所見に応じて潜在的な医学的に重要となる可能性のある結果に対する，治験責任医師の評価を補助するための基準を治験実施計画書に示した。 さらに，スクリーニング検査時に以下の臨床検査値及び心電図結果を有する患者は除外した。 • 血小板数 $\leq 75000/mm^3$ • ヘモグロビン ≤ 9 g/dL

試験略名 （資料番号）	88 試験（5.3.5.1-01）	283 試験（5.3.5.1-02）， 284 試験（5.3.5.1-04）	213 試験（5.3.5.1-03）
	• 男性：450 msec 以上，女性：470 msec 以上	• 好中球絶対数 ≤1000/mm^3 • AST > 2 × ULN • ALT > 2 × ULN • CPK > 3 × ULN（ただし，協議のうえ，メディカルモニターが許可した場合を除く） • アルブミン ＜3 g/dL • HbA1c ≥ 8% • T_4 の異常値，ただし，協議のうえメディカルモニターが許可した場合を除く（TSH が異常値を示した場合のみ FT_4 を測定する）。 • QTcF が男性の場合は 450 msec 以上，女性の場合は 470 msec 以上（ただし，心室ペーシングの場合を除く） 上記の基準に基づいて患者を除外する前に，異常が認められた検査を再度実施（ECG の場合は，3 回連続の記録）し，異常の再現性を確保することとした。	• 好中球絶対数 ≤1000/mm^3 • AST > 2 × ULN • ALT > 2 × ULN • CPK > 3 × ULN（ただし，協議のうえ，メディカルモニターが許可した場合を除く） • アルブミン ＜3 g/dL • HbA1c ≥ 8% • T_4 の異常値，ただし，協議のうえメディカルモニターが許可した場合を除く（TSH が異常値を示した場合のみ FT_4 を測定する）。 • QTcF が男性の場合は 450 msec 以上，女性の場合は 470 msec 以上（ただし，心室ペーシングの場合を除く） 上記の基準に基づいて患者を除外する前に，異常が認められた検査を再度実施（ECG の場合は，3 回連続の記録）し，異常の再現性を確保することとした。
	19) スクリーニング検査又はベースライン評価時の体重が 30 kg 未満の患者	14) BMI が 18.5 kg/m^2 未満の患者	14) スクリーニング検査又はベースライン評価時の BMI が 18.5 kg/m^2 未満の患者
	20) スクリーニング検査又はベースライン評価時の S-STS スコアが以下のいずれかの基準を満たす，又は治験責任又は分担医師により自殺の危険性が高いと判断された患者 • S-STS の Question 2，3，4，5，6，11 のいずれかで 3 又は 4 点の患者	15) S-STS スコア（Question 2，3，4，5，6，11 のいずれかで 3 又は 4 点，Question 1a，7，8，9，10，12 のいずれかで 2 点以上）のいずれかの基準を満たす，又は治験責任医師により自殺の危険性が高いと判断された患者	15) S-STS スコア（Question 2，3，4，5，6，11 のいずれかで 3 又は 4 点，Question 1a，7，8，9，10，12 のいずれかで 2 点以上）のいずれかの基準を満たす，又は治験責任医師により自殺の危険性が高いと判断された患者

試験略名 （資料番号）	88 試験（5.3.5.1-01）	283 試験（5.3.5.1-02）， 284 試験（5.3.5.1-04）	213 試験（5.3.5.1-03）
	• S-STS の Question 1a，7，8，9，10，12 のいずれかで 2 点以上の患者		
	21) レキサルティ®の添付文書で禁忌に該当する患者 • 昏睡状態 • 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 • アドレナリンを投与中 • レキサルティ®の成分に対し過敏症の既往歴がある	—	—
	22) 甲状腺疾患を有する患者（同意取得 3 ヵ月以上前から薬物治療で安定している患者は除く）又はスクリーニング検査時に TSH 及び FT_4 が異常値を示した患者	16) 甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症（少なくとも過去 90 日間，薬物療法で状態が安定している患者は除く）及び/又はスクリーニング検査時に FT_4 が異常値を示した患者 FT_4 異常値の結果に基づいて除外された被験者を，治験責任医師が試験の適切な候補者であると判断した場合，その被験者の適格性をメディカルモニターと協議できることとした。	16) 甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症（少なくとも過去 90 日間，薬物療法で状態が安定している患者は除く）又はスクリーニング検査時に FT_4 が異常値を示した患者 FT_4 異常値の結果に基づいて除外された被験者を，治験責任医師が試験の適切な候補者であると判断した場合，その被験者の適格性をメディカルモニターと協議できることとした。
	23) 治験期間中に使用禁止薬が必要であると考えられる患者	17) 治験期間中に禁止された併用療法が必要であると考えられる患者 18) 抗凝固薬による治療を必要とする病状である患者	17) 治験期間中に禁止された併用療法が必要であると考えられる患者 18) スクリーニング検査前 90 日以内に，3 mg 以上のリスペリドンに相当する用量（例として 5 mg 以上のハロペリドール，375 mg 以上のクエチアピン，10 mg 以上のオランザピン，又は同等量）を超える高用量の抗精神病薬の投与を受けた患者 19) スクリーニング検査前 90 日以内に，7

試験略名 （資料番号）	88 試験（5.3.5.1-01）	283 試験（5.3.5.1-02）， 284 試験（5.3.5.1-04）	213 試験（5.3.5.1-03）
			日間を超えて同時に複数の抗精神病薬の投与を受けた患者 20) 抗血小板薬は禁止されていないが，抗凝固薬による治療を必要とする病状である患者
	24) 過去にブレクスピプラゾールを服用したことがある患者	19) 過去の治験でブレクスピプラゾールを服用した，又は上市されたブレクスピプラゾールを服用した患者	21) 上市されたブレクスピプラゾールを服用した，又はブレクスピプラゾールの治験に参加した患者
	25) 過去に，AD アジテーションに対して抗精神病薬が投与され，治療抵抗性と判断された患者。なお，有害事象により投与中止せざるを得なかった場合は，治療抵抗性には含めない。	20) AD アジテーションに対する 2 剤以上の抗精神病薬に対して，効果不十分であると治験責任医師により判断された患者	22) 2 剤以上の抗精神病薬に対して，効果不十分であると治験責任医師により判断された患者
	26) 投与開始前 6 ヵ月以内に，AD に対する疾患修飾療法（アミロイドβワクチンなど）を行った患者	21) 無作為化前 6 ヵ月以内に，AD の治療のために（治験又は人道的使用プログラムを通じて）bapineuzumab，solanezumab を投与された，又はワクチンなどのほかの免疫療法を受けた患者	23) 無作為化前 6 ヵ月以内に，AD の治療のために（治験又は人道的使用プログラムを通じて）ワクチンなどの免疫療法を受けた患者
	27) 同意取得前 30 日以内に，何らかの治験薬の投与を受けた患者	22) 過去 30 日以内に治験に参加した患者，又は過去 1 年以内に 2 試験以上の介入試験に参加した患者 [c]	24) スクリーニング検査前 30 日以内に，治験に参加した患者
	28) 寝たきりとなり，排泄，食事，着替えのすべてで介助を要する患者	—	—
	29) 本治験薬の投与前に授乳中である又はスクリーニング検査時の妊娠検査が陽性となった女性	23) 授乳中である又は本治験の治験薬投与前に妊娠検査が陽性となった女性	25) 授乳中である又は本治験の治験薬投与前に妊娠検査が陽性となった女性
	30) 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，本治験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	24) 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，本治験中及び治験薬の最終投与から 30 日間，2 種類の避妊法を実施しない又は禁欲状態を維持しない者。避妊を実施する場合，以下の方法のうち 2 種類	26) 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，本治験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しない又は禁欲状態を維持しない者。避妊を実施する場合，以下の方法のうち 2 種類

試験略名 （資料番号）	88 試験（5.3.5.1-01）	283 試験（5.3.5.1-02）， 284 試験（5.3.5.1-04）	213 試験（5.3.5.1-03）
	使わなければならない。 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，又は殺精子剤入りコンドーム	を使わなければならない。 精管切除，卵管結紮，ペッサリー，子宮内避妊器具，避妊ピル，避妊インプラント，避妊デポ注射，殺精子剤入りコンドーム，又は殺精子剤入りスポンジ	を使わなければならない。 精管切除，卵管結紮，ペッサリー，子宮内避妊器具，避妊ピル，避妊インプラント，避妊パッチ，避妊デポ注射，殺精子剤入りコンドーム，又は殺精子剤入りスポンジ
	31) そのほか，治験責任又は分担医師によって，治験参加に不適当と判断された患者	25) 治験責任医師，メディカルモニター，又は治験依頼者によって，治験参加に不適当と判断された患者	27) 治験責任医師，メディカルモニター，治験依頼者，Independent Adjudication Panel，又は Clinical Surveillance & Training によって，治験参加に不適当と判断された患者
	—	26) 治験責任医師により全身の健康状態が不良と判断された患者。治験責任医師により，臨床的に重要な最近の体重減少，慢性脱水症又は循環血液量減少，水分又は栄養摂取量の不足，又は臨床的に重要な最近の感染症が認められると判断された患者を含む。	28) 治験責任医師により全身の健康状態が不良と判断された患者。治験責任医師により，臨床的に重要な最近の体重減少，慢性脱水症又は循環血液量減少，水分又は栄養摂取量の不足，又は臨床的に重要な最近の感染症が認められると判断された患者を含む。
	—	27) コカイン，マリファナ（医学的に処方されているかどうかに関係なく），又はそのほかの違法薬物の薬物スクリーニング検査が陽性の患者は除外され，再検査又は再スクリーニングすることはできない。処方薬，市販薬，又は化合物の使用の結果として尿中薬物スクリーニング検査が陽性であり，治験責任医師により文書にて，患者の安全性又は治験結果の解釈に影響を与える臨床状態を示さないと判断された患者は，メディカルモニターによる協議及び承認の後，治験の評価を継続することができる。	29) コカイン，マリファナ（医学的に処方されているかどうかに関係なく），又はそのほかの違法薬物の薬物スクリーニング検査が陽性の患者は除外され，再検査又は再スクリーニングすることはできない。処方薬，市販薬，又は化合物の使用の結果として血中アルコール検査又は尿中薬物スクリーニング検査が陽性であり，治験責任医師により，患者の安全性又は治験結果の解釈に影響を与える臨床状態を示さないと判断された患者は，メディカルモニターによる協議及び承認の後，治験の評価を継続することができる。

試験略名 （資料番号）	88 試験（5.3.5.1-01）	283 試験（5.3.5.1-02）， 284 試験（5.3.5.1-04）	213 試験（5.3.5.1-03）
	—	28) 2 クラス以上の薬剤に対するアレルギー反応（すなわち，不耐性ではない）の既往がある患者	30) 2 クラス以上の薬剤に対するアレルギー反応（すなわち，不耐性ではない）の既往がある患者

[a] 在宅，入院，及び施設入所患者のいずれも NPI-NH を用いた。

[b] 283 試験の除外基準には当該項目なし，284 試験の除外基準には当該項目あり。

[c] 283 試験の除外基準：過去 30 日以内に治験に参加した患者，又は過去 1 年以内に 2 試験以上の介入試験に参加した患者，284 試験の除外基準：過去 30 日以内に治験に参加した患者

表 2.7.3.6-4　　使用禁止薬，使用制限薬，制限療法（88 試験，283 試験，213 試験，284 試験）

薬剤	禁止期間		
	88 試験 （特に記載のない場合は，治験薬投与終了時又は中止時の検査終了まで禁止）	283 試験，284 試験 （特に記載のない場合は，治療期終了まで禁止）	213 試験 （特に記載のない場合は，治療期終了まで禁止）
抗精神病薬 1) クロザピン 2) 持続性注射剤	1) ベースライン評価前 30 日～ 2) ベースライン評価前 1.5 サイクル～ 1)，2)，ブレクスピプラゾール以外の抗精神病薬はベースライン評価前 7 日から禁止。 ブレクスピプラゾールは後観察終了時までの試験期間中は禁止。ベースライン評価前の過去の投与も禁止。	1) 無作為化前 30 日～ 2) 無作為化前 1.5 サイクル～ 1)，2)以外の抗精神病薬は無作為化前 7 日から禁止。	1) 無作為化前 30 日～ 2) 無作為化前 1.5 サイクル～ 1)，2)以外の抗精神病薬は無作為化前 7 日から禁止。3 mg 以上のリスペリドンに相当する用量（例として 5 mg 以上のハロペリドール，375 mg 以上のクエチアピン，10 mg 以上のオランザピン，又は同等量）を超える高用量の抗精神病薬は，スクリーニング検査前 90 日以内は禁止。
抗うつ薬	ベースライン評価前 7 日～	無作為化前 30 日間の用法・用量が一定の場合のみ継続使用可能とした。ただし，CYP2D6 阻害薬，CYP3A4 阻害薬及び誘導薬を除く。試験期間中は，基礎疾患の病状の変化により医学的な必要性がある場合を除き，同用量を維持する。	無作為化前 30 日間の用法・用量が一定の場合のみ継続使用可能とした。ただし，CYP2D6 阻害薬，CYP3A4 阻害薬及び誘導薬を除く。薬剤を中止した場合は，無作為化前 30 日間は投薬なしで安定していなければならない。試験期間中は，基礎疾患の病状の変化により医学的な必要性がある場合を除き，同用量を維持する。
気分安定薬	ベースライン評価前 7 日～	無作為化前 7 日～	無作為化前 7 日～
精神刺激薬	ベースライン評価前 7 日～	—	—
抑肝散，その他 BPSD の治療のために使用される漢方薬及びサプリメント	ベースライン評価前 7 日～	—	—
麻薬性鎮痛薬	アジテーションに対する使用の場合は，ベースライン評価前 7 日から禁止。アジ	メディカルモニターの許可がない限り禁止。医学的に適切な用法・用量で処方さ	メディカルモニターの許可がない限り禁止。医学的に適切な用法・用量で処方さ

薬剤	禁止期間		
	88 試験 （特に記載のない場合は，治験薬投与終了時又は中止時の検査終了まで禁止）	283 試験，284 試験 （特に記載のない場合は，治療期終了まで禁止）	213 試験 （特に記載のない場合は，治療期終了まで禁止）
	テーションに対する使用でない場合（疼痛管理や抜歯など），ベースライン評価～治験薬投与終了時又は中止時の検査終了までの使用は可能。	れた場合，文書化された臨床的に適切な適応症（例えば，一般的な痛みの状態，抜歯）のための使用許可を考慮。	れた場合，文書化された臨床的に適切な適応症（例えば，一般的な痛みの状態，抜歯）のための使用許可を考慮。
抗認知症薬	ベースライン評価前 3 ヵ月以上，用法・用量が一定の場合のみ継続使用可能とし，治験薬投与終了時又は中止時の検査終了まで用法・用量は一定とした。	無作為化前 90 日間に用量が一定の場合のみ，継続使用可能。試験期間中は，基礎疾患の病状の変化により医学的な必要性がある場合を除き，同用量を維持する。	無作為化前 90 日間に用量が一定で，無作為化前 30 日以内に減量又は中止をしていない場合に限り，継続使用可能。試験期間中は，基礎疾患の病状の変化により医学的な必要性がある場合を除き，同用量を維持する。
ベンゾジアゼピン系薬剤	ベースライン評価前 7 日～	短時間作用型のベンゾジアゼピン系薬剤に以下の禁止制限規定あり。 筋肉内投与の場合，試験期間中は禁止。 経口剤の場合，用量制限副作用に応じて，ロラゼパムは最大用量 2 mg/日（又は同等のもの），週に 4 日までに限り，スクリーニング期～治療期 Week 4 まで，アジテーション及び不眠の治療のために使用可能。有効性及び安全性評価前 12 時間以内の使用は禁止。治療期 Week 4 から禁止。 オキサゼパムは最大用量 30 mg/日，週に 4 日までに限り，スクリーニング期～治療期 Week 4 まで，使用可能。治療期 Week 4 から禁止。 短時間型ベンゾジアゼピンが上市されていない国では，メディカルモニターの事前承認を得た場合は，経口ジアゼパム	短時間作用型のベンゾジアゼピン系薬剤に以下の禁止制限規定あり。 筋肉内投与の場合，試験期間中は禁止。 経口剤の場合，用量制限副作用に応じて，ロラゼパムは最大用量 2 mg/日（又は同等のもの），週に 4 日までに限り，スクリーニング期～治療期 Week 4 まで，アジテーション及び不眠の治療のために使用可能。治療期 Week 4 から禁止。 短時間型ベンゾジアゼピンが上市されていない国では，メディカルモニターの事前承認を得た場合は，経口ジアゼパム（最大用量 10 mg/日）又は経口クロナゼパム（最大用量 1 mg/日）の使用を許容。

薬剤	禁止期間		
	88 試験 （特に記載のない場合は，治験薬投与終了時又は中止時の検査終了まで禁止）	283 試験，284 試験 （特に記載のない場合は，治療期終了まで禁止）	213 試験 （特に記載のない場合は，治療期終了まで禁止）
		（最大用量 10 mg/日）又は経口クロナゼパム（最大用量 1 mg/日）の使用を許容。有効性及び安全性評価前 12 時間以内の使用は禁止。	
ベルソムラ	ベースライン評価前 7 日～	—	—
レンボレキサント	ベースライン評価前 7 日～	—	—
超短時間型非ベンゾジアゼピン系睡眠薬［ゾルピデム，ゾピクロン，エスゾピクロン，ザレプロン（ザレプロン：88 試験では規定なし）］	ベースライン評価前 30 日以上，用法・用量が一定の場合は継続使用可能とし，治験薬投与終了時又は中止時の検査終了まで種類を変更せず，用法・用量も一定とした。睡眠薬による有害事象の発現，及び不眠症状の寛解により必要な場合に限り，薬剤の使用中止又は減量を許容。治験薬投与後に発現した有害事象である不眠の症状の治療のために投与が必要な場合，超短時間型非ベンゾジアゼピン系睡眠薬（ゾルピデム，ゾピクロン，エスゾピクロン）を，1 剤のみ（種類の変更は可能）使用可能。 いずれの場合も有効性及び安全性評価前 8 時間以内の使用は禁止。	スクリーニング検査前に，不眠症のための睡眠剤を就寝時用量で定期的に使用していた場合，試験期間中は必要に応じて，試験前の一定用量で継続可能とした。スクリーニング検査前には使用してないが，使用開始する場合には，ゾルピデムの最大 5 mg/日（又はその同等量）に限り使用可能。ベンゾジアゼピン系薬剤と同日使用でなければ，不眠症の治療のために使用可能。 使用可能な非ベンゾジアゼピン系薬剤は 1 剤のみ。 有効性及び安全性評価前 8 時間以内の使用は禁止。	無作為化前に，不眠症のための睡眠剤を就寝時用量で定期的に使用していた場合，試験期間中は必要に応じて，試験前の一定用量で継続可能とした。無作為化前には使用してないが，使用開始する場合には，ゾルピデムの最大 5 mg/日（又はその同等量）に限り使用可能。ベンゾジアゼピン系薬剤と同日使用でなければ，不眠症の治療のために使用可能。 使用可能な非ベンゾジアゼピン系薬剤は 1 剤のみ。
ラメルテオン	ベースライン評価前 30 日以上，用法・用量が一定の場合は継続使用可能とし，治験薬投与終了時又は中止時の検査終了まで種類を変更せず，用法・用量も一定とした。睡眠薬による有害事象の発現，及び不眠症状の寛解により必要な場合に限り，薬剤の使用中止又は減量を許容。有	—	—

薬剤	禁止期間		
	88 試験 （特に記載のない場合は，治験薬投与終了時又は中止時の検査終了まで禁止）	283 試験，284 試験 （特に記載のない場合は，治療期終了まで禁止）	213 試験 （特に記載のない場合は，治療期終了まで禁止）
	効性及び安全性評価前 8 時間以内の使用は禁止。		
アドレナリン	ベースライン評価前 7 日～	—	—
抗てんかん薬	ベースライン評価前 7 日～	無作為化前 7 日～	無作為化前 7 日～
抗パーキンソン薬	ベースライン評価前 7 日～	—	—
バレニクリン	ベースライン評価前 7 日～	無作為化前 7 日～	無作為化前 7 日～
β 遮断薬	1) 錐体外路症状に対する使用は，ベースライン評価前 7 日から禁止。治験薬投与後に発現した有害事象である錐体外路症状に対する投与が必要な場合は，プロプラノロールとして 60 mg/日までの用量で使用可能。有効性及び安全性評価前 12 時間以内の使用は禁止。 2) 精神疾患以外の合併症治療（心血管系疾患など）のために本治験の同意取得前より使用し，ベースライン評価前 30 日以上，用法・用量が一定の場合は継続使用可能とし，治験薬投与終了時又は中止時の検査終了まで種類を変更せず，用法・用量も一定とした。β 遮断薬による有害事象の発現，及び症状寛解により必要な場合に限り，薬剤の使用中止又は減量を許容。	プロプラノロールのみ以下の禁止制限規定あり。 アカシジア及び振戦に対する使用：無作為化前 7 日間は禁止。治療期中は最大 20 mg を 1 日 3 回（総投与量 60 mg/日）までは許容。 心疾患に対する使用：無作為化前 30 日間，用量が安定し，総投与量が 60 mg/日を超えない場合は，許容。総投与量が 60 mg/日を超えない限り，試験期間中は必要に応じて，試験前の安定用量を継続可能。 有効性及び安全性評価前 12 時間以内の使用は禁止。 プロプラノロールを除く β 遮断薬には禁止制限規定なし。	プロプラノロールのみ以下の禁止制限規定あり。 アカシジア及び振戦に対する使用：無作為化前 7 日間は禁止。治療期中は最大 20 mg を 1 日 3 回（総投与量 60 mg/日）までは許容。 心疾患に対する使用：無作為化前 30 日間，用量が安定し，総投与量が 60 mg/日を超えない場合は，許容。総投与量が 60 mg/日を超えない限り，試験期間中は必要に応じて，試験前の安定用量を継続可能。 有効性及び安全性評価前 12 時間以内の使用は禁止。 プロプラノロールを除く β 遮断薬には禁止制限規定なし。
錐体外路症状に対する抗コリン薬	—	無作為化前 7 日からの試験期間中	無作為化前 7 日からの試験期間中
ほかの病状（高血圧，抗コレステロ	—	無作為化前 30 日間，用量が安定している場合は，許容。試験期間中は，基礎疾患	無作為化前 30 日間，用量が安定している場合は，許容。試験期間中は，基礎疾患

薬剤	禁止期間		
	88 試験 （特に記載のない場合は，治験薬投与終了時又は中止時の検査終了まで禁止）	283 試験，284 試験 （特に記載のない場合は，治療期終了まで禁止）	213 試験 （特に記載のない場合は，治療期終了まで禁止）
ール血症など）に対する治療薬，抗血小板薬		の病状の変化により医学的な必要性がある場合を除き，同用量を維持する。	の病状の変化により医学的な必要性がある場合を除き，同用量を維持する。基礎疾患の病状の変化により医学的な必要性があり，ほかの規定（すなわち，CYP 相互作用）で禁止されていない場合は，試験期間を通して，病状に対する新たな薬物治療の開始を許容。この場合はメディカルモニターに相談することを推奨。
ほかの向精神薬	—	治験薬初回投与前 24 時間～	治験薬初回投与前 24 時間～
CYP2D6 阻害薬，CYP3A4 阻害薬及び誘導薬	ベースライン評価前 7 日～	無作為化前 7 日～ フルオキセチンのみ無作為化前 28 日～	無作為化前 7 日～ フルオキセチンのみ無作為化前 28 日～
ほかの治験薬	—	試験期間中	試験期間中
食品など	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，セビリアオレンジ，及びスターフルーツを含む飲食物：ベースライン評価～	CNS 効果のある栄養補助食品及び非処方ハーブ製剤（例：セントジョーンズワート，オメガ 3 脂肪酸，カバ抽出物，GABA サプリメントなど）：無作為化前 7 日～ グレープフルーツ，グレープフルーツ製品，セリビアオレンジ，セリビアオレンジ製品：治験薬初回投与前 72 時間から試験期間中は禁止	CNS 効果のある栄養補助食品及び非処方ハーブ製剤（例：セントジョーンズワート，オメガ 3 脂肪酸，カバ抽出物，GABA サプリメントなど）：無作為化前 7 日～ グレープフルーツ，グレープフルーツ製品，セリビアオレンジ，セリビアオレンジ製品：治験薬初回投与前 72 時間から試験期間中は禁止
非薬物療法	認知症に対する非薬物療法（認知機能訓練，認知刺激，認知リハビリテーション，運動療法，音楽療法，回想法，及び治験責任又は分担医師により有効性，安全性評価に影響があると判断されるその	アジテーションの治療のための非薬物療法の新たな開始は，治療期中は禁止。試験参加前から受けていた非薬物療法は，治療期中は継続可能。	アジテーションの治療のための非薬物療法の新たな開始は，治療期中は禁止。試験参加前から受けていた非薬物療法は，治療期中は継続可能。

薬剤	禁止期間		
	88 試験 （特に記載のない場合は，治験薬投与終了時又は中止時の検査終了まで禁止）	283 試験，284 試験 （特に記載のない場合は，治療期終了まで禁止）	213 試験 （特に記載のない場合は，治療期終了まで禁止）
	他の非薬物療法）の新たな開始は，ベースライン評価から禁止。		

表 2.7.3.6-5　　人口統計学的特性［283 試験（有効性解析対象集団）］

Baseline Characteristics		Brexpiprazole 1 mg (N = 135)	Brexpiprazole 2 mg (N = 138)	Placebo (N = 131)
Age (year)	N	135	138	131
	Mean	73.8	73.7	74.3
	SD	8.8	8.1	8.0
	Median	76.0	75.0	76.0
	Min	51	55	58
	Max	89	89	90
Age in Categories	<65 n (%)	24 (17.8)	22 (15.9)	18 (13.7)
	≥65 - <75 n (%)	34 (25.2)	46 (33.3)	40 (30.5)
	≥75 - <85 n (%)	60 (44.4)	62 (44.9)	63 (48.1)
	≥85 n (%)	17 (12.6)	8 (5.8)	10 (7.6)
Sex	Male n (%)	58 (43.0)	60 (43.5)	63 (48.1)
	Female n (%)	77 (57.0)	78 (56.5)	68 (51.9)
Height (cm)	N	135	138	131
	Mean	165.3	164.6	164.4
	SD	9.2	10.1	10.2
	Median	166.0	165.0	164.0
	Min	143.0	132.0	140.0
	Max	184.0	186.0	192.0
Weight (kg)	N	135	138	131
	Mean	69.4	68.3	68.4
	SD	14.6	14.0	13.3
	Median	68.0	68.7	66.5
	Min	42.3	39.3	44.5
	Max	125.0	106.2	120.2
BMI (kg/m^2)	N	135	138	131
	Mean	25.4	25.1	25.3
	SD	5.0	4.0	4.9
	Median	24.9	24.5	24.6
	Min	15.9	16.7	18.6
	Max	43.3	37.6	59.6
Race	White n (%)	132 (97.8)	131 (94.9)	125 (95.4)
	Black or African American n (%)	2 (1.5)	5 (3.6)	5 (3.8)
	American Indian or Alaska Native n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Asian n (%)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.8)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnicity	Hispanic or Latino n (%)	24 (17.8)	23 (16.7)	23 (17.6)
	Not Hispanic or Latino n (%)	110 (81.5)	115 (83.3)	107 (81.7)
	Unknown n (%)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.8)

＜資料番号 5.3.5.3-01：CT-3.1.1＞

表 2.7.3.6-6　　疾患の特性［283 試験（有効性解析対象集団）］

Category	Sub Category		Brexpiprazole 1 mg (N = 135)	Brexpiprazole 2 mg (N = 138)	Placebo (N = 131)
Duration	Onset Symptoms Consistent With Dementia (months)	N	135	138	131
		Mean	64.5	60.3	61.3
		SD	44.0	33.2	40.3
		Median	57.0	52.0	56.0
		Min	1	4	3
		Max	240	209	278
	Diagnosis Alzheimer's Disease (months)	N	135	138	131
		Mean	36.8	31.5	33.4
		SD	40.9	30.5	36.2
		Median	25.0	23.0	23.0
		Min	0	0	0
		Max	233	209	218
	First Episode of Agitation Associated With Alzheimer's Disease (months)	N	134	138	131
		Mean	18.1	21.6	19.3
		SD	21.5	24.8	20.2
		Median	12.5	16.0	14.0
		Min	0	0	1
		Max	170	209	118
MMSE	Total Score >12	n (%)	81 (60.0)	97 (70.3)	88 (67.2)
	≤12	n (%)	54 (40.0)	41 (29.7)	43 (32.8)
CMAI	Total Score	N	135	138	131
		Mean	70.6	71.0	72.2
		SD	15.9	16.6	17.9
		Median	69.0	70.0	70.0
		Min	35	36	39
		Max	104	140	134
CGI-S	Score	N	135	138	131
		Mean	4.5	4.5	4.5
		SD	0.6	0.7	0.7
		Median	4.0	4.0	4.0
		Min	3	3	3
		Max	6	6	6
NPI/NPI-NH	Total Score	N	135	138	130
		Mean	36.2	36.0	37.6
		SD	12.7	15.5	16.6
		Median	36.0	33.0	34.5
		Min	9	11	11
		Max	81	96	106
	Agitation/Aggression Score	N	135	138	131
		Mean	7.3	7.3	7.8
		SD	1.9	1.9	2.2
		Median	6.0	8.0	8.0
		Min	4	1	4
		Max	12	12	12

Category	Sub Category		Brexpiprazole 1 mg (N = 135)	Brexpiprazole 2 mg (N = 138)	Placebo (N = 131)
Setting	Institutionalized	n (%)	89 (65.9)	86 (62.3)	87 (66.4)
	Noninstitutionalized	n (%)	46 (34.1)	52 (37.7)	44 (33.6)

＜資料番号 5.3.5.3-01：CT-3.1.5, Erratum CT-3.1.9＞

表 2.7.3.6-7　　CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量の部分集団解析［88 試験（FAS）］

			Baseline Value			Change From Baseline			Treatment Difference		
Subgroup		Treatment Group	N	Mean	SD	N	LS Mean	SE	Difference	(95% CI)	P-value
Age (years)	<65	Brexpiprazole 1 mg	7	62.4	8.8	6	−4.9	6.33	5.2	(−18.9, 29.3)	0.6357
		Brexpiprazole 2 mg	4	67.8	12.7	3	−10.6	7.74	−0.6	(−26.1, 24.9)	0.9600
		Placebo	4	73.3	22.7	3	−10.1	8.17			
	≥65 - <75	Brexpiprazole 1 mg	18	65.3	14.0	15	−9.6	3.17	−1.7	(−10.6, 7.1)	0.6959
		Brexpiprazole 2 mg	20	67.1	14.2	16	−13.6	3.12	−5.7	(−14.4, 2.9)	0.1883
		Placebo	20	63.5	9.8	17	−7.9	3.00			
	≥75	Brexpiprazole 1 mg	83	61.3	10.9	62	−13.0	1.35	−5.2	(−8.6, −1.8)	0.0026
		Brexpiprazole 2 mg	124	63.5	12.7	85	−15.5	1.12	−7.7	(−10.7, −4.7)	<0.0001
		Placebo	123	62.3	11.5	96	−7.8	1.10			
Sex	Male	Brexpiprazole 1 mg	41	62.4	9.5	33	−9.1	2.00	−1.0	(−6.1, 4.0)	0.6803
		Brexpiprazole 2 mg	43	62.6	13.2	37	−12.6	1.91	−4.6	(−9.5, 0.3)	0.0638
		Placebo	62	62.2	11.0	47	−8.0	1.69			
	Female	Brexpiprazole 1 mg	67	61.9	12.3	50	−13.4	1.51	−5.6	(−9.5, −1.7)	0.0052
		Brexpiprazole 2 mg	105	64.8	12.7	67	−16.3	1.26	−8.4	(−12.0, −4.9)	<0.0001
		Placebo	85	63.1	12.3	69	−7.8	1.32			
Weight	≤ Median	Brexpiprazole 1 mg	56	62.3	11.2	38	−14.5	1.63	−6.9	(−11.0, −2.9)	0.0009
		Brexpiprazole 2 mg	72	63.3	11.4	45	−15.7	1.48	−8.1	(−11.9, −4.3)	<0.0001
		Placebo	75	62.1	11.7	59	−7.6	1.34			
	> Median	Brexpiprazole 1 mg	52	61.8	11.5	45	−9.1	1.76	−0.6	(−5.2, 4.0)	0.8038
		Brexpiprazole 2 mg	76	64.9	14.2	59	−14.6	1.50	−6.0	(−10.3, −1.8)	0.0055
		Placebo	72	63.4	11.8	57	−8.5	1.55			

			Baseline Value			Change From Baseline			Treatment Difference		
Subgroup		Treatment Group	N	Mean	SD	N	LS Mean	SE	Difference	(95% CI)	P-value
Medical Care Category	In-patient	Brexpiprazole 1 mg	75	63.3	11.2	57	−13.9	1.44	−4.6	(−8.2, −0.9)	0.0137
		Brexpiprazole 2 mg	102	63.1	12.5	68	−16.7	1.28	−7.4	(−10.8, −4.0)	<0.0001
		Placebo	102	61.1	10.4	76	−9.3	1.24			
	Out-patient	Brexpiprazole 1 mg	33	59.3	11.2	26	−8.0	2.16	−0.5	(−6.1, 5.1)	0.8642
		Brexpiprazole 2 mg	46	66.4	13.5	36	−14.4	1.78	−6.8	(−11.8, −1.9)	0.0075
		Placebo	45	66.3	13.6	40	−7.5	1.78			
Baseline CMAI Total Score	≤ Median	Brexpiprazole 1 mg	58	53.9	5.3	41	−7.5	1.24	−0.7	(−3.9, 2.4)	0.6439
		Brexpiprazole 2 mg	64	52.2	5.4	47	−10.5	1.19	−3.8	(−6.9, −0.7)	0.0164
		Placebo	80	54.4	5.0	65	−6.7	1.04			
	> Median	Brexpiprazole 1 mg	50	71.5	8.8	42	−16.3	2.11	−7.3	(−12.8, −1.9)	0.0088
		Brexpiprazole 2 mg	84	73.2	8.8	57	−19.6	1.67	−10.6	(−15.4, −5.8)	<0.0001
		Placebo	67	72.6	9.5	51	−9.0	1.85			
Prior Antipsychotics	Present	Brexpiprazole 1 mg	71	62.1	11.4	53	−11.2	1.56	−3.7	(−7.5, 0.2)	0.0608
		Brexpiprazole 2 mg	97	64.4	12.9	67	−14.5	1.35	−7.0	(−10.6, −3.5)	0.0001
		Placebo	98	62.8	11.7	73	−7.5	1.32			
	Absent	Brexpiprazole 1 mg	37	62.0	11.3	30	−13.2	1.97	−4.2	(−9.3, 1.0)	0.1113
		Brexpiprazole 2 mg	51	63.7	12.9	37	−16.6	1.73	−7.5	(−12.3, −2.7)	0.0023
		Placebo	49	62.5	11.8	43	−9.1	1.69			
Concomitant Antidementia Drugs	Present	Brexpiprazole 1 mg	61	63.1	12.6	46	−11.6	1.70	−4.6	(−9.1, −0.2)	0.0425
		Brexpiprazole 2 mg	93	64.1	12.5	70	−15.4	1.37	−8.4	(−12.4, −4.4)	<0.0001
		Placebo	79	64.6	11.9	58	−7.0	1.51			
	Absent	Brexpiprazole 1 mg	47	60.8	9.3	37	−11.9	1.70	−2.9	(−7.1, 1.2)	0.1667
		Brexpiprazole 2 mg	55	64.1	13.6	34	−14.8	1.68	−5.8	(−10.0, −1.7)	0.0060
		Placebo	68	60.6	11.2	58	−9.0	1.40			

Weight (kg) median = 47.40, baseline CMAI total score median = 61.0.

MMRM method with model terms: treatment, visit, baseline, medical care category, prior antipsychotics, treatment by visit and baseline by visit interaction.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.1.1，CT-6.1.2，CT-6.2.1，CT-6.2.2，CT-6.4.1，CT-6.4.2，CT-6.5.3，CT-6.5.4，CT-6.5.5，CT-6.6.1，CT-6.6.2，CT-6.8.1，CT-6.8.2，CT-6.12.1，CT-6.12.2＞

表 2.7.3.6-8　　CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量の部分集団解析［283 試験（有効性解析対象集団）］

			Baseline Value			Change From Baseline			Treatment Difference		
Subgroup		Treatment Group	N	Mean	SD	N	LS Mean	SE	Difference	(95% CI)	P-value
Age (years)	<65	Brexpiprazole 1 mg	24	68.75	11.87	21	−8.32	3.22	2.99	(−6.86, 12.84)	0.5452
		Brexpiprazole 2 mg	22	69.45	12.59	19	−16.0	3.36	−4.68	(−14.7, 5.33)	0.3531
		Placebo	18	73.67	18.68	18	−11.3	3.69			
	≥65 - <75	Brexpiprazole 1 mg	34	70.09	16.94	30	−15.5	2.52	0.14	(−6.65, 6.92)	0.9680
		Brexpiprazole 2 mg	46	71.17	15.72	39	−17.1	2.17	−1.42	(−7.70, 4.86)	0.6549
		Placebo	40	71.05	17.81	36	−15.7	2.30			
	≥75	Brexpiprazole 1 mg	76	71.21	16.73	68	−18.9	1.68	0.09	(−4.65, 4.84)	0.9697
		Brexpiprazole 2 mg	70	71.34	18.28	62	−23.8	1.76	−4.84	(−9.70, 0.01)	0.0503
		Placebo	73	72.55	17.88	64	−19.0	1.72			
Sex	Male	Brexpiprazole 1 mg	58	70.22	16.55	50	−18.5	2.00	−1.22	(−6.65, 4.20)	0.6565
		Brexpiprazole 2 mg	60	70.77	16.05	54	−19.1	1.96	−1.80	(−7.16, 3.56)	0.5090
		Placebo	63	71.83	16.46	60	−17.3	1.88			
	Female	Brexpiprazole 1 mg	76	70.68	15.58	69	−14.3	1.74	1.92	(−3.10, 6.94)	0.4518
		Brexpiprazole 2 mg	78	71.15	17.05	66	−21.1	1.73	−4.94	(−9.95, 0.07)	0.0531
		Placebo	68	72.63	19.16	58	−16.2	1.86			
Weight	≤ Median	Brexpiprazole 1 mg	65	72.2	16.1	61	−15.1	1.80	1.6	(−3.4, 6.5)	0.5322
		Brexpiprazole 2 mg	66	69.6	16.6	60	−19.7	1.79	−3.1	(−8.0, 1.8)	0.2198
		Placebo	71	70.7	17.6	63	−16.7	1.73			
	> Median	Brexpiprazole 1 mg	69	68.9	15.7	58	−17.1	1.95	−0.6	(−6.2, 5.0)	0.8231
		Brexpiprazole 2 mg	72	72.3	16.6	60	−20.9	1.90	−4.4	(−9.9, 1.1)	0.1172
		Placebo	60	74.1	18.1	55	−16.5	2.03			
Baseline CMAI Total Score	≤ Median	Brexpiprazole 1 mg	71	58.1	7.7	59	−10.2	1.31	0.9	(−2.8, 4.5)	0.6410
		Brexpiprazole 2 mg	71	58.8	7.9	59	−13.4	1.32	−2.4	(−6.0, 1.3)	0.2037
		Placebo	69	58.6	8.1	60	−11.0	1.31			
	> Median	Brexpiprazole 1 mg	63	84.5	10.1	60	−22.5	2.32	−0.2	(−6.8, 6.3)	0.9481
		Brexpiprazole 2 mg	67	83.9	13.3	61	−27.7	2.25	−5.5	(−11.9, 1.0)	0.0962
		Placebo	62	87.5	12.6	58	−22.3	2.36			

			Baseline Value			Change From Baseline			Treatment Difference		
Subgroup		Treatment Group	N	Mean	SD	N	LS Mean	SE	Difference	(95% CI)	P-value
Prior	Present	Brexpiprazole 1 mg	100	71.1	16.2	91	−17.0	1.59	0.5	(−4.0, 4.9)	0.8395
Antipsychotics		Brexpiprazole 2 mg	95	73.5	15.7	81	−20.8	1.65	−3.4	(−7.9, 1.1)	0.1420
		Placebo	97	73.7	17.5	86	−17.4	1.62			
	Absent	Brexpiprazole 1 mg	34	68.8	15.3	28	−14.1	2.35	0.4	(−6.1, 6.9)	0.9016
		Brexpiprazole 2 mg	43	65.5	17.3	39	−18.5	2.05	−4.0	(−10.1, 2.1)	0.1960
		Placebo	34	68.1	18.5	32	−14.5	2.27			
Concomitant	Present	Brexpiprazole 1 mg	102	72.0	15.7	95	−16.9	1.50	0.7	(−3.5, 4.9)	0.7407
Antidementia		Brexpiprazole 2 mg	96	71.4	14.1	86	−20.1	1.56	−2.4	(−6.7, 1.8)	0.2636
Drugs		Placebo	100	74.3	17.6	91	−17.6	1.52			
	Absent	Brexpiprazole 1 mg	32	65.8	16.0	24	−14.5	2.51	0.1	(−6.9, 7.1)	0.9772
		Brexpiprazole 2 mg	42	70.0	21.3	34	−20.1	2.16	−5.5	(−12.0, 1.0)	0.0976
		Placebo	31	65.7	17.5	27	−14.6	2.46			

Weight (kg) median = 67.00, baseline CMAI total score median = 70.0.

MMRM method with model terms: treatment, visit, treatment by visit and baseline by visit interaction.

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.1.3，CT-6.3.4，資料番号 5.3.5.3-05：Table 1～8＞

表 2.7.3.6-9　　CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量の部分集団解析［213 試験（有効性解析対象集団）］

			Baseline Value			Change From Baseline			Treatment Difference		
Subgroup		Treatment Group	N	Mean	SD	N	LS Mean	SE	Difference	(95% CI)	P-value
Age (years)	≥55 - <65	Brexpiprazole 2 and 3 mg	23	77.61	20.38	21	−26.9	2.85	−4.98	(−14.7, 4.74)	0.3046
		Placebo	13	83.92	13.22	12	−21.9	3.80			
	≥65 - <75	Brexpiprazole 2 and 3 mg	83	79.42	18.55	73	−22.5	1.63	−6.62	(−11.8, −1.45)	0.0124
		Placebo	54	78.11	18.50	47	−15.8	2.04			
	≥75	Brexpiprazole 2 and 3 mg	119	81.91	14.31	98	−21.2	1.55	−4.46	(−10.1, 1.16)	0.1189
		Placebo	49	79.08	17.51	44	−16.8	2.38			
Sex	Male	Brexpiprazole 2 and 3 mg	93	78.15	18.00	78	−22.0	1.72	−5.16	(−10.7, 0.34)	0.0657
		Placebo	56	81.55	16.14	53	−16.8	2.17			
	Female	Brexpiprazole 2 and 3 mg	132	82.24	15.46	114	−22.2	1.32	−4.73	(−9.48, 0.01)	0.0505
		Placebo	60	76.95	18.58	50	−17.4	1.99			
Weight	≤ Median	Brexpiprazole 2 and 3 mg	113	84.4	16.3	97	−21.0	1.54	−2.1	(−7.3, 3.1)	0.4294
		Placebo	58	81.5	19.9	51	−18.9	2.15			
	> Median	Brexpiprazole 2 and 3 mg	112	76.7	16.2	95	−23.5	1.40	−8.4	(−13.1, −3.7)	0.0005
		Placebo	58	76.8	14.5	52	−15.0	1.93			
Baseline CMAI Total Score	≤ Median	Brexpiprazole 2 and 3 mg	120	68.6	9.6	104	−15.9	1.23	−5.8	(−9.9, −1.7)	0.0063
		Placebo	62	66.7	9.6	57	−10.1	1.69			
	> Median	Brexpiprazole 2 and 3 mg	105	94.2	11.7	88	−29.6	1.75	−4.8	(−10.8, 1.1)	0.1125
		Placebo	54	93.5	13.0	46	−24.8	2.45			
Prior Antipsychotics	Present	Brexpiprazole 2 and 3 mg	124	81.2	16.5	104	−22.4	1.35	−8.3	(−12.8, −3.9)	0.0003
		Placebo	68	80.0	14.2	62	−14.1	1.81			
	Absent	Brexpiprazole 2 and 3 mg	101	79.7	16.9	88	−21.8	1.63	−0.4	(−6.1, 5.3)	0.8885
		Placebo	48	78.0	21.5	41	−21.4	2.39			

			Baseline Value			Change From Baseline			Treatment Difference		
Subgroup		Treatment Group	N	Mean	SD	N	LS Mean	SE	Difference	(95% CI)	P-value
Concomitant Antidementia Drugs	Present	Brexpiprazole 2 and 3 mg	188	80.7	17.3	161	−23.3	1.13	−6.2	(−10.0, −2.4)	0.0015
		Placebo	97	79.4	18.1	86	−17.1	1.56			
	Absent	Brexpiprazole 2 and 3 mg	37	79.7	13.1	31	−17.1	2.72	0.0	(−9.4, 9.4)	0.9964
		Placebo	19	78.2	14.2	17	−17.2	3.79			

Weight (kg) median = 69.25, baseline CMAI total score median = 80.0.

MMRM method with model terms: treatment, visit, baseline, treatment by visit and baseline by visit interaction.

＜資料番号 5.3.5.1-03：CT-6.1.1，CT-6.1.2，CT-6.3.1，CT-6.3.2，CT-6.3.3，資料番号 5.3.5.3-05：Table 9～16＞

表 2.7.3.6-10　　CMAI 合計スコアの 88 試験ベースラインからの変化量［184 試験（有効性解析対象集団）］

	331-102-00088								Change From 331-102-00088 Baseline						
Visit	Treatment Group	N	Mean	MED	SD	SE	MIN	MAX	N	Baseline Mean	Mean	MED	SD	MIN	MAX
331-102-00088 Study															
Baseline	BREX 1 mg	42	60.1	60.5	8.7	1.34	41	75							
	BREX 2 mg	54	62.6	61.5	13.9	1.89	39	104							
	TOTAL BREX	96	61.5	61.0	11.9	1.21	39	104							
Week 2	BREX 1 mg	42	55.2	54.0	10.8	1.67	32	82	42	60.1	-5.0	-2.0	10.6	-35	13
	BREX 2 mg	54	58.3	56.0	13.3	1.82	34	89	54	62.6	-4.4	-4.5	8.5	-26	18
	TOTAL BREX	96	56.9	56.0	12.3	1.26	32	89	96	61.5	-4.6	-4.0	9.4	-35	18
Week 4	BREX 1 mg	42	54.9	56.0	10.8	1.67	32	80	42	60.1	-5.2	-4.0	11.2	-35	17
	BREX 2 mg	54	53.4	54.5	12.2	1.66	32	82	54	62.6	-9.2	-9.0	10.8	-33	20
	TOTAL BREX	96	54.1	55.0	11.6	1.18	32	82	96	61.5	-7.4	-7.0	11.1	-35	20
Week 6	BREX 1 mg	42	52.3	51.5	10.5	1.62	32	75	42	60.1	-7.8	-5.0	10.3	-36	11
	BREX 2 mg	54	51.8	53.0	13.1	1.78	30	89	54	62.6	-10.8	-11.0	11.1	-36	18
	TOTAL BREX	96	52.0	52.0	12.0	1.22	30	89	96	61.5	-9.5	-8.0	10.8	-36	18
Week 8	BREX 1 mg	42	50.3	49.0	10.6	1.63	30	71	42	60.1	-9.9	-9.5	11.3	-37	10
	BREX 2 mg	54	48.5	47.0	13.3	1.81	29	93	54	62.6	-14.2	-15.5	11.2	-36	12
	TOTAL BREX	96	49.3	48.0	12.2	1.24	29	93	96	61.5	-12.3	-12.0	11.4	-37	12
Week 10	BREX 1 mg	42	48.6	49.0	11.4	1.76	30	72	42	60.1	-11.5	-10.0	12.6	-39	8
	BREX 2 mg	54	47.6	46.5	13.8	1.87	29	107	54	62.6	-15.0	-16.0	10.8	-34	11
	TOTAL BREX	96	48.1	47.5	12.7	1.30	29	107	96	61.5	-13.5	-12.5	11.7	-39	11
331-102-00184 Study															
Week 14 (Week 4)	BREX 1 mg	42	48.0	48.0	11.5	1.78	30	76	42	60.1	-12.2	-11.5	13.3	-37	12
	BREX 2 mg	54	46.9	46.0	13.2	1.80	29	82	54	62.6	-15.8	-15.5	10.0	-41	20
	TOTAL BREX	96	47.3	47.0	12.5	1.27	29	82	96	61.5	-14.2	-13.5	11.6	-41	20
Week 24 (Week 14)	BREX 1 mg	28	45.2	42.0	12.9	2.44	30	74	28	58.9	-13.7	-12.0	13.7	-38	10
	BREX 2 mg	45	44.3	43.0	12.4	1.84	29	83	45	61.3	-17.0	-18.0	10.0	-41	16
	TOTAL BREX	73	44.6	42.0	12.5	1.46	29	83	73	60.4	-15.7	-16.0	11.6	-41	16

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table-E1＞

2.7.3.7　参考文献

1 Cummings J, Mintzer J, Brodaty H, et al. Agitation in cognitive disorders: International Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research definition. Int Psychogeriatr. 2015;27:7-17.

2 「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会 編．認知症疾患診療ガイドライン 2017．日本神経学会 監修．東京：医学書院；2017.

3 Rabinowitz J, Davidson M, De Deyn PP, et al. Factor analysis of the Cohen-Mansfield Agitation Inventory in three large samples of nursing home patients with dementia and behavioral disturbance. Am J Geriatr Psychiatry. 2005;13:991-8.

4 Schreiner AS, Yamamoto E, Shiotani H. Agitated behavior in elderly nursing home residents with dementia in Japan. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2000;55:180-6.

5 Davis CS, Chung Y. Randomization model methods for evaluating treatment efficacy in multicenter clinical trials. Biometrics. 1995;51:1163-74.

6 谷向 仁，武田 雅俊．抗精神病薬による高齢者の死亡率増加．精神科．2007；10：26-31.

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

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.4 臨床的安全性

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 4

2.7.4 臨床的安全性 6

2.7.4.1 医薬品への曝露 6

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 6

2.7.4.1.1.2 安全性の評価 12

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 22

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳 22

2.7.4.1.2.2 曝露状況 23

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 24

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性 24

2.7.4.1.3.2 併用薬使用状況 33

2.7.4.2 有害事象 34

2.7.4.2.1 有害事象の解析 34

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 34

2.7.4.2.1.2 死亡 52

2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象 57

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 62

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 72

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 127

2.7.4.3 臨床検査値の評価 127

2.7.4.3.1 肝機能関連パラメータ 127

2.7.4.3.1.1 肝機能関連パラメータの経時的変化 127

2.7.4.3.1.2 臨床的に重要な肝機能関連パラメータの変動 127

2.7.4.3.2 腎機能関連パラメータ 128

2.7.4.3.2.1 腎機能関連パラメータの経時的変化 129

2.7.4.3.2.2 臨床的に重要な腎機能関連パラメータの変動 129

2.7.4.3.3 その他の臨床検査項目 130

2.7.4.3.3.1 その他の臨床検査項目の経時的変化 130

2.7.4.3.3.2 臨床的に重要なその他の臨床検査項目の変動 131

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 132

2.7.4.4.1 バイタルサインの評価 132
2.7.4.4.1.1 バイタルサインの経時的変化 132
2.7.4.4.1.2 臨床的に重要なバイタルサインの変動 132
2.7.4.4.2 心電図の評価 133
2.7.4.4.2.1 心電図パラメータの経時的変化 133
2.7.4.4.2.2 臨床的に重要な心電図パラメータの変動 134
2.7.4.4.3 ADCS-ADL 134
2.7.4.4.4 MMSE 136
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 138
2.7.4.5.1 内因性要因 138
2.7.4.5.1.1 性別 138
2.7.4.5.1.2 年齢 139
2.7.4.5.1.3 体重 141
2.7.4.5.1.4 CYP2D6 表現型 141
2.7.4.5.1.5 肝機能障害 142
2.7.4.5.1.6 腎機能障害 142
2.7.4.5.1.7 他の適応症で報告されている有害事象との比較 142
2.7.4.5.2 外因性要因 144
2.7.4.5.2.1 診療区分 144
2.7.4.5.2.2 前治療抗精神病薬の有無 145
2.7.4.5.2.3 抗認知症薬の併用有無 145
2.7.4.5.2.4 介護者の種別 146
2.7.4.5.3 薬物相互作用 147
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 147
2.7.4.5.5 過量投与 147
2.7.4.5.6 薬物乱用 148
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 148
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 149
2.7.4.6 市販後データ 149
2.7.4.6.1 推定曝露患者数 149
2.7.4.6.2 国内及び海外で報告された重篤な副作用 149
2.7.4.7 付録 151
2.7.4.8 参考文献 359

略号一覧

略号	省略していない表現
AD	Alzheimer’s dementia　アルツハイマー型認知症
ADCS-ADL	Alzheimer’s Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living
AE	Adverse event　有害事象
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale　異常不随意運動評価尺度
ALP	Alkaline phosphatase　アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase　アラニンアミノトランスフェラーゼ
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
BARS	Barnes Akathisia Rating Scale　Barnes アカシジア評価尺度
BMI	Body mass index　肥満指数
BREX	Brexpiprazole　ブレクスピプラゾール
BUN	Blood urea nitrogen　血液尿素窒素
COVID-19	Coronavirus disease-2019　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
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
EM	Extensive metabolizer　通常代謝型
FDA	Food and Drug Administration　米国食品医薬品局
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
IM	Intermediate metabolizer　中間代謝型
IMP	Investigational medicinal product　治験薬
INR	International normalized ratio　国際標準化比
LDH	Lactate (lactic acid) dehydrogenase　乳酸脱水素酵素
LDL	Low-density lipoprotein　低比重リポ蛋白
LOCF	Last observation carried forward
Max	Maximum　最大値
MDD	Major depressive disorder　大うつ病性障害
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities　医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J　ICH 国際医薬用語集日本語版
Min	Minimum　最小値
MMSE	Mini-Mental State Examination　簡易知能試験
NCEP	The National Cholesterol Education Program
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
PM	Poor metabolizer　低代謝型
PSUR	Periodic safety update report　定期的安全性最新報告
PT	Prothrombin time　プロトロンビン時間
PT	Preferred term　基本語
QTc	Corrected QT interval　心拍数補正 QT
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett’s formula　Bazett 式による補正 QT
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula　Fridericia 式による補正 QT
QTcN	QT interval corrected for heart rate using FDA Neuropharmacological Division formula　FDA の神経薬理部門により推奨された式で補正した QT
SAS	Simpson-Angus Scale　Simpson-Angus の錐体外路症状評価尺度
SCS	Summary of clinical safety supporting documentation　安全性パッケージ
SD	Standard deviation　標準偏差
SOC	System organ class　器官別大分類

略号	省略していない表現
S-STS	Sheehan Suicidality Tracking Scale
TBL	Total bilirubin　総ビリルビン
TEAE	Treatment emergent adverse event　治験薬投与開始後に発現した有害事象
ULN	Upper limits of normal　基準値上限
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase　γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

AD に伴うアジテーション（以降，AD アジテーション）に対するブレクスピプラゾールの安全性を評価した試験の一覧を表 2.7.4.1.1.1-1 に示した。安全性評価は，国内で実施した 2 試験（331-102-00088 試験，331-102-00184 試験）及び海外で実施した 5 試験（331-12-283 試験，331-14-213 試験，331-12-284 試験，331-201-00182 試験，331-13-211 試験）の安全性成績に基づいて行った。米国では，AD アジテーションを適応症として 2023 年 5 月に承認を取得した。国内で実施した 2 試験は評価資料とし，海外で実施した 5 試験は参考資料とした。

表 2.7.4.1.1.1-1　安全性評価試験の一覧

試験の種類 試験番号 添付資料番号 実施地域 資料区分	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 （1 日 1 回経口投与，錠剤）	投与期間	安全性解析 対象例数	試験の進行状況 報告書の種類
有効性及び安全性試験							
331-102-00088 5.3.5.1-01 国内 評価資料	有効性及び安全性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを有する患者	ブレクスピプラゾール 1 mg 群 Day 1～Day 7：0.5 mg，Day 8～Day 70：1 mg ブレクスピプラゾール 2 mg 群 Day 1～Day 7：0.5 mg，Day 8～Day 14：1 mg，Day 15～Day 70：2 mg プラセボ群 Day 1～Day 70：プラセボ	10 週間	計 410 例 1 mg 群：112 例 2 mg 群：149 例 プラセボ群：149 例	完了 完全な報告書
331-12-283 5.3.5.1-02 海外 参考資料	有効性，安全性，及び忍容性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを有する患者	ブレクスピプラゾール 0.5 mg 群 Day 1～Day 3：0.25 mg，Day 4～Week 12：0.5 mg ブレクスピプラゾール 1 mg 群 Day 1～Day 3：0.25 mg，Day 4～Day 14：0.5 mg，Day 15～Week 12：1 mg ブレクスピプラゾール 2 mg 群 Day 1～Day 3：0.25 mg，Day 4～Day 14：0.5 mg，Day 15～Day 28：1 mg，Day 29～Week 12：2 mg プラセボ群 Day 1～Week 12：プラセボ	12 週間	計 432 例 0.5 mg 群：20 例 1 mg 群：137 例 2 mg 群：140 例 プラセボ群：135 例	完了 完全な報告書

試験の種類 試験番号 添付資料番号 実施地域 資料区分	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 （1 日 1 回経口投与，錠剤）	投与期間	安全性解析 対象例数	試験の進行状況 報告書の種類
331-14-213 5.3.5.1-03 海外 参考資料	有効性，安全性，及び忍容性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを有する患者	ブレクスピプラゾール 2 mg 群 Day 1～Day 7：0.5 mg，Day 8～Day 14：1 mg，Day 15～Week 12：2 mg ブレクスピプラゾール 3 mg 群 Day 1～Day 7：0.5 mg，Day 8～Day 14：1 mg，Day 15～Day 28：2 mg，Day 29～Week 12：3 mg プラセボ群 Day 1～Week 12：プラセボ	12 週間	計 342 例 2 mg 群：73 例 3 mg 群：153 例 プラセボ群：116 例	完了 完全な報告書
331-12-284 5.3.5.1-04 海外 参考資料	有効性，安全性，及び忍容性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを有する患者	ブレクスピプラゾール群 Day 1～Day 3：0.25 mg，Day 4～Day 14：0.5 mg，Day 15～Day 28：1 mg 1 mg 到達後，0.5 mg への減量及び 1 mg への再増量を可能とし，Day 29 以降は，0.5 mg，1 mg，及び 2 mg のいずれの用量でも投与可能，何度でも増減可能とした。 プラセボ群 Day 1～Week 12：プラセボ	12 週間	計 269 例 ブレクスピプラゾール群：132 例 プラセボ群：137 例	完了 完全な報告書
331-102-00184 5.3.5.2-01 国内 評価資料	継続投与時の安全性及び有効性	多施設共同 非盲検 非対照 継続	331-102-00088 試験の治療期を完了したアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを有する患者	Day 1～Day 7：0.5 mg，Day 8～Day 14：1 mg，Day 15 以降は 1 mg 又は 2 mg のいずれかでの用量調整を可能とした。	14 週間	計 164 例 ブレクスピプラゾール群継続例：102 例 プラセボ群継続例：62 例	完了 完全な報告書

試験の種類 試験番号 添付資料番号 実施地域 資料区分	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 （1 日 1 回経口投与，錠剤）	投与期間	安全性解析 対象例数	試験の進行状況 報告書の種類
331-201-00182 5.3.5.2-02 海外 参考資料	長期の安全性，忍容性，及び有効性	多施設共同 非対照 継続	331-14-213 試験を完了したアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを有する患者	ブレクスピプラゾール 2 mg 群からの継続例 Day 1～Week 6 まで：2 mg，Week 6～Week 12：2 mg 又は 3 mg ブレクスピプラゾール 3 mg 群からの継続例 Day 1～Week 4 まで：3 mg，Week 4～Week 12：2 mg 又は 3 mg プラセボ群からの継続例 Day 1～Day 7：0.5 mg，Day 8～Day 14：1 mg，Day 15～Week 6 まで：2 mg，Week 6～Week 12：2 mg 又は 3 mg いずれの被験者でも 2 mg への減量は Week 4 以降随時 1 回のみ可能，3 mg への増量は Week 6 に 1 回のみ可能とした。	12 週間	計 259 例 ブレクスピプラゾール群継続例：163 例 プラセボ群継続例：96 例	完了 完全な報告書
331-13-211 5.3.5.2-03 海外 参考資料	安全性	多施設共同 継続観察	331-12-283 試験又は 331-12-284 試験を完了したアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを有する患者	治験薬の投与なし	該当なし[a]	計 450 例 先行試験ブレクスピプラゾール群：262 例 先行試験プラセボ群：188 例	完了 簡略化された報告書

[a] 観察期間は 2 ヵ月間であった。

安全性評価に用いた臨床試験の概要を以下に示した。

(1) 国内試験

AD アジテーションを有する患者（以降，AD アジテーション患者）を対象に国内で実施した臨床試験は，プラセボ対照二重盲検比較試験（331-102-00088 試験，以降，88 試験）及び 88 試験の治療期を完了した患者を対象とした継続試験（331-102-00184 試験，以降，184 試験）の 2 試験である。

(a) 88 試験

88 試験は，AD アジテーション患者を対象にブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg を 1 日 1 回 10 週間投与した際のプラセボに対するブレクスピプラゾールの優越性を検証するとともに安全性を検討し，至適用量を確認することを目的とした多施設共同，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較試験である。ブレクスピプラゾールの投与は，Day 1 に 0.5 mg から開始し，Day 8 に 1 mg に増量した。2 mg 群では Day 15 に 2 mg に増量した。治験期間中の減量は許容せず，忍容性に問題がある場合は治験薬の投与を中止することとした。計 10 週間の治験薬投与後，184 試験に移行しなかった被験者には 28 日間の後観察を行った。抗精神病薬（ブレクスピプラゾールを除く）の使用は，治験薬投与終了時又は中止時検査終了時まで禁止，後観察期は可能とした。ブレクスピプラゾールの使用は，後観察終了時まで禁止とした。

(b) 184 試験

184 試験は，88 試験で 10 週間の治験薬投与を完了した患者にブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg を 1 日 1 回 14 週間投与した際の安全性を検討することを目的とした多施設共同，非対照，非盲検試験である。ブレクスピプラゾールの投与は，Day 1 に 0.5 mg から開始し，Day 8 に 1 mg に増量した。Day 15 に 2 mg に増量することとしたが，治験責任又は分担医師が安全性の観点で増量は困難と判断した場合は 1 mg での用量維持を可能とした。Day 15 以降，治験責任又は分担医師が必要と判断する場合は，1 mg 又は 2 mg いずれかの用量での調整を可能とした。計 14 週間の治験薬投与後，28 日間の後観察を行った。抗精神病薬（ブレクスピプラゾールを除く）の使用は，治験薬投与終了時又は中止時検査終了時まで禁止，後観察期は可能とした。ブレクスピプラゾールの使用は，後観察終了時まで禁止とした。

(2) 海外試験

AD アジテーション患者を対象に海外で実施した臨床試験は，プラセボ対照二重盲検試験である 331-12-283 試験（以降，283 試験），331-14-213 試験（以降，213 試験），及び 331-12-284 試験（以降，284 試験），213 試験の継続試験である 331-201-00182 試験（以降，182 試験），並びに 283 試験及び 284 試験の継続観察試験である 331-13-211 試験（以降，211 試験）の 5 試験である。

(a) 283 試験

283 試験は，AD アジテーション患者を対象にブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg を 1 日

1 回 12 週間投与する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である。ブレクスピプラゾールの投与は，Day 1 に 0.25 mg から開始し，Day 4 に 0.5 mg，Day 15 に 1 mg に増量した。2 mg 群では Day 29 に 2 mg に増量した。治験期間中の減量は許容せず，忍容性に問題がある場合は治験薬の投与を中止することとした。計 12 週間の治験薬投与後，30 日間の後観察を行った。

(b) 213 試験

213 試験は，AD アジテーション患者を対象にブレクスピプラゾール 2 mg 及び 3 mg を 1 日 1 回 12 週間投与する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である。ブレクスピプラゾールの投与は，Day 1 に 0.5 mg から開始し，Day 8 に 1 mg，Day 15 に 2 mg に増量した。3 mg 群では Day 29 に 3 mg に増量した。治験期間中の減量は許容せず，忍容性に問題がある場合は治験薬の投与を中止することとした。計 12 週間の治験薬投与後，182 試験に移行しなかった被験者には，30 日間の後観察を行った。

(c) 284 試験

284 試験は，AD アジテーション患者を対象にブレクスピプラゾールを可変用量（0.5～2 mg）で 1 日 1 回 12 週間投与する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である。ブレクスピプラゾールの投与は，Day 1 に 0.25 mg から開始し，Day 4 に 0.5 mg，Day 15 に 1 mg に増量した。1 mg 到達後は，治験責任又は分担医師の判断で 0.5 mg へ減量し，1 mg へ再増量することを可能とした。Day 29 以降は，2 mg への増量も可能とし，治験責任又は分担医師の判断で 0.5 mg，1 mg，2 mg のいずれの用量でも投与可能かつ何度でも増減できることとした。計 12 週間の治験薬投与後，30 日間の後観察を行った。

(d) 182 試験

182 試験は，213 試験で 12 週間の治験薬投与を完了した被験者を対象にブレクスピプラゾール 2 mg 及び 3 mg を 1 日 1 回 12 週間投与する多施設共同，非対照，継続試験である。213 試験のブレクスピプラゾール 2 mg 群又は 3 mg 群からの継続例には，213 試験と同じ用量のブレクスピプラゾールを Day 1 から投与した。213 試験のプラセボ群からの継続例には，Day 1 にブレクスピプラゾール 0.5 mg から投与開始し，Day 8 に 1 mg，Day 15 に 2 mg に増量した。いずれの被験者も，Week 4 以降の 1 回の減量は可能としたが，最低用量は 2 mg とした。Week 6 のみ 1 回の増量を可能としたが，最高用量は 3 mg とした。213 試験の盲検性を維持するため，182 試験の投与用量は盲検化した。計 12 週間の治験薬投与後，30 日間の後観察を行った。

(e) 211 試験

211 試験は，283 試験又は 284 試験で 12 週間の治験薬投与及び 30 日間の後観察を完了した被験者を対象とした 2 ヵ月間の継続観察試験である。211 試験では治験薬は投与せず，安全性の観察のみを行った。

2.7.4.1.1.2　安全性の評価

(1)　国内試験

(a)　安全性データの表示

国内試験の安全性は，88 試験及び 184 試験それぞれの成績を中心に示した。長期投与時の有害事象の評価では，88 試験と 184 試験の統合解析（以降，国内統合）の結果を示し，他の適応症で報告されている有害事象との比較では，88 試験及び 184 試験それぞれの成績と国内統合の結果の両方を示した。

(b)　安全性解析対象例数

88 試験，184 試験，及び国内統合のデータセットの構成を表 2.7.4.1.1.2-1 に示した。88 試験及び 184 試験では，治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象とした。国内統合では，88 試験又は 184 試験でブレクスピプラゾールを 1 回以上投与された被験者（以降，ブレクスピプラゾール投与例）を安全性解析対象とした。

表 2.7.4.1.1.2-1　国内試験のデータセット

データセット	試験番号	投与期間	安全性解析対象（例）
88 試験	331-102-00088	10 週間	ブレクスピプラゾール 1 mg 群：112 ブレクスピプラゾール 2 mg 群：149 ブレクスピプラゾール全体：261 プラセボ群：149
184 試験	331-102-00184	14 週間	ブレクスピプラゾール群継続例 [a]：102 プラセボ群継続例 [b]：62 全体：164
国内統合	331-102-00088 331-102-00184	計 24 週間	ブレクスピプラゾール投与例 [c]：323 （ブレクスピプラゾール継続投与例 [d]：102）

[a] 88 試験のブレクスピプラゾール 1 mg 群又は 2 mg 群から 184 試験に移行した被験者

[b] 88 試験のプラセボ群から 184 試験に移行した被験者

[c] 88 試験又は 184 試験でブレクスピプラゾールを 1 回でも投与された被験者。他の適応症で報告されている有害事象との比較での評価対象。

[d] 88 試験のブレクスピプラゾール 1 mg 群又は 2 mg 群から 184 試験に移行し，ブレクスピプラゾールを継続投与された被験者。長期投与時（計 24 週間）の有害事象の評価対象。

(c)　安全性の評価方法

本概要で示す安全性成績の一覧を表 2.7.4.1.1.2-6 に示し，評価方法を以下に示した。いずれの安全性成績も，88 試験ではブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群，プラセボ群，及びブレクスピプラゾール全体ごとに解析し，184 試験では 88 試験のブレクスピプラゾール 1 mg 群又は 2 mg 群からの継続例（以降，ブレクスピプラゾール群継続例），プラセボ群からの継続例（以降，プラセボ群継続例），及び全体ごとに解析した。さらに詳細な評価方法は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験の総括報告書に記載した。

i)　有害事象

有害事象とは，治験薬を投与された患者又は被験者に生じた好ましくない医療上のすべてのできごとで，必ずしも治験薬との因果関係を有する必要がないものと定義した。治験薬と有害事象の因果関係は，「関連性はある」，「関連性はない」の 2 分類で判断し，「関連性はある」と判断された有害事象を副作用とした。治験責任又は分担医師により報告された有害事象は MedDRA/J version 25.0 を用いて読替えた。

有害事象の収集期間は，88 試験では同意取得後から治験終了日（最終観察日）までとした。88 試験から 184 試験に移行しなかった被験者では，後観察期（治験薬最終投与後 28 日間）の有害事象も収集した。184 試験では，88 試験の最終評価後から 184 試験の後観察期（治験薬最終投与後 28 日間）までの有害事象を収集した。88 試験の最終評価時までに記録された有害事象が 184 試験の期間中に悪化しなかった場合は，184 試験での有害事象とはしなかった。有害事象の評価対象は，88 試験及び 184 試験では治験薬投与開始後に発現した有害事象（TEAE）とし，国内統合ではブレクスピプラゾール投与開始後に発現した有害事象とした。

88 試験及び 184 試験では，以下の有害事象の発現例数及び発現割合を集計した。国内統合では，ブレクスピプラゾール投与例を対象に全有害事象の発現例数及び発現割合を集計し，ブレクスピプラゾール継続投与例を対象に全有害事象の発現例数及び発現割合を初回発現時期別に集計した。いずれも，副作用も同様に集計した。

- 全有害事象
- 重症度別有害事象
  有害事象の重症度は，軽度，中等度，高度の 3 段階で判定した。同一被験者で同一事象が複数回出現している場合は，最も重症度の高い方を集計に用いた。
- 死亡に至った有害事象
- 重篤な有害事象
- 治験薬の投与中止に至った有害事象
- 治験薬の減量に至った有害事象（184 試験のみ）
- 初回発現時期別の有害事象
  - 88 試験：1-7，8-14，15-21，22-28，29-35，36-42，43-49，50-56，57-63，64-70，＞70，投与終了後
  - 184 試験：1-7，8-14，15-21，22-28，29-35，36-42，43-49，50-56，57-63，64-70，71-77，78-84，85-91，92-98，＞98，投与終了後
  - 国内統合（ブレクスピプラゾール継続投与例）：1-7，8-14，15-28，29-56，57-84，85-112，113-140，141-168，＞168，投与終了後

88 試験及び 184 試験では，有害事象を以下の背景因子ごとに部分集団解析した。なお，CYP2D6 表現型別の部分集団解析は 88 試験のみで実施した。

- 性別（男性，女性）
- 年齢（< 80，≥ 80）（< 65，≥ 65 - < 75，≥ 75）
- 体重（≤ 中央値，> 中央値）
- CYP2D6 表現型（EM，IM，PM，Unknown）
- 診療区分（入院，外来）
- 前治療抗精神病薬の有無（有，無）
- 抗認知症薬の併用の有無（有，無）
- 介護者の種別（病院のスタッフ，介護施設のスタッフ，家族，その他）

88 試験及び 184 試験では，以下の注目すべき有害事象の発現例数及び発現割合を集計した。該当する有害事象の定義は総括報告書（資料番号 5.3.5.1-01，16.1.9 付録 4 参照）に示した。

- 錐体外路症状関連有害事象
- 事故及び損傷関連有害事象
- 脳血管関連有害事象
- 心血管関連有害事象
- 糖代謝関連有害事象
- 脂質代謝関連有害事象
- 体重関連有害事象
- 血液障害関連有害事象
- 過敏性症状関連有害事象
- 悪性症候群関連有害事象
- 起立性障害関連有害事象
- プロラクチン上昇関連有害事象
- QT 間隔延長関連有害事象
- 横紋筋融解症関連有害事象
- 痙攣関連有害事象
- 過鎮静関連有害事象
- 自殺及び自殺企図関連有害事象
- 静脈血栓症関連有害事象
- 肺炎関連有害事象

ii) 臨床検査

表 2.7.4.1.1.2-2 に示す血液学的検査，生化学検査，内分泌学検査，尿検査を評価した。い

ずれも中央測定機関で集中測定した。評価時点は，88 試験ではベースライン，Week 4，及び Week 10（又は中止時）とし，184 試験ではベースライン，Week 4，Week 10，及び Week 14（又は中止時）とした。

各項目について，各時点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。臨床的に重要と考えられる臨床検査値の基準（表 2.7.4.7-1）にベースラインで合致せず投与後に合致した被験者数及びその割合を求めた。治験責任又は分担医師が各検査値を医学的に意味のあるものと判断した場合（被験者が症状を有し，そのための治療又は追加の検査を必要とする場合），検査値により中止に至った場合，又は重篤な有害事象の定義を満たす場合は，有害事象とした。

表 2.7.4.1.1.2-2　臨床検査項目

血液学的検査	赤血球数，白血球数，白血球分画（好中球，好酸球，好塩基球，単球，リンパ球），血小板数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，PT，PT（INR），APTT
生化学検査	AST，ALT，ALP，LDH，γ-GTP，総蛋白，総ビリルビン（TBL），アルブミン，コレステロール（総コレステロール，LDL コレステロール，HDL コレステロール），トリグリセリド，BUN，クレアチニン，尿酸，CPK，血液電解質（ナトリウム，カリウム，クロール，マグネシウム，カルシウム，リン），血糖（空腹時又は随時），HbA1c（NGSP 値）
内分泌学検査	血清中プロラクチン，インスリン
尿検査	pH，蛋白，糖，潜血，ウロビリノーゲン，比重，ケトン体

肝機能関連パラメータ，プロラクチン，糖，脂質代謝関連パラメータに対しては，表 2.7.4.1.1.2-3 の解析も実施した。

表 2.7.4.1.1.2-3　臨床検査値の解析

肝機能	ALT，AST，TBL の投与後の値が Hy's Law の基準（ALT or AST ≥ 3 × ULN and TBL ≥ 2 × ULN）に合致した被験者数及びその割合
プロラクチン	男女別に，ベースラインで ＞1 × ULN，＞2 × ULN，及び ＞3 × ULN の基準に合致せず，投与後の値が基準に合致した被験者数及びその割合
糖，脂質代謝	変化の基準（表 2.7.4.7-2）に合致した被験者数及びその割合

iii)　バイタルサイン

血圧及び脈拍数を評価した。評価時点は，88 試験ではベースライン，Week 1，Week 2，Week 4，Week 6，Week 8，及び Week 10（又は中止時）とし，184 試験ではベースライン，Week 1，Week 2，Week 4，Week 6，Week 8，Week 10，Week 12，及び Week 14（又は中止時）とした。

各項目（座位）について，各時点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。臨床的に重要と考えられるバイタルサインの基準（表 2.7.4.7-4）に合致した被験者数及びその割合を求めた。

iv) 心電図検査

12 誘導心電図検査で測定した心拍数，PR 間隔，RR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，及び QTc を評価した。測定は中央心電図解析機関が実施し，心電図の正常/異常の判定は治験責任又は分担医師が行った。評価時点は，88 試験ではベースライン，Week 2，Week 4，及び Week 10（又は中止時）とし，184 試験ではベースライン，Week 2，Week 4，Week 10，及び Week 14（又は中止時）とした。

心拍数，PR 間隔，RR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，及び QTc について，各時点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。臨床的に重要と考えられる心電図所見の基準（表 2.7.4.7-5）に合致した被験者数及びその割合を求めた。QTc カテゴリカル解析では，QTc（QTcF，QTcB，QTcN）の実測値が ＞450 msec，＞480 msec，又は ＞500 msec の基準に投与開始前に合致せず投与開始後に合致した被験者，ベースラインからの変化量が ＞30 msec 又は ＞60 msec となった被験者，及び実測値が ＞450 msec かつベースラインからの変化率が ＞10%となった被験者について，例数及びその割合を求めた。

v) 体重

評価時点は，88 試験ではベースライン及び Week 10（又は中止時）とし，184 試験ではベースライン，Week 6，及び Week 14（又は中止時）とした。

各時点の体重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。BMI も同様に記述統計量を求めた。

臨床的に重要と考えられる体重の基準（表 2.7.4.7-4）に合致した被験者数及びその割合を求め，ベースライン時の BMI カテゴリ（＜18.5，≥18.5～＜25，≥25～＜30，≥30）別にも，同様の解析を行った。

vi) DIEPSS

治験責任又は分担医師は，DIEPSS を用いて錐体外路症状に関する 9 項目（歩行，動作緩慢，流涎，筋強剛，振戦，アカシジア，ジストニア，ジスキネジア，概括重症度）を 5 段階で評価した。評価時点は，88 試験ではベースライン，Week 1，Week 2，Week 4，Week 6，Week 8，及び Week 10（又は中止時）とし，184 試験ではベースライン，Week 1，Week 2，Week 4，Week 6，Week 10，及び Week 14（又は中止時）とした。

概括重症度を除く 8 項目の合計スコア及び各項目スコアについて，各時点，最終評価時，及び投与開始後の最悪値の，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。

vii) AIMS

治験責任又は分担医師は，AIMS を用いて 7 部位（表情筋，口唇と口周辺部，顎，舌，上肢，下肢，頚・肩・腰）での異常不随意運動の重症度及び総合判定 3 項目（異常運動の重症度，異常運動による能力の減退，患者が異常運動を意識している程度）をそれぞれ 5 段階で評価した。歯の状態は，「最近の歯および/又は義歯の問題」をあり/なしで評価し，「患者は義歯を使用しているか」をしている/していないで評価した。評価時点は，88 試験ではベースライン及び Week 10（又は中止時）とし，184 試験ではベースライン及び Week 14（又は中止

時）とした。

7 部位の合計スコア及び総合判定 3 項目の各スコアについて，各時点，最終評価時，及び投与開始後の最悪値の，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。

viii) BARS

治験責任又は分担医師は，BARS を用いてアカシジアの「客観症状」，「主観症状-内的不穏の自覚の程度」，「主観症状-内的不穏に関連した苦痛」を 4 段階で評価し，「アカシジアの包括的臨床評価」を 6 段階で評価した。評価時点は，88 試験ではベースライン及び Week 10（又は中止時）とし，184 試験ではベースライン及び Week 14（又は中止時）とした。

「アカシジアの包括的臨床評価」スコアについて，各時点，最終評価時，及び投与開始後の最悪値の，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。

ix) S-STS

治験責任又は分担医師は，S-STS を用いて自殺企図及び行動を 22 の質問事項で評価した。合計スコアは，項目 1a，2～11，12（又は 16 のすべての行の最大値），14（又は 15 のすべての行の最大値），17，及び 20 の合計とした。自殺念慮サブスケールスコアは，項目 2～11 の合計とし，自殺行動サブスケールスコアは，項目 1a，12（又は 16 のすべての行の最大値），14（又は 15 のすべての行の最大値），17，及び 20 の合計とした。評価時点は，88 試験ではベースライン，Week 4，及び Week 10（又は中止時）とし，184 試験ではベースライン，Week 4，及び Week 14（又は中止時）とした。

S-STS の各項目，合計スコア，自殺念慮サブスケールスコア，及び自殺行動サブスケールスコアについて，各時点及び最終評価時の，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。

x) ADCS-ADL

評価者は，ADCS-ADL 重度認知症バージョンを用いて被験者の日常生活動作を介護者への聞き取りにより 19 の質問事項で評価した。評価時点は，88 試験ではベースライン及び Week 10（又は中止時）とし，184 試験ではベースライン及び Week 14（又は中止時）とした。

ADCS-ADL 合計スコアの各時点及び最終評価時の，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。

xi) MMSE

評価者は，MMSE を用いて評価時点での被験者の認知機能 11 項目（時に関する見当識，場所に関する見当識，記銘，注意と計算，再生，呼称，復唱，理解，読字，書字，描画）を 30 の質問事項で評価した。評価時点は，88 試験ではスクリーニング期及び Week 10（又は中止時）とし，184 試験ではベースライン及び Week 14（又は中止時）とした。

MMSE 合計スコアの各時点及び最終評価時の，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。

(2) 海外試験

(a) 安全性データの表示

海外試験の安全性は，固定用量での比較試験である 283 試験及び 213 試験と可変用量での比較試験である 284 試験の統合解析（以降，海外統合）の成績，並びに 213 試験の継続試験である 182 試験の成績を中心に示した。283 試験及び 213 試験の統合解析（以降，海外固定用量統合）の各用量群の成績は，投与量と有害事象の関連評価の参考として示した。海外統合及び海外固定用量統合の安全性評価には，AD アジテーションの適用症の承認申請のために FDA へ提出した Summary of clinical safety supporting documentation（以降，SCS）のデータを使用した。182 試験の安全性評価は，総括報告書のデータを使用した。

283 試験及び 284 試験からの継続観察試験で治験薬を投与しない 211 試験は，有害事象のみを総括報告書に基づき示した。

(b) 安全性解析対象例数

海外統合，海外固定用量統合，182 試験，及び 211 試験のデータセットの構成を表 2.7.4.1.1.2-4 に示した。211 試験では試験に登録された被験者を安全性解析対象とし，それ以外のデータセットでは，治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象とした。

表 2.7.4.1.1.2-4　海外試験のデータセット

データセット	試験番号	投与期間	安全性解析対象（例）
海外統合	331-12-283 331-12-284 331-14-213	12 週間	ブレクスピプラゾール≤ 1 mg 群 [a]：157 ブレクスピプラゾール 2 and 3 mg 群 [b]：366 ブレクスピプラゾール 0.5～2 mg 群 [c]：132 ブレクスピプラゾール全体：655 プラセボ群：388
海外固定用量統合	331-12-283 331-14-213	12 週間	ブレクスピプラゾール 1 mg 群 [d]：137 ブレクスピプラゾール 2 mg 群 [e]：213 ブレクスピプラゾール 3 mg 群 [f]：153 ブレクスピプラゾール全体：503 プラセボ群：251
182 試験	331-201-00182	12 週間	ブレクスピプラゾール群継続例 [g]：163 プラセボ群継続例 [h]：96 全体：259
211 試験	331-13-211	投与なし	先行試験ブレクスピプラゾール群 [i]：262 先行試験プラセボ群 [j]：188 全体：450

[a] 283 試験のブレクスピプラゾール 0.5 mg 群及び 1 mg 群

[b] 283 試験のブレクスピプラゾール 2 mg，213 試験のブレクスピプラゾール 2 mg 群，及び 3 mg 群

[c] 284 試験のブレクスピプラゾール群（可変用量）

[d] 283 試験のブレクスピプラゾール 1 mg 群

[e] 283 試験のブレクスピプラゾール 2 mg 群及び 213 試験のブレクスピプラゾール 2 mg 群

[f] 213 試験のブレクスピプラゾール 3 mg 群

g 213 試験のブレクスピプラゾール 2 mg 群又は 3 mg 群から 182 試験に移行した被験者
h 213 試験のプラセボ群から 182 試験に移行した被験者
i 先行試験（283 試験又は 284 試験）でいずれかのブレクスピプラゾール群に割付けられた被験者
j 先行試験（283 試験又は 284 試験）でプラセボ群に割付けられた被験者

(c) 安全性の評価方法

本概要で示す安全性成績の一覧を表 2.7.4.1.1.2-6 に示し，海外統合の評価方法を以下に記載した。182 試験は海外統合と同様の方法で評価した。211 試験は器官別大分類別有害事象，基本語別有害事象，死亡，及び重篤な有害事象を海外統合と同様の方法で評価した。さらに詳細な評価方法は資料番号 5.3.5.3-02 SCS，「2.7.6 個々の試験のまとめ」，及び各試験の総括報告書に記載した。

海外統合では，いずれの安全性成績も各投与群及びブレクスピプラゾール全体ごとに解析した。182 試験は 213 試験のブレクスピプラゾール 2 mg 群又は 3 mg 群からの継続例（以降，ブレクスピプラゾール群継続例），プラセボ群からの継続例（以降，プラセボ群継続例），及び全体ごとに解析した。211 試験は先行試験でいずれかのブレクスピプラゾール群であった被験者群（以降，先行試験ブレクスピプラゾール群），プラセボ群であった被験者群（以降，先行試験プラセボ群），及び全体ごとに解析した。

i) 有害事象

海外試験の有害事象の評価方法は国内試験とほぼ同様である。国内試験と異なる点を以下に示した。

海外統合，海外固定用量統合，及び 182 試験の有害事象は，MedDRA version 25.0 を用いて読替えられた。211 試験の有害事象は，総括報告書では MedDRA version 20.0 を用いて読替えられ，本概要では MedDRA/J version 25.0 を用いて読替えた。

治験薬と有害事象の因果関係は，「Related」，「Possibly related」，「Unlikely related」，「Not related」の 4 分類で判断した。「Related」又は「Possibly related」と判断された有害事象を副作用と定義した。

注目すべき有害事象は，国内試験と同じ項目を同じ定義で再集計した。

ii) 臨床検査

国内試験と同様に評価した。評価時点は，ベースライン，Week 4，Week 8，及び Week 12（又は中止時）とした。

糖，脂質代謝関連パラメータは，表 2.7.4.7-3 の基準に合致した被験者数及びその割合を求めた。ベースライン後の CPK 値が基準値上限の少なくとも 5，7，又は 10 倍を示した被験者数及びその割合を求めた。

iii) バイタルサイン

血圧及び心拍数を評価した。評価時点は，ベースライン，Day 3，Week 2，Week 4，Week 6，Week 8，Week 10，及び Week 12（又は中止時）とした。

各項目（座位，立位，仰臥位）について，各時点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。臨床的に重要と考えられるバイタルサインの基準（表 2.7.4.7-4）に合致した被験者数及びその割合を求めた。さらに，起立性低血圧の基準に合致する検査値（仰臥位と比べ，座位又は立位で収縮期血圧 20 mmHg 以上低下かつ心拍数 25 bpm 以上増加）が認められた被験者数及びその割合を求めた。

iv) 心電図検査

国内試験と同様に評価した。評価時点は，ベースライン，Week 4，Week 8，及び Week 12（又は中止時）とした。

臨床的に重要と考えられる心電図所見の基準（表 2.7.4.7-6）に合致した被験者数及びその割合を求めた。QTc カテゴリカル解析では，表 2.7.4.1.1.2-5 の基準に合致した被験者数及びその割合を求めた。

表 2.7.4.1.1.2-5　QTc カテゴリカル解析の基準：海外統合

Classification	Category	Criteria
QT	New Onset (≥ 450 msec for men or ≥ 470 msec for women)	New onset in QT means a subject who attains a cut off value during treatment period but not at baseline.
QTc[a]	New Onset (≥ 450 msec for men or ≥ 470 msec for women)	New onset in QT means a subject who attains a cut off value during treatment period but not at baseline.
	New Onset (≥ 450 msec for men or ≥ 470 msec for women) And > 10% Increase	New onset and > 10% increase in QTc means a subject who attains a cut off value and > 10% increase during treatment period but not at baseline.
	New Onset (> 500 msec)	New onset (> 500 msec) in QTc means a subject who attains a value > 500 msec during treatment period but not at baseline.
	Increase 30 - 60 msec	Increase from baseline value > 30 and ≤ 60 msec in QTc
	Increase > 60 msec	Increase from baseline value > 60 msec in QTc

[a] QTc categorical change criteria apply to QTcB, QTcF and QTcN.

v) 体重

国内試験と同様に評価した。評価時点は，ベースライン，Day 3，Week 2，Week 4，Week 6，Week 8，Week 10，及び Week 12（又は中止時）とした。

vi) SAS

海外試験では DIEPSS の評価は実施せず，SAS を評価した。評価者は SAS を用いて，錐体外路症状に関する 10 項目（歩行，腕落下，肩懸振，肘硬直，手首硬直，頭落下，眉間叩打，振戦，流涎，アカシジア）を 5 段階で評価した。評価時点は，ベースライン及び Week 12（又は中止時）とした。

SAS 合計スコアの各時点及び最終評価時の，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。

vii) AIMS

国内試験と同様に評価した。評価時点は，ベースライン及び Week 12（又は中止時）とした。

viii) BARS

国内試験と同様に評価した。評価時点は，ベースライン及び Week 12（又は中止時）とした。

ix) S-STS

国内試験と同様に評価した。評価時点は，ベースライン及び Week 12（又は中止時）とした。

x) MMSE

国内試験と同様に評価した。評価時点は，ベースライン及び Week 12（又は中止時）とした。

表 2.7.4.1.1.2-6　本概要で示した安全性成績

安全性成績	試験又は統合解析					
	88	184	国内統合 [a]	海外統合 [b]	182	211
被験者の内訳	○	○	—	○	○	○
曝露状況	○	○	—	○	○	—
人口統計学的特性及びその他の特性	○	○	—	○	○	○
併用薬使用状況	○	○	—	○	○	○
有害事象						
器官別大分類別，基本語別	○	○	—	○[c]	○	○[d]
重症度別	○	○	—	○	○	—
初回発現時期別	○	○	○[e]	—	—	—
死亡	○	○	—	○	○	○
重篤な有害事象	○	○	—	○	○	○
治験薬の投与中止に至った有害事象	○	○	—	○	○	—
治験薬の減量に至った有害事象	—	○	—	—	—	—
注目すべき有害事象 [f]	○	○	—	○	○	—
背景因子別 [g]	○	○	—	—	—	—
他の適応症との比較	○	○	○[h]	—	—	—
臨床検査	○	○	—	○	○	—
バイタルサイン [i] 及び体重	○	○	—	○	○	—
12 誘導心電図	○	○	—	○	○	—
DIEPSS	○	○	—	—	—	—
SAS	—	—	—	○	○	—
AIMS	○	○	—	○	○	—
BARS	○	○	—	○	○	—
S-STS	○	○	—	○	○	—
ADCS-ADL	○	○	—	—	—	—
MMSE	○	○	—	○	○	—

○ 本概要で示した成績

—解析していない又は本概要で提示しない成績

[a] 88 試験と 184 試験の統合解析。88 試験ブレクスピプラゾール 1 mg 群又は 2 mg 群から 184 試験へ移行した被験者は，88 試験でのブレクスピプラゾール投与開始後に発現した有害事象を評価し，88 試験プラセボ群から 184 試験へ移行した被験者は，184 試験でのブレクスピプラゾール投与開始後に発現した有害事象を評価した。

[b] 283 試験，284 試験，及び 213 試験の統合解析

[c] 海外固定用量統合（283 試験，213 試験）でも評価した。

[d] 離脱症状及び反跳現象の評価として，2.7.4.5.7 に示した。

[e] ブレクスピプラゾール継続投与例を対象に評価した。

[f] 注目すべき有害事象として取上げたカテゴリ又は事象は 2.7.4.1.1.2(1)(c)i)に示した。

[g] 性別，年齢別，体重別，CYP2D6 表現型別（88 試験のみ），診療区分別，前治療抗精神病薬の有無別，抗認知症薬の併用有無別，介護者の種別の部分集団解析結果を示した。その他の背景因子別の部分集団解析結果は，各総括報告書で示した。

[h] ブレクスピプラゾール投与例を対象に評価した。

[i] 血圧，脈拍数（国内試験），心拍数（海外試験）

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　被験者の内訳

(1)　国内試験

(a)　88 試験

無作為化された 410 例（ブレクスピプラゾール 1 mg 群 112 例，2 mg 群 149 例，プラセボ群 149 例）全例を安全性解析対象集団とした。治験を完了した被験者は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 83 例（74.1%），2 mg 群 102 例（68.5%），プラセボ群 116 例（77.9%）であった（表 2.7.6.4.1-4 参照）。治験を中止した被験者の中止理由は，いずれの投与群でも有害事象が最も多かった［ブレクスピプラゾール 1 mg 群 14 例（12.5%），2 mg 群 38 例（25.5%），プラセボ群 25 例（16.8%）］（表 2.7.6.4.1-5 参照）。

(b)　184 試験

治験薬を投与された 164 例（ブレクスピプラゾール群継続例 102 例，プラセボ群継続例 62 例）を安全性解析対象集団とした。治験を完了した被験者は，ブレクスピプラゾール群継続例 73 例（71.6%），プラセボ群継続例 44 例（71.0%）であった（表 2.7.6.4.5-3 参照）。治験を中止した被験者の中止理由は，有害事象が最も多かった［ブレクスピプラゾール群継続例 19 例（18.6%），プラセボ群継続例 14 例（22.6%）］（表 2.7.6.4.5-4 参照）。

(2)　海外試験

(a)　海外統合

無作為化された 1047 例（ブレクスピプラゾール全体 658 例，プラセボ群 389 例）のうち，1043 例（ブレクスピプラゾール全体 655 例，プラセボ群 388 例）を安全性解析対象集団とした。治験を完了した被験者は，ブレクスピプラゾール全体 571 例（86.8%），プラセボ群 346

例（88.9%）であった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-1.1 参照）。治験を中止した被験者の中止理由は，いずれの投与群でも有害事象が最も多かった。ブレクスピプラゾール全体の有害事象による中止割合は 6.2%であり，プラセボ群 3.6%よりわずかに高かった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-2.1 参照）。

(b)　182 試験

治験に登録された 259 例（ブレクスピプラゾール群継続例 163 例，プラセボ群継続例 96 例）全例を安全性解析対象集団とした。治験を完了した被験者は，ブレクスピプラゾール群継続例 142 例（87.1%），プラセボ群継続例 87 例（90.6%）であった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-1.1 参照）。治験を中止した被験者の中止理由は，有害事象が最も多かった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-2.1 参照）。

(c)　211 試験

治験に登録された 450 例を安全性解析対象集団とした。このうち，治験を完了した被験者は 447 例（99.3%）であった（資料番号 5.3.5.2-03，CT-1 参照）。治験を中止した被験者 3 例（0.7%）の中止理由は，追跡不能，有害事象，及び同意撤回であった（資料番号 5.3.5.2-03，CT-2 参照）。

2.7.4.1.2.2　曝露状況

(1)　国内試験

(a)　88 試験

88 試験の治験薬の投与期間を表 2.7.4.7-7 に示した。

治験薬の平均投与日数 ± 標準偏差（以降，SD）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 59.7 ± 20.2 日，2 mg 群 59.7 ± 18.1 日，プラセボ群 61.0 ± 18.9 日であった。治験薬投与期間は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群の 77.7%，2 mg 群の 72.5%，プラセボ群の 78.5%が 56 日（8 週間）以上であった。

(b)　184 試験

184 試験の治験薬の投与期間を表 2.7.4.7-8 に，投与量を表 2.7.4.7-9 に示した。

治験薬の平均投与日数 ± SD は，ブレクスピプラゾール群継続例 82.5 ± 28.6 日，プラセボ群継続例 83.4 ± 26.4 日であった。治験薬投与期間は，ブレクスピプラゾール群継続例の 74.5%，プラセボ群継続例の 72.6%が 84 日（12 週間）以上であった。Week 2 以降は 1 mg 又は 2 mg いずれかでの用量調整が可能であった 184 試験での 1 日平均投与量 ± SD は，ブレクスピプラゾール群継続例 1.42 ± 0.40 mg，プラセボ群継続例 1.45 ± 0.35 mg であり，最頻用量は 2 mg であった被験者が過半数であった（ブレクスピプラゾール群継続例 52.9%，プラセボ群継続例 56.5%）。

(2) 海外試験

海外統合及び 182 試験の成績を示した。211 試験は観察試験であり，治験薬は投与されていない。

(a) 海外統合

海外統合の治験薬の投与期間を表 2.7.4.7-10 に，投与量を表 2.7.4.7-11 に示した。

治験薬の平均投与日数 ± SD は，ブレクスピプラゾール全体 79.4 ± 14.7 日，プラセボ群 80 ± 13.7 日であった。治験薬投与期間は，ブレクスピプラゾール全体の 88.1%，プラセボ群の 88.7%が，77 日（11 週間）以上であった。ブレクスピプラゾール全体の 1 日平均投与量 ± SD は 1.5 ± 0.6 mg であり，最頻用量は 2 mg であった被験者が多かった（43.1%）。

(b) 182 試験

182 試験の治験薬の投与期間を表 2.7.4.7-12 に，投与量を表 2.7.4.7-13 に示した。

治験薬投与期間は，ブレクスピプラゾール群継続例の 87.1%，プラセボ群継続例の 87.5%が，12 週間以上であった。ブレクスピプラゾール群継続例は先行試験である 213 試験の投与量で投与開始した。プラセボ群継続例は 0.5 mg から投与開始し，Day 8 に 1 mg，Day 15 に 2 mg に増量した。いずれの被験者も Week 4 以降 1 回の 2 mg への減量及び Week 6 で 1 回のみ 3 mg への増量が可能であった。最終投与時点の 1 日平均投与量 ± SD は，ブレクスピプラゾール群継続例 2.6 ± 0.4 mg，プラセボ群継続例 2.0 ± 0.3 mg であった。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性

(1) 国内試験

(a) 88 試験

88 試験の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1.3.1-1 に，ベースライン時の疾患の特性を表 2.7.4.1.3.1-2 に示した。

ブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群，プラセボ群の平均年齢は 79.3～80.3 歳であった。性別は女性が多く 58.4%～70.5%であった。平均体重は 47.66～48.34 kg であり，平均 BMI は 20.61～21.05 kg/m^2 であった。人口統計学的特性及びその他の特性に，群間で特記すべき違いはなかった。

AD の平均罹病期間（発症からベースライン評価時までの期間）は 61.4～66.0 ヵ月であり，AD アジテーションの平均罹病期間（初回発現からベースライン評価時までの期間）は 22.8～25.5 ヵ月であった。診療区分は入院が多く 67.9%～69.1%であり，前治療抗精神病薬を使用していた被験者の割合は 65.2%～66.4%であった。疾患特性に，群間で特記すべき違いはなかった。

表 2.7.4.1.3.1-1　人口統計学的特性及びその他の特性：88 試験

Baseline Characteristics		Brexpiprazole 1 mg (N = 112)	Brexpiprazole 2 mg (N = 149)	Total Brexpiprazole (N = 261)	Placebo (N = 149)
Age (year)	N	112	149	261	149
	Mean	79.3	80.2	79.8	80.3
	SD	7.4	6.4	6.8	6.7
	Median	81.0	81.0	81.0	82.0
	Min	60	59	59	59
	Max	90	90	90	90
Age in Categories (< 80, ≥ 80)	< 80 n (%)	49 (43.8)	57 (38.3)	106 (40.6)	56 (37.6)
	≥ 80 n (%)	63 (56.3)	92 (61.7)	155 (59.4)	93 (62.4)
Age in Categories (< 65, ≥ 65 - < 75, ≥ 75)	< 65 n (%)	7 (6.3)	4 (2.7)	11 (4.2)	4 (2.7)
	≥ 65 - < 75 n (%)	19 (17.0)	20 (13.4)	39 (14.9)	22 (14.8)
	≥ 75 n (%)	86 (76.8)	125 (83.9)	211 (80.8)	123 (82.6)
Sex	Male n (%)	41 (36.6)	44 (29.5)	85 (32.6)	62 (41.6)
	Female n (%)	71 (63.4)	105 (70.5)	176 (67.4)	87 (58.4)
Height (cm)	N	112	149	261	149
	Mean	151.78	151.43	151.58	152.12
	SD	9.59	8.49	8.96	8.37
	Median	150.05	150.10	150.10	151.60
	Min	129.0	132.5	129.0	133.5
	Max	176.6	175.0	176.6	174.2
Weight (kg)	N	112	149	261	149
	Mean	47.66	48.34	48.05	47.90
	SD	9.77	9.42	9.56	8.69
	Median	47.05	47.90	47.40	47.20
	Min	31.0	30.1	30.1	30.1
	Max	82.1	85.1	85.1	79.3
BMI (kg/m^2)	N	112	149	261	149
	Mean	20.61	21.05	20.86	20.63
	SD	3.25	3.51	3.40	2.82
	Median	20.41	20.83	20.64	20.45
	Min	13.7	13.5	13.5	14.7
	Max	28.9	32.4	32.4	30.2
Medical history	Absent n (%)	53 (47.3)	79 (53.0)	132 (50.6)	77 (51.7)
	Present n (%)	59 (52.7)	70 (47.0)	129 (49.4)	72 (48.3)
Complications	Absent n (%)	8 (7.1)	6 (4.0)	14 (5.4)	6 (4.0)
	Present n (%)	104 (92.9)	143 (96.0)	247 (94.6)	143 (96.0)
CYP2D6 metabolism status	EM n (%)	86 (76.8)	111 (74.5)	197 (75.5)	-
	IM n (%)	22 (19.6)	30 (20.1)	52 (19.9)	-
	PM n (%)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	-
	Unknown n (%)	3 (2.7)	7 (4.7)	10 (3.8)	-

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

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-3.1.2＞

表 2.7.4.1.3.1-2　　ベースライン時の疾患の特性：88 試験

Category	Sub Category		Brexpiprazole 1 mg (N = 112)	Brexpiprazole 2 mg (N = 149)	Total Brexpiprazole (N = 261)	Placebo (N = 149)
Duration	Alzheimer's Disease (months)[a]	N	109	144	253	145
		Mean	64.6	66.0	65.4	61.4
		SD	44.6	39.8	41.9	39.7
		Median	53.4	61.8	57.8	56.5
		Min	5	3	3	6
		Max	279	228	279	284
	Agitation from Alzheimer's Disease (months)[a]	N	112	147	259	148
		Mean	22.8	25.1	24.1	25.5
		SD	22.9	25.2	24.2	27.2
		Median	15.9	16.7	16.4	16.1
		Min	1	1	1	1
		Max	146	106	146	169
MMSE	Total Score	N	112	147	259	149
		Mean	11.8	11.4	11.6	10.6
		SD	6.5	6.3	6.4	6.2
		Median	12.0	12.0	12.0	11.0
		Min	1	1	1	1
		Max	22	22	22	22
ADCS-ADL	Total Score	N	112	149	261	149
		Mean	19.6	20.0	19.8	18.2
		SD	12.5	13.3	12.9	12.6
		Median	20.5	18.0	19.0	16.0
		Min	0	0	0	0
		Max	50	51	51	49
Medical care category		Hospital n (%)	76(67.9)	103(69.1)	179(68.6)	103(69.1)
		Care facility n (%)	10(8.9)	11(7.4)	21(8.0)	12(8.1)
		Home n (%)	26(23.2)	35(23.5)	61(23.4)	34(22.8)
Type of main care giver		Staff of hospital n (%)	76(67.9)	103(69.1)	179(68.6)	103(69.1)
		Staff of care facility n (%)	10(8.9)	11(7.4)	21(8.0)	12(8.1)
		Family n (%)	26(23.2)	34(22.8)	60(23.0)	34(22.8)
		Other n (%)	0(0.0)	1(0.7)	1(0.4)	0(0.0)
Prior medications (Antipsychotic)		No n (%)	39(34.8)	51(34.2)	90(34.5)	50(33.6)
		Yes n (%)	73(65.2)	98(65.8)	171(65.5)	99(66.4)
Prior medications (Other than antipsychotic)		No n (%)	65(58.0)	85(57.0)	150(57.5)	79(53.0)
		Yes n (%)	47(42.0)	64(43.0)	111(42.5)	70(47.0)
Concomitant medications (Antidementia drug)		No n (%)	50(44.6)	56(37.6)	106(40.6)	68(45.6)
		Yes n (%)	62(55.4)	93(62.4)	155(59.4)	81(54.4)

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

[a] Months derived based on (date of assessment - estimated date of onset + 1)/30. Any unknown month or day of onset is imputed with June or 15, respectively.
＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-3.2.2＞

(b) 184 試験

184 試験の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1.3.1-3 に，ベースライン時の疾患の特性を表 2.7.4.1.3.1-4 に示した。

平均年齢はブレクスピプラゾール群継続例 79.0 歳，プラセボ群継続例 80.2 歳であった。性別は女性が多く，それぞれ 63.7%，58.1%であった。平均体重はそれぞれ 48.88 kg，48.55 kg であり，平均 BMI はそれぞれ 20.86 kg/m^2，20.76 kg/m^2 であった。

AD の平均罹病期間（発症からベースライン評価時までの期間）はブレクスピプラゾール群継続例 63.4 ヵ月，プラセボ群継続例 64.9 ヵ月であり，AD アジテーションの平均罹病期間（初回発現からベースライン評価時までの期間）はそれぞれ 27.1 ヵ月，26.7 ヵ月であった。診療区分は入院が多く，それぞれ 67.6%，61.3%であった。前治療抗精神病薬を使用していた被験者の割合はそれぞれ 66.7%，58.1%であった。

表 2.7.4.1.3.1-3　人口統計学的特性及びその他の特性：184 試験

Demographic Characteristics		Rollover Brexpiprazole (N = 102)	Rollover Placebo (N = 62)	Rollover Total (N = 164)
Age (yrs)[a]	N	102	62	164
	Mean	79.0	80.2	79.5
	SD	6.8	6.9	6.8
	Median	80.0	82.0	81.0
	Min	60	60	60
	Max	90	90	90
Age in Categories (< 80, ≥ 80)[a]	< 80 n (%)	50 (49.0)	26 (41.9)	76 (46.3)
	≥ 80 n (%)	52 (51.0)	36 (58.1)	88 (53.7)
Age in Categories (< 65, ≥ 65 - < 75, ≥ 75)[a]	< 65 n (%)	6 (5.9)	2 (3.2)	8 (4.9)
	≥ 65 - < 75 n (%)	16 (15.7)	11 (17.7)	27 (16.5)
	≥ 75 n (%)	80 (78.4)	49 (79.0)	129 (78.7)
Sex[b]	Male n (%)	37 (36.3)	26 (41.9)	63 (38.4)
	Female n (%)	65 (63.7)	36 (58.1)	101 (61.6)
Height (cm)[b]	N	102	62	164
	Mean	152.82	152.71	152.78
	SD	9.43	8.16	8.94
	Median	150.45	152.00	151.70
	Min	133.5	136.3	133.5
	Max	176.6	170.1	176.6

Demographic Characteristics		Rollover Brexpiprazole (N = 102)	Rollover Placebo (N = 62)	Rollover Total (N = 164)
Weight (kg)[c]	N	102	62	164
	Mean	48.88	48.55	48.76
	SD	9.97	8.80	9.52
	Median	48.05	46.85	47.50
	Min	32.2	30.3	30.3
	Max	83.5	73.3	83.5
BMI (kg/m^2)[c]	N	102	62	164
	Mean	20.86	20.76	20.82
	SD	3.32	2.99	3.19
	Median	20.38	20.49	20.46
	Min	13.6	15.8	13.6
	Max	28.6	26.9	28.6
Medical History[b]	Absent n (%)	50 (49.0)	33 (53.2)	83 (50.6)
	Present n (%)	52 (51.0)	29 (46.8)	81 (49.4)
Complications[b]	Absent n (%)	8 (7.8)	2 (3.2)	10 (6.1)
	Present n (%)	94 (92.2)	60 (96.8)	154 (93.9)
Dose of Previous Study (mg)	0 n (%)	0 (0.0)	62 (100.0)	62 (37.8)
	1 n (%)	47 (46.1)	0 (0.0)	47 (28.7)
	2 n (%)	55 (53.9)	0 (0.0)	55 (33.5)

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

[a] At informed consent of trial 331-102-00184

[b] Screening of trial 331-102-00088

[c] Baseline of trial 331-102-00184

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-3.1.2＞

表 2.7.4.1.3.1-4　ベースライン時の疾患の特性：184 試験

Category	Sub Category		Rollover Brexpiprazole (N = 102)	Rollover Placebo (N = 62)	Rollover Total (N = 164)
Duration[a]	Alzheimer's Disease (months)[b]	N	99	61	160
		Mean	63.4	64.9	64.0
		SD	39.6	43.9	41.1
		Median	56.8	57.4	57.4
		Min	3	14	3
		Max	228	284	284
	Agitation From Alzheimer's Disease (months)[b]	N	101	62	163
		Mean	27.1	26.7	26.9
		SD	25.6	24.7	25.2
		Median	19.9	17.2	18.7
		Min	1	1	1
		Max	146	101	146
Medical Care Category[c]		Hospital n (%)	69 (67.6)	38 (61.3)	107 (65.2)
		Care Facility n (%)	3 (2.9)	7 (11.3)	10 (6.1)
		Home n (%)	30 (29.4)	17 (27.4)	47 (28.7)
Type of Main Care Giver[c]		Staff of Hospital n (%)	69 (67.6)	38 (61.3)	107 (65.2)
		Staff of Care Facility n (%)	3 (2.9)	7 (11.3)	10 (6.1)
		Family n (%)	30 (29.4)	17 (27.4)	47 (28.7)
		Other n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prior Medications (Antipsychotic)[a]		No n (%)	34 (33.3)	26 (41.9)	60 (36.6)
		Yes n (%)	68 (66.7)	36 (58.1)	104 (63.4)
Concomitant Medications (Antidementia Drug)		No n (%)	39 (38.2)	31 (50.0)	70 (42.7)
		Yes n (%)	63 (61.8)	31 (50.0)	94 (57.3)

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

[a] Screening of trial 331-102-00088

[b] Months derived based on (date of assessment - estimated date of onset + 1)/30. Any unknown month or day of onset is imputed with June or 15, respectively.

[c] Baseline of trial 331-102-00184.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-3.2.2＞

(2) 海外試験

(a) 海外統合

海外統合の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1.3.1-5 に，ベースライン時の疾患の特性を表 2.7.4.1.3.1-6 に示した。

平均年齢はブレクスピプラゾール全体 74.0 歳，プラセボ群 73.7 歳であった。両群ともに，人種は白人が 95%以上であり，性別は女性が 56.0%～58.7%であった。平均体重はブレクスピプラゾール全体 69.3 kg，プラセボ群 69.6 kg であり，平均 BMI はそれぞれ 25.6 kg/m^2，25.9 kg/m^2 であった。人口統計学的特性及びその他の特性に，群間で特記すべき違いはなかった。

AD に特定しない認知症の平均罹病期間（発症からベースライン評価時までの期間）はブレクスピプラゾール全体 58.6 ヵ月，プラセボ群 58.0 ヵ月であり，AD アジテーションの平均罹病期間（初回発現からベースライン評価時までの期間）はそれぞれ 21.2 ヵ月，19.4 ヵ月であった。ベースライン時の疾患の特性に，群間で特記すべき違いはなかった。

表 2.7.4.1.3.1-5　人口統計学的特性及びその他の特性：海外統合

Demographic Characteristic	Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157)	Brexpiprazole 2 and 3 mg (N = 368)	Brexpiprazole 0.5–2 mg (N = 133)	All Brexpiprazole (N = 658)	Placebo (N = 389)
Age (yrs)					
n	157	368	133	658	389
Mean	73.8	74.2	73.5	74.0	73.7
SD	8.8	7.9	8.5	8.2	7.6
Median	76.0	75.0	74.0	75.0	74.0
Min, Max	51, 89	55, 90	55, 89	51, 90	56, 90
Age Group					
< 65 n (%)	29 (18.5%)	46 (12.5%)	24 (18.0%)	99 (15.0%)	53 (13.6%)
≥ 65 < 75 n (%)	39 (24.8%)	131 (35.6%)	46 (34.6%)	216 (32.8%)	144 (37.0%)
≥ 75 < 85 n (%)	67 (42.7%)	163 (44.3%)	45 (33.8%)	275 (41.8%)	163 (41.9%)
≥ 85 n (%)	22 (14.0%)	28 (7.6%)	18 (13.5%)	68 (10.3%)	29 (7.5%)
Sex					
Male n (%)	67 (42.7%)	154 (41.8%)	51 (38.3%)	272 (41.3%)	171 (44.0%)
Female n (%)	90 (57.3%)	214 (58.2%)	82 (61.7%)	386 (58.7%)	218 (56.0%)
Height (cm)					
n	157	368	132	657	389
Mean	165.1	164.0	163.9	164.3	164.0
SD	9.1	10.3	9.7	9.9	9.9
Median	165.0	164.0	164.0	164.5	164.0
Min, Max	143.0, 184.0	132.0, 191.0	135.0, 183.0	132.0, 191.0	128.5, 192.0
Weight (kg)					
n	157	368	132	657	389
Mean	69.0	69.7	68.6	69.3	69.6
SD	14.3	15.0	14.8	14.8	14.1

Demographic Characteristic	Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157)	Brexpiprazole 2 and 3 mg (N = 368)	Brexpiprazole 0.5–2 mg (N = 133)	All Brexpiprazole (N = 658)	Placebo (N = 389)
Median	68.0	69.3	66.3	68.2	68.0
Min, Max	42.3, 125.0	39.3, 134.0	40.5, 131.8	39.3, 134.0	41.8, 120.2
BMI (kg/m^2)					
n	157	368	132	657	389
Mean	25.3	25.8	25.2	25.6	25.9
SD	4.9	4.5	4.2	4.5	4.8
Median	24.9	25.5	24.4	25.1	25.2
Min, Max	15.9, 43.3	16.7, 43.0	18.4, 38.5	15.9, 43.3	16.2, 59.6
Waist Circumference (cm)					
n	157	367	131	655	387
Mean	89.8	90.7	88.8	90.1	90.4
SD	14.8	14.9	12.2	14.4	13.5
Median	88.0	90.0	89.0	89.0	89.0
Min, Max	52.0, 130.0	52.0, 132.0	60.0, 143.0	52.0, 143.0	61.0, 155.0
Race					
White N (%)	154 (98.1%)	347 (94.3%)	128 (96.2%)	629 (95.6%)	373 (95.9%)
Black or African American N (%)	2 (1.3%)	16 (4.3%)	4 (3.0%)	22 (3.3%)	11 (2.8%)
American Indian or Alaska Native N (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Asian N (%)	1 (0.6%)	5 (1.4%)	0 (0.0%)	6 (0.9%)	5 (1.3%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander N (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
Ethnicity [n (%)]					
Hispanic or Latino	25 (15.9%)	94 (25.5%)	6 (4.5%)	125 (19.0%)	69 (17.7%)
Not Hispanic or Latino	131 (83.4%)	274 (74.5%)	125 (94.0%)	530 (80.5%)	319 (82.0%)
Unknown	1 (0.6%)	0 (0.0%)	2 (1.5%)	3 (0.5%)	1 (0.3%)

＜資料番号 5.3.5.3-02：CT-ST-3.1.1＞

表 2.7.4.1.3.1-6　　ベースライン時の疾患の特性：海外統合

		Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157)	Brexpiprazole 2 and 3 mg (N = 368)	Brexpiprazole 0.5 mg–2 mg (N = 133)	All Brexpiprazole (N = 658)	Placebo (N = 389)
Number of Months Since Onset of Symptoms Consistent With Dementia	N	157	368	133	658	389
	Mean	63.4	58.6	53.0	58.6	58.0
	SD	42.8	36.1	33.1	37.3	36.4
	Median	53.0	49.8	45.0	50.0	50.1
	Min	1	3	6	1	3
	Max	240	247	199	247	278
Number of Months Since Diagnosis Alzheimer's Disease	N	157	368	133	658	389
	Mean	35.6	34.7	28.2	33.6	32.8
	SD	39.1	34.6	28.3	34.7	31.6
	Median	25.0	27.3	22.0	25.0	25.9
	Min	0	0	0	0	0

		Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157)	Brexpiprazole 2 and 3 mg (N = 368)	Brexpiprazole 0.5 mg–2 mg (N = 133)	All Brexpiprazole (N = 658)	Placebo (N = 389)
	Max	233	244	183	244	218
Number of Months Since Onset of Current Episode of Agitation Requiring Pharmacotherapy	N	155	366	132	653	388
	Mean	7.0	9.7	5.2	8.2	5.9
	SD	17.3	18.1	16.5	17.6	8.4
	Median	2.0	3.4	2.0	2.7	2.3
	Min	0	0	0	0	-1
	Max	170	209	183	209	61
Number of Months Since Onset of First Episode of Agitation Associated With Alzheimer's Disease	N	156	368	133	657	388
	Mean	17.9	23.1	19.7	21.2	19.4
	SD	21.0	24.0	23.4	23.3	20.3
	Median	12.0	16.0	13.0	14.2	13.0
	Min	0	0	0	0	-1
	Max	170	209	183	209	154

＜資料番号 5.3.5.3-02：CT-ST-3.2＞

(b) 182 試験

182 試験の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1.3.1-7 に示した。

平均年齢はブレクスピプラゾール群継続例 74.8 歳，プラセボ群継続例 73.4 歳であった。人種はブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例いずれも白人が 94%以上であった。性別はブレクスピプラゾール群継続例では女性の方が多く（60.7%），プラセボ群継続例では男性の方がわずかに多かった（52.1%）。平均体重はブレクスピプラゾール群継続例 71.2 kg，プラセボ群継続例 72.3 kg であった。人口統計学的特性及びその他の特性は，性別以外はブレクスピプラゾール群継続例とプラセボ群継続例の間で特記すべき違いはなかった。

表 2.7.4.1.3.1-7　人口統計学的特性及びその他の特性：182 試験

Demographic Characteristic	Prior Brexpiprazole (N = 163)	Prior Placebo (N = 96)	Total (N = 259)
Age (years)			
n	163	96	259
Mean (SD)	74.8 (7.9)	73.4 (6.8)	74.3 (7.6)
Median	75.0	73.0	75.0
Min, Max	55, 90	59, 88	55, 90
Sex [n (%)]			
Male	64 (39.3%)	50 (52.1%)	114 (44.0%)
Female	99 (60.7%)	46 (47.9%)	145 (56.0%)
Height (cm)			
n	163	96	259
Mean (SD)	164.0 (10.8)	164.2 (10.1)	164.1 (10.5)
Median	162.6	165.0	164.0
Min, Max	142.0, 191.0	128.5, 188.0	128.5, 191.0
Weight (kg)			
n	163	96	259
Mean (SD)	71.2 (15.5)	72.3 (13.8)	71.6 (14.9)
Median	68.8	69.5	69.3
Min, Max	41.0, 133.1	49.7, 114.0	41.0, 133.1

Demographic Characteristic	Prior Brexpiprazole (N = 163)	Prior Placebo (N = 96)	Total (N = 259)
BMI (kg/m^2)			
n	163	96	259
Mean (SD)	26.4 (4.6)	26.9 (4.8)	26.6 (4.7)
Median	26.2	25.8	26.1
Min, Max	18.8, 42.7	18.6, 40.2	18.6, 42.7
Race [n (%)]			
White	154 (94.5%)	94 (97.9%)	248 (95.8%)
Black or African American	7 (4.3%)	1 (1.0%)	8 (3.1%)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Asian	2 (1.2%)	1 (1.0%)	3 (1.2%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ethnicity [n (%)]			
Hispanic or Latino	52 (31.9%)	30 (31.3%)	82 (31.7%)
Not Hispanic or Latino	111 (68.1%)	66 (68.8%)	177 (68.3%)
Unknown	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-3.1.1＞

(c)　211 試験

人口統計学的特性及びその他の特性は，先行試験ブレクスピプラゾール群と先行試験プラセボ群の間で特記すべき違いはなかった。全体の平均年齢は 74.1 歳であった。人種は白人が多く（95.3%），性別は女性が多かった（57.1%）。平均 BMI は 25.7 kg/m^2 であった（表 2.7.6.4.7-1 参照）。

2.7.4.1.3.2　併用薬使用状況

(1)　国内試験

(a)　88 試験

抗認知症薬は，ベースライン評価の 3 ヵ月以上前から用法・用量が一定であれば，治験薬投与終了時又は中止時検査が終了するまで併用を可能とした。治療期に抗認知症薬を併用した被験者数及び割合を表 2.7.4.7-14 に示した。

抗認知症薬を併用した被験者の割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 51.8%，2 mg 群 59.7%，プラセボ群 49.0%であった。併用薬剤は，メマンチン塩酸塩，メマンチン，及び抗コリンエステラーゼ薬に分類される薬剤であった。メマンチン塩酸塩又はメマンチンを併用した被験者の割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 33.0%，2 mg 群 37.6%，プラセボ群 38.9%であり，抗コリンエステラーゼ薬に分類される薬剤を併用した被験者の割合は，それぞれ 28.6%，36.2%，26.2%であった。

(b)　184 試験

抗認知症薬は，88 試験から用法・用量が一定であれば，治験薬投与終了時又は中止時検査が終了するまで併用を可能とした。抗認知症薬を含む何らかの薬剤を併用した被験者数及び割合を表 2.7.4.7-15 に示した。

何らかの薬剤を併用した被験者の割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 99.0%，プラセボ群継続例 98.4%であった。ブレクスピプラゾール群継続例で併用割合が最も高かった薬剤は接触刺激性下剤に分類される薬剤で，53.9%が併用していた。プラセボ群継続例で併用割合が最も高かった薬剤はベンゾジアゼピン関連薬物に分類される薬剤で，51.6%が併用していた。88 試験で併用していた抗認知症薬は，184 試験でも同程度の割合の被験者が併用した。

(2)　海外試験

(a)　海外統合

何らかの薬剤を併用した被験者の割合は，ブレクスピプラゾール全体 75.0%，プラセボ群 77.1%であった。併用割合が最も高かった薬剤はレニン・アンジオテンシン系作用薬に分類される薬剤で，ブレクスピプラゾール全体 35.4%，プラセボ群 45.1%が併用していた（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-4.1 参照）。

(b)　182 試験

何らかの薬剤を併用した被験者の割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 79.1%，プラセボ群継続例 82.3%であった。併用割合が最も高かった薬剤はレニン・アンジオテンシン系作用薬に分類される薬剤で，ブレクスピプラゾール群継続例 43.6%，プラセボ群継続例 55.2%が併用していた（資料番号 5.3.5.2-02，CT-4.1.1 参照）。

(c)　211 試験

211 試験では被験者は治験薬を投与されておらず，ほかの薬剤の使用は制限しなかった。治験期間中に何らかの薬剤を使用した被験者の割合は，93.3%であった（資料番号 5.3.5.2-03，CT-4.2 参照）。治験期間中に新たに投与開始したアルツハイマー病に伴うアジテーションに対する治療薬及びアルツハイマー病に伴う認知障害に対する治療薬を安全性評価項目としたが，新たに投与開始された薬剤はなかった（資料番号 5.3.5.2-03，PDATA-4.2 参照）。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

国内試験は，88 試験及び 184 試験それぞれの成績を示した。海外試験は海外統合及び 182 試験の成績を示した。初回発現時期別の有害事象は国内試験の成績のみとし，国内統合のブレクスピプラゾール継続投与例（計 24 週間投与）の成績も示した。用量別の有害事象では，海外固定用量統合の成績を示した。211 試験で比較的よくみられた有害事象は 2.7.4.5.7 で示した。国内試験

及び海外統合で治験薬投与後に発現した有害事象も，2.7.4.5.7 に示した。

(1) 要約

(a) 88 試験

88 試験の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1-1 に示した。

有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 76.8%（86/112 例），2 mg 群 84.6%（126/149 例），プラセボ群 73.8%（110/149 例）であった。副作用の発現割合は，それぞれ 33.0%（37/112 例），51.0%（76/149 例），22.8%（34/149 例）であった。治験期間中の死亡はブレクスピプラゾール 1 mg 群で 2 例（1.8%）に認められ，ブレクスピプラゾール全体での死亡割合は 0.8%（2/261 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，それぞれ 6.3%（7/112 例），6.0%（9/149 例），4.7%（7/149 例）であり，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，それぞれ 12.5%（14/112 例），25.5%（38/149 例），16.8%（25/149 例）であった。

表 2.7.4.2.1.1-1　有害事象の要約：88 試験

	Brexpiprazole 1 mg (N = 112)		Brexpiprazole 2 mg (N = 149)		Total Brexpiprazole (N = 261)		Placebo (N = 149)	
Number of Subjects	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]
Subjects Treated	112	(100.0)	149	(100.0)	261	(100.0)	149	(100.0)
Subjects with Adverse Events	91	(81.3)	130	(87.2)	221	(84.7)	115	(77.2)
Subjects with TEAEs[b]	86	(76.8)	126	(84.6)	212	(81.2)	110	(73.8)
Subjects with TEAEs with an Outcome of Death	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
Subjects with Serious TEAEs	7	(6.3)	9	(6.0)	16	(6.1)	7	(4.7)
Subjects with Severe TEAEs	8	(7.1)	15	(10.1)	23	(8.8)	10	(6.7)
Subjects with Discontinuation of IMP Due to TEAEs	14	(12.5)	38	(25.5)	52	(19.9)	25	(16.8)
Subjects with Drug-related TEAEs	37	(33.0)	76	(51.0)	113	(43.3)	34	(22.8)
Subjects with Drug-related TEAEs with an Outcome of Death	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subjects with Serious Drug-related TEAEs	2	(1.8)	1	(0.7)	3	(1.1)	1	(0.7)
Subjects with Severe Drug-related TEAEs	1	(0.9)	6	(4.0)	7	(2.7)	4	(2.7)
Subjects with Discontinuation of IMP Due to Drug-related TEAEs	10	(8.9)	26	(17.4)	36	(13.8)	13	(8.7)

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

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

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.1＞

(b) 184 試験

184 試験の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1-2 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継続例 90.2%（92/102 例），プラセボ群継

続例 90.3%（56/62 例）であった。副作用の発現割合は，それぞれ 51.0%（52/102 例），67.7%（42/62 例）であった。治験期間中の死亡はプラセボ群継続例で 1 例（1.6%）に認められ，全体での死亡割合は 0.6%（1/164 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，それぞれ 6.9%（7/102 例），8.1%（5/62 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，それぞれ 18.6%（19/102 例），22.6%（14/62 例）であり，減量に至った有害事象の発現割合は，それぞれ 30.4%（31/102 例），45.2%（28/62 例）であった。

表 2.7.4.2.1.1-2　　有害事象の要約：184 試験

	Rollover Brexpiprazole (N = 102)		Rollover Placebo (N = 62)		Rollover Total (N = 164)	
Number of Subjects	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]
Subjects Treated	102	(100.0)	62	(100.0)	164	(100.0)
Subjects With Adverse Events	92	(90.2)	56	(90.3)	148	(90.2)
Subjects With TEAEs[b]	92	(90.2)	56	(90.3)	148	(90.2)
Subjects With TEAES With an Outcome of Death	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
Subjects With Serious TEAEs	7	(6.9)	5	(8.1)	12	(7.3)
Subjects With Severe TEAEs	6	(5.9)	6	(9.7)	12	(7.3)
Subjects With Discontinuation of IMP Due to TEAEs	19	(18.6)	14	(22.6)	33	(20.1)
Subjects With Dose Reduction of IMP Due to TEAEs	31	(30.4)	28	(45.2)	59	(36.0)
Subjects With Drug-related TEAEs	52	(51.0)	42	(67.7)	94	(57.3)
Subjects With Drug-related TEAEs With an Outcome of Death	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subjects With Serious Drug-related TEAEs	2	(2.0)	2	(3.2)	4	(2.4)
Subjects With Severe Drug-related TEAEs	2	(2.0)	2	(3.2)	4	(2.4)
Subjects With Discontinuation of IMP Due to Drug-related TEAEs	13	(12.7)	12	(19.4)	25	(15.2)
Subjects With Dose Reduction of IMP Due to Drug-related TEAEs	29	(28.4)	27	(43.5)	56	(34.1)

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

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

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.1＞

(c)　海外統合

海外統合の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1-3 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 51.1%（335/655 例），プラセボ群 45.9%（178/388 例）であった。副作用の発現割合は，それぞれ 22.3%（146/655 例），15.7%（61/388 例）であった（表 2.7.4.2.1.1-10）。治験期間中に認められた 7 例の死亡のうち，6 例はブレクスピプラゾール全体，1 例はプラセボ群であった。重篤な有害事象の発現割合は，それぞれ 6.4%（42/655 例），4.1%（16/388 例）であり，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，それぞれ 6.3%（41/655 例），3.4%（13/388 例）であった。

表 2.7.4.2.1.1-3　有害事象の要約：海外統合

Event	Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157) n (%)	Brexpiprazole 2 and 3 mg (N = 366) n (%)	Brexpiprazole 0.5–2 mg (N = 132) n (%)	All Brexpiprazole (N = 655) n (%)	Placebo (N = 388) n (%)
Subjects treated	157 (100.0)	366 (100.0)	132 (100.0)	655 (100.0)	388 (100.0)
Subject days of drug exposure	12313	29205	10467	51985	31048
Subjects with AEs	83 (52.9)	193 (52.7)	79 (59.8)	355 (54.2)	182 (46.9)
AEs (number of events)	211	393	239	843	464
Subjects with TEAEs	77 (49.0)	183 (50.0)	75 (56.8)	335 (51.1)	178 (45.9)
TEAEs (number of events)	176	328	198	702	369
Subjects with serious TEAEs	16 (10.2)	19 (5.2)	7 (5.3)	42 (6.4)	16 (4.1)
Subjects with nonserious TEAEs	73 (46.5)	174 (47.5)	73 (55.3)	320 (48.9)	172 (44.3)
Subjects with severe TEAEs	10 (6.4)	19 (5.2)	9 (6.8)	38 (5.8)	16 (4.1)
Subjects discontinued IMP due to AEs	14 (8.9)	18 (4.9)	9 (6.8)	41 (6.3)	13 (3.4)
Deaths	4 (2.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	6 (0.9)	1 (0.3)

Note: Percentages were based on the number of treated subjects.

Note: A TEAE is defined as an AE that started after start of IMP treatment; or if the event was continuous from baseline and was serious, IMP related, or resulted in death, discontinuation, interruption, or reduction of IMP. Multiple occurrences of TEAEs are counted once, per specific MedDRA preferred term.

＜資料番号 5.3.5.3-02：CT-ST-6.1＞

(d)　182 試験

182 試験の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1-4 に示した。

有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 25.2%（41/163 例），プラセボ群継続例 27.1%（26/96 例）であった。副作用の発現割合は，それぞれ 8.0%（13/163 例），8.3%（8/96 例）であった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-8.3.1 参照）。死亡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継続例 3.7%（6/163 例）に認められ，プラセボ群継続例では認められなかった。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群継続例 4.3%（7/163 例），プラセボ群継続例 5.2%（5/96 例）であった。

表 2.7.4.2.1.1-4　有害事象の要約：182 試験

Event	Prior Brexpiprazole (N = 163) n (%)	Prior Placebo (N = 96) n (%)	Total (N = 259) n (%)
Subjects treated	163 (100.0)	96 (100.0)	259 (100.0)
Subject days of drug exposure	12876	7703	20579
Subjects with AEs	42 (25.8)	26 (27.1)	68 (26.3)
AEs (number of events)	83	42	125
Subjects with TEAEs	41 (25.2)	26 (27.1)	67 (25.9)
TEAEs (number of events)	77	40	117

Event	Prior Brexpiprazole (N = 163) n (%)	Prior Placebo (N = 96) n (%)	Total (N = 259) n (%)
Subjects with serious TEAEs	6 (3.7)	0 (0.0)	6 (2.3)
Subjects with nonserious TEAEs	39 (23.9)	26 (27.1)	65 (25.1)
Subjects with severe TEAEs	5 (3.1)	0 (0.0)	5 (1.9)
Subjects discontinued IMP due to AEs	7 (4.3)	5 (5.2)	12 (4.6)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Percentages are based on the number of treated subjects.

Note: A TEAE is defined as an AE that started after start of IMP treatment; or if the event was continuous from baseline and was serious, IMP-related, or resulted in death, discontinuation, interruption or reduction of IMP. Multiple occurrences of TEAEs are counted once per specific MedDRA preferred term. Baseline in this trial is the Week 12 visit from the parent trial.

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-8.1＞

(2) 器官別大分類別

(a) 88 試験

いずれかのブレクスピプラゾール群で 10%以上に発現した器官別大分類別有害事象は，神経系障害［ブレクスピプラゾール 1 mg 群 31.3%（35/112 例），2 mg 群 45.0%（67/149 例），プラセボ群 16.1%（24/149 例），以降同順］，胃腸障害［19.6%（22/112 例），28.2%（42/149 例），16.1%（24/149 例）］，傷害、中毒および処置合併症［19.6%（22/112 例），21.5%（32/149 例），26.2%（39/149 例）］，筋骨格系および結合組織障害［18.8%（21/112 例），21.5%（32/149 例），7.4%（11/149 例）］，一般・全身障害および投与部位の状態［17.9%（20/112 例），19.5%（29/149 例），11.4%（17/149 例）］，感染症および寄生虫症［17.9%（20/112 例），18.8%（28/149 例），14.8%（22/149 例）］，皮膚および皮下組織障害［23.2%（26/112 例），14.8%（22/149 例），20.1%（30/149 例）］，精神障害［17.0%（19/112 例），16.1%（24/149 例），27.5%（41/149 例）］，臨床検査［9.8%（11/112 例），15.4%（23/149 例），11.4%（17/149 例）］，代謝および栄養障害［12.5%（14/112 例），11.4%（17/149 例），6.0%（9/149 例）］であった（表 2.7.6.4.1-18 参照）。

(b) 184 試験

ブレクスピプラゾール群継続例で 10%以上に発現した器官別大分類別有害事象は，神経系障害（45.1%，46/102 例），感染症および寄生虫症（26.5%，27/102 例），傷害、中毒および処置合併症（25.5%，26/102 例），筋骨格系および結合組織障害，皮膚および皮下組織障害（各 21.6%，22/102 例），胃腸障害（20.6%，21/102 例），一般・全身障害および投与部位の状態（17.6%，18/102 例），代謝および栄養障害（13.7%，14/102 例），臨床検査（11.8%，12/102 例），精神障害（10.8%，11/102 例）であった。

プラセボ群継続例で 10%以上に発現した器官別大分類別有害事象は，神経系障害（50.0%，31/62 例），傷害、中毒および処置合併症（29.0%，18/62 例），感染症および寄生虫症（27.4%，17/62 例），胃腸障害（22.6%，14/62 例），一般・全身障害および投与部位の状態，

精神障害，皮膚および皮下組織障害（各 21.0%，13/62 例），代謝および栄養障害（17.7%，11/62 例），臨床検査（16.1%，10/62 例），筋骨格系および結合組織障害（12.9%，8/62 例）であった（表 2.7.6.4.5-17 参照）。

(c) 海外統合

ブレクスピプラゾール全体で 10%以上に発現した器官別大分類別有害事象は，神経系障害［ブレクスピプラゾール全体 19.4%（127/655 例），プラセボ群 16.0%（62/388 例），以降同順］，感染症および寄生虫症［12.8%（84/655 例），11.3%（44/388 例）］であった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-6.2.1.1 参照）。

(d) 182 試験

ブレクスピプラゾール群継続例又はプラセボ群継続例で 10%以上に発現した器官別大分類別有害事象は，神経系障害［ブレクスピプラゾール群継続例 14.1%（23/163 例），プラセボ群継続例 9.4%（9/96 例）］のみであった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-8.2.1 参照）。

(3) 基本語別

(a) 88 試験

いずれかのブレクスピプラゾール群で発現割合 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高かった有害事象及び副作用を，それぞれ表 2.7.4.2.1.1-5 及び表 2.7.4.2.1.1-6 に示した。すべての有害事象及び副作用は，それぞれ表 2.7.6.4.1-18 及び表 2.7.6.4.1-19 に示した。

いずれかのブレクスピプラゾール群で 5%以上に発現した有害事象は，不眠症，傾眠，運動緩慢，筋固縮，転倒，歩行障害，発熱，流涎過多，食欲減退，鎮静合併症，背部痛，ジストニア，挫傷，及び皮膚擦過傷であった。このうち，いずれかのブレクスピプラゾール群の発現割合がプラセボ群の 2 倍以上であった事象は，傾眠［ブレクスピプラゾール 1 mg 群 8.0%（9/112 例），2 mg 群 16.1%（24/149 例），プラセボ群 2.0%（3/149 例），以降同順］，運動緩慢［7.1%（8/112 例），13.4%（20/149 例），0.0%（0/149 例）］，筋固縮［8.0%（9/112 例），10.7%（16/149 例），0.7%（1/149 例）］，歩行障害［4.5%（5/112 例），10.1%（15/149 例），0.7%（1/149 例）］，流涎過多［0.9%（1/112 例），12.1%（18/149 例），0.7%（1/149 例）］，食欲減退［6.3%（7/112 例），5.4%（8/149 例），0.7%（1/149 例）］，鎮静合併症［2.7%（3/112 例），7.4%（11/149 例），1.3%（2/149 例）］，背部痛［5.4%（6/112 例），4.0%（6/149 例），2.0%（3/149 例）］，及びジストニア［6.3%（7/112 例），2.7%（4/149 例），0.7%（1/149 例）］であった。

いずれかのブレクスピプラゾール群で 5%以上に発現した副作用は，傾眠［ブレクスピプラゾール 1 mg 群 8.0%（9/112 例），2 mg 群 15.4%（23/149 例），プラセボ群 2.0%（3/149 例），以降同順］，運動緩慢［7.1%（8/112 例），13.4%（20/149 例），0.0%（0/149 例）］，筋固縮［7.1%（8/112 例），10.1%（15/149 例），0.7%（1/149 例）］，歩行障害［4.5%（5/112 例），9.4%（14/149 例），0.7%（1/149 例）］，流涎過多［0.9%（1/112 例），11.4%（17/149 例），0.0%（0/149 例）］，ジストニア［6.3%（7/112 例），2.7%（4/149 例），0.7%（1/149

例）］，及び鎮静合併症［1.8%（2/112 例），7.4%（11/149 例），0.7%（1/149 例）］であった。これらの事象の発現割合は，いずれのブレクスピプラゾール群でもプラセボ群の 2 倍以上であった。

表 2.7.4.2.1.1-5　いずれかのブレクスピプラゾール群で発現割合 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高かった有害事象：88 試験

		Brexpiprazole 1 mg (N = 112)		Brexpiprazole 2 mg (N = 149)		Total Brexpiprazole (N = 261)		Placebo (N = 149)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		86	(76.8)	126	(84.6)	212	(81.2)	110	(73.8)
胃腸障害		22	(19.6)	42	(28.2)	64	(24.5)	24	(16.1)
	便秘	5	(4.5)	6	(4.0)	11	(4.2)	3	(2.0)
	嚥下障害	0	(0.0)	4	(2.7)	4	(1.5)	0	(0.0)
	流涎過多	1	(0.9)	18	(12.1)	19	(7.3)	1	(0.7)
	嘔吐	3	(2.7)	3	(2.0)	6	(2.3)	1	(0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		20	(17.9)	29	(19.5)	49	(18.8)	17	(11.4)
	歩行障害	5	(4.5)	15	(10.1)	20	(7.7)	1	(0.7)
	発熱	9	(8.0)	11	(7.4)	20	(7.7)	8	(5.4)
感染症および寄生虫症		20	(17.9)	28	(18.8)	48	(18.4)	22	(14.8)
	蜂巣炎	3	(2.7)	1	(0.7)	4	(1.5)	0	(0.0)
	結膜炎	1	(0.9)	4	(2.7)	5	(1.9)	1	(0.7)
	尿路感染	4	(3.6)	6	(4.0)	10	(3.8)	5	(3.4)
	ＣＯＶＩＤ－１９	2	(1.8)	5	(3.4)	7	(2.7)	2	(1.3)
傷害、中毒および処置合併症		22	(19.6)	32	(21.5)	54	(20.7)	39	(26.2)
	転倒	9	(8.0)	14	(9.4)	23	(8.8)	9	(6.0)
	眼挫傷	3	(2.7)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
臨床検査		11	(9.8)	23	(15.4)	34	(13.0)	17	(11.4)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(2.7)	6	(4.0)	9	(3.4)	0	(0.0)
	血中プロラクチン増加	2	(1.8)	3	(2.0)	5	(1.9)	1	(0.7)
	体重減少	5	(4.5)	5	(3.4)	10	(3.8)	5	(3.4)
代謝および栄養障害		14	(12.5)	17	(11.4)	31	(11.9)	9	(6.0)
	脱水	2	(1.8)	4	(2.7)	6	(2.3)	1	(0.7)
	低カリウム血症	1	(0.9)	3	(2.0)	4	(1.5)	1	(0.7)
	食欲減退	7	(6.3)	8	(5.4)	15	(5.7)	1	(0.7)
筋骨格系および結合組織障害		21	(18.8)	32	(21.5)	53	(20.3)	11	(7.4)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole 1 mg (N = 112) n	(%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 149) n	(%)	Total Brexpiprazole (N = 261) n	(%)	Placebo (N = 149) n	(%)
	関節痛	2	(1.8)	5	(3.4)	7	(2.7)	3	(2.0)
	背部痛	6	(5.4)	6	(4.0)	12	(4.6)	3	(2.0)
	筋固縮	9	(8.0)	16	(10.7)	25	(9.6)	1	(0.7)
	筋力低下	1	(0.9)	3	(2.0)	4	(1.5)	1	(0.7)
	四肢痛	3	(2.7)	2	(1.3)	5	(1.9)	0	(0.0)
神経系障害		35	(31.3)	67	(45.0)	102	(39.1)	24	(16.1)
	運動緩慢	8	(7.1)	20	(13.4)	28	(10.7)	0	(0.0)
	ジストニア	7	(6.3)	4	(2.7)	11	(4.2)	1	(0.7)
	錐体外路障害	4	(3.6)	7	(4.7)	11	(4.2)	1	(0.7)
	頭痛	3	(2.7)	4	(2.7)	7	(2.7)	3	(2.0)
	パーキンソニズム	5	(4.5)	5	(3.4)	10	(3.8)	0	(0.0)
	傾眠	9	(8.0)	24	(16.1)	33	(12.6)	3	(2.0)
	振戦	5	(4.5)	6	(4.0)	11	(4.2)	3	(2.0)
	パーキンソン歩行	2	(1.8)	3	(2.0)	5	(1.9)	0	(0.0)
	鎮静合併症	3	(2.7)	11	(7.4)	14	(5.4)	2	(1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	(0.9)	6	(4.0)	7	(2.7)	4	(2.7)
	咳嗽	0	(0.0)	3	(2.0)	3	(1.1)	1	(0.7)
皮膚および皮下組織障害		26	(23.2)	22	(14.8)	48	(18.4)	30	(20.1)
	湿疹	4	(3.6)	2	(1.3)	6	(2.3)	4	(2.7)
	紅斑	5	(4.5)	6	(4.0)	11	(4.2)	2	(1.3)
	皮下出血	2	(1.8)	3	(2.0)	5	(1.9)	2	(1.3)
	皮膚びらん	2	(1.8)	5	(3.4)	7	(2.7)	2	(1.3)

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

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

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

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

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

＜5.3.5.1-01：CT-8.7.1＞

表 2.7.4.2.1.1-6　いずれかのブレクスピプラゾール群で発現割合 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高かった副作用：88 試験

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole 1 mg (N = 112) n	(%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 149) n	(%)	Total Brexpiprazole (N = 261) n	(%)	Placebo (N = 149) n	(%)
Total[a]		37	(33.0)	76	(51.0)	113	(43.3)	34	(22.8)
胃腸障害		5	(4.5)	23	(15.4)	28	(10.7)	0	(0.0)
	便秘	3	(2.7)	2	(1.3)	5	(1.9)	0	(0.0)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole 1 mg (N = 112) n	(%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 149) n	(%)	Total Brexpiprazole (N = 261) n	(%)	Placebo (N = 149) n	(%)
	嚥下障害	0	(0.0)	4	(2.7)	4	(1.5)	0	(0.0)
	流涎過多	1	(0.9)	17	(11.4)	18	(6.9)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		8	(7.1)	14	(9.4)	22	(8.4)	1	(0.7)
	歩行障害	5	(4.5)	14	(9.4)	19	(7.3)	1	(0.7)
臨床検査		5	(4.5)	12	(8.1)	17	(6.5)	7	(4.7)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(2.7)	6	(4.0)	9	(3.4)	0	(0.0)
	血中プロラクチン増加	2	(1.8)	3	(2.0)	5	(1.9)	1	(0.7)
代謝および栄養障害		5	(4.5)	9	(6.0)	14	(5.4)	3	(2.0)
	食欲減退	4	(3.6)	6	(4.0)	10	(3.8)	1	(0.7)
筋骨格系および結合組織障害		10	(8.9)	16	(10.7)	26	(10.0)	1	(0.7)
	筋固縮	8	(7.1)	15	(10.1)	23	(8.8)	1	(0.7)
神経系障害		28	(25.0)	57	(38.3)	85	(32.6)	12	(8.1)
	運動緩慢	8	(7.1)	20	(13.4)	28	(10.7)	0	(0.0)
	ジストニア	7	(6.3)	4	(2.7)	11	(4.2)	1	(0.7)
	錐体外路障害	3	(2.7)	7	(4.7)	10	(3.8)	1	(0.7)
	パーキンソニズム	5	(4.5)	5	(3.4)	10	(3.8)	0	(0.0)
	傾眠	9	(8.0)	23	(15.4)	32	(12.3)	3	(2.0)
	振戦	3	(2.7)	6	(4.0)	9	(3.4)	2	(1.3)
	パーキンソン歩行	2	(1.8)	3	(2.0)	5	(1.9)	0	(0.0)
	鎮静合併症	2	(1.8)	11	(7.4)	13	(5.0)	1	(0.7)

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 v25.0.

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

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.7.2＞

(b) 184 試験

ブレクスピプラゾール群継続例，プラセボ群継続例，又は全体のいずれかで発現割合 2%以上の有害事象及び副作用を，それぞれ表 2.7.4.2.1.1-7 及び表 2.7.4.2.1.1-8 に示した。すべての有害事象及び副作用は，それぞれ表 2.7.6.4.5-17 及び表 2.7.6.4.5-18 に示した。

ブレクスピプラゾール群継続例で 5%以上に発現した有害事象は，便秘，流涎過多，歩行障害，転倒，挫傷，皮膚擦過傷，筋固縮，運動緩慢，傾眠，及び鎮静合併症であった。このうち発現割合 10%以上の事象は，傾眠［12.7%（13/102 例）］，転倒［11.8%（12/102 例）］，及

び皮膚擦過傷［10.8%（11/102 例）］であった。プラセボ群継続例で 5%以上に発現した有害事象は，流涎過多，発熱，上咽頭炎，転倒，挫傷，創傷，食欲減退，筋固縮，錐体外路障害，傾眠，鎮静合併症，及び不眠症であった。このうち発現割合 10%以上の事象は，不眠症［19.4%（12/62 例）］，鎮静合併症［14.5%（9/62 例）］，及び傾眠［11.3%（7/62 例）］であった。

ブレクスピプラゾール群継続例で 5%以上に発現した副作用は，歩行障害，筋固縮，運動緩慢，傾眠，及び鎮静合併症であった。このうち発現割合 10%以上の事象は，傾眠［11.8%（12/102 例）］であった。プラセボ群継続例で 5%以上に発現した副作用は，流涎過多，食欲減退，筋固縮，錐体外路障害，傾眠，鎮静合併症，及び不眠症であった。このうち発現割合 10%以上の事象は，鎮静合併症［14.5%（9/62 例）］，傾眠，及び不眠症［各 11.3%（7/62 例）］であった。

表 2.7.4.2.1.1-7　ブレクスピプラゾール群継続例，プラセボ群継続例，又は全体のいずれかで発現割合 2%以上の有害事象：184 試験

		Rollover Brexpiprazole (N = 102)		Rollover Placebo (N = 62)		Rollover Total (N = 164)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		92	(90.2)	56	(90.3)	148	(90.2)
眼障害		2	(2.0)	4	(6.5)	6	(3.7)
	ドライアイ	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
胃腸障害		21	(20.6)	14	(22.6)	35	(21.3)
	便秘	8	(7.8)	3	(4.8)	11	(6.7)
	下痢	2	(2.0)	2	(3.2)	4	(2.4)
	流涎過多	6	(5.9)	4	(6.5)	10	(6.1)
	嘔吐	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		18	(17.6)	13	(21.0)	31	(18.9)
	歩行障害	7	(6.9)	3	(4.8)	10	(6.1)
	浮腫	1	(1.0)	3	(4.8)	4	(2.4)
	発熱	4	(3.9)	4	(6.5)	8	(4.9)
	末梢腫脹	1	(1.0)	3	(4.8)	4	(2.4)
肝胆道系障害		5	(4.9)	1	(1.6)	6	(3.7)
	肝機能異常	3	(2.9)	1	(1.6)	4	(2.4)
感染症および寄生虫症		27	(26.5)	17	(27.4)	44	(26.8)
	結膜炎	2	(2.0)	2	(3.2)	4	(2.4)
	帯状疱疹	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
	上咽頭炎	5	(4.9)	4	(6.5)	9	(5.5)
	肺炎	2	(2.0)	2	(3.2)	4	(2.4)
	誤嚥性肺炎	3	(2.9)	3	(4.8)	6	(3.7)
	足部白癬	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
	尿路感染	3	(2.9)	2	(3.2)	5	(3.0)
傷害、中毒および処置合併症		26	(25.5)	18	(29.0)	44	(26.8)
	転倒	12	(11.8)	4	(6.5)	16	(9.8)
	大腿骨骨折	1	(1.0)	3	(4.8)	4	(2.4)
	皮下血腫	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
	挫傷	8	(7.8)	5	(8.1)	13	(7.9)
	創傷	3	(2.9)	4	(6.5)	7	(4.3)
	皮膚裂傷	0	(0.0)	3	(4.8)	3	(1.8)
	皮膚擦過傷	11	(10.8)	2	(3.2)	13	(7.9)
臨床検査		12	(11.8)	10	(16.1)	22	(13.4)
	血中アルブミン減少	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(1.0)	3	(4.8)	4	(2.4)
	体重減少	5	(4.9)	2	(3.2)	7	(4.3)
	体重増加	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
	肝酵素上昇	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
代謝および栄養障害		14	(13.7)	11	(17.7)	25	(15.2)
	低カリウム血症	3	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.8)
	食欲減退	5	(4.9)	6	(9.7)	11	(6.7)
筋骨格系および結合組織障害		22	(21.6)	8	(12.9)	30	(18.3)
	関節痛	3	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.8)
	背部痛	3	(2.9)	2	(3.2)	5	(3.0)
	筋固縮	10	(9.8)	4	(6.5)	14	(8.5)
神経系障害		46	(45.1)	31	(50.0)	77	(47.0)
	アカシジア	5	(4.9)	2	(3.2)	7	(4.3)
	運動緩慢	10	(9.8)	3	(4.8)	13	(7.9)
	ジスキネジア	3	(2.9)	1	(1.6)	4	(2.4)
	ジストニア	3	(2.9)	2	(3.2)	5	(3.0)
	錐体外路障害	3	(2.9)	6	(9.7)	9	(5.5)
	頭痛	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
	パーキンソニズム	4	(3.9)	3	(4.8)	7	(4.3)
	痙攣発作	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
	傾眠	13	(12.7)	7	(11.3)	20	(12.2)
	振戦	4	(3.9)	3	(4.8)	7	(4.3)
	鎮静合併症	7	(6.9)	9	(14.5)	16	(9.8)
精神障害		11	(10.8)	13	(21.0)	24	(14.6)
	不眠症	5	(4.9)	12	(19.4)	17	(10.4)
	落ち着きのなさ	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
腎および尿路障害		9	(8.8)	3	(4.8)	12	(7.3)
	尿失禁	3	(2.9)	1	(1.6)	4	(2.4)
皮膚および皮下組織障害		22	(21.6)	13	(21.0)	35	(21.3)
	褥瘡性潰瘍	4	(3.9)	1	(1.6)	5	(3.0)
	接触皮膚炎	0	(0.0)	3	(4.8)	3	(1.8)
	皮膚乾燥	3	(2.9)	1	(1.6)	4	(2.4)
	紅斑	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
	皮膚剥脱	4	(3.9)	1	(1.6)	5	(3.0)
血管障害		1	(1.0)	4	(6.5)	5	(3.0)
	内出血	1	(1.0)	3	(4.8)	4	(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 v25.0.

[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-8.8.1＞

表 2.7.4.2.1.1-8　ブレクスピプラゾール群継続例，プラセボ群継続例，又は全体のいずれかで発現割合 2%以上の副作用：184 試験

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
Total[a]		52	(51.0)	42	(67.7)	94	(57.3)
胃腸障害		9	(8.8)	6	(9.7)	15	(9.1)
	便秘	4	(3.9)	1	(1.6)	5	(3.0)
	流涎過多	5	(4.9)	4	(6.5)	9	(5.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		8	(7.8)	5	(8.1)	13	(7.9)
	歩行障害	6	(5.9)	3	(4.8)	9	(5.5)
肝胆道系障害		4	(3.9)	1	(1.6)	5	(3.0)
	肝機能異常	3	(2.9)	1	(1.6)	4	(2.4)
臨床検査		7	(6.9)	5	(8.1)	12	(7.3)
	体重減少	3	(2.9)	1	(1.6)	4	(2.4)
	体重増加	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
	肝酵素上昇	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
代謝および栄養障害		7	(6.9)	7	(11.3)	14	(8.5)

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
	食欲減退	3	(2.9)	5	(8.1)	8	(4.9)
筋骨格系および結合組織障害		10	(9.8)	5	(8.1)	15	(9.1)
	筋固縮	9	(8.8)	4	(6.5)	13	(7.9)
神経系障害		39	(38.2)	28	(45.2)	67	(40.9)
	アカシジア	3	(2.9)	2	(3.2)	5	(3.0)
	運動緩慢	10	(9.8)	3	(4.8)	13	(7.9)
	ジストニア	3	(2.9)	2	(3.2)	5	(3.0)
	錐体外路障害	2	(2.0)	6	(9.7)	8	(4.9)
	パーキンソニズム	4	(3.9)	3	(4.8)	7	(4.3)
	傾眠	12	(11.8)	7	(11.3)	19	(11.6)
	振戦	4	(3.9)	2	(3.2)	6	(3.7)
	鎮静合併症	7	(6.9)	9	(14.5)	16	(9.8)
精神障害		4	(3.9)	8	(12.9)	12	(7.3)
	不眠症	1	(1.0)	7	(11.3)	8	(4.9)
	落ち着きのなさ	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(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 v25.0.

[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-8.8.2＞

(c) 海外統合

ブレクスピプラゾール全体で発現割合 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高かった有害事象を表 2.7.4.2.1.1-9 に，ブレクスピプラゾール全体で発現割合 2%以上の副作用を表 2.7.4.2.1.1-10 に示した。すべての有害事象及び副作用は，それぞれ資料番号 5.3.5.3-02 CT-ST-6.2.1.1 及び CT-ST-6.4.1 に示した。

ブレクスピプラゾール全体で 5%以上に発現した有害事象は頭痛のみであり，発現割合はプラセボ群より低かった［ブレクスピプラゾール全体 7.6%（50/655 例），プラセボ群 9.3%（36/388 例）］。ブレクスピプラゾール全体で発現割合 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高かった有害事象は，不眠症，傾眠，上咽頭炎，及び尿路感染であり，最も発現割合が高かった事象は不眠症［ブレクスピプラゾール全体 3.7%（24/655 例），プラセボ群 2.8%（11/388 例）］であった。

ブレクスピプラゾール全体で 2%以上に発現した副作用は，傾眠，頭痛，浮動性めまい，及び不眠症であった。いずれの事象もブレクスピプラゾール全体の発現割合は低く，プラセボ群と大きく異ならなかった。

表 2.7.4.2.1.1-9　ブレクスピプラゾール全体で発現割合 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高かった有害事象：海外統合

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157) n (%)	Brexpiprazole 2 and 3 mg (N = 366) n (%)	Brexpiprazole 0.5–2 mg (N = 132) n (%)	All Brexpiprazole (N = 655) n (%)	Placebo (N = 388) n (%)
Subject With Any Treatment Emergent Adverse Events[a]	77 (49.0)	183 (50.0)	75 (56.8)	335 (51.1)	178 (45.9)
感染症および寄生虫症					
上咽頭炎	5 (3.2)	9 (2.5)	4 (3.0)	18 (2.7)	10 (2.6)
尿路感染	3 (1.9)	12 (3.3)	2 (1.5)	17 (2.6)	6 (1.5)
神経系障害					
傾眠	2 (1.3)	12 (3.3)	8 (6.1)	22 (3.4)	7 (1.8)
精神障害					
不眠症	7 (4.5)	12 (3.3)	5 (3.8)	24 (3.7)	11 (2.8)

Note: All AEs which started after start of IMP treatment or if the event was continuous from baseline and was serious, related to IMP, or resulted in death, discontinuation, interruption, or reduction of study therapy.

Note: Subjects are 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 5.3.5.3-02：CT-ST-6.2.1.1, CT-ST-6.3.1＞

表 2.7.4.2.1.1-10　ブレクスピプラゾール全体で発現割合 2%以上の副作用：海外統合

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157) n (%)	Brexpiprazole 2 and 3 mg (N = 366) n (%)	Brexpiprazole 0.5 mg–2 mg (N = 132) n (%)	All Brexpiprazole (N = 655) n (%)	Placebo (N = 388) n (%)
Subject With Any Treatment Emergent Adverse Events[a]	33 (21.0)	72 (19.7)	41 (31.1)	146 (22.3)	61 (15.7)
神経系障害					
浮動性めまい	1 (0.6)	9 (2.5)	3 (2.3)	13 (2.0)	8 (2.1)
頭痛	7 (4.5)	7 (1.9)	3 (2.3)	17 (2.6)	14 (3.6)
傾眠	2 (1.3)	10 (2.7)	8 (6.1)	20 (3.1)	5 (1.3)
精神障害					
不眠症	4 (2.5)	6 (1.6)	3 (2.3)	13 (2.0)	7 (1.8)

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 therapy.

Subjects are 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 5.3.5.3-02：CT-ST-6.4.1＞

(d)　182 試験

ブレクスピプラゾール群継続例又はプラセボ群継続例で発現割合 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.1-11 に示した。すべての有害事象及び副作用は，それぞれ資料番号 5.3.5.2-02 CT-8.2.2 及び CT-8.3.1 に示した。

ブレクスピプラゾール群継続例又はプラセボ群継続例で 5%以上に発現した有害事象は，プ

ラセボ群継続例の上咽頭炎［5.2%（5/96 例）］のみであり，ブレクスピプラゾール群継続例で 5%以上に発現した有害事象はなかった。ブレクスピプラゾール群継続例で 2%以上に発現した有害事象は，頭痛，転倒，浮動性めまい，及び傾眠であり，最も発現割合が高かった事象は頭痛［3.7%（6/163 例）］であった。プラセボ群継続例で上咽頭炎のほかに 2%以上に発現した有害事象は，頭痛，激越，及び低血圧であった。

ブレクスピプラゾール群継続例又はプラセボ群継続例で 2%以上に発現した副作用は，プラセボ群継続例の低血圧［2.1%（2/96 例）］のみであり，ブレクスピプラゾール群継続例で 2%以上に発現した副作用はなかった（資料番号 5.3.5.2-02 CT-8.3.1 参照）。

表 2.7.4.2.1.1-11　ブレクスピプラゾール群継続例又はプラセボ群継続例で発現割合 2%以上の有害事象：182 試験

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Brexpiprazole (N = 163) n (%)	Prior Placebo (N = 96) n (%)	Total (N = 259) n (%)
Subject With Any Treatment Emergent Adverse Events[a]	41 (25.2)	26 (27.1)	67 (25.9)
感染症および寄生虫症			
上咽頭炎	0 (0.0)	5 (5.2)	5 (1.9)
傷害、中毒および処置合併症			
転倒	5 (3.1)	1 (1.0)	6 (2.3)
神経系障害			
浮動性めまい	4 (2.5)	1 (1.0)	5 (1.9)
頭痛	6 (3.7)	3 (3.1)	9 (3.5)
傾眠	4 (2.5)	1 (1.0)	5 (1.9)
精神障害			
激越	1 (0.6)	3 (3.1)	5 (1.5)
血管障害			
低血圧	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (0.8)

[a] Subjects with AEs 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，CT-8.2.4＞

(4)　重症度別

(a)　88 試験

重症度別の有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群では軽度 49.1%（55/112 例），中等度 20.5%（23/112 例），高度 7.1%（8/112 例），2 mg 群では軽度 54.4%（81/149 例），中等度 20.1%（30/149 例），高度 10.1%（15/149 例），プラセボ群では軽度 48.3%（72/149 例），中等度 18.8%（28/149 例），高度 6.7%（10/149 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の有害事象は，激越［ブレクスピプラゾール 1 mg 群 1.8%（2/112 例），2 mg 群 0.7%（1/149 例），プラセボ群 5.4%（8/149 例），以降同順］，鎮静合併症［0.0%（0/112 例），1.3%（2/149 例），0.0%（0/149 例）］で

あった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.3.1 参照）。

(b)　184 試験

重症度別の有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例では軽度 60.8%（62/102 例），中等度 23.5%（24/102 例），高度 5.9%（6/102 例），プラセボ群継続例では軽度 58.1%（36/62 例），中等度 22.6%（14/62 例），高度 9.7%（6/62 例）であった。

ブレクスピプラゾール群継続例で 2 例以上に発現した高度の事象はなく，プラセボ群継続例で 2 例以上に発現した高度の事象は大腿骨骨折（3.2%，2/62 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.3.1 参照）。

(c)　海外統合

重症度別の有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体では軽度 40.9%（268/655 例），中等度 17.6%（115/655 例），高度 5.8%（38/655 例），プラセボ群では軽度 36.6%（142/388 例），中等度 16.0%（62/388 例），高度 4.1%（16/388 例）であった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-6.2.2.1 参照）。

ブレクスピプラゾール全体で 2 例以上に発現した高度の有害事象は，尿路感染［ブレクスピプラゾール全体 0.5%（3/655 例），プラセボ群 0.0%（0/388 例），以降同順］，痙攣発作［0.5%（3/655 例），0.3%（1/388 例）］，肺炎［0.3%（2/655 例），0.5%（2/388 例）］，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［0.3%（2/655 例），0.3%（1/388 例）］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［0.3%（2/655 例），0.3%（1/388 例）］，アカシジア［0.3%（2/655 例），0.0%（0/388 例）］，アルツハイマー型認知症［0.3%（2/655 例），0.0%（0/388 例）］，激越［0.3%（2/655 例），0.8%（3/388 例）］であった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-6.2.2.2 参照）。

(d)　182 試験

重症度別の有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例では軽度 20.9%（34/163 例），中等度 9.2%（15/163 例），高度 3.1%（5/163 例），プラセボ群継続例では軽度 13.5%（13/96 例），中等度 19.8%（19/96 例），高度 0.0%（0/96 例）であった。

ブレクスピプラゾール群継続例で 2 例以上に発現した高度の有害事象は転倒［1.8%（3/163 例）］のみであった。プラセボ群継続例では高度の有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-8.2.3 参照）。

(5)　発現時期別

(a)　88 試験

有害事象の発現割合が最も高かった初回発現時期は，いずれの投与群でも Day 1～7 であり，その発現割合はブレクスピプラゾール 1 mg 群 22.3%（25/112 例），2 mg 群 23.5%（35/149 例），プラセボ群 20.1%（30/149 例）であった。以降の発現割合の推移は，1 mg 群では Day 8～14 が 16.5%，Day 15～21 が 14.4%，Day 22～49 が 4.2%～7.0%であり，Day 50 から治験薬投与終了までの各時期は発現例数 2 例以下であった。2 mg 群では Day 8～14 が

11.5%，Day 15～21 が 13.9%，Day 22～49 が 5.4%～12.5%であり，Day50 から治験薬投与終了までの各時期は Day 57～63（3.8%，4 例）を除き発現例数 2 例以下であった。プラセボ群では Day 8～14 が 15.0%，Day 15～21 が 9.9%，Day 22～49 が 3.3%～9.4%であり，Day 50 から治験薬投与終了までの各時期は Day 57～63（3.4%，4 例）を除き発現例数 2 例以下であった。投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向のある有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.8.1 参照）。

(b)　184 試験

有害事象の発現割合が最も高かった初回発現時期は，ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例いずれも Day 15～21 であり，その発現割合はブレクスピプラゾール群継続例で 20.4%（20/98 例），プラセボ群継続例 23.3%（14/60 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例の Day 14 までの発現割合の推移は，Day 1～7 が 11.8%，Day 8～14 が 14.7%であり，Day 22 以降は，Day 22～28 が 5.3%，Day 29～35 が 14.1%，Day 36～56 は 3.6%～7.0%で推移し，Day 57 から治験薬投与終了までの各時期は発現例数 2 例以下であった。プラセボ群継続例の Day 14 までの発現割合の推移は，Day 1～7 が 8.1%，Day 8～14 が 18.0%であり，Day 22 以降は，Day 22～28 が 10.0%，Day 29～56 は 5.4%～8.5%で推移し，Day 57 から治験薬投与終了までの各時期は発現例数 2 例以下であった。投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向のある有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.9.1 参照）。

(c)　国内統合

ブレクスピプラゾール継続投与例で有害事象の発現割合が最も高かった初回発現時期は Day 15～28 で，発現割合は 20.6%（21/102 例）であった。Day 14 までの発現割合の推移は，Day 1～7 が 18.6%，Day 8～14 が 10.8%であり，Day 29 以降の発現割合は，Day 29～56 で 17.6%，Day 57～84 で 6.9%，Day 85～112 で 16.0%であり，Day 113 以降は 5%以下であった。投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向のある有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-04，Table_S3 参照）。

(6)　用量別

海外固定用量統合の有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 47.4%（65/137 例），2 mg 群 55.9%（119/213 例），3 mg 群 41.8%（64/153 例），プラセボ群 39.0%（98/251 例）であった。高度な有害事象の発現割合は，それぞれ 5.1%（7/137 例），6.1%（13/213 例），3.9%（6/153 例），3.2%（8/251 例）であった。死亡は 1 mg 群 1.5%（2/137 例），2 mg 群 0.5%（1/213 例），3 mg 群 0.7%（1/153 例）に認められた（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-6.1.1 参照）。重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 8.0%（11/137 例），6.1%（13/213 例），3.9%（6/153 例），4.0%（10/251 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，それぞれ 7.3%（10/137 例），3.3%（7/213 例），7.2%（11/153 例），4.8%（12/251 例）であった。

海外固定用量統合のいずれかのブレクスピプラゾール群で発現割合 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高かった有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.2.1.1-12 及び表 2.7.4.2.1.1-13 に示

した。

いずれかのブレクスピプラゾール群で 5%以上に発現した有害事象は，頭痛［ブレクスピプラゾール 1 mg 群 8.8%（12/137 例），2 mg 群 8.5%（18/213 例），3 mg 群 6.5%（10/153 例），プラセボ群 7.6%（19/251 例），以降同順］及び不眠症［5.1%（7/137 例），4.2%（9/213 例），2.0%（3/153 例），3.2%（8/251 例）］であった。

副作用の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 21.9%（30/137 例），2 mg 群 22.1%（47/213 例），3 mg 群 16.3%（25/153 例），プラセボ群 12.4%（31/251 例）であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で 5%以上に発現した副作用は，頭痛［ブレクスピプラゾール 1 mg 群 5.1%（7/137 例），2 mg 群 2.8%（6/213 例），3 mg 群 0.7%（1/153 例），プラセボ群 3.6%（9/251 例）］であった。

表 2.7.4.2.1.1-12　いずれかのブレクスピプラゾール群で発現割合 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高かった有害事象：海外固定用量統合

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 1 mg (N = 137) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 213) n (%)	Brexpiprazole 3 mg (N = 153) n (%)	All Brexpiprazole (N = 503) n (%)	Placebo (N = 251) n (%)
Subject With Any Treatment Emergent Adverse Events[a]	65 (47.4)	119 (55.9)	64 (41.8)	248 (49.3)	98 (39.0)
胃腸障害					
便秘	1 (0.7)	6 (2.8)	1 (0.7)	8 (1.6)	1 (0.4)
下痢	3 (2.2)	4 (1.9)	2 (1.3)	9 (1.8)	4 (1.6)
流涎過多	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (2.0)	4 (0.8)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態					
無力症	2 (1.5)	3 (1.4)	5 (3.3)	10 (2.0)	3 (1.2)
疲労	3 (2.2)	2 (0.9)	1 (0.7)	6 (1.2)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症					
転倒	0 (0.0)	5 (2.3)	2 (1.3)	7 (1.4)	4 (1.6)
臨床検査					
心電図ＱＴ延長	3 (2.2)	3 (1.4)	0 (0.0)	6 (1.2)	1 (0.4)
代謝および栄養障害					
食欲減退	1 (0.7)	6 (2.8)	0 (0.0)	7 (1.4)	6 (2.4)
感染症および寄生虫症					
上咽頭炎	5 (3.6)	5 (2.3)	4 (2.6)	14 (2.8)	4 (1.6)
尿路感染	2 (1.5)	7 (3.3)	5 (3.3)	14 (2.8)	3 (1.2)
神経系障害					
浮動性めまい	1 (0.7)	9 (4.2)	5 (3.3)	15 (3.0)	6 (2.4)
頭痛	12 (8.8)	18 (8.5)	10 (6.5)	40 (8.0)	19 (7.6)
傾眠	2 (1.5)	7 (3.3)	5 (3.3)	14 (2.8)	2 (0.8)
精神障害					
激越	3 (2.2)	6 (2.8)	0 (0.0)	9 (1.8)	6 (2.4)
不眠症	7 (5.1)	9 (4.2)	3 (2.0)	19 (3.8)	8 (3.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
呼吸障害	1 (0.7)	1 (0.5)	3 (2.0)	5 (1.0)	0 (0.0)

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 therapy.

Note: Subjects are 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 5.3.5.3-02：CT-ST-6.2.1.2＞

表 2.7.4.2.1.1-13　いずれかのブレクスピプラゾール群で発現割合 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高かった副作用：海外固定用量統合

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 1 mg (N = 137) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 213) n (%)	Brexpiprazole 3 mg (N = 153) n (%)	All Brexpiprazole (N = 503) n (%)	Placebo (N = 251) n (%)
Subject With Any Treatment Emergent Adverse Events[a]	30 (21.9)	47 (22.1)	25 (16.3)	102 (20.3)	31 (12.4)
胃腸障害					
流涎過多	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (2.0)	4 (0.8)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態					
無力症	2 (1.5)	2 (0.9)	3 (2.0)	7 (1.4)	2 (0.8)
代謝および栄養障害					
食欲減退	1 (0.7)	5 (2.3)	0 (0.0)	6 (1.2)	3 (1.2)
神経系障害					
浮動性めまい	1 (0.7)	5 (2.3)	4 (2.6)	10 (2.0)	2 (0.8)
頭痛	7 (5.1)	6 (2.8)	1 (0.7)	14 (2.8)	9 (3.6)
傾眠	2 (1.5)	6 (2.8)	4 (2.6)	12 (2.4)	2 (0.8)
精神障害					
不眠症	4 (2.9)	5 (2.3)	1 (0.7)	10 (2.0)	6 (2.4)

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 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 5.3.5.3-02：CT-ST-6.4.2＞

2.7.4.2.1.2　死亡

(1)　国内試験

88 試験及び 184 試験の治験期間中の死亡例の一覧を表 2.7.4.2.1.2-1 に示した。治験期間終了後（重篤な有害事象のフォローアップ中）に認められた死亡例についても，表 2.7.4.2.1.2-1 に示した。

88 試験では，治験期間中の死亡がブレクスピプラゾール全体の 0.8%（2/261 例）に認められた。死亡した 2 例はいずれもブレクスピプラゾール 1 mg 群［1.8%（2/112 例）］であり，2 mg 群及びプラセボ群での死亡は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.4.1 参照）。死亡に至った有害事象は，心臓死及び誤嚥性肺炎（各 1 例）であった。心臓死により死亡に至った被験者は 9[redacted] 歳の男性で，Day 77（最終投与から 6 日後）に死亡した。誤嚥性肺炎により死亡に至った被験者は 8[redacted] 歳の男性で，Day 33（最終投与から 6 日後）に非重篤な誤嚥性肺炎を発現し，Day 55（最終投与から 28 日後）に死亡した。いずれの事象も治験薬との因果関係は関連性なしと判断された。また，治験期間終了後（重篤な有害事象のフォローアップ中）の死亡が 1 mg 群の 1 例（7[redacted] 歳，男性）に認められた。被験者は，治験期間終了から 48 日後（最終投与から 76

日後）に，加齢と誤嚥性肺炎回復後の身体機能の低下及び長期臥床を原因とした衰弱により死亡した。死亡と治験薬の関連性はなしと判断された（資料番号 5.3.5.1-01，14.3.2 参照）。

184 試験では，治験期間中の死亡が全体の 0.6%（1/164 例）に認められた。死亡した 1 例はプラセボ群継続例［1.6%（1/62 例）］であり，ブレクスピプラゾール群継続例での死亡は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.4.1 参照）。死亡に至った有害事象は遠隔転移を伴う膵癌であり，8[redacted] 歳女性の被験者に Day 59（最終投与から 3 日後）に発現し，被験者は Day 91（最終投与から 35 日後）に死亡した。治験薬との因果関係は関連性なしと判断された。また，治験期間終了後（重篤な有害事象のフォローアップ中）の死亡がプラセボ群継続例の 1 例（8[redacted] 歳，男性）に認められた。被験者は，治験期間終了から 9 日後（最終投与から 37 日後）に，加齢及び誤嚥性肺炎回復後の身体機能の低下と老衰により死亡した。死亡と治験薬の関連性はなしと判断された（資料番号 5.3.5.2-01，14.3.2 参照）。

表 2.7.4.2.1.2-1　死亡例一覧：国内試験

Subject	Treatment Group	Age/ Sex/	AE (MedDRA Preferred Term/Verbatim Term (AE #))	System Organ Class	Period	Start/ End/ Duration[a]	Study Day[b]	Serious[c]	Study Drug Causality	Severity	Action Regarding Study Drug	Outcome
治験期間中に認められた死亡：88 試験												
[redacted]	Brexpiprazole 1 mg	9[redacted]/ Male	心臓死/ CARDIAC DEATH (#5)	一般・全身障害および投与部位の状態	FOLLOW-UP	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1	77	Y(1)	NOT RELATED	SEVERE	NOT APPLICABLE	FATAL
[redacted]	Brexpiprazole 1 mg	8[redacted]/ Male	誤嚥性肺炎/ EXACERBATION OF PNEUMONIA ASPIRATION (#7)	感染症および寄生虫症	FOLLOW-UP	20[redacted]/ 20[redacted]/ 1	55	Y(1)	NOT RELATED	SEVERE	NOT APPLICABLE	FATAL
治験期間中に認められた死亡：184 試験												
[redacted]	Rollover Placebo	8[redacted]/ Female	遠隔転移を伴う膵癌/ PANCREATIC CARCINOMA METASTATIC (#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）	FOLLOW-UP	20[redacted]/ 20[redacted]/ 33	59	Y(2)	NOT RELATED	SEVERE	NOT APPLICABLE	FATAL
治験期間終了後に死亡した被験者で治験期間中に認められた重篤な有害事象：88 試験												
[redacted]	Brexpiprazole 1 mg	7[redacted]/ Male	誤嚥性肺炎/ ASPIRATION PNEUMONIA (#1)	感染症および寄生虫症	TREATMENT	20[redacted]/ 20[redacted]/ 49	12	Y(4)	RELATED	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
			肝腫瘤/ MULTIPLE HEPATIC MASS (#2)	肝胆道系障害	TREATMENT	20[redacted]/ ONGOING/ -	15	Y(6)	NOT RELATED	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
治験期間終了後に死亡した被験者で治験期間中に認められた重篤な有害事象：184 試験												
[redacted]	Rollover Placebo	8[redacted]/ Male	誤嚥性肺炎/ ASPIRATION PNEUMONIA (#4)	感染症および寄生虫症	TREATMENT	20[redacted]/ 20[redacted]/ 10	58	Y(4)	RELATED	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

[a] Duration = End Date - Start Date + 1.

[b] Study Day = AE Start Date - Double Blind Treatment Start Date + 1.

[c] 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 5.3.5.1-01：CT-9.1，CT-9.2，14.3.2，資料番号 5.3.5.2-01：CT-9.1，CT-9.2，14.3.2＞

(2) 海外試験

海外試験の治験期間中の死亡例の一覧を表 2.7.4.2.1.2-2 に示した。治験期間中に発現した重篤な有害事象による治験期間終了後の死亡例についても，表 2.7.4.2.1.2-2 に示した。

海外統合では，治験期間中の死亡がブレクスピプラゾール全体 0.9%（6/655 例），プラセボ群 0.3%（1/388 例）に認められた（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-6.5.1 参照）。また，治験期間終了から 2 日後にブレクスピプラゾール群 1 例の死亡が認められた。182 試験では，死亡は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-8.4 参照）。211 試験では，先行試験ブレクスピプラゾール群 0.4%（1/262 例）に死亡が認められた（資料番号 5.3.5.2-03，CT-8.4 参照）。

海外統合のブレクスピプラゾール全体で治験期間中に死亡に至った有害事象は，ブレクスピプラゾール 0.5 mg 群の脳炎，頭蓋内出血，1 mg 群の閉塞性気道障害，誤嚥性肺炎，2 mg 群のアルツハイマー型認知症，及び 3 mg 群の心不全（各 1 例）であった。死亡した被験者は男性 3 例と女性 3 例であり，多くは 75 歳以上であった（年齢幅 66～87 歳）。死亡に至った有害事象の発現時期は Day 30～110 で偏りはなかった。治験薬との因果関係は Not related 又は Unlikely related であった。治験期間終了後に死亡した被験者は，ブレクスピプラゾール 0.5～2 mg 群の8[redacted]歳[redacted]性であり，Day 43 に発現した重篤な硬膜下血腫に続発した脳浮腫を伴う血管性脳症のため，後観察期終了から 2 日後に死亡した。これらの 3 事象と治験薬との因果関係は，いずれも Not related であった（資料番号 5.3.5.1-04，14.3.1 参照）。

211 試験の先行試験ブレクスピプラゾール群で死亡に至った有害事象は脳血管発作であった。治験薬との因果関係は Not related であった（資料番号 5.3.5.2-03，CT-9.1 参照）。

表 2.7.4.2.1.2-2　死亡例一覧：海外試験

Protocol Number Subject ID	Treatment Group	Sex/ Age	AE (MedDRA Preferred Term/ Verbatim Term (AE #))	System Organ Class	Start/ End	Study Day[a]	Serious[b]	Study Drug Causality	Severity	Action Regarding Study Drug	Outcome
Deaths that Occurred During the Reporting Period of the Completed 12-week Controlled Trials											
33112283 [redacted]	Brexpiprazole 0.5 mg/day	[redacted]/ 7[redacted] years	脳炎/ ACUTE PURULENT MENINGOENCEPHALITIS (#1)	感染症および寄生虫症	20[redacted]/ 20[redacted]/	52	Y(1)	NOT RELATED	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	FATAL
33112283 [redacted]	Brexpiprazole 0.5 mg/day	[redacted]/ 8[redacted] years	頭蓋内出血/ INTRACRANIAL HEMORRHAGE (#4)	神経系障害	20[redacted]/ 20[redacted]/	30	Y(1,2,4)	UNLIKELY RELATED	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	FATAL
33112283 [redacted]	Brexpiprazole 1 mg/day	[redacted]/ 6[redacted] years	閉塞性気道障害/ AIRWAY OBSTRUCTION (#1)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]/ 20[redacted]	110	Y(1,2,4)	NOT RELATED	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	FATAL
33112283 [redacted]	Brexpiprazole 1 mg/day	[redacted]/ 7[redacted] years	誤嚥性肺炎/ ASPIRATION PNEUMONIA (#2)	感染症および寄生虫症	20[redacted]/ 20[redacted]	63	Y(1,6)	NOT RELATED	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	FATAL
33112283 [redacted]	Brexpiprazole 2 mg/day	[redacted]/ 8[redacted] years	アルツハイマー型認知症/ END STAGE ALZEIMERS DEMENTIA (#2)	神経系障害	20[redacted]/ 20[redacted]	90	Y(1)	NOT RELATED	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	FATAL
33114213 [redacted]	Brexpiprazole 3 mg/day	[redacted]/ 7[redacted] years	心不全/ HEART FAILURE (#003)	心臓障害	20[redacted]/ 20[redacted]	51	Y(1)	NOT RELATED	SEVERE	NOT APPLICABLE	FATAL
33112284 [redacted]	Placebo	[redacted]/ 8[redacted] years	肺炎/ PNEUMONIA (#18)	感染症および寄生虫症	20[redacted]/ 20[redacted]	72	Y(1)	NOT RELATED	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	FATAL
Death that Occurred After the Reporting Period of the Completed 12-week Controlled Trials											
33112284 [redacted]	Brexpiprazole 0.5-2 mg	[redacted]/ 8[redacted] years	硬膜下血腫/ SPONTANEOUS SUBDURAL HEMATOMA RIGHT SIDE (#1)	傷害，中毒および処置合併症	20[redacted]/ 20[redacted]	43	Y(4,6)	NOT RELATED	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLEVED WITH SEQUELAE
Death that Occurred During the Reporting Period of the Observational Rollover Phase 3 Trial											
33113211 [redacted]	Prior Brexpiprazole	[redacted]/ 7[redacted] years	脳血管発作/ STROKE	神経系障害	20[redacted]/ 20[redacted]	159	Y(1)	NOT RELATED	SEVERE	NOT APPLICABLE	FATAL

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

[b] 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 5.3.5.3-02：CT-ST-6.5.3，CT-ST-6.6.3，資料番号 5.3.5.2-03：CT-9.1＞

2.7.4.2.1.3　重篤な有害事象

(1)　国内試験

(a)　88 試験

88 試験で認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3-1 に，重篤な副作用を表 2.7.4.7-16 に示した。一覧表は資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.2 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 6.3%（7/112 例），2 mg 群 6.0%（9/149 例），プラセボ群 4.7%（7/149 例）であり，重篤な副作用の発現割合はそれぞれ 1.8%（2/112 例），0.7%（1/149 例），0.7%（1/149 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，誤嚥性肺炎［ブレクスピプラゾール 1 mg 群 1.8%（2/112 例），2 mg 群 1.3%（2/149 例），プラセボ群 0.0%（0/149 例）］であった。重篤な誤嚥性肺炎（4 例）と治験薬との因果関係は，1 mg 群の 1 例を除き，いずれも関連性なしと判断された。関連性ありと判断された 1 例は投与中止に至ったが，回復した。

表 2.7.4.2.1.3-1　重篤な有害事象：88 試験

		Brexpiprazole 1 mg (N = 112)		Brexpiprazole 2 mg (N = 149)		Total Brexpiprazole (N = 261)		Placebo (N = 149)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		7	(6.3)	9	(6.0)	16	(6.1)	7	(4.7)
血液およびリンパ系障害		0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	貧血	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	心臓死	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
肝胆道系障害		1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肝腫瘤	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症		2	(1.8)	2	(1.3)	4	(1.5)	1	(0.7)
	肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	誤嚥性肺炎	2	(1.8)	2	(1.3)	4	(1.5)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症		1	(0.9)	2	(1.3)	3	(1.1)	1	(0.7)
	大腿骨頚部骨折	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	0	(0.0)
	大腿骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	骨盤骨折	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
代謝および栄養障害		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole 1 mg (N = 112) n	(%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 149) n	(%)	Total Brexpiprazole (N = 261) n	(%)	Placebo (N = 149) 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	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	0	(0.0)
	乳癌	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	0	(0.0)
神経系障害		1	(0.9)	3	(2.0)	4	(1.5)	3	(2.0)
	アカシジア	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	脳梗塞	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
	錐体外路障害	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	第３脳神経麻痺	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	痙攣発作	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	くも膜下出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
精神障害		1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(2.0)
	激越	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(1.3)
	精神症状	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

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 v25.0.

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

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.5.1＞

(b) 184 試験

184 試験で認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3-2 に，重篤な副作用を表 2.7.4.7-17 に示した。一覧表は資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.2 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 6.9%（7/102 例），プラセボ群継続例 8.1%（5/62 例）であり，重篤な副作用の発現割合はそれぞれ 2.0%（2/102 例），3.2%（2/62 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は歩行障害［2.0%（2/102 例）］であった。歩行障害と治験薬との因果関係はいずれも関連性ありと判断され，1 例は未回復，1 例は回復したが後遺症ありであった。プラセボ群継続例で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，誤嚥性肺炎［3.2%（2/62 例）］であった。誤嚥性肺炎と治験薬との因果関係は，1 例は関連性あり，1 例は関連性なしと判断され，いずれも回復した。

表 2.7.4.2.1.3-2　重篤な有害事象：184 試験

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
Total[a]		7	(6.9)	5	(8.1)	12	(7.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	歩行障害	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
感染症および寄生虫症		2	(2.0)	3	(4.8)	5	(3.0)
	肺炎	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	誤嚥性肺炎	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
傷害、中毒および処置合併症		3	(2.9)	1	(1.6)	4	(2.4)
	大腿骨頚部骨折	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	大腿骨骨折	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	硬膜下血腫	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
臨床検査		1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
筋骨格系および結合組織障害		1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	筋固縮	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
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	(1.6)	1	(0.6)
	遠隔転移を伴う膵癌	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
神経系障害		1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	アカシジア	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	運動緩慢	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
精神障害		1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	激越	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	気胸	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)

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

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

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

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

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

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.5.1＞

(2) 海外試験

(a) 海外統合

海外統合で認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3-3 に示した。一覧表は資料番号 5.3.5.3-02 CT-ST-6.6.3 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 6.4%（42/655 例），プラセボ群 4.1%（16/388 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で最も発現割合が高かった重篤な有害事象は，尿路感染［ブレクスピプラゾール全体 0.9%（6/655 例），プラセボ群 0.3%（1/388 例）］であった。尿路感染のほかに，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，激越（3 例），肺炎，転倒，アルツハイマー型認知症，痙攣発作，及び慢性閉塞性肺疾患（各 2 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で 2 例以上に発現した重篤な有害事象のうち，治験薬との因果関係が Related 又は Possibly related と判断された重篤な副作用は，痙攣発作（2 例）及び激越（1 例）であった。

表 2.7.4.2.1.3-3　重篤な有害事象：海外統合

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157) n (%)	Brexpiprazole 2 and 3 mg (N = 366) n (%)	Brexpiprazole 0.5–2 mg (N = 132) n (%)	All Brexpiprazole (N = 655) n (%)	Placebo (N = 388) n (%)
At least one serious TEAE[a]	16 (10.2)	19 (5.2)	7 (5.3)	42 (6.4)	16 (4.1)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
小球性貧血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
心不全	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)
出血性十二指腸潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
膵炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.3)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)
発熱	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	5 (3.2)	8 (2.2)	1 (0.8)	14 (2.1)	3 (0.8)
細菌性敗血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
脳炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.3)	2 (0.5)
誤嚥性肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	6 (1.6)	0 (0.0)	6 (0.9)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.8)	4 (0.6)	4 (1.0)
転倒	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
大腿骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
股関節部骨折	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157) n (%)	Brexpiprazole 2 and 3 mg (N = 366) n (%)	Brexpiprazole 0.5–2 mg (N = 132) n (%)	All Brexpiprazole (N = 655) n (%)	Placebo (N = 388) n (%)
上腕骨骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
膝蓋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
硬膜下血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.5)
悪液質	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
脱水	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)
発育不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
神経系障害	5 (3.2)	2 (0.5)	4 (3.0)	11 (1.7)	4 (1.0)
脳血管発作	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
アルツハイマー型認知症	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
てんかん	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
頭蓋内出血	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
ラクナ梗塞	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)
精神運動亢進	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
痙攣発作	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.3)	1 (0.3)
失神	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
精神障害	4 (2.5)	3 (0.8)	0 (0.0)	7 (1.1)	2 (0.5)
激越	2 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)	0 (0.0)
行動障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
妄想	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
故意の自傷行為	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
精神状態変化	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
精神病性障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
急性腎障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.3)	2 (0.5)	1 (0.8)	5 (0.8)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)
低酸素症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
閉塞性気道障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.8)	3 (0.5)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
高血圧クリーゼ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)
四肢静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)

Note: All adverse events which started after start of IMP treatment; or if the event was continuous from baseline and was serious, related to IMP, or resulted in death, discontinuation, interruption, or reduction of study therapy.

Note: 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 5.3.5.3-02：CT-ST-6.6.1＞

(b)　182 試験

182 試験で認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3-4 に示した。一覧表は資料番号 5.3.5.2-02 CT-9.2 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 3.7%（6/163 例），プラセボ群継続例 0.0%（0/96 例）であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は，ブレクスピプラゾール群継続例の転倒［1.8%（3/163 例）］のみであった。重篤な転倒と治験薬との因果関係は，いずれも Not related であった。

表 2.7.4.2.1.3-4　重篤な有害事象：182 試験

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Brexpiprazole (N = 163) n (%)	Prior Placebo (N = 96) n (%)	Total (N = 259) n (%)
At least one serious TEAE[a]	6 (3.7)	0 (0.0)	6 (2.3)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
失血性貧血	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃腸障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
痔核	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.8)	0 (0.0)	3 (1.2)
転倒	3 (1.8)	0 (0.0)	3 (1.2)
大腿骨骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
股関節部骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝酵素上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経系障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
失神	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)

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

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-8.5.1＞

(c)　211 試験

重篤な有害事象の発現割合は，先行試験ブレクスピプラゾール群 0.4%（1/262 例），先行試験プラセボ群 0.5%（1/188 例）であった。先行試験ブレクスピプラゾール群の 1 例で発現した重篤な有害事象は大腿骨頚部骨折及び脳血管発作であった（表 2.7.6.4.7-3 参照）。このほかに先行試験ブレクスピプラゾール群の 1 例が肺水腫を発現した。本事象は治験責任医師により非重篤と判断されたが，治験依頼者により重篤と判断された（資料番号 5.3.5.2-03 3.3.2 参照）。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を重要な有害事象として評価した。184 試験では治験薬の減量に至った有害事象も評価した。

(1) 国内試験

(a) 88 試験

88 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.4-1 に，副作用を表 2.7.4.7-18 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 12.5%（14/112 例），2 mg 群 25.5%（38/149 例），プラセボ群 16.8%（25/149 例）であった。ブレクスピプラゾール 1 mg 群ではいずれの事象も発現割合は 2%未満であり，プラセボ群では激越（8.7%，13/149 例）を除き 2%未満であった。2 mg 群で 2%以上に発現した事象は，鎮静合併症（6.0%，9/149 例），傾眠（3.4%，5/149 例），運動緩慢及び歩行障害（各 2.7%，4/149 例），錐体外路障害，激越，流涎過多，筋固縮，及び嚥下障害（各 2.0%，3/149 例）であった。投与中止に至った事象の多くは軽快又は回復した（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.3 参照）。

表 2.7.4.2.1.4-1　治験薬の投与中止に至った有害事象：88 試験

		Brexpiprazole 1 mg (N = 112)		Brexpiprazole 2 mg (N = 149)		Total Brexpiprazole (N = 261)		Placebo (N = 149)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		14	(12.5)	38	(25.5)	52	(19.9)	25	(16.8)
血液およびリンパ系障害		0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	貧血	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
内分泌障害		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	高プロラクチン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	甲状腺機能低下症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
胃腸障害		1	(0.9)	8	(5.4)	9	(3.4)	0	(0.0)
	下痢	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	嚥下障害	0	(0.0)	3	(2.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
	流涎過多	1	(0.9)	3	(2.0)	4	(1.5)	0	(0.0)
	肛門失禁	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		1	(0.9)	6	(4.0)	7	(2.7)	1	(0.7)
	疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	歩行障害	0	(0.0)	4	(2.7)	4	(1.5)	0	(0.0)
	歩行不能	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	浮腫	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	発熱	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
肝胆道系障害		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
感染症および寄生虫症		2	(1.8)	2	(1.3)	4	(1.5)	0	(0.0)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole 1 mg (N = 112) n	(%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 149) n	(%)	Total Brexpiprazole (N = 261) n	(%)	Placebo (N = 149) n	(%)
	肺炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	誤嚥性肺炎	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	0	(0.0)
	ＣＯＶＩＤ－１９	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症		0	(0.0)	3	(2.0)	3	(1.1)	2	(1.3)
	転倒	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
	大腿骨頚部骨折	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	大腿骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	頚椎部脊髄損傷	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	創傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
臨床検査		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	心電図ＱＴ延長	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
代謝および栄養障害		1	(0.9)	2	(1.3)	3	(1.1)	1	(0.7)
	食欲減退	1	(0.9)	2	(1.3)	3	(1.1)	1	(0.7)
筋骨格系および結合組織障害		1	(0.9)	5	(3.4)	6	(2.3)	0	(0.0)
	筋固縮	1	(0.9)	3	(2.0)	4	(1.5)	0	(0.0)
	筋力低下	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	姿勢異常	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	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）		1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	乳癌	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
神経系障害		8	(7.1)	24	(16.1)	32	(12.3)	7	(4.7)
	アカシジア	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	2	(1.3)
	運動緩慢	1	(0.9)	4	(2.7)	5	(1.9)	0	(0.0)
	脳梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	浮動性めまい	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ジストニア	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	0	(0.0)
	錐体外路障害	2	(1.8)	3	(2.0)	5	(1.9)	1	(0.7)
	傾眠	2	(1.8)	5	(3.4)	7	(2.7)	2	(1.3)
	振戦	2	(1.8)	2	(1.3)	4	(1.5)	0	(0.0)
	起立障害	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	0	(0.0)
	パーキンソン病	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	鎮静合併症	1	(0.9)	9	(6.0)	10	(3.8)	1	(0.7)
精神障害		2	(1.8)	3	(2.0)	5	(1.9)	13	(8.7)
	激越	2	(1.8)	3	(2.0)	5	(1.9)	13	(8.7)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole 1 mg (N = 112) n	(%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 149) n	(%)	Total Brexpiprazole (N = 261) n	(%)	Placebo (N = 149) n	(%)
腎および尿路障害		0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	尿失禁	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害		0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
	アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

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 v25.0.

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

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.6.1＞

(b) 184 試験

i) 治験薬の投与中止に至った有害事象

184 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.4-2 に，副作用を表 2.7.4.7-19 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 18.6%（19/102 例），プラセボ群継続例 22.6%（14/62 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 2%以上に発現した事象は，歩行障害，筋固縮，及び運動緩慢［各 2.9%（3/102 例）］，肝機能異常，ジストニア，及び振戦［各 2.0%（2/102 例）］であった。プラセボ群継続例で 2%以上に発現した事象は，誤嚥性肺炎，アカシジア，ジストニア，及び錐体外路障害［各 3.2%（2/62 例）］であった。投与中止に至った事象の多くは軽快又は回復した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.3 参照）。

表 2.7.4.2.1.4-2　治験薬の投与中止に至った有害事象：184 試験

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
Total[a]		19	(18.6)	14	(22.6)	33	(20.1)
胃腸障害		1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
	便秘	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	悪心	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	流涎過多	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態		4	(3.9)	1	(1.6)	5	(3.0)
	歩行障害	3	(2.9)	1	(1.6)	4	(2.4)
	発熱	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
肝胆道系障害		3	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.8)
	肝機能異常	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	薬物性肝障害	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
感染症および寄生虫症		1	(1.0)	4	(6.5)	5	(3.0)
	気管支炎	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	膀胱炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	肺炎	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	誤嚥性肺炎	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
傷害、中毒および処置合併症		4	(3.9)	2	(3.2)	6	(3.7)
	転倒	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	大腿骨頚部骨折	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	大腿骨骨折	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	硬膜下血腫	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
臨床検査		1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
代謝および栄養障害		0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
	食欲減退	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	過小食	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
筋骨格系および結合組織障害		4	(3.9)	1	(1.6)	5	(3.0)
	筋固縮	3	(2.9)	1	(1.6)	4	(2.4)
	横紋筋融解症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
神経系障害		8	(7.8)	9	(14.5)	17	(10.4)
	アカシジア	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
	運動緩慢	3	(2.9)	1	(1.6)	4	(2.4)
	ジストニア	2	(2.0)	2	(3.2)	4	(2.4)
	錐体外路障害	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
	パーキンソニズム	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	傾眠	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	失神	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	振戦	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	鎮静合併症	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
精神障害		1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
	激越	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	不眠症	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
腎および尿路障害		1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	緊張性膀胱	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	尿閉	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
	誤嚥	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	気胸	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
皮膚および皮下組織障害		1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	薬疹	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	多汗症	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)

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

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

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

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

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

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.6.1＞

ii) 治験薬の減量に至った有害事象

184 試験で治験薬の減量に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.4-3 に，副作用を表 2.7.4.7-20 に示した。

減量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継続例 30.4%（31/102 例），プラセボ群継続例 45.2%（28/62 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 2%以上に発現した事象は，流涎過多，歩行障害，体重減少，食欲減退，筋固縮，運動緩慢，錐体外路障害，鎮静，傾眠，及び鎮静合併症であった。このうち，5%以上に発現した事象は，傾眠［7.8%（8/102 例）］及び鎮静合併症［5.9%（6/102 例）］であった。プラセボ群継続例で 2%以上に発現した事象は，流涎過多，食欲減退，パーキンソニズム，傾眠，鎮静合併症，不眠症，及び落ち着きのなさであった。このうち，5%以上に発現した事象は，傾眠［8.1%（5/62 例）］及び鎮静合併症［11.3%（7/62 例）］であった。減量に至った事象の多くは軽快又は回復した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.4 参照）。

表 2.7.4.2.1.4-3　治験薬の減量に至った有害事象：184 試験

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
Total[a]		31	(30.4)	28	(45.2)	59	(36.0)
胃腸障害		4	(3.9)	2	(3.2)	6	(3.7)
	流涎過多	4	(3.9)	2	(3.2)	6	(3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		4	(3.9)	1	(1.6)	5	(3.0)
	活動性低下	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	歩行障害	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	倦怠感	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
肝胆道系障害		1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	肝機能異常	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
感染症および寄生虫症		1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	気道感染	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
傷害、中毒および処置合併症		1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	転倒	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	皮膚裂傷	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
臨床検査		2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	体重減少	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
代謝および栄養障害		2	(2.0)	3	(4.8)	5	(3.0)
	食欲亢進	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	食欲減退	2	(2.0)	2	(3.2)	4	(2.4)
筋骨格系および結合組織障害		4	(3.9)	1	(1.6)	5	(3.0)
	筋固縮	3	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.8)
	筋力低下	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	姿勢異常	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
神経系障害		23	(22.5)	18	(29.0)	41	(25.0)
	運動緩慢	5	(4.9)	1	(1.6)	6	(3.7)
	浮動性めまい	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	構音障害	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	錐体外路障害	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
	パーキンソニズム	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
	鎮静	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
	傾眠	8	(7.8)	5	(8.1)	13	(7.9)
	失神	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	振戦	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	鎮静合併症	6	(5.9)	7	(11.3)	13	(7.9)

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
精神障害		0	(0.0)	4	(6.5)	4	(2.4)
	不眠症	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
	落ち着きのなさ	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
	せっかち	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
腎および尿路障害		2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
	排尿異常	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	尿失禁	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(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 v25.0.

[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-8.7.1＞

(2) 海外試験

(a) 海外統合

海外統合で治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.4-4 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 6.3%（41/655 例），プラセボ群 3.4%（13/388 例）であった。ブレクスピプラゾール全体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，激越［ブレクスピプラゾール全体 0.6%（4/655 例），プラセボ群 0.8%（3/388 例）］であった。激越のほかに，ブレクスピプラゾール全体で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は，痙攣発作，及び肺炎（各 3 例），無力症，転倒，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，心電図 QT 延長，及び不眠症（各 2 例）であった。

表 2.7.4.2.1.4-4　治験薬の投与中止に至った有害事象：海外統合

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157) n (%)	Brexpiprazole 2 and 3 mg (N = 366) n (%)	Brexpiprazole 0.5–2 mg (N = 132) n (%)	All Brexpiprazole (N = 655) n (%)	Placebo (N = 388) n (%)
At least one TEAE[a]	14 (8.9)	18 (4.9)	9 (6.8)	41 (6.3)	13 (3.4)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
出血性十二指腸潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157) n (%)	Brexpiprazole 2 and 3 mg (N = 366) n (%)	Brexpiprazole 0.5–2 mg (N = 132) n (%)	All Brexpiprazole (N = 655) n (%)	Placebo (N = 388) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.8)	3 (0.5)	1 (0.3)
無力症	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
全身健康状態悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (1.3)	3 (0.8)	1 (0.8)	6 (0.9)	0 (0.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.8)	3 (0.5)	0 (0.0)
誤嚥性肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.8)	3 (0.5)	1 (0.3)
転倒	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
股関節部骨折	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
膝蓋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
硬膜下血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)
臨床検査	2 (1.3)	2 (0.5)	2 (1.5)	6 (0.9)	3 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (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)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.3)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
血中重炭酸塩増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
心電図ＱＴ延長	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.3)
脱水	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
栄養補給障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
神経系障害	4 (2.5)	5 (1.4)	3 (2.3)	12 (1.8)	1 (0.3)
アカシジア	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
平衡障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
アルツハイマー型認知症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
てんかん	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
錐体外路障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
運動低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
ラクナ梗塞	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
パーキンソニズム	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
精神運動亢進	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157) n (%)	Brexpiprazole 2 and 3 mg (N = 366) n (%)	Brexpiprazole 0.5–2 mg (N = 132) n (%)	All Brexpiprazole (N = 655) n (%)	Placebo (N = 388) n (%)
痙攣発作	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)	3 (0.5)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
精神障害	6 (3.8)	4 (1.1)	0 (0.0)	10 (1.5)	6 (1.5)
激越	3 (1.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.6)	3 (0.8)
行動障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
妄想	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
失見当識	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
幻覚	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
不眠症	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
故意の自傷行為	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
精神状態変化	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
精神病性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
急性腎障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
呼吸障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (0.3)	1 (0.3)
高血圧クリーゼ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.3)
四肢静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)

Note: All adverse events which started after start of IMP treatment; or if the event was continuous from baseline and was serious, related to IMP, or resulted in death, discontinuation, interruption, or reduction of study therapy.

Note: 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 5.3.5.3-02：CT-ST-6.7.1＞

(b) 182 試験

182 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.4-5 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 4.3%（7/163 例），プラセボ群継続例 5.2%（5/96 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例又はプラセボ群継続例で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は，無力症［ブレクスピプラゾール群継続例 1.2%（2/163 例），プラセボ群継続例 1.0%（1/96 例），以降同順］及び転倒［1.2%（2/163 例），0.0%（0/96 例）］であった。

表 2.7.4.2.1.4-5　治験薬の投与中止に至った有害事象：182 試験

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Brexpiprazole (N = 163) n (%)	Prior Placebo (N = 96) n (%)	Total (N = 259) n (%)
At least one TEAE[a]	7 (4.3)	5 (5.2)	12 (4.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.2)	1 (1.0)	3 (1.2)
無力症	2 (1.2)	1 (1.0)	3 (1.2)

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Brexpiprazole (N = 163) n (%)	Prior Placebo (N = 96) n (%)	Total (N = 259) n (%)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.4)
脂肪性肝炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.4)
コロナウイルス感染	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
転倒	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
大腿骨骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
コロナウイルス検査陽性	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経系障害	3 (1.8)	1 (1.0)	4 (1.5)
錐体外路障害	1 (0.6)	1 (1.0)	2 (0.8)
パーキンソニズム	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
傾眠	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
精神障害	1 (0.6)	1 (1.0)	2 (0.8)
激越	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.4)
落ち着きのなさ	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)

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

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-8.6.1＞

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

AD アジテーション患者にブレクスピプラゾールを投与した際のリスクを特定するため，ブレクスピプラゾールの薬理作用に関連すると考えられる事象，対象被験者の原疾患又は内因性要因に関連すると考えられる事象，ほかの抗精神病薬などで注目されている事象，及び潜在的リスクを考慮し，次に示す事象に着目して分析した。各事象に関連する有害事象は，資料番号 5.3.5.1-01 16.1.9 付録 4 の注目すべき有害事象の定義に基づき集計した。

- 錐体外路症状
- 事故及び損傷関連有害事象
- 脳血管関連有害事象
- 心血管関連有害事象
- 糖，脂質代謝に及ぼす影響
- 体重に及ぼす影響
- 血液障害関連有害事象
- 過敏性症状関連有害事象
- 悪性症候群関連有害事象
- 起立性障害関連有害事象
- プロラクチン上昇

- QT 間隔延長
- 横紋筋融解症
- 痙攣関連有害事象
- 過鎮静関連有害事象
- 自殺及び自殺企図
- 静脈血栓症関連有害事象
- 肺炎関連有害事象

(1) 錐体外路症状

錐体外路症状関連有害事象の発現状況及び錐体外路症状の評価スケールを用いた評価結果で，ブレクスピプラゾールが錐体外路症状に及ぼす影響を評価した。

(a) 錐体外路症状関連有害事象

i) 88 試験

88 試験の錐体外路症状関連有害事象を表 2.7.4.2.1.5-1 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 25.9%（29/112 例），2 mg 群 32.2%（48/149 例），プラセボ群 7.4%（11/149 例）であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で発現割合 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高かった有害事象は，流涎過多，歩行障害，筋固縮，運動緩慢，ジストニア，錐体外路障害，パーキンソニズム，振戦，及びパーキンソン歩行であり，最も発現割合が高かった事象は運動緩慢［ブレクスピプラゾール 1 mg 群 7.1%（8/112 例），2 mg 群 13.4%（20/149 例），プラセボ群 0.0%（0/149 例）］であった。ブレクスピプラゾール群で発現した高度な事象は，歩行障害，錐体外路障害，及び姿勢異常（2 mg 群各 1 例）であり，錐体外路障害を除き，いずれも回復した。ブレクスピプラゾール群で発現した重篤な事象は高度な錐体外路障害であった。投与中止に至った事象は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 5 例，2 mg 群 13 例，プラセボ群 3 例に認められた。このうち，いずれかのブレクスピプラゾール群で 2 例以上に認められた事象は，運動緩慢，錐体外路障害，歩行障害，筋固縮，流涎過多，及び振戦であった。投与中止に至った 1 mg 群 5 例全例，2 mg 群 13 例中 11 例は軽快又は回復した（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.4.1 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-1　錐体外路症状関連有害事象：88 試験

		Brexpiprazole 1 mg (N = 112)		Brexpiprazole 2 mg (N = 149)		Total Brexpiprazole (N = 261)		Placebo (N = 149)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		29	(25.9)	48	(32.2)	77	(29.5)	11	(7.4)
胃腸障害		1	(0.9)	18	(12.1)	19	(7.3)	1	(0.7)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole 1 mg (N = 112) n	(%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 149) n	(%)	Total Brexpiprazole (N = 261) n	(%)	Placebo (N = 149) n	(%)
	流涎過多	1	(0.9)	18	(12.1)	19	(7.3)	1	(0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		6	(5.4)	15	(10.1)	21	(8.0)	1	(0.7)
	歩行障害	5	(4.5)	15	(10.1)	20	(7.7)	1	(0.7)
	歩行不能	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害		10	(8.9)	16	(10.7)	26	(10.0)	1	(0.7)
	筋固縮	9	(8.0)	16	(10.7)	25	(9.6)	1	(0.7)
	姿勢異常	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	0	(0.0)
神経系障害		25	(22.3)	38	(25.5)	63	(24.1)	10	(6.7)
	アカシジア	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	4	(2.7)
	運動緩慢	8	(7.1)	20	(13.4)	28	(10.7)	0	(0.0)
	歯車様固縮	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
	ジスキネジア	1	(0.9)	3	(2.0)	4	(1.5)	4	(2.7)
	構音障害	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ジストニア	7	(6.3)	4	(2.7)	11	(4.2)	1	(0.7)
	錐体外路障害	4	(3.6)	7	(4.7)	11	(4.2)	1	(0.7)
	パーキンソニズム	5	(4.5)	5	(3.4)	10	(3.8)	0	(0.0)
	振戦	5	(4.5)	6	(4.0)	11	(4.2)	3	(2.0)
	パーキンソン歩行	2	(1.8)	3	(2.0)	5	(1.9)	0	(0.0)
	パーキンソン病	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)

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

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

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

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

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

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.9.1＞

ii) 184 試験

184 試験の錐体外路症状関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-2 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群継続例 28.4%（29/102 例），プラセボ群継続例 33.9%（21/62 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 2%以上に発現した有害事象は，流涎過多，歩行障害，筋固縮，アカシジア，運動緩慢，ジスキネジア，ジストニア，錐体外路障害，パーキンソニズム，及び振戦であり，最も発現割合が高かった事象は筋固縮及び運動緩慢［各 9.8%（10/102 例）］であった。プラセボ群継続例で 2%以上に発現した有害事象は，流涎過多，歩行障害，筋固縮，アカシジア，運動緩慢，ジストニア，錐体外路障害，パーキンソニズム，振戦，及び落ち着きのなさであり，最も発現割合が高かった事象は錐体外路障害［9.7%（6/62 例）］であった。高度な事象は，ブレクスピ

プラゾール群継続例に発現した振戦（1 例），歩行障害及びアカシジア（同一の被験者 1 例）であり，振戦は回復した。重篤な事象は，ブレクスピプラゾール群継続例に発現した歩行障害（2 例），筋固縮，アカシジア，及び運動緩慢（各 1 例）であり，歩行障害，筋固縮，アカシジア，及び運動緩慢は同一の被験者に発現した。歩行障害 1 例は回復した（後遺症あり）。投与中止に至った事象は，ブレクスピプラゾール群継続例 8 例，プラセボ群継続例 7 例に認められた。このうち 2 例以上に認められた事象は，ブレクスピプラゾール群継続例では運動緩慢，歩行障害，筋固縮，ジストニア，及び振戦であり，プラセボ群継続例ではジストニア，アカシジア，及び錐体外路障害であった。投与中止に至ったブレクスピプラゾール群継続例 8 例中 7 例は軽快又は回復（後遺症ありを含む）し，プラセボ群継続例 7 例中 6 例は回復した。治験薬の減量に至った事象は，ブレクスピプラゾール群継続例 11 例，プラセボ群継続例 8 例に認められた。このうち 2 例以上に認められた事象は，ブレクスピプラゾール群継続例では運動緩慢，流涎過多，筋固縮，錐体外路障害，及び歩行障害であり，プラセボ群継続例では流涎過多，パーキンソニズム，及び落ち着きのなさであった。治験薬の減量に至ったブレクスピプラゾール群継続例 11 例中 9 例は軽快又は回復し，プラセボ群継続例 8 例中 7 例は回復した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.5.1 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-2　　錐体外路症状関連有害事象：184 試験

		Rollover Brexpiprazole (N = 102)		Rollover Placebo (N = 62)		Rollover Total (N = 164)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		29	(28.4)	21	(33.9)	50	(30.5)
胃腸障害		6	(5.9)	4	(6.5)	10	(6.1)
	流涎過多	6	(5.9)	4	(6.5)	10	(6.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		7	(6.9)	3	(4.8)	10	(6.1)
	歩行障害	7	(6.9)	3	(4.8)	10	(6.1)
筋骨格系および結合組織障害		10	(9.8)	4	(6.5)	14	(8.5)
	筋固縮	10	(9.8)	4	(6.5)	14	(8.5)
	姿勢異常	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
神経系障害		25	(24.5)	17	(27.4)	42	(25.6)
	アカシジア	5	(4.9)	2	(3.2)	7	(4.3)
	運動緩慢	10	(9.8)	3	(4.8)	13	(7.9)
	ジスキネジア	3	(2.9)	1	(1.6)	4	(2.4)
	構音障害	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	ジストニア	3	(2.9)	2	(3.2)	5	(3.0)
	錐体外路障害	3	(2.9)	6	(9.7)	9	(5.5)
	パーキンソニズム	4	(3.9)	3	(4.8)	7	(4.3)
	遅発性ジスキネジア	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	振戦	4	(3.9)	3	(4.8)	7	(4.3)

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
	パーキンソン歩行	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
精神障害		0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
	落ち着きのなさ	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(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 v25.0.

[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-8.10.1＞

iii) 海外統合

海外統合の錐体外路症状関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-3 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 6.3%（41/655 例），プラセボ群 3.1%（12/388 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で最も発現割合が高かった有害事象は，振戦［ブレクスピプラゾール全体 1.2%（8/655 例），プラセボ群 1.5%（6/388 例）］であった。振戦のほかにブレクスピプラゾール全体で 1%以上に発現した事象はなく，5 例（0.8%）以上に発現した事象は，流涎過多，アカシジア，及び錐体外路障害であった。これらの事象のプラセボ群での発現は 1 又は 0 例であった。ブレクスピプラゾール全体で発現した高度な事象は，アカシジア（2 例），精神運動亢進，精神緩慢，パーキンソニズム，及び流涎過多（各 1 例）であり，精神緩慢を除き，いずれも回復した（流涎過多は後遺症あり）。重篤な事象は，高度な精神運動亢進であった。ブレクスピプラゾール全体で発現した投与中止に至った事象は，錐体外路障害，並びに高度なアカシジア，パーキンソニズム，及び精神運動亢進（各 1 例）であり，いずれも回復した（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-6.2.2.2，CT-ST-6.6.1，CT-ST-6.7.1，CT-ST-7.22.1 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-3　　錐体外路症状関連有害事象：海外統合

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole <= 1 mg (N=157) n	(%)	Brexpiprazole 2 and 3 mg (N=366) n	(%)	Brexpiprazole 0.5 mg - 2 mg (N=132) n	(%)	Brexpiprazole All (N=655) n	(%)	Placebo (N=388) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	6	(3.8)	21	(5.7)	14	(10.6)	41	(6.3)	12	(3.1)
錐体外路症状関連有害事象	6	(3.8)	21	(5.7)	14	(10.6)	41	(6.3)	12	(3.1)
アカシジア	0	(0.0)	2	(0.5)	3	(2.3)	5	(0.8)	1	(0.3)
無動	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
運動緩慢	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
構語障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
ジスキネジア	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	2	(0.3)	1	(0.3)
錐体外路障害	1	(0.6)	3	(0.8)	1	(0.8)	5	(0.8)	0	(0.0)
歩行障害	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)
歩行不能	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
筋緊張亢進	1	(0.6)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	1	(0.3)
運動低下	1	(0.6)	1	(0.3)	2	(1.5)	4	(0.6)	1	(0.3)
筋固縮	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.8)	2	(0.3)	2	(0.5)
筋痙縮	1	(0.6)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
パーキンソニズム	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.8)	2	(0.3)	0	(0.0)
姿勢異常	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
精神運動亢進	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
落ち着きのなさ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)	0	(0.0)
流涎過多	1	(0.6)	4	(1.1)	1	(0.8)	6	(0.9)	0	(0.0)
振戦	2	(1.3)	3	(0.8)	3	(2.3)	8	(1.2)	6	(1.5)
精神緩慢	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.8)	2	(0.3)	0	(0.0)
筋骨格硬直	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

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 5.3.5.3-06：Table 1＞

iv)　182 試験

182 試験の錐体外路症状関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-4 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群継続例 4.9%（8/163 例），プラセボ群継続例 5.2%（5/96 例）であった。全体で最も発現割合が高かった有害事象は，運動緩慢［ブレクスピプラゾール群継続例 1.2%（2/163 例），プラセボ群継続例 1.0%（1/96 例）］であった。運動緩慢のほかにブレクスピプラゾール群継続例又はプラセボ群継続例で 2 例以上に発現した事象は，ブレクスピプラゾール群継続例に発現したよだれ及び振戦（各 2 例）であり，プラセボ群継続例では 2 例以上に発現した事象はなかった。高度又は重篤な事象は認められなかった。投与中止に至った事象は，ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例に発現した錐体外路障害（各 1 例），ブレクスピプラゾール群継続例に発現したパーキンソニズム及び落ち着きのなさ（各 1 例）であった。パーキンソニズムを除き，いずれも回復した（資料番号 5.3.5.2-02，CT-8.2.3，CT-9.2，CT-9.3 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-4　　錐体外路症状関連有害事象：182 試験

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Prior Brexpiprazole (N=163) n	(%)	Prior Placebo (N=96) n	(%)	Total (N=259) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	8	(4.9)	5	(5.2)	13	(5.0)
錐体外路症状関連有害事象	8	(4.9)	5	(5.2)	13	(5.0)
運動緩慢	2	(1.2)	1	(1.0)	3	(1.2)
よだれ	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.8)
錐体外路障害	1	(0.6)	1	(1.0)	2	(0.8)
運動低下	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.4)
筋固縮	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
パーキンソニズム	1	(0.6)	1	(1.0)	2	(0.8)
精神運動亢進	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
落ち着きのなさ	1	(0.6)	1	(1.0)	2	(0.8)
流涎過多	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
振戦	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.8)

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 5.3.5.3-06：Table 20＞

(b)　アカシジア

錐体外路症状関連有害事象のうち，ブレクスピプラゾールの他の適応症で比較的多く報告されているアカシジアの AD アジテーション患者での発現状況を分析した。

i)　88 試験

アカシジアの発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 0.0%（0/112 例），2 mg 群 0.7%（1/149 例），プラセボ群 2.7%（4/149 例）であった（表 2.7.4.2.1.5-1）。ブレクスピプラゾール群で発現したアカシジアは 2 mg 群 1 例であり，中等度かつ非重篤で投与中止に至ったが，回復した（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.4.1 参照）。

ii)　184 試験

アカシジアの発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 4.9%（5/102 例），プラセボ群継続例 3.2%（2/62 例）であった（表 2.7.4.2.1.5-2）。ブレクスピプラゾール群継続例のアカシジア 5 例は，いずれも治験薬投与終了後に発現し，プラセボ群継続例の 2 例は Day 29～35 に発現した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.9.1 参照）。ブレクスピプラゾール群継続例の 1 例が高度かつ重篤であった以外は，いずれも軽度又は中等度かつ非重篤であった。投与中止に至ったアカシジアは，プラセボ群継続例 2 例で認められたが，いずれも回復した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.5.1 参照）。

iii) 海外統合

アカシジアの発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 0.8%（5/655 例），プラセボ群 0.3%（1/388 例）であった（表 2.7.4.2.1.5-3）。高度なアカシジアがブレクスピプラゾール全体で 2 例に発現したが，いずれも回復した。重篤なアカシジアは認められなかった。ブレクスピプラゾール全体で発現した投与中止に至ったアカシジアは，高度と判定された 1 例であった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-7.5.2 参照）。

iv) 182 試験

アカシジアの発現は認められなかった（表 2.7.4.2.1.5-4）。

(c) 遅発性ジスキネジア

i) 88 試験

遅発性ジスキネジアの発現は認められなかった（表 2.7.4.2.1.5-1）。

ii) 184 試験

遅発性ジスキネジアがブレクスピプラゾール群継続例 1 例に認められた（表 2.7.4.2.1.5-2）。治験薬投与終了後に発現し，軽度かつ非重篤で未回復であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.9.1，CT-9.5.1 参照）。

iii) 海外統合

遅発性ジスキネジアの発現は認められなかった（表 2.7.4.2.1.5-3）。

iv) 182 試験

遅発性ジスキネジアの発現は認められなかった（表 2.7.4.2.1.5-4）。

(d) 錐体外路症状評価スケール

国内試験では，DIEPSS，AIMS，及び BARS の評価結果を分析した。海外試験では，SAS，AIMS，及び BARS の評価結果を分析した。

i) 88 試験

DIEPSS 合計スコアのベースラインから最終評価時の変化量の平均値は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 1.0，2 mg 群で 1.5，プラセボ群で 0.0 であったが，中央値はいずれも 0.0 であり，各項目スコアの変化量はいずれの投与群でも絶対値として 1 未満であった。AIMS 合計スコア及び総合判定 3 項目の各スコアのベースラインからの変化量の平均値は，いずれの投与群でも絶対値として 1 未満であった。BARS「アカシジアの包括的臨床評価」スコアの変化量の平均値は，いずれの投与群でも 0.0 であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-13.1，CT-13.2，CT-13.3 参照）。

DIEPSS の最悪時スコアで 4（重度）が認められた項目は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群では歩行，動作緩慢，及びジストニア，2 mg 群では歩行，動作緩慢，流涎，筋強剛，振戦，

及び概括重症度，プラセボ群では歩行であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-13.1 参照）。AIMS 総合判定 3 項目の最悪時スコアで 4（高度又は高度に苦痛）が認められた項目はなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-13.2 参照）。BARS「アカシジアの包括的臨床評価」スコアで最悪時にスコア 5（重度のアカシジア）が認められたのはプラセボ群のみであった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-13.3 参照）。

ii) 184 試験

DIEPSS 合計スコアのベースラインから最終評価時の変化量の平均値は，ブレクスピプラゾール群継続例で 1.1，プラセボ群継続例で 1.3 であったが，中央値はいずれも 0.0 であり，各項目スコアの変化量はブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例いずれも絶対値として 0.5 以下であった。AIMS 合計スコア及び総合判定 3 項目の各スコアのベースラインから最終評価時の変化量の平均値は，ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例いずれも絶対値として 0.1 以下であった。BARS「アカシジアの包括的臨床評価」スコアのベースラインから最終評価時の変化量の平均値は，ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例いずれも 0.0 であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-13.1，CT-13.2，CT-13.3 参照）。

DIEPSS の最悪時スコアで 4（重度）が認められた項目は，ブレクスピプラゾール群継続例では歩行及び概括重症度，プラセボ群継続例では歩行であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-13.1 参照）。AIMS 総合判定 3 項目の最悪時スコアで 4（高度又は高度に苦痛）が認められた項目は，プラセボ群継続例の「異常運動による能力の減退」であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-13.2 参照）。BARS「アカシジアの包括的臨床評価」の最悪時スコアは，ブレクスピプラゾール群継続例では 3（中等度のアカシジア），プラセボ群継続例では 2（軽度のアカシジア）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-13.3 参照）。

iii) 海外統合

SAS，AIMS，及び BARS「アカシジアの包括的臨床評価」スコアのベースラインから最終評価時の変化量の平均値は，いずれの投与群でも 0.3 以下と小さく，ブレクスピプラゾール全体とプラセボ群で明らかな差はなかった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-11.1.1，CT-ST-11.2.1，CT-ST-11.3.1 参照）。

SAS 合計スコアの変動（ベースライン 3 以下かつ治療期間 3 超）に基づくパーキンソニズムの発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 5.6%（36/638 例），プラセボ群 2.1%（8/378 例）であった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-11.4.1.1 参照）。

BARS「アカシジアの包括的臨床評価」スコアの変動（ベースライン 2 以下かつ治療期間 2 超）に基づくアカシジアの発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 0.3%（2/640 例），プラセボ群 0.3%（1/379 例）であった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-11.4.1.1 参照）。

iv) 182 試験

SAS，AIMS 合計スコア，及び BARS「アカシジアの包括的臨床評価」スコアのベースラインから最終評価時の変化量の平均値は，ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例いずれも 0.5 以下と小さかった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-6.1，CT-6.2，CT-6.3 参照）。

(2) 事故及び損傷関連有害事象

(a) 88 試験

88 試験の事故及び損傷関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-5 に示した。

事故及び損傷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 19.6%（22/112 例），2 mg 群 21.5%（32/149 例），プラセボ群 24.2%（36/149 例）であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で発現割合 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高かった有害事象は，転倒［ブレクスピプラゾール 1 mg 群 8.0%（9/112 例），2 mg 群 9.4%（14/149 例），プラセボ群 6.0%（9/149 例），以降同順］及び眼挫傷［2.7%（3/112 例），0.0%（0/149 例），0.0%（0/149 例）］であった。ブレクスピプラゾール群で発現した事象のうち，高度な事象は，転倒及び大腿骨頚部骨折（1 mg 群 1 例），脊椎圧迫骨折，骨盤骨折，及び頚椎部脊髄損傷（2 mg 群各 1 例）であった。重篤な事象は，大腿骨頚部骨折（1 mg 群 1 例，2 mg 群 1 例）及び骨盤骨折（2 mg 群 1 例）であった。投与中止に至った事象は，転倒，頚椎部脊髄損傷，及び大腿骨頚部骨折（2 mg 群各 1 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.4.2 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-5　事故及び損傷関連有害事象：88 試験

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole 1 mg (N = 112) n	(%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 149) n	(%)	Total Brexpiprazole (N = 261) n	(%)	Placebo (N = 149) n	(%)
Total[a]		22	(19.6)	32	(21.5)	54	(20.7)	36	(24.2)
傷害、中毒および処置合併症		22	(19.6)	32	(21.5)	54	(20.7)	36	(24.2)
	転倒	9	(8.0)	14	(9.4)	23	(8.8)	9	(6.0)
	大腿骨頚部骨折	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	0	(0.0)
	大腿骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	仙骨骨折	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	頭部損傷	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	靭帯捻挫	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)
	肋骨骨折	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)
	引っかき傷	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
	脊椎圧迫骨折	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	頚椎部脊髄損傷	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	硬膜下血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	硬膜下出血	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	頚椎骨折	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	挫傷	9	(8.0)	9	(6.0)	18	(6.9)	19	(12.8)
	創傷	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	5	(3.4)
	熱傷	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	皮膚裂傷	1	(0.9)	2	(1.3)	3	(1.1)	2	(1.3)
	骨盤骨折	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	四肢損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	歯牙破折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)
	皮膚擦過傷	4	(3.6)	8	(5.4)	12	(4.6)	9	(6.0)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole 1 mg (N = 112) n	(%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 149) n	(%)	Total Brexpiprazole (N = 261) n	(%)	Placebo (N = 149) n	(%)
	爪損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	眼挫傷	3	(2.7)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
	皮膚圧痕	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)

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

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

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

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple System Organ Classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.9.2＞

(b) 184 試験

184 試験の事故及び損傷関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-6 に示した。

事故及び損傷関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 24.5%（25/102 例），プラセボ群継続例 27.4%（17/62 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 2%以上に発現した有害事象は，転倒，挫傷，創傷，皮膚擦過傷，及び爪損傷であり，最も発現割合が高かった事象は転倒［11.8%（12/102 例）］であった。プラセボ群継続例で 2%以上に発現した有害事象は，転倒，大腿骨骨折，挫傷，創傷，皮膚裂傷，及び皮膚擦過傷であり，最も発現割合が高かった事象は，挫傷［8.1%（5/62 例）］であった。高度な事象は，大腿骨骨折（ブレクスピプラゾール群継続例 1 例，プラセボ群継続例 2 例），硬膜下血腫，大腿骨頚部骨折（ブレクスピプラゾール群継続例各 1 例）であった。このうち，大腿骨骨折 1 例を除く 4 例の高度な事象が重篤と判断された。投与中止に至った事象は，ブレクスピプラゾール群継続例では転倒，硬膜下血腫，大腿骨骨折，及び大腿骨頚部骨折（各 1 例），プラセボ群継続例では転倒及び大腿骨骨折（各 1 例）であった。治験薬の減量に至った事象は，ブレクスピプラゾール群継続例では転倒（1 例），プラセボ群継続例では皮膚裂傷（1 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.5.2 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-6　事故及び損傷関連有害事象：184 試験

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
Total[a]		25	(24.5)	17	(27.4)	42	(25.6)
傷害、中毒および処置合併症		25	(24.5)	17	(27.4)	42	(25.6)
	転倒	12	(11.8)	4	(6.5)	16	(9.8)
	大腿骨頚部骨折	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	大腿骨骨折	1	(1.0)	3	(4.8)	4	(2.4)
	損傷	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	靭帯捻挫	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
	橈骨骨折	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	引っかき傷	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	硬膜下血腫	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	挫傷	8	(7.8)	5	(8.1)	13	(7.9)
	創傷	3	(2.9)	4	(6.5)	7	(4.3)
	外傷性出血	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	口唇損傷	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	皮膚裂傷	0	(0.0)	3	(4.8)	3	(1.8)
	皮膚擦過傷	11	(10.8)	2	(3.2)	13	(7.9)
	爪損傷	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	眼挫傷	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)

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

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

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

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

[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-8.10.2＞

(c) 海外統合

海外統合の事故及び損傷関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-7 に示した。

事故及び損傷関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 2.9%（19/655 例），プラセボ群 4.6%（18/388 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で最も発現割合が高かった事象は転倒［ブレクスピプラゾール全体 1.7%（11/655 例），プラセボ群 2.6%（10/388 例）］であった。転倒のほかにブレクスピプラゾール全体で 1%以上に発現した事象はなく，2 例以上に発現した事象は挫傷（3 例），皮膚裂傷，及び皮膚擦過傷（各 2 例）であった。これらの事象のブレクスピプラゾール全体の発現割合は，プラセボ群と同程度又は低かった。ブレクスピプラゾール全体で発現した高度な事象は，股関節部骨折及び硬膜下血腫（各 1 例）であった。重篤な事象は，転倒（2 例），上腕骨骨折（1 例），並びに高度な股関節部骨折及び硬膜下血腫（各 1 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で発現した投与中止に至った事象は，重篤な転倒（2 例），高度かつ重篤な股関節部骨折及び硬膜下血腫（各 1 例）であった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-6.2.2.2，CT-ST-6.6.1，CT-ST-6.7.1，CT-ST-7.22.1 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-7　事故及び損傷関連有害事象：海外統合

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole <= 1 mg (N=157) n	(%)	Brexpiprazole 2 and 3 mg (N=366) n	(%)	Brexpiprazole 0.5 mg - 2 mg (N=132) n	(%)	Brexpiprazole All (N=655) n	(%)	Placebo (N=388) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	6	(3.8)	9	(2.5)	4	(3.0)	19	(2.9)	18	(4.6)
事故及び損傷関連有害事象	6	(3.8)	9	(2.5)	4	(3.0)	19	(2.9)	18	(4.6)
転倒	2	(1.3)	7	(1.9)	2	(1.5)	11	(1.7)	10	(2.6)
大腿骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
頭部損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
股関節部骨折	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.5)
上腕骨骨折	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
高体温症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)	1	(0.3)
膝蓋骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
肋骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
硬膜下血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)	0	(0.0)
挫傷	1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.8)	3	(0.5)	5	(1.3)
創傷	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
熱傷	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
皮膚裂傷	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)
四肢損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
皮膚擦過傷	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(0.3)	1	(0.3)
殿部損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

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 5.3.5.3-06：Table 2＞

(d)　182 試験

182 試験の事故及び損傷関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-8 に示した。

事故及び損傷関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 3.1%（5/163 例），プラセボ群継続例 1.0%（1/96 例）であった。全体で最も発現割合が高かった事象は，転倒［ブレクスピプラゾール群継続例 3.1%（5/163 例），プラセボ群継続例 1.0%（1/96 例）］であった。転倒以外は，いずれも 1 例のみの発現であった。高度な事象は，ブレクスピプラゾール群継続例の転倒（3 例），大腿骨骨折，及び股関節部骨折（各 1 例）であり，いずれも重篤であった。そのほかに重篤な事象はなかった。投与中止に至った事象は，ブレクスピプラゾール群継続例で発現した高度かつ重篤な転倒（2 例）及び大腿骨骨折（1 例）であった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-8.2.3，CT-9.2，CT-9.3 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-8　事故及び損傷関連有害事象：182 試験

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Prior Brexpiprazole (N=163) n	(%)	Prior Placebo (N=96) n	(%)	Total (N=259) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	5	(3.1)	1	(1.0)	6	(2.3)
事故及び損傷関連有害事象	5	(3.1)	1	(1.0)	6	(2.3)
転倒	5	(3.1)	1	(1.0)	6	(2.3)
大腿骨骨折	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.4)
股関節部骨折	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.4)
外傷後疼痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.4)

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 5.3.5.3-06：Table 21＞

(3)　脳血管関連有害事象

(a)　88 試験

88 試験の脳血管関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-9 に示した。

脳血管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 0.0%（0/112 例），2 mg 群 1.3%（2/149 例），プラセボ群 2.0%（3/149 例）であった。ブレクスピプラゾール 2 mg 群で発現した脳梗塞は高度かつ重篤，硬膜下出血は軽度かつ非重篤であった。いずれも治験薬投与終了後に発現し，未回復であったが，治験薬との因果関係は関連性なしと判断された（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.4.3 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-9　脳血管関連有害事象：88 試験

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole 1 mg (N = 112) n	(%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 149) n	(%)	Total Brexpiprazole (N = 261) n	(%)	Placebo (N = 149) n	(%)
Total[a]		0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	3	(2.0)
傷害、中毒および処置合併症		0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
	硬膜下血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	硬膜下出血	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
神経系障害		0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	2	(1.3)
	脳梗塞	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
	くも膜下出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

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 v25.0.
[a] Subjects with adverse events in multiple System Organ Classes were counted only once towards the total.
＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.9.3＞

(b) 184 試験

脳血管関連有害事象はブレクスピプラゾール群継続例に発現した硬膜下血腫 1 例（1.0%）のみであった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.10.3 参照）。硬膜下血腫は高度かつ重篤で投与中止に至ったが回復した。治験薬との因果関係は関連性なしと判断された（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.5.3 参照）。

(c) 海外統合

海外統合の脳血管関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-10 に示した。

脳血管関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 0.5%（3/655 例），プラセボ群 0.3%（1/388 例）であった。2 例以上に発現した事象はなかった。ブレクスピプラゾール全体では脳血管発作，頭蓋内出血，硬膜下血腫，及びラクナ梗塞が各 1 例に発現し，いずれも重篤と判断された。頭蓋内出血及び硬膜下血腫は高度であり，硬膜下血腫及びラクナ梗塞は投与中止に至った。死亡に至った頭蓋内出血を除き，いずれも回復した（硬膜下血腫は後遺症あり）。頭蓋内出血と治験薬の因果関係は Unlikely related であった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-7.20.2 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-10　脳血管関連有害事象：海外統合

	Brexpiprazole								Placebo	
	<= 1 mg (N=157)		2 and 3 mg (N=366)		0.5 mg - 2 mg (N=132)		All (N=655)		(N=388)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	2	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.8)	3	(0.5)	1	(0.3)
脳血管関連有害事象	2	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.8)	3	(0.5)	1	(0.3)
脳血管発作	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
頭蓋内出血	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
硬膜下血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)	0	(0.0)
一過性脳虚血発作	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
ラクナ梗塞	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

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 5.3.5.3-06：Table 3＞

(d) 182 試験

脳血管関連有害事象の発現は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-06，Table 22 参照）。

(4) 心血管関連有害事象

(a) 88 試験

88 試験の心血管関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-11 に示した。

心血管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 4.5%（5/112 例），2 mg 群 7.4%（11/149 例），プラセボ群 3.4%（5/149 例）であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で発現割合 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高かった有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加［ブレクスピプラゾール 1 mg 群 2.7%（3/112 例），2 mg 群 4.0%（6/149 例），プラセボ群 0.0%（0/149 例）］であった。ブレクスピプラゾール群で発現した高度な事象は狭心症（1 mg 群 1 例）であった。高度な狭心症は治験薬投与終了後に発現し，未回復であったが，治験薬との因果関係は関連性なしと判断された。ブレクスピプラゾール群で重篤又は投与中止に至った事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.4.4 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-11　心血管関連有害事象：88 試験

		Brexpiprazole 1 mg (N = 112)		Brexpiprazole 2 mg (N = 149)		Total Brexpiprazole (N = 261)		Placebo (N = 149)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		5	(4.5)	11	(7.4)	16	(6.1)	5	(3.4)
心臓障害		2	(1.8)	4	(2.7)	6	(2.3)	5	(3.4)
	狭心症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	心房細動	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	第一度房室ブロック	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	0	(0.0)
	左脚ブロック	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	右脚ブロック	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	うっ血性心不全	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	低心拍出量症候群	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	上室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)
	心室性期外収縮	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
臨床検査		3	(2.7)	9	(6.0)	12	(4.6)	1	(0.7)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(2.7)	6	(4.0)	9	(3.4)	0	(0.0)
	心電図ＱＴ延長	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	1	(0.7)
	心筋虚血の心電図所見	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)

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

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

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

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple System Organ Classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.9.4＞

(b) 184 試験

184 試験の心血管関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-12 に示した。

心血管関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 3.9%（4/102 例），プラセボ群継続例で 4.8%（3/62 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 2%以上に発現した事象はなかった。プラセボ群継続例で 2%以上に発現した事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加［4.8%（3/62 例）］であった。高度な事象は認められなかった。重篤な事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加（ブレクスピプラゾール群継続例 1 例）で，投与中止に至ったが回復した。そのほかに，投与中止又は減量に至った事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.5.4 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-12　心血管関連有害事象：184 試験

		Rollover Brexpiprazole (N = 102)		Rollover Placebo (N = 62)		Rollover Total (N = 164)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		4	(3.9)	3	(4.8)	7	(4.3)
心臓障害		2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	上室性期外収縮	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	心室性期外収縮	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
臨床検査		2	(2.0)	3	(4.8)	5	(3.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(1.0)	3	(4.8)	4	(2.4)
	心電図ＱＴ延長	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

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

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

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

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

[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-8.10.4＞

(c)　海外統合

海外統合の心血管関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-13 に示した。

心血管関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 5.2%（34/655 例），プラセボ群 2.3%（9/388 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で最も発現割合が高かった事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加［ブレクスピプラゾール全体 1.4%（9/655 例），プラセボ群 0.0%（0/388 例）］であった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加のほかにブレクスピプラゾール全体で 1%以上に発現した事象は心電図 QT 延長［ブレクスピプラゾール全体 1.2%（8/655 例），プラセボ群 0.5%（2/388 例）］であった。ブレクスピプラゾール全体で発現した高度な事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び心不全（各 1 例）であった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は軽快したが，心不全は死亡に至った。心不全と治験薬の因果関係は Not related であった。死亡以外の重篤な事象は肺水腫（1 例）であり，回復した。投与中止に至った事象は，心電図 QT 延長（2 例），心房細動，及び高度な血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 1 例）であり，いずれも軽快又は回復した（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-

6.2.2.2，CT-ST-6.6.1，CT-ST-6.7.1，CT-ST-7.22.1 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-13　心血管関連有害事象：海外統合

	Brexpiprazole								Placebo (N=388)	
	<= 1 mg (N=157)		2 and 3 mg (N=366)		0.5 mg - 2 mg (N=132)		All (N=655)			
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	10	(6.4)	14	(3.8)	10	(7.6)	34	(5.2)	9	(2.3)
心血管関連有害事象	10	(6.4)	14	(3.8)	10	(7.6)	34	(5.2)	9	(2.3)
狭心症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	2	(0.3)	0	(0.0)
心房細動	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)	0	(0.0)
第一度房室ブロック	1	(0.6)	3	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.6)	2	(0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(1.9)	3	(0.8)	3	(2.3)	9	(1.4)	0	(0.0)
左脚ブロック	1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.8)	3	(0.5)	2	(0.5)
右脚ブロック	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
心不全	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
心電図QT延長	4	(2.5)	3	(0.8)	1	(0.8)	8	(1.2)	2	(0.5)
心電図ST部分異常	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
心筋虚血	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
肺水腫	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
洞性徐脈	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(0.3)	3	(0.8)
上室性期外収縮	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(0.3)	1	(0.3)
心室性期外収縮	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

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 5.3.5.3-06：Table 4＞

(d)　182 試験

心血管関連有害事象は，ブレクスピプラゾール群継続例に発現した心房細動 1 例（0.6%）のみであった（資料番号 5.3.5.3-06，Table 23 参照）。中等度かつ非重篤であり，治験薬投与終了後に発現した（資料番号 5.3.5.2-02，16.2.7 参照）。

(5)　糖，脂質代謝に及ぼす影響

糖，脂質代謝関連パラメータのベースラインから最終評価時の変化量，臨床的に重要な変動，及び糖，脂質代謝関連有害事象の発現状況を評価した。

(a)　糖，脂質代謝関連パラメータの経時的変化

i)　88 試験

糖，脂質代謝関連パラメータのベースライン時の値は，群間で特記すべき違いはなかった。トリグリセリドのベースラインから最終評価時の変化量の平均値は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群−2.1 mg/dL，2 mg 群−12.4 mg/dL，プラセボ群 2.4 mg/dL であり，2 mg 群では 10%以上の減少を認めたが，最終評価時の平均値は基準値の範囲内であった。インスリンの

ベースラインから最終評価時の変化量の平均値は，それぞれ 2.58 μU/L，2.98 μU/L，1.74 μU/L であり，いずれの投与群でもベースライン値から 10%以上の増加を認めたが，変化量の中央値はいずれの投与群も 1 μU/L 未満であった。その他のパラメータでは，ベースラインから最終評価時の変化量はいずれの投与群でも小さく，10%以上の増減は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.1.1，CT-10.1.5 参照）。

ii) 184 試験

ブレクスピプラゾール群継続例では，糖，脂質代謝関連パラメータのベースラインから最終評価時の変化量は小さく，10%以上の増減は認められなかった。プラセボ群継続例では，空腹時総コレステロール，空腹時 LDL コレステロール，トリグリセリドで，ベースラインから最終評価時の変化量の平均値がそれぞれ−21.2 mg/dL，−16.0 mg/dL，−15.7 mg/dL であり，10%以上減少したが，最終評価時の平均値は基準値の範囲内であった。その他のパラメータでは，ベースラインから最終評価時の変化量はいずれも小さく，10%以上の増減は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.1.1，CT-10.1.5 参照）。

iii) 海外統合

糖，脂質代謝関連パラメータのベースライン時の値は，群間で特記すべき違いはなかった。ベースラインから最終評価時の変化量の平均値は，いずれの投与群でも小さく，ブレクスピプラゾール全体とプラセボ群で明らかな差はなかった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-8.1.1 参照）。

iv) 182 試験

糖，脂質代謝関連パラメータのベースラインから最終評価時の変化量の平均値は，ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例いずれも小さかった。空腹時トリグリセリドはブレクスピプラゾール群継続例では最終評価時に 10.52 mg/dL 増加し，プラセボ群継続例では 11.27 mg/dL 減少したが，その他のパラメータではブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例の間で明らかな差はなかった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-10.3.1 参照）。

(b) 臨床的に重要な糖，脂質代謝関連パラメータの変動

臨床的に重要な糖，脂質代謝関連パラメータの基準（表 2.7.4.7-1）に合致した被験者の割合を評価した。

i) 88 試験

88 試験の臨床的に重要な糖，脂質代謝関連パラメータの変動の発現割合を表 2.7.4.7-21 に示した。

臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合は，空腹時血糖がブレクスピプラゾール 1 mg 群 25.9%（7/27 例），2 mg 群 21.1%（8/38 例），プラセボ群 38.1%（16/42 例）（以降同順），空腹時総コレステロールがそれぞれ 8.8%（3/34 例），8.5%（4/47 例），11.8%（6/51 例），空腹時 LDL コレステロールがそれぞれ 8.3%（3/36 例），8.3%（4/48 例），7.8%

（4/51 例），空腹時 HDL コレステロールが男性ではそれぞれ 14.3%（2/14 例），0.0%（0/11 例），20.0%（4/20 例），女性ではそれぞれ 20.0%（4/20 例），10.7%（3/28 例），15.0%（3/20 例），空腹時トリグリセリドがそれぞれ 15.8%（6/38 例），8.3%（4/48 例），9.8%（5/51 例）であった。評価例数が少ない男性の空腹時 HDL コレステロールを除き，臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合に，投与群間で大きな違いはなかった。

ii) 184 試験

184 試験の臨床的に重要な糖，脂質代謝関連パラメータの変動の発現割合を表 2.7.4.7-22 に示した。

臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合は，空腹時血糖がブレクスピプラゾール群継続例 26.3%（10/38 例），プラセボ群継続例 38.9%（7/18 例），空腹時総コレステロールがそれぞれ 5.1%（2/39 例），6.3%（1/16 例），空腹時 LDL コレステロールがそれぞれ 5.3%（2/38 例），6.3%（1/16 例），空腹時 HDL コレステロールが男性ではそれぞれ 17.6%（3/17 例），42.9%（3/7 例），女性ではそれぞれ 11.8%（2/17 例），33.3%（3/9 例），空腹時トリグリセリドがそれぞれ 13.2%（5/38 例），13.3%（2/15 例）であった。

iii) 海外統合

海外統合の臨床的に重要な糖，脂質代謝関連パラメータの変動の発現割合を表 2.7.4.7-23 に示した。

臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合は，空腹時血糖がブレクスピプラゾール全体 28.3%（165/583 例），プラセボ群 23.1%（81/351 例）（以降同順），空腹時総コレステロールがそれぞれ 10.1%（59/582 例），11.1%（39/350 例），空腹時 LDL コレステロールがそれぞれ 9.3%（54/578 例），11.2%（39/347 例），空腹時 HDL コレステロールがそれぞれ 18.4%（107/582 例），13.7%（48/350 例），空腹時トリグリセリドがそれぞれ 20.3%（118/582 例），20.0%（70/350 例）であった。

iv) 182 試験

182 試験の臨床的に重要な糖，脂質代謝関連パラメータの変動の発現割合を表 2.7.4.7-24 に示した。

臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合は，空腹時血糖がブレクスピプラゾール群継続例 20.3%（26/128 例），プラセボ群継続例 18.5%（15/81 例）（以降同順），空腹時総コレステロールがそれぞれ 5.5%（7/128 例），6.3%（5/80 例），空腹時 LDL コレステロールがそれぞれ 7.1%（9/127 例），5.1%（4/79 例），空腹時 HDL コレステロールがそれぞれ 10.2%（13/128 例），3.8%（3/80 例），空腹時トリグリセリドがそれぞれ 16.4%（21/128 例），12.5%（10/80 例）であった。

(c) 血糖値の変化

血糖値の変化の基準（国内試験：表 2.7.4.7-2，海外統合：表 2.7.4.7-3）に合致した被験者の割合を評価した。

i)　88 試験

88 試験の空腹時血糖の変化を表 2.7.4.7-25 に示した。

投与前の空腹時血糖が基準値又は軽度高値で投与後に高値になった被験者の割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 5.6%（2/36 例），2 mg 群 6.7%（3/45 例），プラセボ群 2.0%（1/49 例）であり，空腹時血糖が投与後に 10 mg/dL 以上増加した被験者の割合は，それぞれ 21.6%（8/37 例），23.4%（11/47 例），18.4%（9/49 例）であった。空腹時血糖の変化が認められた被験者の割合に，投与群間で大きな違いはなかった。

ii)　184 試験

184 試験の空腹時血糖の変化を表 2.7.4.7-26 に示した。

投与前の空腹時血糖が基準値又は軽度高値で投与後に高値になった被験者の割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 5.1%（2/39 例），プラセボ群継続例 18.8%（3/16 例）であり，空腹時血糖が投与後に 10 mg/dL 以上増加した被験者の割合は，それぞれ 30.8%（12/39 例），37.5%（6/16 例）であった。

iii)　海外統合

海外統合の空腹時血糖の変化を表 2.7.4.7-27 に示した。

投与前の空腹時血糖が基準値又は軽度高値で投与後に高値になった被験者の割合は，ブレクスピプラゾール全体 13.9%（74/533 例），プラセボ群 14.0%（44/315 例）であった。

iv)　182 試験

182 試験の空腹時血糖の変化を表 2.7.4.7-28 に示した。

投与前の空腹時血糖が基準値又は軽度高値で投与後に高値になった被験者の割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 8.4%（9/107 例），プラセボ群継続例 7.2%（5/69 例）であった。

(d)　脂質パラメータの変化

脂質パラメータの変化の基準（国内試験：表 2.7.4.7-2，海外統合：表 2.7.4.7-3）に合致した被験者の割合を評価した。

i)　88 試験

88 試験の脂質パラメータの変化を表 2.7.4.7-29 に示した。

各基準に合致する脂質パラメータの変化が認められた被験者の割合は，評価対象例数が 1 例のみの項目を除いて，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 0.0%～30.8%，2 mg 群 0.0%～31.6%，プラセボ群 0.0%～23.8%であった。投与前に基準値であった空腹時総コレステロールが投与後に境界値又は高値になった被験者の割合は，プラセボ群と比較して 2 mg 群は 2 倍超と高かった［ブレクスピプラゾール 1 mg 群 18.2%（4/22 例），2 mg 群 24.0%（6/25 例），プラセボ群 11.1%（3/27 例）］ものの，2 mg 群では脂質代謝異常関連有害事象の発現はなかった（表 2.7.4.2.1.5-17）。その他のパラメータでは，基準に合致する変化が認められた被験者の割合は，ブレクスピプラゾール各用量群とプラセボ群で同程度であった。

ii) 184 試験

184 試験の脂質パラメータの変化を表 2.7.4.7-30 に示した。

各基準に合致する脂質パラメータの変化が認められた被験者の割合は，評価対象例数が 5 例以下の項目を除いて，ブレクスピプラゾール群継続例 0.0%～18.2%，プラセボ群継続例 0.0%～25.0%であった。

iii) 海外統合

海外統合の脂質パラメータの変化を表 2.7.4.7-31 に示した。

各基準に合致する脂質パラメータの変化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 0.4%～48.0%，プラセボ群 0.3%～42.4%であった。投与前に境界値であったトリグリセリドが投与後に高値になった被験者の割合は，プラセボ群 12.2%（5/41 例）と比較してブレクスピプラゾール全体 28.6%（22/77 例）で高かったが，ブレクスピプラゾール各用量群の間では明らかな差はなかった。その他のパラメータでは，基準に合致する変化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とプラセボ群で同程度であった。

iv) 182 試験

182 試験の脂質パラメータの変化を表 2.7.4.7-32 に示した。

各基準に合致する脂質パラメータの変化が認められた被験者の割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 2.3%～36.8%，プラセボ群継続例 0.0%～36.7%であった。投与前に境界値であった総コレステロールが投与後に高値になった被験者の割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 3.0%（1/33 例）と比較してプラセボ群継続例 13.6%（3/22 例）で高く，投与前に境界値であったトリグリセリドが投与後に高値になった被験者の割合は，プラセボ群継続例 18.2%（2/11 例）と比較してブレクスピプラゾール群継続例 36.8%（7/19 例）で高かった。その他のパラメータでは，基準に合致する変化が認められた被験者の割合は，ブレクスピプラゾール群継続例とプラセボ群継続例で同程度であった。

(e) 糖代謝関連有害事象

i) 88 試験

88 試験の糖代謝関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-14 に示した。

糖代謝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 1.8%（2/112 例），2 mg 群 0.7%（1/149 例），プラセボ群 0.7%（1/149 例）であった。いずれの投与群でも，2%以上に発現した事象はなく，高度，重篤，又は投与中止に至った事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.4.5 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-14　糖代謝関連有害事象：88 試験

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole 1 mg (N = 112) n	(%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 149) n	(%)	Total Brexpiprazole (N = 261) n	(%)	Placebo (N = 149) n	(%)
Total[a]		2	(1.8)	1	(0.7)	3	(1.1)	1	(0.7)
代謝および栄養障害		2	(1.8)	1	(0.7)	3	(1.1)	1	(0.7)
	糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	耐糖能障害	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	高血糖	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	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 v25.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple System Organ Classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.9.5＞

ii)　184 試験

184 試験の糖代謝関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-15 に示した。

糖代謝関連有害事象は，ブレクスピプラゾール群継続例 2.9%（3/102 例）に発現し，プラセボ群継続例では発現しなかった。ブレクスピプラゾール群継続例で 2%以上に発現した事象は高血糖［2.0%（2/102 例）］であった。高度，重篤，投与中止，又は減量に至った事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.5.5 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-15　糖代謝関連有害事象：184 試験

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
Total[a]		3	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.8)
代謝および栄養障害		3	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.8)
	耐糖能障害	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	高血糖	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(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 v25.0.

[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-8.10.5＞

iii)　海外統合

海外統合の糖代謝関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-16 に示した。

糖代謝関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 0.5%（3/655 例），プラセボ群 0.5%（2/388 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で 2 例以上に発現した事象は，血中ブドウ糖増加［ブレクスピプラゾール全体 0.3%（2/655 例），プラセボ群 0.3%（1/388 例）］であった。高度，重篤，又は投与中止に至った事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-7.4.2 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-16　糖代謝関連有害事象：海外統合

	Brexpiprazole								Placebo	
	<= 1 mg (N=157)		2 and 3 mg (N=366)		0.5 mg - 2 mg (N=132)		All (N=655)		(N=388)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.8)	3	(0.5)	2	(0.5)
糖代謝関連有害事象	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.8)	3	(0.5)	2	(0.5)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.8)	2	(0.3)	1	(0.3)
糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
グリコヘモグロビン増加	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

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 5.3.5.3-06：Table 5＞

iv)　182 試験

糖代謝関連有害事象の発現は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-06，Table 24 参照）。

(f)　脂質代謝関連有害事象

i)　88 試験

88 試験の脂質代謝関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-17 に示した。

脂質代謝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 0.9%（1/112 例），2 mg 群 0.0%（0/149 例），プラセボ群 0.7%（1/149 例）であった。ブレクスピプラゾール群で発現した事象は，高比重リポ蛋白（1 mg 群 1 例）のみであり，軽度かつ非重篤で，治験薬投与終了後に発現した（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.4.6 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-17　脂質代謝関連有害事象：88 試験

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole 1 mg (N = 112) n	(%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 149) n	(%)	Total Brexpiprazole (N = 261) n	(%)	Placebo (N = 149) n	(%)
Total[a]		1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)
臨床検査		1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)
	血中コレステロール減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	高比重リポ蛋白減少	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

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

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

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

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple System Organ Classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.9.6＞

ii)　184 試験

184 試験の脂質代謝関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-18 に示した。

脂質代謝関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 2.0%（2/102 例），プラセボ群継続例 1.6%（1/62 例）であった。2%以上に発現した事象はなく，高度，重篤，投与中止，又は減量に至った事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.5.6 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-18　脂質代謝関連有害事象：184 試験

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
Total[a]		2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
肝胆道系障害		1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	脂肪肝	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
臨床検査		0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	血中コレステロール減少	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
代謝および栄養障害		1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	高脂血症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

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

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

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

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

[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-8.10.6＞

iii)　海外統合

海外統合の脂質代謝関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-19 に示した。

脂質代謝関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 0.3%（2/655 例），プラセボ群 0.3%（1/388 例）であった。2 例以上に発現した事象はなかった。高度，重篤，又は投与中止に至った事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-7.3.2 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-19　脂質代謝関連有害事象：海外統合

	Brexpiprazole								Placebo	
	<= 1 mg (N=157)		2 and 3 mg (N=366)		0.5 mg - 2 mg (N=132)		All (N=655)		(N=388)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)
脂質代謝関連有害事象	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)
血中コレステロール減少	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
脂質異常症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
高脂血症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

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 5.3.5.3-06：Table 6＞

iv)　182 試験

脂質代謝関連有害事象は，プラセボ群継続例に発現した脂肪性肝炎 1 例（1.0%）のみであった（資料番号 5.3.5.3-06，Table 25 参照）。中等度かつ非重篤であったが，投与中止に至り，未回復であった（資料番号 5.3.5.2-02，16.2.7 参照）。

(6)　体重に及ぼす影響

体重及び BMI のベースラインからの変化量，臨床的に重要な変動，及び体重関連有害事象の発現状況を評価した。

(a)　体重の経時的変化

i)　88 試験

ベースラインから最終評価時の体重の変化量の平均値は，いずれの投与群でも 1 kg 未満と小さかった。BMI の変化量は臨床的に意味のある変化ではなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-11.4，CT-11.5 参照）。

ii)　184 試験

ベースラインから最終評価時の体重の変化量の平均値は，ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例いずれも 1 kg 未満と小さかった。BMI の変化量は，臨床的に意味のある変化ではなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-11.4，CT-11.5 参照）。

iii)　海外統合

ベースラインから最終評価時の体重の変化量の平均値は，ブレクスピプラゾール全体もプラセボ群も 1 kg 未満と小さかった。BMI の変化量は臨床的に意味のある変化ではなかった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-9.2.1.1，CT-ST-9.2.3.1 参照）。

iv)　182 試験

ベースラインから最終評価時の体重の変化量の平均値は，ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例いずれも 1 kg 未満と小さかった。BMI の変化量は臨床的に意味のある変化ではなかった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-11.2.4 参照）。

(b)　臨床的に重要な体重の変動

臨床的に重要な体重の変動の基準（表 2.7.4.7-4）に合致した被験者の割合を評価した。

i)　88 試験

88 試験の臨床的に重要な体重の変動の発現割合を表 2.7.4.7-33 に示した。

臨床的に重要な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 1 mg 群 2.9%（3/104 例），2 mg 群 6.2%（9/145 例），プラセボ群 2.8%（4/145 例）であった。臨床的に重要な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 1 mg 群 4.8%（5/104 例），2 mg 群 4.1%（6/145 例），プラセボ群 2.8%（4/145 例）であった。

ii)　184 試験

184 試験の臨床的に重要な体重の変動の発現割合を表 2.7.4.7-34 に示した。

臨床的に重要な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群継続例 7.1%（7/99 例），プラセボ群継続例 9.7%（6/62 例）であり，臨床的に重要な体重減少が認められた被験者の割合は，それぞれ 10.1%（10/99 例），8.1%（5/62 例）であった。

iii)　海外統合

海外統合の臨床的に重要な体重の変動の発現割合を表 2.7.4.7-35 に示した。

臨床的に重要な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 1.7%（11/649 例），プラセボ群 0.8%（3/382 例）であった。臨床的に重要な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 2.2%（14/649 例），プラセボ群 2.9%（11/382 例）であった。

iv)　182 試験

182 試験の臨床的に重要な体重の変動の発現割合を表 2.7.4.7-36 に示した。

臨床的に重要な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群継続例 2.0%（3/153 例），プラセボ群継続例 4.3%（4/92 例）であった。臨床的に重要な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群継続例 3.3%（5/153 例），プラセボ群継続例 3.3%（3/92 例）であった。

(c) 体重関連有害事象

i) 88 試験

88 試験の体重関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-20 に示した。

体重関連有害事象は，体重増加［ブレクスピプラゾール 1 mg 群 0.0%（0/112 例），2 mg 群 0.7%（1/149 例），プラセボ群 1.3%（2/149 例）］のみであった。ブレクスピプラゾール 2 mg 群で発現した体重増加は軽度かつ非重篤であり，治験薬投与終了後に発現した（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.4.7 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-20　体重関連有害事象：88 試験

		Brexpiprazole 1 mg (N = 112)		Brexpiprazole 2 mg (N = 149)		Total Brexpiprazole (N = 261)		Placebo (N = 149)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	2	(1.3)
臨床検査		0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	2	(1.3)
	体重増加	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	2	(1.3)

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

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

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

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple System Organ Classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.9.7＞

ii) 184 試験

184 試験の体重関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-21 に示した。

体重関連有害事象は，体重増加［ブレクスピプラゾール群継続例 1.0%（1/102 例），プラセボ群継続例 3.2%（2/62 例）］のみであった。高度，重篤，投与中止，又は減量に至った事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.5.7 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-21　体重関連有害事象：184 試験

		Rollover Brexpiprazole (N = 102)		Rollover Placebo (N = 62)		Rollover Total (N = 164)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
臨床検査		1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
	体重増加	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)

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 v25.0.

[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-8.10.7＞

iii) 海外統合

海外統合の体重関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-22 に示した。

体重関連有害事象は，体重増加［ブレクスピプラゾール全体 1.1%（7/655 例），プラセボ群 0.5%（2/388 例）］のみであった。高度，重篤，又は投与中止に至った事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-7.2.2 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-22　体重関連有害事象：海外統合

	Brexpiprazole									
	<= 1 mg (N=157)		2 and 3 mg (N=366)		0.5 mg - 2 mg (N=132)		All (N=655)		Placebo (N=388)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	2	(1.3)	2	(0.5)	3	(2.3)	7	(1.1)	2	(0.5)
体重関連有害事象	2	(1.3)	2	(0.5)	3	(2.3)	7	(1.1)	2	(0.5)
体重増加	2	(1.3)	2	(0.5)	3	(2.3)	7	(1.1)	2	(0.5)

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 5.3.5.3-06：Table 7＞

iv) 182 試験

体重関連有害事象の発現は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-06，Table 26 参照）。

(7) 血液障害関連有害事象

好中球，好塩基球，好酸球，及び白血球数の経時的変化及び臨床的に重要な変動は，その他の臨床検査項目（2.7.4.3.3）に示した。本項では血液障害関連有害事象の発現状況を検討した。

(a) 88 試験

88 試験の血液障害関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.7-37 に示した。

血液障害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 3.6%（4/112 例），2 mg 群 3.4%（5/149 例），プラセボ群 2.0%（3/149 例）であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で 2%以上に発現した事象はなかった。ブレクスピプラゾール群で発現した高度な事象は貧血（2 mg 群 1 例）であり，重篤かつ投与中止に至ったが回復し，治験薬との因果関係は関連性なしと判断された。そのほかに高度，重篤，又は投与中止に至った事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.4.8 参照）。

(b) 184 試験

184 試験の血液障害関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.7-38 に示した。

血液障害関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 2.0%（2/102 例），プラセボ群継続例 1.6%（1/62 例）であった。2%以上に発現した事象はなく，高度，重篤，投与中止，又は減量に至った事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.5.8 参照）。

(c) 海外統合

血液障害関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 2.7%（18/655 例），プラセボ群 1.8%（7/388 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で最も発現割合が高かった事象は貧血［ブレクスピプラゾール全体 0.9%（6/655 例），プラセボ群 0.5%（2/388 例）］であった。貧血のほかにブレクスピプラゾール全体で 2 例以上に発現した事象は活性化部分トロンボプラスチン時間延長及び鉄欠乏性貧血（各 2 例）であった（資料番号 5.3.5.3-06，Table 8 参照）。ブレクスピプラゾール全体で発現した高度な事象は，同一の被験者に発現した鉄欠乏性貧血及び小球性貧血であった。重篤な事象は，貧血及び高度な小球性貧血（各 1 例）であった。投与中止に至った事象は，非重篤の貧血（1 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で発現した高度，重篤，又は投与中止に至った事象は，いずれも回復した（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-6.2.2.2，CT-ST-6.6.1，CT-ST-6.7.1，CT-ST-7.22.1 参照）。

(d) 182 試験

血液障害関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 1.8%（3/163 例），プラセボ群継続例 1.0%（1/96 例）であった（資料番号 5.3.5.3-06，Table 27 参照）。全体で最も発現割合が高かった事象は，鉄欠乏性貧血［ブレクスピプラゾール群継続例 1.2%（2/163 例），プラセボ群継続例 0.0%（0/96 例）］であった。鉄欠乏性貧血以外は，いずれも 1 例のみの発現であった。ブレクスピプラゾール群継続例の失血性貧血（1 例）は高度かつ重篤であったが，回復した（後遺症あり）。そのほかに高度，重篤，又は投与中止に至った事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-8.2.3，CT-9.2，CT-9.3 参照）。

(8) 過敏性症状関連有害事象

(a) 88 試験

88 試験の過敏性症状関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.7-39 に示した。

過敏性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 16.1%（18/112 例），2 mg 群 14.8%（22/149 例），プラセボ群 15.4%（23/149 例）であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で発現割合 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高かった有害事象は，紅斑［ブレクスピプラゾール 1 mg 群 4.5%（5/112 例），2 mg 群 4.0%（6/149 例），プラセボ群 1.3%（2/149 例），以降同順］，湿疹［3.6%（4/112 例），1.3%（2/149 例），2.7%（4/149 例）］，皮膚びらん［1.8%（2/112 例），3.4%（5/149 例），1.3%（2/149 例）］，及び結膜炎［0.9%（1/112 例），2.7%（4/149 例），0.7%（1/149 例）］であった。高度又は重篤な事象は認められなかった。ブレクスピプラゾール群で投与中止に至ったアレルギー性皮膚炎（2 mg

群 1 例）は，軽快した（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.4.9 参照）。

(b)　184 試験

184 試験の過敏性症状関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.7-40 に示した。

過敏性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継続例 14.7%（15/102 例），プラセボ群継続例 19.4%（12/62 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 2%以上に発現した有害事象は，結膜炎，薬疹，皮膚びらん，及び皮膚剥脱であり，最も発現割合が高かった事象は皮膚剥脱［3.9%（4/102 例）］であった。プラセボ群継続例で 2%以上に発現した有害事象は，結膜炎，接触皮膚炎，及び紅斑であり，最も発現割合が高かった事象は接触皮膚炎［4.8%（3/62 例）］であった。高度，重篤，又は減量に至った事象は認められなかった。投与中止に至った薬疹（ブレクスピプラゾール群継続例 1 例）は，回復した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.5.9 参照）。

(c)　海外統合

過敏性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 2.1%（14/655 例），プラセボ群 1.0%（4/388 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で最も発現割合が高かった事象は発疹［ブレクスピプラゾール全体 0.8%（5/655 例），プラセボ群 0%（0/388 例）］であった。発疹のほかにブレクスピプラゾール全体で 2 例以上に発現した事象は結膜炎（2 例）であった（資料番号 5.3.5.3-06，Table 9 参照）。高度，重篤，又は投与中止に至った事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-6.2.2.2，CT-ST-6.6.1，CT-ST-6.7.1，CT-ST-7.22.1 参照）。

(d)　182 試験

過敏性症状関連有害事象は，プラセボ群継続例に発現した発疹 1 例（1.0%）のみであった（資料番号 5.3.5.3-06，Table 28 参照）。軽度かつ非重篤であり，投与中止には至らなかった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-8.2.3，CT-9.2，CT-9.3 参照）。

(9)　悪性症候群関連有害事象

(a)　88 試験

88 試験の悪性症候群関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-23 に示した。

悪性症候群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 33.9%（38/112 例），2 mg 群 39.6%（59/149 例），プラセボ群 14.1%（21/149 例）であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で発現割合 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高かった事象は，嚥下障害，流涎過多，発熱，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，筋固縮，筋力低下，ジストニア，錐体外路障害，パーキンソニズム，及び振戦であり，1 mg 群で最も発現割合が高かった事象は発熱［ブレクスピプラゾール 1 mg 群 8.0%（9/112 例），2 mg 群 7.4%（11/149 例），プラセボ群 5.4%（8/149 例），以降同順］及び筋固縮［8.0%（9/112 例），10.7%（16/149 例），0.7%（1/149 例）］，2 mg 群で最も発現割合が高かった事象は流涎過多［0.9%（1/112 例），12.1%（18/149 例），0.7%（1/149 例）］であった。2 mg 群 1 例に悪性症候群（中等度，非重

篤）が認められ，治験薬との因果関係は関連性ありと判断されたが，回復した。ブレクスピプラゾール群で発現した高度な事象は，嚥下障害，筋力低下，及び錐体外路障害（2 mg 群各 1 例，嚥下障害及び筋力低下は同一の被験者に発現）であり，いずれも未回復であった。高度な筋力低下は治験薬投与終了後に発現し，治験薬との因果関係は関連性なしと判断された。重篤な有害事象は，高度な錐体外路障害であった。投与中止に至った事象はブレクスピプラゾール 1 mg 群 5 例，2 mg 群 13 例，プラセボ群 2 例に認められた。このうち，いずれかのブレクスピプラゾール群で 2 例以上に認められた事象は，錐体外路障害，流涎過多，筋固縮，振戦，及び嚥下障害であった。投与中止に至った 1 mg 群 5 例全例，2 mg 群 13 例中 10 例は軽快又は回復した（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.4.10 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-23　悪性症候群関連有害事象：88 試験

		Brexpiprazole 1 mg (N = 112)		Brexpiprazole 2 mg (N = 149)		Total Brexpiprazole (N = 261)		Placebo (N = 149)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		38	(33.9)	59	(39.6)	97	(37.2)	21	(14.1)
胃腸障害		1	(0.9)	21	(14.1)	22	(8.4)	1	(0.7)
	嚥下障害	0	(0.0)	4	(2.7)	4	(1.5)	0	(0.0)
	流涎過多	1	(0.9)	18	(12.1)	19	(7.3)	1	(0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		10	(8.9)	11	(7.4)	21	(8.0)	9	(6.0)
	疲労	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)
	発熱	9	(8.0)	11	(7.4)	20	(7.7)	8	(5.4)
臨床検査		5	(4.5)	10	(6.7)	15	(5.7)	3	(2.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(2.7)	6	(4.0)	9	(3.4)	0	(0.0)
	血圧低下	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(1.3)
	血圧上昇	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	1	(0.7)
	白血球数増加	1	(0.9)	2	(1.3)	3	(1.1)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害		10	(8.9)	19	(12.8)	29	(11.1)	3	(2.0)
	筋固縮	9	(8.0)	16	(10.7)	25	(9.6)	1	(0.7)
	筋力低下	1	(0.9)	3	(2.0)	4	(1.5)	1	(0.7)
	筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
神経系障害		20	(17.9)	27	(18.1)	47	(18.0)	8	(5.4)
	意識変容状態	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ジスキネジア	1	(0.9)	3	(2.0)	4	(1.5)	4	(2.7)
	構音障害	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ジストニア	7	(6.3)	4	(2.7)	11	(4.2)	1	(0.7)
	錐体外路障害	4	(3.6)	7	(4.7)	11	(4.2)	1	(0.7)
	意識消失	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	1	(0.7)
	悪性症候群	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	パーキンソニズム	5	(4.5)	5	(3.4)	10	(3.8)	0	(0.0)
	振戦	5	(4.5)	6	(4.0)	11	(4.2)	3	(2.0)
	パーキンソン病	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
精神障害		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole 1 mg (N = 112) n	(%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 149) n	(%)	Total Brexpiprazole (N = 261) n	(%)	Placebo (N = 149) n	(%)
	譫妄	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
腎および尿路障害		0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	0	(0.0)
	尿閉	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害		0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	多汗症	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
血管障害		0	(0.0)	3	(2.0)	3	(1.1)	1	(0.7)
	高血圧	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	1	(0.7)
	低血圧	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)

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

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

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

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple System Organ Classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.9.10＞

(b) 184 試験

184 試験の悪性症候群関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-24 に示した。

悪性症候群関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 31.4%（32/102 例），プラセボ群継続例 38.7%（24/62 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 2%以上に発現した有害事象は，流涎過多，発熱，筋固縮，ジスキネジア，ジストニア，錐体外路障害，パーキンソニズム，振戦，及び尿閉であり，最も発現割合が高かった事象は筋固縮［9.8%（10/102 例）］であった。プラセボ群継続例で 2%以上に発現した有害事象は，流涎過多，発熱，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，筋固縮，ジストニア，錐体外路障害，パーキンソニズム，及び振戦であり，最も発現割合が高かった事象は錐体外路障害［9.7%（6/62 例）］であった。悪性症候群の発現は認められなかった。高度な事象は，振戦（ブレクスピプラゾール群継続例 1 例）及び多汗症（プラセボ群継続例 1 例）であり，いずれも回復した。重篤な事象は，筋固縮及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（ブレクスピプラゾール群継続例各 1 例）であり，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は回復した。投与中止に至った事象は，ブレクスピプラゾール群継続例 10 例，プラセボ群継続例 7 例に認められた。このうち 2 例以上に認められた事象は，ブレクスピプラゾール群継続例では筋固縮，ジストニア，及び振戦であり，プラセボ群継続例では錐体外路障害及びジストニアであった。投与中止に至ったブレクスピプラゾール群継続例 10 例中 9 例は軽快又は回復し，プラセボ群継続例 7 例中 6 例は回復した。治験薬の減量に至った事象は，ブレクスピプラゾール群継続例 8 例，プラセボ群継続例 6 例に認められた。このうち 2 例以上に認められた事象は，ブレクスピプラゾール群継続例では流涎過多，筋固縮，及び錐体外路障害であり，プラセボ群継続例では流涎過多及びパーキンソニズムであった。治験薬の減量に至ったブレクスピプラゾール群継続例 8 例中 6 例は軽快又は回復し，プラセボ群継続例 6 例は回復した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.5.10 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-24　悪性症候群関連有害事象：184 試験

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
Total[a]		32	(31.4)	24	(38.7)	56	(34.1)
心臓障害		0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	動悸	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
胃腸障害		6	(5.9)	4	(6.5)	10	(6.1)
	流涎過多	6	(5.9)	4	(6.5)	10	(6.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		4	(3.9)	4	(6.5)	8	(4.9)
	発熱	4	(3.9)	4	(6.5)	8	(4.9)
臨床検査		4	(3.9)	3	(4.8)	7	(4.3)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(1.0)	3	(4.8)	4	(2.4)
	血圧低下	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	血圧上昇	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	白血球数増加	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
筋骨格系および結合組織障害		13	(12.7)	6	(9.7)	19	(11.6)
	筋固縮	10	(9.8)	4	(6.5)	14	(8.5)
	筋力低下	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	筋肉痛	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	横紋筋融解症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
神経系障害		16	(15.7)	15	(24.2)	31	(18.9)
	ジスキネジア	3	(2.9)	1	(1.6)	4	(2.4)
	構音障害	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	ジストニア	3	(2.9)	2	(3.2)	5	(3.0)
	錐体外路障害	3	(2.9)	6	(9.7)	9	(5.5)
	パーキンソニズム	4	(3.9)	3	(4.8)	7	(4.3)
	振戦	4	(3.9)	3	(4.8)	7	(4.3)
精神障害		1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	譫妄	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
腎および尿路障害		2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	尿閉	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
皮膚および皮下組織障害		0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	多汗症	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
血管障害		0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	低血圧	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)

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

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

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

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

[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-8.10.10＞

(c) 海外統合

海外統合の悪性症候群関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-25 に示した。

悪性症候群関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 9.6%（63/655 例），プラセボ群 5.4%（21/388 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で最も発現割合が高かった事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加［ブレクスピプラゾール全体 1.4%（9/655 例），プラセボ群 0.0%（0/388 例）］であった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加のほかにブレクスピプラゾール全体で 1%以上に発現した事象は，疲労，振戦，及び血圧上昇であった。ブレクスピプラゾール全体で発現した高度な事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，疲労，意識消失，パーキンソニズム，発熱，及び流涎過多（各 1 例）であった。重篤な事象は，高血圧，発熱，及び高度な意識消失（各 1 例）であった。投与中止に至った事象は，錐体外路障害，高度な血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びパーキンソニズム（各 1 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で発現した高度，重篤，又は投与中止に至った事象は，疲労を除き，いずれも軽快又は回復した（流涎過多は後遺症あり）（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-6.2.2.2，CT-ST-6.6.1，CT-ST-6.7.1，CT-ST-7.22.1 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-25　悪性症候群関連有害事象：海外統合

	Brexpiprazole									
	<= 1 mg (N=157)		2 and 3 mg (N=366)		0 5 mg - 2 mg (N=132)		All (N=655)		Placebo (N=388)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	15	(9.6)	33	(9.0)	15	(11.4)	63	(9.6)	21	(5.4)
悪性症候群関連有害事象	15	(9.6)	33	(9.0)	15	(11.4)	63	(9.6)	21	(5.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(1 9)	3	(0.8)	3	(2.3)	9	(1.4)	0	(0.0)
血圧上昇	2	(1 3)	5	(1.4)	0	(0.0)	7	(1.1)	2	(0.5)
体温上昇	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)
錯乱状態	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
譫妄	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
失見当識	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
ジスキネジア	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	2	(0.3)	1	(0.3)
錐体外路障害	1	(0.6)	3	(0.8)	1	(0.8)	5	(0.8)	0	(0.0)
疲労	3	(1 9)	3	(0.8)	2	(1.5)	8	(1.2)	1	(0.3)
高血圧	2	(1 3)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.5)	4	(1.0)
筋緊張亢進	1	(0.6)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	1	(0.3)
低血圧	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	3	(0.8)
白血球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)	0	(0.0)
意識消失	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)	0	(0.0)
筋固縮	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.8)	2	(0.3)	2	(0.5)
筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)	1	(0.3)
パーキンソニズム	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.8)	2	(0.3)	0	(0.0)
発熱	1	(0.6)	4	(1.1)	0	(0.0)	5	(0.8)	0	(0.0)
横紋筋融解症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
流涎過多	1	(0.6)	4	(1.1)	1	(0.8)	6	(0.9)	0	(0.0)
頻脈	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
振戦	2	(1.3)	3	(0.8)	3	(2.3)	8	(1.2)	6	(1.5)
尿閉	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.8)	2	(0.3)	0	(0.0)

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 5.3.5.3-06：Table 10＞

(d) 182 試験

182 試験の悪性症候群関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-26 に示した。

悪性症候群関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 3.7%（6/163 例），プラセボ群継続例 6.3%（6/96 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例又はプラセボ群継続例で 2 例以上に発現した事象は，振戦［ブレクスピプラゾール群継続例 1.2%（2/163 例），プラセボ群継続例 0.0%（0/96 例），以降同順］及び低血圧［0.0%（0/163 例），2.1%（2/96 例）］であった。高度又は重篤な事象は認められなかった。投与中止に至った事象は，ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例で発現した錐体外路障害（各 1 例），ブレクスピプラゾール群継続例で発現したパーキンソニズム（1 例）であった。パーキンソニズムを除き，いずれも軽快又は回復した（資料番号 5.3.5.2-02，CT-8.2.3，CT-9.2，CT-9.3 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-26　悪性症候群関連有害事象：182 試験

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Prior Brexpiprazole (N=163) n	(%)	Prior Placebo (N=96) n	(%)	Total (N=259) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	6	(3.7)	6	(6.3)	12	(4.6)
悪性症候群関連有害事象	6	(3.7)	6	(6.3)	12	(4.6)
血圧上昇	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.4)
錐体外路障害	1	(0.6)	1	(1.0)	2	(0.8)
高血圧	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.4)
低血圧	0	(0.0)	2	(2.1)	2	(0.8)
筋固縮	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
パーキンソニズム	1	(0.6)	1	(1.0)	2	(0.8)
流涎過多	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
振戦	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.8)

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 5.3.5.3-06：Table 29＞

(10) 起立性障害関連有害事象

(a) 88 試験

88 試験の起立性障害関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-27 に示した。

起立性障害関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 0.9%（1/112 例），2 mg 群 4.0%（6/149 例），プラセボ群 2.7%（4/149 例）であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で発現割合 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高かった有害事象はなかった。高度又は重篤な事象は認められなかった。投与中止に至った浮動性めまい（1 mg 群 1 例）は回復した（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.4.11 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-27　起立性障害関連有害事象：88 試験

		Brexpiprazole 1 mg (N = 112)		Brexpiprazole 2 mg (N = 149)		Total Brexpiprazole (N = 261)		Placebo (N = 149)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		1	(0.9)	6	(4.0)	7	(2.7)	4	(2.7)
神経系障害		1	(0.9)	4	(2.7)	5	(1.9)	4	(2.7)
	浮動性めまい	1	(0.9)	3	(2.0)	4	(1.5)	3	(2.0)
	失神	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
血管障害		0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	0	(0.0)
	低血圧	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	起立性低血圧	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)

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

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

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

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple System Organ Classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.9.11＞

(b)　184 試験

184 試験の起立性障害関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-28 に示した。

起立性障害関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 2.0%（2/102 例），プラセボ群継続例 3.2%（2/62 例）であり，2%以上に発現した事象はなかった。高度又は重篤な事象は認められなかった。失神（ブレクスピプラゾール群継続例 1 例）は減量した後に投与中止に至り，浮動性めまい（プラセボ群継続例 1 例）は減量に至ったが，いずれの事象も回復した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.5.11 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-28　起立性障害関連有害事象：184 試験

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
Total[a]		2	(2.0)	2	(3.2)	4	(2.4)
神経系障害		2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
	浮動性めまい	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	失神寸前の状態	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	失神	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
血管障害		0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	低血圧	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)

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

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

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

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

[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-8.10.11＞

(c)　海外統合

海外統合の起立性障害関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-29 に示した。

起立性障害関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 4.1%（27/655 例），プラセボ群 4.9%（19/388 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で最も発現割合が高かった事象は，浮動性めまい［ブレクスピプラゾール全体 3.2%（21/655 例），プラセボ群 3.4%（13/388 例）］であった。浮動性めまいのほかにブレクスピプラゾール全体で 1%以上に発現した事象はなく，2 例以上に発現した事象は起立性低血圧（3 例）及び低血圧（2 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で発現した高度な事象は，失神寸前の状態（1 例）であった。重篤な事象は，失神及び高度な失神寸前の状態（各 1 例）であった。投与中止に至った事象は，浮動性めまい（1 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で発現した高度，重篤，又は投与中止に至った事象は，いずれも回復した（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-6.2.2.2，CT-ST-6.6.1，CT-ST-6.7.1，CT-ST-7.22.1 参照）。

血圧及び心拍数が起立性低血圧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もプラセボ群も 1%未満であった（表 2.7.4.7-59）。

表 2.7.4.2.1.5-29　起立性障害関連有害事象：海外統合

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole <= 1 mg (N=157) n	(%)	 2 and 3 mg (N=366) n	(%)	 0.5 mg - 2 mg (N=132) n	(%)	 All (N=655) n	(%)	Placebo (N=388) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	3	(1.9)	16	(4.4)	8	(6.1)	27	(4.1)	19	(4.9)
起立性障害関連有害事象	3	(1.9)	16	(4.4)	8	(6.1)	27	(4.1)	19	(4.9)
浮動性めまい	1	(0.6)	14	(3.8)	6	(4.5)	21	(3.2)	13	(3.4)
低血圧	1	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	3	(0.8)
起立性低血圧	1	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.8)	3	(0.5)	2	(0.5)
失神寸前の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)	0	(0.0)
失神	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.8)

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 5.3.5.3-06：Table 11＞

(d)　182 試験

182 試験の起立性障害関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-30 に示した。

起立性障害関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 3.1%（5/163 例），プラセボ群継続例 3.1%（3/96 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例又はプラセボ群継続例で 2 例以上に発現した有害事象は，浮動性めまい［ブレクスピプラゾール群継続例 2.5%（4/163 例），プラセボ群継続例 1.0%（1/96 例），以降同順］及び低血圧［0.0%（0/163 例），2.1%（2/96 例）］であった。高度又は投与中止に至った事象は認められなかった。重篤な事象は，ブレクスピプラゾール群継続例に発現した失神（1 例）であり，回復した（資料番号 5.3.5.2-02，CT-8.2.3，CT-9.2，CT-9.3 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-30　起立性障害関連有害事象：182 試験

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Prior Brexpiprazole (N=163) n	(%)	Prior Placebo (N=96) n	(%)	Total (N=259) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	5	(3.1)	3	(3.1)	8	(3.1)
起立性障害関連有害事象	5	(3.1)	3	(3.1)	8	(3.1)
浮動性めまい	4	(2.5)	1	(1.0)	5	(1.9)
低血圧	0	(0.0)	2	(2.1)	2	(0.8)
失神	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.4)

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 5.3.5.3-06：Table 30＞

(11) プロラクチン上昇

プロラクチンのベースラインから最終評価時の変化量，臨床的に重要な変動，及びプロラクチン上昇関連有害事象の発現状況を評価した。

(a) プロラクチンの経時的変化

i) 88 試験

ベースライン時のプロラクチンの平均値に群間で特記すべき違いはなかった。ベースラインから最終評価時の変化量の平均値は，女性ではブレクスピプラゾール 1 mg 群 5.102 ng/mL，2 mg 群 6.745 ng/mL，プラセボ群 0.695 ng/mL であり，プラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で変化量が大きかった。男性では，それぞれ 0.349 ng/mL，−2.411 ng/mL，0.263 ng/mL であり，投与群間で大きな違いはなかった。いずれの投与群でも，最終評価時の平均値は男女ともに基準値内であり，臨床的に意味のある変化ではなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.1.4 参照）。

ii) 184 試験

女性ではベースライン時のプロラクチンの平均値は，ブレクスピプラゾール群継続例 16.468 ng/mL，プラセボ群継続例 9.744 ng/mL であり，ベースラインから最終評価時の変化量の平均値は，それぞれ−0.537 ng/mL，8.348 ng/mL であった。男性ではベースライン時のプロラクチンの平均値は，それぞれ 11.008 ng/mL，11.139 ng/mL であり，ベースラインから最終評価時の平均変化量は，ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例いずれも絶対値として 1 ng/mL 未満と小さかった。ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例いずれも，最終評価時の平均値は男女ともに基準値内であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.1.4 参照）。

iii) 海外統合

ブレクスピプラゾール全体の最終評価時のプロラクチン値は，男女ともにベースラインとの明らかな差はなかった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-8.1.5 参照）。

iv) 182 試験

女性ではベースライン時のプロラクチンの平均値は，プラセボ群継続例と比較してブレクスピプラゾール群継続例で高かった（ブレクスピプラゾール群継続例 14.54 ng/mL，プラセボ群継続例 8.01 ng/mL）。ブレクスピプラゾール群継続例では最終評価時にベースラインから 0.87 ng/mL の減少，プラセボ群継続例では 4.26 ng/mL の増加が認められた。

男性ではベースライン時のプロラクチンの平均値は，ブレクスピプラゾール群継続例と比較してプラセボ群継続例でわずかに高かった（ブレクスピプラゾール群継続例 11.77 ng/mL，

プラセボ群継続例 13.16 ng/mL）。最終評価時には，ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例いずれもベースラインより減少し（ブレクスピプラゾール群継続例 −0.26 ng/mL，プラセボ群継続例−0.57 ng/mL），減少量はプラセボ群継続例がわずかに大きかった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-10.3.4 参照）。

(b) 臨床的に重要なプロラクチンの変動

臨床的に重要なプロラクチンの変動の基準（表 2.7.4.7-1）に合致した被験者の割合を評価した。プロラクチンが基準値上限の 2 倍超又は 3 倍超の高値を示した被験者の割合も評価した。

i) 88 試験

88 試験の臨床的に重要なプロラクチンの変動の発現割合を表 2.7.4.7-41 に示した。

投与後のプロラクチン値が基準値上限の 2 倍超又は 3 倍超の高値を示した被験者の割合は，女性ではいずれの投与群も 2%未満であった。男性では 3 倍超の高値を示した被験者はブレクスピプラゾール群では認められず，2 倍超の高値を示した被験者の割合は，いずれの投与群も同程度（1.6%～2.4%）であった。

ii) 184 試験

184 試験の臨床的に重要なプロラクチンの変動の発現割合を表 2.7.4.7-42 に示した。

ブレクスピプラゾール群継続例では，投与後のプロラクチン値が基準値上限の 3 倍超の高値を示した被験者が男性で 1 例（2.7%）に認められた。プラセボ群継続例では，3 倍超の高値を示した被験者は認められず，2 倍超の高値を示した被験者が女性で 1 例（2.8%）に認められた。

iii) 海外統合

海外統合の臨床的に重要なプロラクチンの変動の発現割合を表 2.7.4.7-43 に示した。

投与後のプロラクチン値が基準値上限の 2 倍超又は 3 倍超の高値を示した被験者の割合は，女性ではブレクスピプラゾール全体及びプラセボ群いずれも 2%未満と同程度であった。男性では，2 倍超の高値を示した被験者の割合が，プラセボ群では 1.8%であったのに対し，ブレクスピプラゾール全体では 3.9%であった。3 倍超の高値を示した男性被験者の割合はブレクスピプラゾール全体とプラセボ群で約 3%と同程度であった。

iv) 182 試験

182 試験の臨床的に重要なプロラクチンの変動の発現割合を表 2.7.4.7-44 に示した。

女性では，投与後のプロラクチン値が基準値上限の 2 倍超又は 3 倍超の高値を示した被験者は認められなかった。男性では，3 倍超の高値がブレクスピプラゾール群継続例とプラセボ群継続例で各 1 例に認められた。

(c) プロラクチン上昇関連有害事象

i) 88 試験

88 試験のプロラクチン上昇関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.7-45 に示した。

プロラクチン上昇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 2.7%（3/112 例），2 mg 群 2.7%（4/149 例），プラセボ群 2.0%（3/149 例）であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で発現割合 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高かった事象は，血中プロラクチン増加［ブレクスピプラゾール 1 mg 群 1.8%（2/112 例），2 mg 群 2.0%（3/149 例），プラセボ群 0.7%（1/149 例）］であった。ブレクスピプラゾール群で高度，重篤，又は投与中止に至った事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.4.12 参照）。

ii) 184 試験

184 試験のプロラクチン上昇関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.7-46 に示した。

プロラクチン上昇関連有害事象は，プラセボ群継続例の高プロラクチン血症 1 例（1.6%）のみであった。高プロラクチン血症は軽度かつ非重篤で，投与中止又は減量には至らなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.5.12 参照）。

iii) 海外統合

プロラクチン上昇関連有害事象は，ブレクスピプラゾール≤ 1 mg 群の高プロラクチン血症 1 例のみであった（資料番号 5.3.5.3-06，Table 12 参照）。軽度かつ非重篤で，投与中止には至らなかった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-7.22.1 参照）。

iv) 182 試験

プロラクチン上昇関連有害事象の発現は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-06，Table 31 参照）。

(12) QT 間隔延長

QTc カテゴリカル解析結果及び QT 間隔延長関連有害事象の発現状況を評価した。他の心電図パラメータの評価結果は 2.7.4.4.2 に記載した。

(a) QTc カテゴリカル解析

i) 88 試験

88 試験の QTc カテゴリカル解析結果を表 2.7.4.7-47 に示した。

500 msec を超える延長は，QTcF ではいずれの投与群にも認められず，QTcB ではブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg 群で各 1 例，QTcN では 2 mg 群 1 例に認められ，プラセボ群では QTcB 及び QTcN ともに認められなかった。ベースラインから 30 msec 超の増加は，QTcF で 2.7%～4.1%，QTcB で 12.2%～12.9%，QTcN で 3.6%～4.8%に認められ，60 msec 超の増加はいずれの投与群でも 2%未満であった。

ii)　184 試験

184 試験の QTc カテゴリカル解析結果を表 2.7.4.7-48 に示した。

500 msec を超える QTc の延長は認められなかった。ベースラインから 30 msec 超の増加は，QTcF ではブレクスピプラゾール群継続例 2.0%，プラセボ群継続例 6.6%，QTcB ではそれぞれ 11.8%，24.6%，QTcN ではそれぞれ 2.9%，9.8%に認められた。60 msec 超の増加は認められなかった。

iii)　海外統合

海外統合の QTc カテゴリカル解析結果を表 2.7.4.7-49 に示した。

ブレクスピプラゾール全体で最も発現割合が高かった変動は，QTcB のベースラインから 30 msec 超 60 msec 未満の延長であった［ブレクスピプラゾール全体 14.9%（96/645 例），プラセボ群 15.2%（58/382 例）］。500 msec を超える QTc の延長は，プラセボ群の QTcB で 4 例に認められた。

iv)　182 試験

182 試験の QTc カテゴリカル解析結果を表 2.7.4.7-50 に示した。

全体で最も発現割合が高かった変動は，QTcB のベースラインから 30 msec 超 60 msec 以下の延長であった［ブレクスピプラゾール群継続例 8.3%（12/145 例），プラセボ群継続例 4.5%（4/89 例）］。500 msec を超える QTc の延長は認められなかった。

(b)　QT 間隔延長関連有害事象

QT 間隔延長関連有害事象の発現状況を検討した。

i)　88 試験

88 試験の QT 間隔延長関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.7-51 に示した。

QT 間隔延長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 0.9%（1/112 例），2 mg 群 3.4%（5/149 例），プラセボ群 2.0%（3/149 例）であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で 2%以上に発現した事象はなかった。ブレクスピプラゾール群で発現した高度な事象は心臓死（1 mg 群 1 例）であり，死亡に至ったが治験薬との因果関係は関連性なしと判断された。そのほかにブレクスピプラゾール群で高度，重篤，又は投与中止に至った事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.4.13 参照）。

ii)　184 試験

184 試験の QT 間隔延長関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.7-52 に示した。

QT 間隔延長関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 2.0%（2/102 例）であり，プラセボ群継続例では発現しなかった。ブレクスピプラゾール群継続例で 2%以上に発現した有害事象はなかった。高度又は重篤な事象は認められず，失神（1 例）は減量した後で投与中止に至ったが，回復した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.5.13 参照）。

iii) 海外統合

QT 間隔延長関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 1.5%（10/655 例），プラセボ群 1.3%（5/388 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で最も発現割合が高かった事象は，心電図 QT 延長［ブレクスピプラゾール全体 1.2%（8/655 例），プラセボ群 0.5%（2/388 例）］であった（資料番号 5.3.5.3-06，Table 13 参照）。心電図 QT 延長のほかは 1 例のみの発現であった。ブレクスピプラゾール全体で発現した高度な事象は，意識消失（1 例）であり，重篤な事象は失神及び高度な意識消失（各 1 例）であった。投与中止に至った事象は，心電図 QT 延長（2 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で発現した高度，重篤，又は投与中止に至った事象は，いずれも回復した（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-6.2.2.2，CT-ST-6.6.1，CT-ST-7.22.1 参照）。

iv) 182 試験

QT 間隔延長関連有害事象は，ブレクスピプラゾール群継続例に発現した失神 1 例（0.6%）のみであった（資料番号 5.3.5.3-06，Table 32 参照）。中等度かつ重篤であったが，投与中止することなく回復した（資料番号 5.3.5.2-02，CT-8.2.3，CT-9.2，CT-9.3 参照）。

(13) 横紋筋融解症

CPK の経時的変化，臨床的に重要な変動，及び横紋筋融解症関連有害事象の発現状況を評価した。

(a) CPK の経時的変化

i) 88 試験

ベースライン時の CPK の平均値は，プラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で高かった（ブレクスピプラゾール 1 mg 群 102.7 U/L，2 mg 群 100.9 U/L，プラセボ群 88.7 U/L）。ベースラインから最終評価時の変化量の平均値は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 1.9 U/L，2 mg 群 33.0 U/L，プラセボ群−3.9 U/L であり，変化量の中央値は，それぞれ 1.5 U/L，7.0 U/L，−4.0 U/L であった。いずれの投与群でも，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.1.1 参照）。

ii) 184 試験

ベースライン時の CPK の平均値は，ブレクスピプラゾール群継続例 93.4 U/L，プラセボ群継続例 75.0 U/L であった。ベースラインから最終評価時の変化量の平均値は，ブレクスピプラゾール群継続例 85.3 U/L，プラセボ群継続例 89.5 U/L であり，変化量の中央値は，それぞれ 3.0 U/L，12.5 U/L であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.1.1 参照）。

iii) 海外統合

ベースライン時の CPK の平均値は，群間で特記すべき違いはなかった。ベースラインから最終評価時の変化量の平均値は，ブレクスピプラゾール全体 13.79 U/L，プラセボ群−6.87 U/L

であった。変化量の中央値は，ブレクスピプラゾール全体 1.00 U/L，プラセボ群 0.00 U/L であった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-8.1.1 参照）。

iv) 182 試験

ベースライン時の CPK の平均値は，プラセボ群継続例継続例と比較してブレクスピプラゾール群継続例で高かった（ブレクスピプラゾール群継続例 123.79 U/L，プラセボ群継続例 101.20 U/L）。ベースラインから最終評価時の変化量の平均値は，ブレクスピプラゾール群継続例−13.49 U/L，プラセボ群継続例 0.00 U/L であった。変化量の中央値は，ブレクスピプラゾール群継続例−4.00 U/L，プラセボ群継続例 5.00 U/L であった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-10.3.1 参照）。

(b) 臨床的に重要な CPK の変動

臨床的に重要な CPK の基準（表 2.7.4.7-1）に合致した被験者の割合を評価した。

i) 88 試験

88 試験の臨床的に重要な CPK の変動の発現割合を表 2.7.4.7-21 に示した。

臨床的に重要な CPK の変動が認められた被験者の割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 1.8%（2/109 例），2 mg 群 4.8%（7/146 例），プラセボ群 0.0%（0/147 例）であった。

ii) 184 試験

184 試験の臨床的に重要な CPK の変動の発現割合を表 2.7.4.7-22 に示した。

臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 2.9%（3/102 例），プラセボ群継続例 6.5%（4/62 例）であった。

iii) 海外統合

臨床的に重要な CPK の変動が認められた被験者の割合は，ブレクスピプラゾール全体 2.8%（18/640 例），プラセボ群 2.9%（11/381 例）であった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-8.2.1.1 参照）。CPK 値が基準値上限の 5 倍，7 倍，又は 10 倍以上を示した被験者の割合は，ブレクスピプラゾール全体とプラセボ群で同程度であった（ブレクスピプラゾール全体 6.6%，2.5%，1.5%，プラセボ群 4.8%，4.0%，1.5%）（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-8.2.6 参照）。

iv) 182 試験

臨床的に重要な CPK の変動は認められなかった（表 2.7.4.7-24）。

(c) 横紋筋融解症関連有害事象

i) 88 試験

88 試験の横紋筋融解症関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.7-53 に示した。

横紋筋融解症関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 4.5%（5/112

例），2 mg 群 6.0%（9/149 例），プラセボ群 2.7%（4/149 例）であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で発現割合 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高かった事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加［ブレクスピプラゾール 1 mg 群 2.7%（3/112 例），2 mg 群 4.0%（6/149 例），プラセボ群 0.0%（0/149 例），以降同順］及び筋力低下［0.9%（1/112 例），2.0%（3/149 例），0.7%（1/149 例）］であった。ブレクスピプラゾール群で発現した高度な事象は，筋力低下（2 mg 群 1 例）であった。高度な筋力低下は治験薬投与終了後に発現し，未回復であったが，治験薬との因果関係は関連性なしと判断された。重篤な事象は認められなかった。投与中止に至った事象は筋力低下（2 mg 群 1 例）であり，回復した（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.4.14 参照）。

ii) 184 試験

184 試験の横紋筋融解症関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.7-54 に示した。

横紋筋融解症関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 6.9%（7/102 例），プラセボ群継続例 8.1%（5/62 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 2%以上に発現した事象はなく，プラセボ群継続例で 2%以上に発現した事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加［4.8%（3/62 例）］であった。高度な事象は認められなかった。重篤な事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加（ブレクスピプラゾール群継続例 1 例）であった。投与中止に至った事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び横紋筋融解症（ブレクスピプラゾール群継続例各 1 例）であり，減量に至った事象は筋力低下（プラセボ群継続例 1 例）であった。重篤，投与中止，又は減量に至った事象はいずもれ回復した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.5.14 参照）。

iii) 海外統合

横紋筋融解症関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 2.0%（13/655 例），プラセボ群 1.3%（5/388 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で最も発現割合が高かった事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加［ブレクスピプラゾール全体 1.4%（9/655 例），プラセボ群 0.0%（0/388 例）］であった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加のほかにブレクスピプラゾール全体で 1%以上に発現した事象はなく，2 例以上に発現した事象は急性腎障害（2 例）であった（資料番号 5.3.5.3-06，Table 14 参照）。ブレクスピプラゾール全体で発現した高度な事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び急性腎障害（各 1 例）であり，いずれも投与中止に至り，急性腎障害は重篤であったが，いずれも軽快又は回復した。そのほかに重篤又は投与中止に至った有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-7.8.2 参照）。

iv) 182 試験

横紋筋融解症関連有害事象の発現は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-06，Table 33 参照）。

(14) 痙攣関連有害事象

(a) 88 試験

88 試験の痙攣関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.7-55 に示した。

痙攣関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で発現した痙攣発作及び認知障害発作（各 1 例，0.7%）のみであった。痙攣発作は高度かつ重篤であったが，発現時期は治験薬投与終了後であり，治験薬との因果関係は関連性なしと判断され，回復した。認知障害発作は軽度かつ非重篤で，投与中止することなく回復した（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.4.15 参照）。

(b) 184 試験

184 試験の痙攣関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.7-56 に示した。

痙攣関連有害事象は，プラセボ群継続例 3.2%（2/62 例）で発現した痙攣発作のみであった。いずれも治験薬投与終了後に発現し，軽度かつ非重篤であった。治験薬との因果関係は関連性なしと判断された（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.5.15 参照）。

(c) 海外統合

痙攣関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 0.6%（4/655 例），プラセボ群 0.5%（2/388 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で発現した事象は，痙攣発作［ブレクスピプラゾール全体 0.5%（3/655 例），プラセボ群 0.3%（1/388 例）］及びてんかん（ブレクスピプラゾール全体 1 例のみ）であった（資料番号 5.3.5.3-06，Table 15 参照）。いずれも高度の事象であった。痙攣発作 3 例は投与中止に至り，2 例は重篤であったが，いずれも回復した。てんかん 1 例も重篤で，投与中止に至ったが，回復した（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-7.10.2 参照）。

(d) 182 試験

痙攣関連有害事象は，ブレクスピプラゾール群継続例に発現した痙攣発作 1 例（0.6%）のみであった（資料番号 5.3.5.3-06，Table 34 参照）。軽度かつ非重篤であり，治験薬投与終了後に発現した（資料番号 5.3.5.2-02，16.2.7 参照）。

(15) 過鎮静関連有害事象

(a) 88 試験

88 試験の過鎮静関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-31 に示した。

過鎮静関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 9.8%（11/112 例），2 mg 群 22.8%（34/149 例），プラセボ群 4.0%（6/149 例）であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で発現割合 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高かった有害事象は，傾眠［ブレクスピプラゾール 1 mg 群 8.0%（9/112 例），2 mg 群 16.1%（24/149 例），プラセボ群 2.0%（3/149 例），以降同順］及び鎮静合併症［2.7%（3/112 例），7.4%（11/149 例），1.3%（2/149 例）］であった。ブレクスピプラゾール群で発現した高度な事象は，鎮静合併症（2 mg 群 2 例）及び傾眠（2 mg 群 1 例）であり，傾眠を除き回復した。重篤な事象は認めら

れなかった。投与中止に至った事象は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 3 例，2 mg 群 14 例，プラセボ群 4 例に認められた。このうち，いずれかのブレクスピプラゾール群で 2 例以上に認められた事象は，鎮静合併症及び傾眠であった。投与中止に至った 1 mg 群 3 例全例，2 mg 群 14 例中 13 例は軽快又は回復した（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.4.16 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-31　過鎮静関連有害事象：88 試験

		Brexpiprazole 1 mg (N = 112)		Brexpiprazole 2 mg (N = 149)		Total Brexpiprazole (N = 261)		Placebo (N = 149)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		11	(9.8)	34	(22.8)	45	(17.2)	6	(4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	1	(0.7)
	疲労	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)
	倦怠感	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
神経系障害		11	(9.8)	33	(22.1)	44	(16.9)	5	(3.4)
	傾眠	9	(8.0)	24	(16.1)	33	(12.6)	3	(2.0)
	鎮静合併症	3	(2.7)	11	(7.4)	14	(5.4)	2	(1.3)

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

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

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

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple System Organ Classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.9.16＞

(b)　184 試験

184 試験の過鎮静関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-32 に示した。

過鎮静関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 21.6%（22/102 例），プラセボ群継続例 27.4%（17/62 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 2%以上に発現した事象は傾眠［12.7%（13/102 例）］，鎮静合併症［6.9%（7/102 例）］，及び鎮静［2.0%（2/102 例）］であった。プラセボ群継続例で 2%以上に発現した事象は鎮静合併症［14.5%（9/62 例）］及び傾眠［11.3%（7/62 例）］であった。高度又は重篤な事象は認められなかった。投与中止に至った事象は鎮静合併症（ブレクスピプラゾール群継続例 1 例，プラセボ群継続例 1 例），傾眠（プラセボ群継続例 1 例）であり，プラセボ群継続例の鎮静合併症は回復した。治験薬の減量に至った事象は，ブレクスピプラゾール群継続例 16 例，プラセボ群継続例 13 例に認められた。多くは傾眠又は鎮静合併症であり，ブレクスピプラゾール群継続例では傾眠が 8 例，鎮静合併症が 6 例，プラセボ群継続例ではそれぞれ 5 例，7 例に認められた。減量に至ったブレクスピプラゾール群継続例 16 例中 15 例は軽快又は回復し，プラセボ群継続例 13 例中 12 例は軽快又は回復した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.5.16 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-32　過鎮静関連有害事象：184 試験

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
Total[a]		22	(21.6)	17	(27.4)	39	(23.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	倦怠感	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
神経系障害		22	(21.6)	17	(27.4)	39	(23.8)
	鎮静	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
	傾眠	13	(12.7)	7	(11.3)	20	(12.2)
	鎮静合併症	7	(6.9)	9	(14.5)	16	(9.8)

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 v25.0.

[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-8.10.16＞

(c)　海外統合

海外統合の過鎮静関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-33 に示した。

過鎮静関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 4.9%（32/655 例），プラセボ群 2.1%（8/388 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で最も発現割合が高かった事象は，傾眠［ブレクスピプラゾール全体 3.4%（22/655 例），プラセボ群 1.8%（7/388 例）］であった。傾眠のほかにブレクスピプラゾール全体で 2%以上に発現した事象はなく，2 例以上に発現した事象は疲労（8 例）及び鎮静（2 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で発現した高度な事象は，傾眠及び疲労（各 1 例）で，傾眠は回復し，疲労は未回復であった。重篤な事象は認められなかった。投与中止に至った事象は，高度な傾眠のみであった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-6.2.2.2，CT-ST-6.6.1，CT-ST-7.22.1 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-33　過鎮静関連有害事象：海外統合

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole <= 1 mg (N=157) n	(%)	2 and 3 mg (N=366) n	(%)	0.5 mg - 2 mg (N=132) n	(%)	All (N=655) n	(%)	Placebo (N=388) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	5	(3.2)	17	(4.6)	10	(7.6)	32	(4.9)	8	(2.1)
過鎮静関連有害事象	5	(3.2)	17	(4.6)	10	(7.6)	32	(4.9)	8	(2.1)
疲労	3	(1.9)	3	(0.8)	2	(1.5)	8	(1.2)	1	(0.3)
倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)	0	(0.0)
鎮静	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.8)	2	(0.3)	0	(0.0)
傾眠	2	(1.3)	12	(3.3)	8	(6.1)	22	(3.4)	7	(1.8)
鎮静合併症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

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 5.3.5.3-06：Table 16＞

(d) 182 試験

182 試験の過鎮静関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-34 に示した。

過鎮静関連有害事象は傾眠［ブレクスピプラゾール群継続例 2.5%（4/163 例），プラセボ群継続例 1.0%（1/96 例）］のみであった。高度又は重篤な事象は認められなかった。ブレクスピプラゾール群継続例の傾眠 1 例は投与中止に至ったが，回復した（資料番号 5.3.5.2-02，CT-8.2.3，CT-9.2，CT-9.3 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-34　過鎮静関連有害事象：182 試験

	Prior Brexpiprazole (N=163)		Prior Placebo (N=96)		Total (N=259)	
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	4	(2.5)	1	(1.0)	5	(1.9)
過鎮静関連有害事象	4	(2.5)	1	(1.0)	5	(1.9)
傾眠	4	(2.5)	1	(1.0)	5	(1.9)

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 5.3.5.2-06：Table 35＞

(16) 自殺及び自殺企図

自殺及び自殺企図関連有害事象の発現状況及び S-STS を評価した。

(a) 自殺及び自殺企図関連有害事象

i) 88 試験

自殺及び自殺企図関連有害事象の発現は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.9.17 参照）。

ii) 184 試験

自殺及び自殺企図関連有害事象の発現は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.10.17 参照）。

iii) 海外統合

海外統合の自殺及び自殺企図関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-35 に示した。

自殺及び自殺企図関連有害事象は，プラセボ群の 2 例のみであり，ブレクスピプラゾール全体には認められなかった。

表 2.7.4.2.1.5-35　自殺及び自殺企図関連有害事象：海外統合

	Brexpiprazole									
	<= 1 mg (N=157)		2 and 3 mg (N=366)		0.5 mg - 2 mg (N=132)		All (N=655)		Placebo (N=388)	
System Organ Class 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)	0	(0.0)	2	(0.5)
自殺･自殺企図関連有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
故意の自傷行為	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
自殺念慮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

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 5.3.5.3-06：Table 17＞

iv) 182 試験

自殺及び自殺企図関連有害事象は，プラセボ群継続例に発現した故意の自傷行為 1 例（1.0%）のみであった（資料番号 5.3.5.3-06，Table 36 参照）。軽度かつ非重篤であり，投与中止には至らなかった（資料番号 5.3.5.2-02，16.2.7 参照）。

(b) S-STS

i) 88 試験

S-STS 各項目スコア，合計スコア，自殺念慮サブスケールスコア，及び自殺行動サブスケールスコアのベースラインから最終評価時の変化量の平均値は，いずれの投与群でも絶対値として 0.1 以下で，臨床的に意味のある変化ではなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-14.1，CT-14.2，CT-14.3，CT-14.4 参照）。

ii) 184 試験

S-STS 各項目スコア，合計スコア，自殺念慮サブスケールスコア，及び自殺行動サブスケールスコアのベースラインから最終評価時の変化量の平均値は，ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例いずれも，すべての項目で 0.0 であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-14.1，CT-14.2，CT-14.3，CT-14.4 参照）。

iii) 海外統合

S-STS 合計スコア，自殺念慮サブスケールスコア，及び自殺行動サブスケールスコアのベースラインから最終評価時の変化量の平均値及び中央値は，ブレクスピプラゾール全体ではいずれも 0 であった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-13.1，CT-ST-13.2，CT-ST-13.3 参照）。

iv) 182 試験

S-STS 合計スコア，自殺念慮サブスケールスコア，及び自殺行動サブスケールスコアの，ベースラインから最終評価時の変化量の平均値及び中央値は，ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例いずれも絶対値として 0.02 以下であった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-6.6，CT-6.7 参照）。

(17) 静脈血栓症関連有害事象

(a) 88 試験

静脈血栓症関連有害事象の発現は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.9.18 参照）。

(b) 184 試験

静脈血栓症関連有害事象の発現は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.10.18 参照）。

(c) 海外統合

静脈血栓症関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 2 and 3 mg 群の 1 例で発現した四肢静脈血栓症のみであった（資料番号 5.3.5.3-06，Table 18 参照）。高度かつ重篤で投与中止に至ったが，回復した（後遺症あり）（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-7.16.2 参照）。

(d) 182 試験

静脈血栓症関連有害事象の発現は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-06，Table 37 参照）。

(18) 肺炎関連有害事象

(a) 88 試験

88 試験の肺炎関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-36 に示した。

肺炎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 5.4%（6/112 例），2 mg 群 8.1%（12/149 例），プラセボ群 3.4%（5/149 例）であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で発現割合 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高かった有害事象は，COVID-19［ブレクスピプラゾール 1 mg 群 1.8%（2/112 例），2 mg 群 3.4%（5/149 例），プラセボ群 1.3%（2/149 例）］であった。ブレクスピプラゾール群で発現した事象のうち，高度な事象は，誤嚥性肺炎（1 mg 群 1 例，2 mg 群 1 例）であった。このうち 1 例（1 mg 群）は死亡に至ったが，治験薬との因果関係は関連性なしと判断された。重篤な事象は，高度な誤嚥性肺炎 2 例及び中等度の

誤嚥性肺炎 2 例（1 mg 群 1 例，2 mg 群 1 例）であった。投与中止に至った事象は，誤嚥性肺炎（1 mg 群 1 例，2 mg 群 1 例），肺炎（1 mg 群 1 例），及び COVID-19（2 mg 群 1 例）であった。高度，重篤，又は投与中止に至った事象は，前述の死亡に至った 1 例を除き，いずれも回復した（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.4.19 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-36　肺炎関連有害事象：88 試験

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole 1 mg (N = 112) n	(%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 149) n	(%)	Total Brexpiprazole (N = 261) n	(%)	Placebo (N = 149) n	(%)
Total[a]		6	(5.4)	12	(8.1)	18	(6.9)	5	(3.4)
感染症および寄生虫症		5	(4.5)	11	(7.4)	16	(6.1)	4	(2.7)
	インフルエンザ	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
	肺炎	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	1	(0.7)
	誤嚥性肺炎	2	(1.8)	2	(1.3)	4	(1.5)	0	(0.0)
	ブドウ球菌感染	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ＣＯＶＩＤ－１９	2	(1.8)	5	(3.4)	7	(2.7)	2	(1.3)
	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
臨床検査		0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
	喀痰異常	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	低酸素症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

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

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

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

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

[a] Subjects with adverse events in multiple System Organ Classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.9.19＞

(b)　184 試験

184 試験の肺炎関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-37 に示した。

肺炎関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 5.9%（6/102 例），プラセボ群継続例 8.1%（5/62 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 2%以上に発現した有害事象は，誤嚥性肺炎［2.9%（3/102 例）］及び肺炎［2.0%（2/102 例）］であり，プラセボ群継続例で 2%以上に発現した有害事象は，誤嚥性肺炎［4.8%（3/62 例）］及び肺炎［3.2%（2/62 例）］であった。高度な事象は誤嚥性肺炎（ブレクスピプラゾール群継続例 1 例，プラセボ群継続例 1 例），肺炎（プラセボ群継続例 1 例）であった。重篤な事象は誤嚥性肺炎（ブレクスピプラゾール群継続例 1 例，プラセボ群継続例 2 例），肺炎（ブレクスピプラゾール群継続例 1 例，プラセボ群継続例 1 例）であった。投与中止に至った事象は誤嚥性肺炎（プラセ

ボ群継続例 2 例）及び肺炎（プラセボ群継続例 1 例）であり，減量に至った事象は気道感染（ブレクスピプラゾール群継続例 1 例）であった。高度，重篤，投与中止，又は減量に至った事象は，高度な誤嚥性肺炎（プラセボ群継続例 1 例）を除き，いずれも回復した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.5.19 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-37　肺炎関連有害事象：184 試験

		Rollover Brexpiprazole (N = 102)		Rollover Placebo (N = 62)		Rollover Total (N = 164)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]		6	(5.9)	5	(8.1)	11	(6.7)
感染症および寄生虫症		6	(5.9)	5	(8.1)	11	(6.7)
	肺炎	2	(2.0)	2	(3.2)	4	(2.4)
	誤嚥性肺炎	3	(2.9)	3	(4.8)	6	(3.7)
	気道感染	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

All adverse events which started after start of study drug treatment.
Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA Preferred Term.
Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.
Adverse events are coded in MedDRA v25.0.
[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-8.10.19＞

(c)　海外統合

海外統合の肺炎関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-38 に示した。

肺炎関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 3.5%（23/655 例），プラセボ群 2.8%（11/388 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で最も発現割合が高かった事象は，肺炎［ブレクスピプラゾール全体 1.2%（8/655 例），プラセボ群 0.8%（3/388 例）］であった。肺炎のほかにブレクスピプラゾール全体で 1%以上に発現した事象はなく，2 例以上に発現した事象は，インフルエンザ（5 例），気道感染（4 例），ウイルス性気道感染（3 例），及び COVID-19（2 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で発現した高度な事象は肺炎（2 例）であった。重篤な事象は，肺炎（2 例，うち 1 例は高度），誤嚥性肺炎，COVID-19，及び低酸素症（各 1 例）であった。投与中止に至った事象は，肺炎（3 例，うち 1 例は高度，1 例は重篤），並びに重篤な誤嚥性肺炎及び COVID-19（各 1 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で発現した高度，重篤，又は投与中止に至った事象は，誤嚥性肺炎（重篤かつ投与中止に至った 1 例）及び肺炎（高度かつ重篤な 1 例）を除き，いずれも回復した。誤嚥性肺炎は死亡に至ったが，治験薬の因果関係は Not related であった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-6.2.2.2，CT-ST-6.6.1，CT-ST-6.7.1，CT-ST-7.22.1 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-38　肺炎関連有害事象：海外統合

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole <= 1 mg (N=157) n	(%)	Brexpiprazole 2 and 3 mg (N=366) n	(%)	Brexpiprazole 0.5 mg - 2 mg (N=132) n	(%)	Brexpiprazole All (N=655) n	(%)	Placebo (N=388) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	5	(3.2)	8	(2.2)	10	(7.6)	23	(3.5)	11	(2.8)
肺炎関連有害事象	5	(3.2)	8	(2.2)	10	(7.6)	23	(3.5)	11	(2.8)
低酸素症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
インフルエンザ	2	(1.3)	2	(0.5)	1	(0.8)	5	(0.8)	2	(0.5)
下気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
肺炎	2	(1.3)	2	(0.5)	4	(3.0)	8	(1.2)	3	(0.8)
誤嚥性肺炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
ウイルス性気道感染	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(1.5)	3	(0.5)	0	(0.0)
気道感染	0	(0.0)	1	(0.3)	3	(2.3)	4	(0.6)	3	(0.8)
COVID－19	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
SARS－CoV－2検査陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)

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 5.3.5.3-06：Table 19＞

(d)　182 試験

182 試験の肺炎関連有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-39 に示した。

肺炎関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 1.2%（2/163 例），プラセボ群継続例 1.0%（1/96 例）であった。2 例以上に発現した事象はなかった。高度な事象はブレクスピプラゾール群継続例のコロナウイルス検査陽性であった。重篤な事象は認められなかった。投与中止に至った事象は，ブレクスピプラゾール群継続例の高度なコロナウイルス検査陽性及びプラセボ群継続例のコロナウイルス感染であり，いずれも回復した（資料番号 5.3.5.2-02，CT-8.2.3，CT-9.2，CT-9.3 参照）。

表 2.7.4.2.1.5-39　肺炎関連有害事象：182 試験

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Prior Brexpiprazole (N=163) n	(%)	Prior Placebo (N=96) n	(%)	Total (N=259) n	(%)
Subjects With Any Adverse Event[a]	2	(1.2)	1	(1.0)	3	(1.2)
肺炎関連有害事象	2	(1.2)	1	(1.0)	3	(1.2)
インフルエンザ	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.4)
コロナウイルス感染	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.4)
コロナウイルス検査陽性	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.4)

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 5.3.5.3-06：Table 38＞

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

いずれの試験も，死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述は各試験の総括報告書に記載した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

臨床検査値のベースラインからの経時的変化及び臨床的に重要な変動を検討した。

2.7.4.3.1　肝機能関連パラメータ

肝機能関連パラメータとして，ALT，AST，ALP，TBL，LDH，及びγ-GTP に着目した。

2.7.4.3.1.1　肝機能関連パラメータの経時的変化

(1)　88 試験

肝機能関連パラメータのベースライン時の値は，群間で特記すべき違いはなかった。いずれの投与群でも各肝機能関連パラメータの変化は顕著なものではなく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.1.1 参照）。

(2)　184 試験

肝機能関連パラメータの変化は顕著なものではなく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.1.1 参照）。

(3)　海外統合

肝機能関連パラメータのベースライン時の値は，群間で特記すべき違いはなかった。いずれの投与群でも各肝機能関連パラメータの変化は顕著なものではなく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-8.1.1 参照）。

(4)　182 試験

肝機能関連パラメータのベースライン時の値は，全般にブレクスピプラゾール群継続例よりもプラセボ群継続例で高い傾向であった。プラセボ群継続例で ALT が 3.94 U/L 減少，AST が 6.06 U/L 減少した以外は，最終評価時にベースラインから 10%以上の増減を認めた項目はなかった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-10.3.1 参照）。

2.7.4.3.1.2　臨床的に重要な肝機能関連パラメータの変動

臨床的に重要な肝機能関連パラメータの変動が認められた被験者の割合及び Hy's Law の基準に合致する被験者の割合を検討した。臨床的に重要な変動の基準は表 2.7.4.7-1 に示した。Hy's Law の基準は，ALT，AST，TBL の投与後の値が，「ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上か

つ TBL が基準値上限の 2 倍以上」とした。

(1) 88 試験

88 試験の臨床的に重要な肝機能関連パラメータの変動の発現割合を表 2.7.4.7-21 に示した。

臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合は，いずれの投与群でもすべての項目で 1%未満であった。Hy's Law の基準に合致する被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.4.1 参照）。

(2) 184 試験

184 試験の臨床的に重要な肝機能関連パラメータの変動の発現割合を表 2.7.4.7-22 に示した。

臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合は，いずれの項目でも 1%以下であった。Hy's Law の基準に合致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）。

(3) 海外統合

海外統合の臨床的に重要な肝機能関連パラメータの変動の発現割合を表 2.7.4.7-23 に示した。

肝機能関連パラメータに臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合は，ブレクスピプラゾール全体ではいずれの項目でも 1%未満であった。プラセボ群では臨床的に重要な TBL の変動が 1.3%（5/388 例）の被験者に認められた。Hy's Law の基準に合致する被験者は認められなかった。ALT が基準値上限の 5 倍以上となった被験者は，ブレクスピプラゾール全体の 2 例（0.3%）及びプラセボ群の 1 例（0.3%）で認められ，基準値上限の 10 倍以上となった被験者はブレクスピプラゾール全体の 1 例（0.2%）で認められた。AST が基準値上限の 5 倍以上となった被験者は，ブレクスピプラゾール全体の 2 例（0.3%）及びプラセボ群の 2 例（0.5%）で認められ，基準値上限の 10 倍以上となった被験者はブレクスピプラゾール全体の 1 例（0.2%）及びプラセボ群の 2 例（0.5%）で認められた（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-8.7.1 参照）。

(4) 182 試験

182 試験の臨床的に重要な肝機能関連パラメータの変動の発現割合を表 2.7.4.7-24 に示した。

肝機能関連パラメータに臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合は，いずれの項目でも 1%未満であった。Hy's Law の基準に合致する被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-10.5.1 参照）。ブレクスピプラゾール群継続例の 1 例は，AST 及び ALT が基準値上限の 5 倍超となり，高度かつ重篤な有害事象である肝酵素上昇を発現した（資料番号 5.3.5.2-02，CT-10.5.2，16.2.7 参照）。

2.7.4.3.2 腎機能関連パラメータ

腎機能関連パラメータとして，クレアチニン，尿素窒素，尿酸に着目した。

2.7.4.3.2.1　腎機能関連パラメータの経時的変化

(1)　88 試験

腎機能関連パラメータのベースライン時の値は，群間で特記すべき違いはなかった。いずれの投与群でも各腎機能関連パラメータの変化は顕著なものではなく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.1.1 参照）。

(2)　184 試験

腎機能関連パラメータの変化は顕著なものではなく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.1.1 参照）。

(3)　海外統合

腎機能関連パラメータのベースライン時の値は，群間で特記すべき違いはなかった。いずれの投与群でも各腎機能関連パラメータの変化は顕著なものではなく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-8.1.1 参照）。

(4)　182 試験

腎機能関連パラメータのベースライン時の値は，ブレクスピプラゾール群継続例とプラセボ群継続例の間で特記すべき違いはなかった。ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例いずれでも各腎機能関連パラメータの変化は顕著なものではなく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-10.3.1 参照）。

2.7.4.3.2.2　臨床的に重要な腎機能関連パラメータの変動

(1)　88 試験

88 試験での臨床的に重要な腎機能関連パラメータの変動の発現割合を表 2.7.4.7-21 に示した。

臨床的に重要なクレアチニンの変動は，いずれの投与群でも認められなかった。臨床的に重要な尿素窒素の変動が認められた被験者の割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 1.9%（2/108 例），2 mg 群 4.8%（7/145 例），プラセボ群 1.4%（2/147 例）であった。臨床的に重要な尿酸の変動は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群（女性）の 2.0%（2/102 例）に認められた。臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合に，投与群間で大きな違いはなかった。

(2)　184 試験

184 試験での臨床的に重要な腎機能関連パラメータの変動の発現割合を表 2.7.4.7-22 に示した。

ブレクスピプラゾール群継続例では，臨床的に重要なクレアチニンの変動が 2.0%（2/102 例），尿素窒素の変動が 3.0%（3/101 例），尿酸の変動が男性の 2.7%（1/37 例）に認められた。プラセボ群継続例では臨床的に重要な腎機能関連パラメータの変動は認められなかった。

(3) 海外統合

海外統合での臨床的に重要な腎機能関連パラメータの変動の発現割合を表 2.7.4.7-23 に示した。

臨床的に重要なクレアチニンの変動が認められた被験者の割合は，いずれの投与群でも 1%以下であった。臨床的に重要な尿素窒素の変動が認められた被験者の割合は，ブレクスピプラゾール全体 3.1%（13/425 例），プラセボ群 5.2%（14/270 例），尿酸の変動が認められた被験者の割合はそれぞれ 0.5%（3/641 例），2.4%（9/382 例）であった。

(4) 182 試験

182 試験での臨床的に重要な腎機能関連パラメータの変動の発現割合を表 2.7.4.7-24 に示した。

臨床的に重要なクレアチニンの変動は認められなかった。臨床的に重要な尿素窒素の変動が認められた被験者の割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 2.1%（3/141 例），プラセボ群継続例 2.3%（2/87 例），尿酸の変動が認められた被験者の割合はそれぞれ 1.4%（2/141 例），2.3%（2/87 例）であった。

2.7.4.3.3 その他の臨床検査項目

肝機能関連パラメータ及び腎機能関連パラメータはそれぞれ 2.7.4.3.1 及び 2.7.4.3.2 に示した。血糖，コレステロール（HDL コレステロール，LDL コレステロール，総コレステロール），トリグリセリド），インスリン，プロラクチン，及び CPK は，関連する有害事象とともに 2.7.4.2.1.5 で検討した。本項では，それ以外の臨床検査項目についてベースライン時からの経時的変化及び臨床的に重要な変動を検討した。

2.7.4.3.3.1 その他の臨床検査項目の経時的変化

(1) 88 試験

その他の臨床検査項目のベースライン時の値は，群間で特記すべき違いはなかった。いずれの投与群でも各臨床検査項目の変化は顕著なものではなく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.1.1，CT-10.1.2，CT-10.1.3 参照）。

(2) 184 試験

臨床検査項目の変化は顕著なものではなく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.1.1，CT-10.1.2，CT-10.1.3 参照）。

(3) 海外統合

その他の臨床検査項目のベースライン時の値は，群間で特記すべき違いはなかった。いずれの投与群でも各臨床検査項目の変化は顕著なものではなく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-8.1.1，CT-ST-8.1.2，CT-ST-8.1.3，CT-ST-8.1.4 参照）。

(4)　182 試験

その他の臨床検査項目の変化は顕著なものではなく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-10.3.1，CT-10.3.2，CT-10.3.3 参照）。

2.7.4.3.3.2　臨床的に重要なその他の臨床検査項目の変動

(1)　88 試験

88 試験での臨床的に重要なその他の臨床検査値の変動の発現割合を表 2.7.4.7-21 に示した。

血液学的検査項目では，いずれかのブレクスピプラゾール群で 1%以上 18%未満の被験者に臨床的に重要なヘマトクリット又はヘモグロビンの変動が認められた。尿検査項目では，臨床的に重要な糖の変動がブレクスピプラゾール 1 mg 群 6.4%（7/110 例），2 mg 群 5.5%（8/146 例），プラセボ群 4.1%（6/146 例）に認められ，臨床的に重要な蛋白の変動はそれぞれ 4.5%（5/110 例），8.9%（13/146 例），4.8%（7/146 例）に認められた。生化学検査項目で臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合は，カルシウム減少（3.5%～4.1%）を除き，いずれも 1%未満であった。臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合に投与群間で大きな違いはなかった。

(2)　184 試験

184 試験での臨床的に重要なその他の臨床検査値の変動の発現割合を表 2.7.4.7-22 に示した。

血液学的検査項目では，臨床的に重要なヘマトクリット及びヘモグロビンの変動がブレクスピプラゾール群継続例の 3.1%～16.7%，プラセボ群継続例の 2.8%～23.1%に認められた。尿検査項目では，臨床的に重要な糖の変動がブレクスピプラゾール群継続例 6.0%（6/100 例），プラセボ群継続例 8.2%（5/61 例）に認められ，臨床的に重要な蛋白の変動はそれぞれ 8.0%（8/100 例），4.9%（3/61 例）に認められた。生化学検査項目では，臨床的に重要なカルシウムの減少が，ブレクスピプラゾール群継続例 4.9%（5/102 例），プラセボ群継続例 12.9%（8/62 例）に認められた。

(3)　海外統合

海外統合での臨床的に重要なその他の臨床検査値の変動の発現割合を表 2.7.4.7-23 に示した。

血液学的検査項目では，好酸球，ヘマトクリット，ヘモグロビン，及び白血球数でブレクスピプラゾール全体の 1%超 10%未満の被験者に臨床的に重要な変動を認めたが，ブレクスピプラゾール全体とプラセボ群で発現割合に明らかな差はなかった。尿検査項目では，臨床的に重要な糖の変動がブレクスピプラゾール全体 2.4%（15/629 例），プラセボ群 0.8%（3/372 例）に認められた。臨床的に重要な蛋白の変動はブレクスピプラゾール全体 0.6%（4/629 例）に認められ，プラセボ群では認められなかった。生化学検査項目では，臨床的に重要なカルシウムの変動がブレクスピプラゾール全体 2.5%（16/641 例），プラセボ群 3.1%（12/382 例）に認められた以外は，いずれの項目も 1%未満であった。

(4)　182 試験

182 試験での臨床的に重要なその他の臨床検査値の変動の発現割合を表 2.7.4.7-24 に示した。

血液学的検査項目では，ヘマトクリット，ヘモグロビン，及び白血球数で臨床的に重要な変動を認めたが，発現割合はブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例いずれも 7%未満であり，ブレクスピプラゾール群継続例とプラセボ群継続例の間で発現割合に明らかな差はなかった。尿検査項目では，臨床的に重要な蛋白の変動がブレクスピプラゾール群継続例 1 例（0.7%）に認められたのみであった。生化学検査項目では，臨床的に重要なカルシウムの変動がプラセボ群継続例 2 例（2.3%）に認められたのみであった。

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

2.7.4.4.1　　バイタルサインの評価

血圧，脈拍数，及び心拍数のベースラインからの経時的変化及び臨床的に重要な変動を評価した。臨床的に重要なバイタルサインの基準は表 2.7.4.7-4 に示した。体重に関する検討は 2.7.4.2.1.5(6)に示した。

2.7.4.4.1.1　バイタルサインの経時的変化

(1)　88 試験

ベースライン時の値は，群間で特記すべき違いはなかった。いずれの投与群でも各パラメータの変化は顕著なものではなく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-11.1 参照）。

(2)　184 試験

各パラメータの変化は顕著なものではなく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-11.1 参照）。

(3)　海外統合

ベースライン時の値は，群間で特記すべき違いはなかった。いずれの投与群でも各パラメータの変化は顕著なものではなく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-9.1.1 参照）。

(4)　182 試験

各パラメータの変化は顕著なものではなく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-11.1.4 参照）。

2.7.4.4.1.2　臨床的に重要なバイタルサインの変動

(1)　88 試験

88 試験での臨床的に重要なバイタルサインの変動の発現割合を表 2.7.4.7-57 に示した。

臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合は，いずれの項目でも各投与群 5%未満であ

り，投与群間で明らかな差はなかった。

(2) 184 試験

184 試験での臨床的に重要なバイタルサインの変動の発現割合を表 2.7.4.7-58 に示した。

ブレクスピプラゾール群継続例で臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合は，いずれの項目でも 5%未満であった。プラセボ群継続例で臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合は，収縮期血圧の低下が 6.5%に認められた以外は，いずれの項目でも 5%未満であった。

(3) 海外統合

海外統合での臨床的に重要なバイタルサインの変動の発現割合を表 2.7.4.7-59 に示した。

臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合は，ブレクスピプラゾール全体ではいずれの項目も 1%未満であった。プラセボ群では収縮期血圧（立位）の低下が 1.0%，拡張期血圧（座位）の低下が 1.6%に認められたが，ブレクスピプラゾール全体との明らかな差はなかった。

(4) 182 試験

182 試験での臨床的に重要なバイタルサインの変動の発現割合を表 2.7.4.7-60 に示した。

臨床的に重要な変動は，ブレクスピプラゾール群継続例で認められた収縮期血圧（座位）の増加 1 例（0.6%）のみであった。

2.7.4.4.2 心電図の評価

心電図パラメータの経時的変化及び臨床的に重要な心電図パラメータの変動を検討した。臨床的に重要な心電図所見の基準は表 2.7.4.7-5 に示した。QTc カテゴリカル解析結果に関する検討は 2.7.4.2.1.5(12)(a)に示した。

2.7.4.4.2.1 心電図パラメータの経時的変化

(1) 88 試験

ベースライン時の値は，群間で特記すべき違いはなかった。いずれの投与群でも各パラメータの変化は顕著なものではなく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-12.1 参照）。

(2) 184 試験

ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例いずれも，各パラメータの変化は顕著なものではなく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-12.1 参照）。

(3) 海外統合

ベースライン時の値は，群間で特記すべき違いはなかった。いずれの投与群でも各パラメータの変化は顕著なものではなく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-10.1.1 参照）。

(4)　182 試験

ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例いずれも，各パラメータの変化は顕著なものではなく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-12.4 参照）。

2.7.4.4.2.2　臨床的に重要な心電図パラメータの変動

(1)　88 試験

88 試験での臨床的に重要な心電図パラメータの変動の発現割合を表 2.7.4.7-61 に示した。

QTcF が 450 msec 超となった男性の割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 7.3%（3/41 例），2 mg 群 2.3%（1/44 例），プラセボ群 4.9%（3/61 例）であり，470 msec 超となった女性の割合は，それぞれ 1.4%（1/71 例），4.8%（5/104 例），2.3%（2/86 例）であった。その他のパラメータでは，臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合はいずれの投与群でも 2%未満であった。

(2)　184 試験

184 試験での臨床的に重要な心電図パラメータの変動の発現割合を表 2.7.4.7-62 に示した。

ブレクスピプラゾール群継続例で臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合は，いずれの項目でも 2%未満であった。プラセボ群継続例では，QTcF が 450 msec 超となった男性が 1 例（3.8%）に認められた以外は，臨床的に重要な変動は認められなかった。

(3)　海外統合

心拍数の異常や急性又は亜急性の梗塞の基準に合致した被験者は認められなかった。ブレクスピプラゾール全体及びプラセボ群で最も発現割合が高かった心電図パラメータの変動は，調律異常に分類される上室性期外収縮（ブレクスピプラゾール全体 7.9%，プラセボ群 8.6%）であった。心室頻拍は，いずれの投与群でも認められなかった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-10.2.1.1 参照）。

(4)　182 試験

全体で最も発現割合が高かった心電図パラメータの変動は，調律異常に分類される上室性期外収縮（ブレクスピプラゾール群継続例 3.5%，プラセボ群継続例 1.1%）であった。いくつかの変動はプラセボ群継続例と比較してブレクスピプラゾール群継続例の発現割合が高かったが，臨床上問題となるものはなかった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-12.1 参照）。

2.7.4.4.3　ADCS-ADL

(1)　88 試験

88 試験での ADCS-ADL の変化量を表 2.7.4.4.3-1 に示した。

ベースライン時の ADCS-ADL 合計スコアは，群間で特記すべき違いはなかった。ベースラインから最終評価時の合計スコアの変化量の平均値は，いずれの投与群でも絶対値として 1 以下

であり，臨床的に意味のある変化ではなかった。

表 2.7.4.4.3-1　　ADCS-ADL の変化量：88 試験

Visit[a]	Statistic	Brexpiprazole 1 mg (N = 112)	Brexpiprazole 2 mg (N = 149)	Total Brexpiprazole (N = 261)	Placebo (N = 149)
Baseline	n	112	149	261	149
	Mean (SD)	19.6 (12.5)	20.0 (13.3)	19.8 (12.9)	18.2 (12.6)
	Median (Min, Max)	20.5 (0, 50)	18.0 (0, 51)	19.0 (0, 51)	16.0 (0, 49)
Change at Week 10	n	83	104	187	116
	Mean (SD)	-0.4 (4.5)	-0.8 (5.7)	-0.6 (5.2)	1.0 (4.6)
	Median (Min, Max)	0.0 (-20, 11)	0.0 (-18, 14)	0.0 (-20, 14)	0.0 (-8, 20)
Change at Last Visit	n	103	136	239	146
	Mean (SD)	-0.7 (4.7)	-1.0 (6.0)	-0.9 (5.5)	0.7 (4.3)
	Median (Min, Max)	0.0 (-20, 11)	0.0 (-24, 14)	0.0 (-24, 14)	0.0 (-8, 20)

[a] Baseline = Last pre-dose evaluation; Last Visit = Last post-baseline evaluation.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-15.1＞

(2)　184 試験

184 試験での ADCS-ADL の変化量を表 2.7.4.4.3-2 に示した。

ベースラインから最終評価時の合計スコアの変化量の平均値は，ブレクスピプラゾール群継続例−2.6，プラセボ群継続例−1.6 であった。中央値ではいずれも−1.0 であり，臨床的に意味のある変化ではなかった。

表 2.7.4.4.3-2　　ADCS-ADL の変化量：184 試験

Visit[a]	Statistic	Rollover Brexpiprazole (N = 102)	Rollover Placebo (N = 62)	Rollover Total (N = 164)
Baseline	n	102	62	164
	Mean (SD)	20.3 (13.0)	20.4 (13.5)	20.3 (13.1)
	Median (Min, Max)	18.0 (0, 49)	19.5 (2, 49)	18.5 (0, 49)
Change at Week 14	n	73	44	117
	Mean (SD)	-1.7 (4.7)	-1.4 (4.7)	-1.6 (4.7)
	Median (Min, Max)	-1.0 (-16, 16)	-1.0 (-11, 12)	-1.0 (-16, 16)
Change at Week 14 (LOCF)	n	96	61	157
	Mean (SD)	-2.6 (5.8)	-1.6 (4.9)	-2.2 (5.5)
	Median (Min, Max)	-1.0 (-28, 16)	-1.0 (-16, 12)	-1.0 (-28, 16)

[a] Week 14 (LOCF) = Last post-baseline evaluation.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-15.1＞

2.7.4.4.4　　MMSE

(1)　88 試験

88 試験での MMSE の変化量を表 2.7.4.4.4-1 に示した。

ベースライン時の MMSE 合計スコアは，群間で特記すべき違いはなかった。ベースラインから最終評価時の合計スコアの変化量の平均値は，いずれの投与群でも絶対値として 1 未満であり，臨床的に意味のある変化ではなかった。

表 2.7.4.4.4-1　　MMSE の変化量：88 試験

Visit[a]	Statistic	Brexpiprazole 1 mg (N = 112)	Brexpiprazole 2 mg (N = 147)	Total Brexpiprazole (N = 259)	Placebo (N = 149)
Baseline	n	112	147	259	149
	Mean (SD)	11.8 (6.5)	11.4 (6.3)	11.6 (6.4)	10.6 (6.2)
	Median (Min, Max)	12.0 (1, 22)	12.0 (1, 22)	12.0 (1, 22)	11.0 (1, 22)
Change at Week 10	n	82	102	184	116
	Mean (SD)	-0.7 (3.1)	-0.4 (3.6)	-0.5 (3.4)	0.1 (3.1)
	Median (Min, Max)	-1.0 (-8, 8)	-1.0 (-14, 11)	-1.0 (-14, 11)	0.0 (-8, 14)
Change at Last Visit	n	101	133	234	144
	Mean (SD)	-0.8 (3.2)	-0.4 (3.6)	-0.6 (3.4)	0.0 (3.2)
	Median (Min, Max)	-1.0 (-13, 8)	0.0 (-14, 11)	-1.0 (-14, 11)	0.0 (-8, 14)

[a] Baseline = Last pre-dose evaluation; Last Visit = Last post-baseline evaluation.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-15.2＞

(2)　184 試験

184 試験での MMSE の変化量を表 2.7.4.4.4-2 に示した。

MMSE 合計スコアのベースラインから最終評価時の変化量の平均値は，ブレクスピプラゾール群継続例−1.1，プラセボ群継続例−0.8 であり，臨床的に意味のある変化ではなかった。

表 2.7.4.4.4-2　　MMSE の変化量：184 試験

Visit[a]	Statistic	Rollover Brexpiprazole (N = 101)	Rollover Placebo (N = 62)	Rollover Total (N = 163)
Baseline	n	101	62	163
	Mean (SD)	11.5 (6.6)	11.8 (7.2)	11.6 (6.8)
	Median (Min, Max)	11.0 (0, 26)	12.5 (0, 27)	11.0 (0, 27)
Change at Week 14	n	73	43	116
	Mean (SD)	-1.0 (2.5)	-1.0 (2.3)	-1.0 (2.4)
	Median (Min, Max)	-1.0 (-7, 5)	-1.0 (-6, 5)	-1.0 (-7, 5)
Change at Week 14	n	93	56	149
	Mean (SD)	-1.1 (2.4)	-0.8 (2.5)	-1.0 (2.4)

Visit[a]	Statistic	Rollover Brexpiprazole (N = 101)	Rollover Placebo (N = 62)	Rollover Total (N = 163)
(LOCF)	Median (Min, Max)	-1.0 (-7, 5)	-1.0 (-6, 5)	-1.0 (-7, 5)

[a] Week 14 (LOCF) = Last post-baseline evaluation.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-15.2＞

(3) 海外統合

海外統合での MMSE の変化量を表 2.7.4.4.4-3 に示した。

ベースライン時の MMSE 合計スコアは，群間で特記すべき違いはなかった。ベースラインから最終評価時の変化量の平均値は，いずれの投与群でも絶対値として 0.5 未満であり，臨床的に意味のある変化ではなかった。

表 2.7.4.4.4-3　　MMSE の変化量：海外統合

Visit[a]	Statistic	Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157)	Brexpiprazole 2 and 3 mg (N = 366)	Brexpiprazole 0.5–2 mg (N = 132)	All Brexpiprazole (N = 655)	Placebo (N = 388)
Baseline	n[b]	157	366	132	655	388
	Mean (SD)	13.1 (3.8)	15.1 (3.7)	14.7 (4.1)	14.5 (3.9)	14.8 (4.1)
	Median (Min, Max)	14.0 (6.0, 22.0)	15.0 (6.0, 22.0)	15.0 (5.0, 22.0)	15.0 (5.0, 22.0)	15.0 (5.0, 25.0)
Change at Week 12	n[c]	132	313	116	561	338
	Mean (SD)	0.1 (2.0)	0.5 (2.6)	-0.2 (2.0)	0.3 (2.4)	0.1 (2.2)
	Median (Min, Max)	0.0 (-6.0, 8.0)	0.0 (-8.0, 9.0)	0.0 (-7.0, 5.0)	0.0 (-8.0, 9.0)	0.0 (-7.0, 8.0)
Change at Last Visit	n[c]	140	345	124	609	367
	Mean (SD)	0.1 (2.1)	0.4 (2.6)	-0.2 (2.1)	0.2 (2.4)	0.1 (2.2)
	Median (Min, Max)	0.0 (-8.0, 8.0)	0.0 (-8.0, 9.0)	0.0 (-7.0, 5.0)	0.0 (-8.0, 9.0)	0.0 (-7.0, 9.0)

[a] Baseline = Last pre-dose evaluation; Last Visit = Last available post-baseline evaluation including early term.

[b] n = Total number of treated subjects with evaluation of the given parameter at the specific visit.

[c] n = Total number of treated subjects with both baseline and evaluation of the given parameter at the specific visit.

＜資料番号 5.3.5.3-02：CT-ST-12.1＞

(4) 182 試験

182 試験での MMSE の変化量を表 2.7.4.4.4-4 に示した。

ベースライン時の MMSE 合計スコアは，ブレクスピプラゾール群継続例とプラセボ群継続例の間で特記すべき違いはなかった。

MMSE 合計スコアのベースラインから最終評価時の変化量の平均値は，いずれの投与群でも絶対値として 1 未満であり，臨床的に意味のある変化ではなかった。

表 2.7.4.4.4-4　　MMSE の変化量：182 試験

Visit[a]	Statistic	Prior Brexpiprazole (N = 163)	Prior Placebo (N = 96)	Total (N = 259)
Baseline	n[b]	163	96	259
	Mean (SD)	16.9 (4.7)	16.4 (4.3)	16.7 (4.5)
	Median (Min, Max)	17.0 (1.0, 28.0)	17.0 (5.0, 25.0)	17.0 (1.0, 28.0)
Change at Week 12	n[c]	141	86	227
	Mean (SD)	-0.3 (2.4)	0.2 (2.2)	-0.1 (2.4)
	Median (Min, Max)	0.0 (-7.0, 6.0)	0.0 (-7.0, 5.0)	0.0 (-7.0, 6.0)
Change at Last Visit	n[c]	149	92	241
	Mean (SD)	-0.2 (2.4)	0.2 (2.2)	-0.1 (2.4)
	Median (Min, Max)	0.0 (-7.0, 6.0)	0.0 (-7.0, 5.0)	0.0 (-7.0, 6.0)

[a] Baseline = Last pre-dose evaluation; Last Visit = Last available post-baseline evaluation including early term.

[b] n = Total number of treated subjects with evaluation of the given parameter at the baseline

[c] n = Total number of treated subjects with both baseline and evaluation of the given parameter at the specific visit.

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-6.4＞

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

88 試験及び 184 試験の有害事象の発現状況を，性別，年齢（65 歳未満/65 歳以上 75 歳未満/75 歳以上及び 80 歳未満/80 歳以上），体重（中央値以下/中央値超），CYP2D6 表現型（EM，IM，PM，Unknown）を内因性要因として部分集団解析した。なお，CYP2D6 表現型別の部分集団解析は，88 試験のみで実施した。

2.7.4.5.1.1　性別

(1)　88 試験

性別の有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群では男性 75.6%（31/41 例），女性 77.5%（55/71 例），2 mg 群では男性 81.8%（36/44 例），女性 85.7%（90/105 例），プラセボ群では男性 83.9%（52/62 例），女性 66.7%（58/87 例）であった。

いずれかのブレクスピプラゾール群で男性の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が女性の 2 倍以上であった有害事象はなかった。女性の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が男性の 2 倍以上であった有害事象は，1 mg 群の傾眠（男性 2.4%，女性 11.3%，以降同順），挫傷（2.4%，11.3%），2 mg 群の傾眠（6.8%，20.0%），歩行障害（4.5%，12.4%）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.10.4 参照）。

(2)　184 試験

性別の有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例では男性 91.9%（34/37 例），女性 89.2%（58/65 例），プラセボ群継続例では男性 92.3%（24/26 例），女性 88.9%（32/36

例）であった。

ブレクスピプラゾール群継続例で男性の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が女性の 2 倍以上であった有害事象は，皮膚剥脱（男性 10.8%，女性 0.0%，以降同順）であり，女性の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が男性の 2 倍以上のであった有害事象は，運動緩慢（5.4%，12.3%）であった。プラセボ群継続例で男性の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が女性の 2 倍以上であった有害事象は，流涎過多（15.4%，0.0%），発熱（11.5%，2.8%），転倒（11.5%，2.8%），皮膚裂傷（11.5%，0.0%）であり，女性の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が男性の 2 倍以上のであった有害事象は，傾眠（3.8%，16.7%），筋固縮（0.0%，11.1%）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.11.4 参照）。

2.7.4.5.1.2　年齢

(1)　88 試験

(a)　65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上

年齢別の有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群では 65 歳未満 57.1%（4/7 例），65 歳以上 75 歳未満 78.9%（15/19 例），75 歳以上 77.9%（67/86 例），2 mg 群では 65 歳未満 100.0%（4/4 例），65 歳以上 75 歳未満 90.0%（18/20 例），75 歳以上 83.2%（104/125 例），プラセボ群では 65 歳未満 50.0%（2/4 例），65 歳以上 75 歳未満 45.5%（10/22 例），75 歳以上 79.7%（98/123 例）であった。

評価例数が少ない 65 歳未満を除き，75 歳以上と 65 歳以上 75 歳未満で有害事象の発現割合を比較した。いずれかのブレクスピプラゾール群で 75 歳以上の被験者の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が 65 歳以上 75 歳未満の 2 倍以上であった有害事象は，1 mg 群の転倒（65 歳以上 75 歳未満 0.0%，75 歳以上 10.5%，以降同順），2 mg 群の転倒（0.0%，11.2%）であった。65 歳以上 75 歳未満の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が 75 歳以上の 2 倍以上であった有害事象は，1 mg 群の不眠症（26.3%，12.8%），下痢（10.5%，1.2%），2 mg 群の皮膚擦過傷（20.0%，3.2%），発熱（15.0%，6.4%），体重減少（15.0%，1.6%），背部痛（10.0%，3.2%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（10.0%，2.4%）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.10.5.2 参照）。

(b)　80 歳未満，80 歳超

年齢別の有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群では 80 歳未満 73.5%（36/49 例），80 歳以上 79.4%（50/63 例），2 mg 群では 80 歳未満 78.9%（45/57 例），80 歳以上 88.0%（81/92 例），プラセボ群では 80 歳未満 60.7%（34/56 例），80 歳以上 81.7%（76/93 例）であった。

いずれかのブレクスピプラゾール群で 80 歳以上の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が 80 歳未満の 2 倍以上であった有害事象は，1 mg 群の転倒（80 歳未満 4.1%，80 歳以上 11.1%，以降同順），傾眠（4.1%，11.1%），2 mg 群の転倒（1.8%，14.1%），歩行障害（5.3%，13.0%），鎮静合併症（1.8%，10.9%）であった。80 歳未満の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が 80 歳以上の 2 倍以上であった有害事象は，2 mg 群の皮膚擦過傷

（10.5%，2.2%）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.10.5.1 参照）。

(2) 184 試験

(a) 65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上

年齢別の有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例では 65 歳未満 100.0%（6/6 例），65 歳以上 75 歳未満 81.3%（13/16 例），75 歳以上 91.3%（73/80 例），プラセボ群継続例では 65 歳未満 100.0%（2/2 例），65 歳以上 75 歳未満 81.8%（9/11 例），75 歳以上 91.8%（45/49 例）であった。

評価例数が少ない 65 歳未満を除き，75 歳以上と 65 歳以上 75 歳未満で有害事象の発現割合を比較した。ブレクスピプラゾール群継続例で 75 歳以上の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が 65 歳以上 75 歳未満の 2 倍以上であった有害事象は，転倒（65 歳以上 75 歳未満 0.0%，75 歳以上 15.0%，以降同順），挫傷（0.0%，10.0%）であり，65 歳以上 75 歳未満の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が 75 歳以上の 2 倍以上であった有害事象は，便秘（25.0%，5.0%），アカシジア（18.8%，2.5%），上咽頭炎（12.5%，3.8%），パーキンソニズム（12.5%，2.5%），尿失禁（12.5%，1.3%）であった。プラセボ群継続例で 75 歳以上の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が 65 歳以上 75 歳未満の 2 倍以上であった有害事象は，食欲減退（0.0%，12.2%），挫傷（0.0%，10.2%）であり，65 歳以上 75 歳未満の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が 75 歳以上の 2 倍以上であった有害事象は，不眠症（36.4%，16.3%），上咽頭炎（18.2%，4.1%），創傷（18.2%，2.0%）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.11.5.2 参照）。

(b) 80 歳未満，80 歳超

年齢別の有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例では 80 歳未満 86.0%（43/50 例），80 歳以上 94.2%（49/52 例），プラセボ群継続例では 80 歳未満 88.5%（23/26 例），80 歳以上 91.7%（33/36 例）であった。

ブレクスピプラゾール群継続例で 80 歳以上の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が 80 歳未満の 2 倍以上であった有害事象は，転倒（80 歳未満 2.0%，80 歳以上 21.2%，以降同順），皮膚擦過傷（6.0%，15.4%），挫傷（4.0%，11.5%）であり，80 歳未満の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が 80 歳以上の 2 倍以上であった有害事象は，便秘（14.0%，1.9%）であった。プラセボ群継続例で 80 歳以上の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が 80 歳未満の 2 倍以上であった有害事象は，鎮静合併症（7.7%，19.4%），食欲減退（0.0%，16.7%），錐体外路障害（3.8%，13.9%），発熱（0.0%，11.1%）であり，80 歳未満の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が 80 歳以上の 2 倍以上であった有害事象は，創傷（11.5%，2.8%），皮膚裂傷（11.5%，0.0%）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.11.5.1 参照）。

2.7.4.5.1.3　体重

(1)　88 試験

体重の中央値（47.40 kg）別の有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群では中央値以下 81.4%（48/59 例），中央値超 71.7%（38/53 例），2 mg 群では中央値以下 87.5%（63/72 例），中央値超 81.8%（63/77 例），プラセボ群では中央値以下 73.7%（56/76 例），中央値超 74.0%（54/73 例）であった。

いずれかのブレクスピプラゾール群で体重が中央値以下の被験者の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が中央値超の 2 倍以上であった有害事象は，1 mg 群の転倒（中央値以下 11.9%，中央値超 3.8%，以降同順），傾眠（11.9%，3.8%），運動緩慢（10.2%，3.8%），2 mg 群の鎮静合併症（11.1%，3.9%），発熱（11.1%，3.9%）であった。体重が中央値超の被験者の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が中央値以下の 2 倍以上であった有害事象は，2 mg 群の筋固縮（6.9%，14.3%）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.10.6 参照）。

(2)　184 試験

体重の中央値（47.50 kg）別の有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例では中央値以下 89.8%（44/49 例），中央値超 90.6%（48/53 例），プラセボ群継続例では中央値以下 91.2%（31/34 例），中央値超 89.3%（25/28 例）であった。

ブレクスピプラゾール群継続例で中央値以下の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が中央値超の 2 倍以上であった有害事象はなく，中央値超の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が中央値以下の 2 倍以上であった有害事象は，傾眠（8.2%，17.0%），流涎過多（0.0%，11.3%）であった。プラセボ群継続例で中央値以下の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が中央値超の 2 倍以上であった有害事象は，錐体外路障害（17.6%，0.0%），挫傷（11.8%，3.6%）であり，中央値超の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が中央値以下の 2 倍以上であった有害事象は，発熱（2.9%，10.7%）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.11.6 参照）。

2.7.4.5.1.4　CYP2D6 表現型

(1)　88 試験

CYP2D6 表現型別の有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群では EM で 73.3%（63/86 例），IM で 86.4%（19/22 例），PM で 100.0%（1/1 例），Unknown で 100.0%（3/3 例），2 mg 群では EM で 85.6%（95/111 例），IM で 86.7%（26/30 例），Unknown で 71.4%（5/7 例）であり，PM の被験者はいなかった。

評価例数が少ない PM 及び Unknown を除き，EM と IM で有害事象の発現割合を比較した。いずれかのブレクスピプラゾール群で CYP2D6 表現型別が EM の被験者の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が IM の 2 倍以上であった有害事象はなかった。IM の被験者の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が EM の 2 倍以上であった有害事象は，1 mg 群の運動緩慢（EM で 5.8%，IM で 13.6%，以降同順），ジストニア（4.7%，13.6%），傾眠（5.8%，

13.6%），2 mg 群の尿路感染（0.9%，13.3%），鎮静合併症（6.3%，13.3%），紅斑（2.7%，10.0%）であった。EM と比較して IM で発現割合が高かった事象のうち，ブレクスピプラゾール各用量群で同様の傾向が認められた事象はなかった。PM の被験者は 1 mg 群 1 例のみであり，当該被験者に発現した事象のうち激越は高度かつ重篤であったが，治験薬投与終了後の事象であり，回復した（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.10.8，CT-9.2，PKT-1 参照）。

2.7.4.5.1.5　肝機能障害

AD アジテーション患者を対象とした，肝機能障害の影響を評価する目的での臨床試験は実施していない。

海外で実施された肝機能障害被験者での薬物動態試験の結果，中等度から重度の肝機能障害患者では血漿中薬物濃度が上昇するおそれが認められた［レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD 2.7.2.3.6.6 参照］ことから，本剤の投与に際しては患者の状態を慎重に観察するよう注意が必要である。現行のブレクスピプラゾール添付文書には，これらの注意喚起を既に記載している。

2.7.4.5.1.6　腎機能障害

AD アジテーション患者を対象とした，腎機能障害の影響を評価する目的での臨床試験は実施していない。

海外で実施された腎機能障害被験者での薬物動態試験の結果，重度腎機能障害を有する被験者では腎機能正常被験者と比べて血漿中薬物濃度が上昇することが報告されている［レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD 2.7.2.3.6.7 参照］ことから，本剤の投与に際しては患者の状態を慎重に観察するよう注意が必要である。現行のブレクスピプラゾール添付文書には，これらの注意喚起を既に記載している。

2.7.4.5.1.7　他の適応症で報告されている有害事象との比較

(1)　統合解析での比較

本申請のために実施した国内試験で発現した有害事象と，現在，国内で効能取得している統合失調症患者を対象に実施した国内試験で発現した有害事象を比較した。AD アジテーション患者を対象とした国内試験で発現した有害事象は，国内統合解析のブレクスピプラゾール投与例を対象に解析した。統合失調症患者を対象とした臨床試験で発現した有害事象は，承認時の申請書添付資料概要から，国内短期試験と国内長期試験を統合した結果を引用した。統合失調症患者を対象とした臨床試験で発現した有害事象の読み替えに用いた辞書は MedDRA/J version 16.0 であったが，本概要では，MedDRA/J version 25.0 を用いて読み替え，再集計した。

AD アジテーション患者を対象とした国内試験で発現したすべての有害事象及びすべての副作用を表 2.7.4.7-63 及び表 2.7.4.7-64 に示し，統合失調症患者を対象とした臨床試験計 2 試験で発現したすべての有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-65 及び表 2.7.4.7-66 に示した。

有害事象の発現割合は，AD アジテーション患者を対象とした国内試験のブレクスピプラゾール群では 90.4%，統合失調症患者を対象とした国内試験のブレクスピプラゾール群では 78.9%で

あった。統合失調症患者と比較して AD アジテーション患者で発現割合が 10%以上高かった事象は，傾眠，運動緩慢，筋固縮，及び不眠症であった。

(2) 短期試験及び継続試験別での比較

本申請のために実施した国内試験で発現した有害事象と，現在，国内で効能取得している統合失調症患者を対象に実施した国内試験で発現した有害事象を，短期試験及び継続試験別で比較した。さらに，現在，国内で効能取得しているうつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）の承認申請のために MDD 患者を対象に実施した国内試験とも，短期試験及び継続試験別に比較した。88 試験との比較には，統合失調症患者を対象とした国内短期試験（331-10-002）及び MDD 患者を対象とした国内短期試験（331-102-00058）を用い，184 試験との比較には，統合失調症患者を対象とした国内継続試験（331-10-003）及び MDD 患者を対象とした国内継続試験（331-102-00059）を用いた。統合失調症患者を対象とした国内試験で発現した有害事象の読み替えに用いた辞書は MedDRA/J version 16.0 であり，MDD 患者を対象とした国内試験で発現した有害事象の読み替えに用いた辞書は MedDRA/J version 24.0 であったが，本概要では，いずれも MedDRA/J version 25.0 を用いて読み替え，再集計した。

(a) 短期試験

各疾患の患者を対象とした短期試験で発現したすべての有害事象を表 2.7.4.7-67，重篤な有害事象を表 2.7.4.7-68，投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.7-69 に示した。

AD アジテーション患者，統合失調症患者，及び MDD 患者を対象とした国内短期試験のブレクスピプラゾール全体での有害事象の発現割合は，統合失調症患者及び MDD 患者と比較して AD アジテーション患者で高かった（AD アジテーション患者：81.2%，統合失調症患者：68.4%，MDD 患者：67.9%）。

統合失調症患者と比較して，AD アジテーション患者で発現割合が 10%以上高かった事象は，運動緩慢，傾眠，及び不眠症であった。MDD 患者と比較して，AD アジテーション患者で発現割合が 10%以上高かった事象は，傾眠であった。

ブレクスピプラゾール全体での重篤な有害事象の発現割合は，AD アジテーション患者では 6.1%，統合失調症患者では 5.3%，MDD 患者では 1.2%であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は，AD アジテーション患者では 19.9%，統合失調症患者では 14.0%，MDD 患者では 4.0%であった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象のいずれも，AD アジテーション患者での発現割合は，MDD 患者と比較して高く，統合失調症患者とは同程度であった。

(b) 継続試験

各疾患の患者を対象とした継続試験で発現したすべての有害事象を表 2.7.4.7-70，重篤な有害事象を表 2.7.4.7-71，投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.7-72 に示した。

AD アジテーション患者，統合失調症患者，及び MDD 患者を対象とした国内継続試験のブレクスピプラゾール全体での有害事象の発現割合は，いずれの対象疾患でも 80%を超えており，同程度であった（AD アジテーション患者：90.2%，統合失調症患者：83.6%，MDD 患者：93.5%）。

AD アジテーション患者で発現した有害事象のうち，統合失調症患者及び MDD 患者と比較して発現割合が 10%以上高かった事象はなかった。

ブレクスピプラゾール全体での重篤な有害事象の発現割合は，AD アジテーション患者では 7.3%，統合失調症患者では 13.2%，MDD 患者では 3.6%であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は，AD アジテーション患者では 20.1%，統合失調症患者では 15.3%，MDD 患者では 26.7%であった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象のいずれも，統合失調症患者及び MDD 患者と AD アジテーション患者との間に発現割合の明らかな差はなかった。

2.7.4.5.2　外因性要因

88 試験及び 184 試験の有害事象の発現状況を，診療区分（入院，外来），前治療抗精神病薬の有無，抗認知症薬の併用の有無，介護者の種別（病院スタッフ，介護施設スタッフ，家族，その他）ごとに部分集団解析した。なお，184 試験での診療区分及び介護者の種別ごとの部分集団解析では，治験期間を通して区分及び種別が一定の被験者を対象に集計した。

2.7.4.5.2.1　診療区分

(1)　88 試験

診療区分別の有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群では入院診療 78.9%（60/76 例），外来診療 72.2%（26/36 例），2 mg 群では入院診療 83.5%（86/103 例），外来診療 87.0%（40/46 例），プラセボ群では入院診療 80.6%（83/103 例），外来診療 58.7%（27/46 例）であった。

いずれかのブレクスピプラゾール群で入院診療の被験者の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が外来診療の 2 倍以上であった有害事象は，1 mg 群の転倒（入院診療 10.5%，外来診療 2.8%，以降同順）であった。外来診療の被験者の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が入院診療の 2 倍以上であった有害事象は，1 mg 群の傾眠（3.9%，16.7%），筋固縮（5.3%，13.9%），運動緩慢（5.3%，11.1%），2 mg 群の傾眠（11.7%，26.1%）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.10.1 参照）。

(2)　184 試験

診療区分別の有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例では入院診療 91.3%（63/69 例），外来診療 87.1%（27/31 例），プラセボ群継続例では入院診療 91.9%（34/37 例），外来診療 86.4%（19/22 例）であった。

ブレクスピプラゾール群継続例で入院診療の被験者の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が外来診療の 2 倍以上であった有害事象は，転倒（入院診療 14.5%，外来診療 6.5%，以降同順）であり，外来診療の被験者の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が入院診療の 2 倍以上であった有害事象は，傾眠（8.7%，22.6%），便秘（5.8%，12.9%），上咽頭炎（1.4%，12.9%）であった。プラセボ群継続例で入院診療の被験者の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が外来診療の 2 倍以上であった有害事象は，食欲減退（16.2%，0.0%），発熱，転倒，及び創傷（各 10.8%，0.0%）であり，外来診療の被験者の 10%以上に発現した有

害事象のうち，発現割合が入院診療の 2 倍以上であった有害事象は，鎮静合併症（10.8%，22.7%），振戦（0.0%，13.6%）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.11.1 参照）。

2.7.4.5.2.2　前治療抗精神病薬の有無

(1)　88 試験

前治療抗精神病薬の有無別の有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群では，あり 86.3%（63/73 例），なし 59.0%（23/39 例），2 mg 群では，あり 81.6%（80/98 例），なし 90.2%（46/51 例），プラセボ群では，あり 79.8%（79/99 例），なし 62.0%（31/50 例）であった。

いずれかのブレクスピプラゾール群で前治療抗精神病薬ありの被験者の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合がなしの 2 倍以上であった有害事象は，1 mg 群の挫傷（あり 11.0%，なし 2.6%，以降同順）であった。前治療抗精神病薬なしの被験者の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合がありの 2 倍以上であった有害事象は，1 mg 群の傾眠（4.1%，15.4%），食欲減退（2.7%，12.8%），振戦（1.4%，10.3%），2 mg 群の運動緩慢（9.2%，21.6%）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.10.2 参照）。

(2)　184 試験

前治療抗精神病薬の有無別の有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例ではあり 92.6%（63/68 例），なし 85.3%（29/34 例），プラセボ群継続例ではあり 91.7%（33/36 例），なし 88.5%（23/26 例）であった。

ブレクスピプラゾール群継続例で，前治療抗精神病薬ありの被験者の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合がなしの 2 倍以上であった有害事象は，筋固縮（あり 13.2%，なし 2.9%，以降同順）であり，なしの 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合がありの 2 倍以上であった有害事象は，鎮静合併症（2.9%，14.7%）であった。プラセボ群継続例で，前治療抗精神病薬ありの被験者の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合がなしの 2 倍以上であった有害事象は，挫傷（13.9%，0.0%），創傷（11.1%，0.0%）であり，なしの 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合がありの 2 倍以上であった有害事象はなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.11.2 参照）。

2.7.4.5.2.3　抗認知症薬の併用有無

(1)　88 試験

抗認知症薬の併用有無別の有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群では，あり 82.3%（51/62 例），なし 70.0%（35/50 例），2 mg 群では，あり 83.9%（78/93 例），なし 85.7%（48/56 例），プラセボ群では，あり 66.7%（54/81 例），なし 82.4%（56/68 例）であった。

いずれかのブレクスピプラゾール群で抗認知症薬の併用ありの被験者の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合がなしの 2 倍以上であった有害事象は，1 mg 群の運動緩慢（あり 12.9%，なし 0.0%，以降同順），発熱，挫傷，及び筋固縮（各 11.3%，4.0%），2 mg 群の傾眠

（21.5%，7.1%），筋固縮（14.0%，5.4%），歩行障害（12.9%，5.4%）であった。抗認知症薬の併用なしの被験者の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合がありの 2 倍以上の有害事象はなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.10.10 参照）。

(2)　184 試験

抗認知症薬の併用有無別の有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例ではあり 93.7%（59/63 例），なし 84.6%（33/39 例），プラセボ群継続例ではあり 93.5%（29/31 例），なし 87.1%（27/31 例）であった。

ブレクスピプラゾール群継続例で，抗認知症薬の併用ありの被験者の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合がなしの 2 倍以上であった有害事象は，皮膚擦過傷（あり 14.3%，なし 5.1%，以降同順），筋固縮（12.7%，5.1%）であり，なしの 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合がありの 2 倍以上であった有害事象はなかった。プラセボ群継続例で，抗認知症薬の併用ありの被験者の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合がなしの 2 倍以上であった有害事象は，不眠症（25.8%，12.9%），錐体外路障害（16.1%，3.2%）であり，なしの 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合がありの 2 倍以上であった有害事象はなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.11.9 参照）。

2.7.4.5.2.4　介護者の種別

(1)　88 試験

介護者の種別の有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群では病院スタッフ 78.9%（60/76 例），介護施設スタッフ 90.0%（9/10 例），家族 65.4%（17/26 例）で，その他に該当する被験者はいなかった。2 mg 群では病院スタッフ 83.5%（86/103 例），介護施設スタッフ 90.9%（10/11 例），家族 85.3%（29/34 例），その他 100.0%（1/1 例），プラセボ群では病院スタッフ 80.6%（83/103 例），介護施設スタッフ 66.7%（8/12 例），家族 55.9%（19/34 例）で，その他に該当する被験者はいなかった。

評価例数が少ない介護施設スタッフ及びその他を除き，病院スタッフと家族で有害事象の発現割合を比較した。いずれかのブレクスピプラゾール群で介護者が病院スタッフである被験者の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が家族の 2 倍以上であった有害事象は，1 mg 群の転倒（病院スタッフ 10.5%，家族 0.0%）であった。介護者が家族である被験者の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が病院スタッフの 2 倍以上であった有害事象は，1 mg 群の筋固縮（5.3%，11.5%），傾眠（3.9%，11.5%）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.10.3 参照）。

(2)　184 試験

介護者の種別の有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例では，病院スタッフ 91.3%（63/69 例），介護施設スタッフ 66.7%（2/3 例），家族 88.9%（24/27 例）であった。プラセボ群継続例では，病院スタッフ 91.9%（34/37 例），介護施設スタッフ 100.0%（7/7 例），家族 81.3%（13/16 例）であった。その他の被験者はいなかった。

評価例数が少ない介護施設スタッフ及びその他を除き，病院スタッフと家族で有害事象の発現割合を比較した。ブレクスピプラゾール群継続例で，介護者が病院スタッフである被験者の10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が家族の 2 倍以上であった有害事象はなく，介護者が家族である被験者の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が病院スタッフの 2 倍以上であった有害事象は，傾眠（病院スタッフ 8.7%，家族 25.9%，以降同順），便秘（5.8%，14.8%），上咽頭炎（1.4%，14.8%）であった。プラセボ群継続例で，介護者が病院スタッフである被験者の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が家族の 2 倍以上であった有害事象は，食欲減退（16.2%，0.0%），発熱，転倒，及び創傷（各 10.8%，0.0%）であり，介護者が家族である被験者の 10%以上に発現した有害事象のうち，発現割合が病院スタッフの 2 倍以上であった有害事象は，振戦（0.0%，12.5%），体重増加（0.0%，12.5%），上咽頭炎及び筋固縮（各 5.4%，12.5%）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.11.3 参照）。

2.7.4.5.3　　薬物相互作用

ブレクスピプラゾールは，CYP 分子種又はトランスポーターを阻害又は誘導する可能性は低く，併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。また，ブレクスピプラゾールは主に CYP3A4 及び CYP2D6 によって代謝されるため，キニジン等の強い CYP2D6 阻害剤又はイトラコナゾール等の強い CYP3A4 阻害剤と併用する場合，ブレクスピプラゾールの薬物動態が影響を受ける［レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD 2.7.2.2.1 及び 2.7.2.3.7.2 参照］。現行のブレクスピプラゾール添付文書では CYP2D6 活性が欠損した患者へ使用する際や強い CYP2D6 阻害剤，強い CYP3A4 阻害剤を併用する際の血中濃度の上昇の懸念から，これらの使用条件下では用量調節するよう注意喚起されている。AD アジテーション患者でも同様の注意喚起が必要と考える。

2.7.4.5.4　　妊娠及び授乳時の使用

妊娠女性を対象とした臨床試験は実施していない。AD アジテーション患者を対象とした国内試験及び海外試験では，妊娠は認められなかった。

妊婦又は授乳中の女性でのブレクスピプラゾールの安全な使用方法は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみブレクスピプラゾールを使用すべきである。非臨床試験（ラット）においてブレクスピプラゾールの乳汁移行が認められていることから，授乳中の女性に投与する場合には，治療上及び母乳栄養の有益性を考慮し授乳の継続又は中止を検討することが望ましい。なお，現行のブレクスピプラゾール添付文書には，これらの注意喚起を既に記載している。

2.7.4.5.5　　過量投与

ブレクスピプラゾールの健康成人に対する最大耐量は，単回投与では 6 mg，1 日 1 回反復投与では 2 mg である。患者でのブレクスピプラゾールの忍容性は，統合失調症患者に反復投与したときは 12 mg/日まで，海外の MDD 患者に市販の抗うつ薬と併用投与したときは 4 mg/日まで，海外の MDD 高齢患者（70～85 歳）に投与したときは 3 mg/日まで，海外の AD アジテーション患者に投与したときは 3 mg/日まで確認されている。

88 試験及び 184 試験では，規定の 2 mg/日を超える過量投与の報告はなかった（資料番号 5.3.5.1-01，Listing 16.2.5，資料番号 5.3.5.2-01，Listing 16.2.5 参照）。

海外統合及び 182 試験では，12 mg/日を超える過量投与の報告はなく，最大投与量は 3 mg/日であった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-5.5.1，資料番号 5.3.5.2-02，CT-7.2.1 参照）。

なお，現行のブレクスピプラゾール添付文書には過量投与に関する情報を既に記載している。

2.7.4.5.6　　薬物乱用

非臨床試験の結果より，ブレクスピプラゾールに身体依存性はないと考える［レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD 2.7.4.5.6 参照］。

ブレクスピプラゾールの薬物依存性を検討するための臨床試験はこれまで実施していないが，AD アジテーション患者を対象とした国内外の試験では，多幸気分などの薬物乱用を示唆する有害事象の発現は認められていない。また，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの市販後の使用経験でも，ブレクスピプラゾールによる薬物乱用を示唆する新たな安全性情報は報告されていない。

2.7.4.5.7　　離脱症状及び反跳現象

AD アジテーション患者を対象として，ブレクスピプラゾールの離脱症状及び反跳現象を観察する目的での臨床試験は実施していないが，88 試験及び 184 試験では治験薬投与終了後 28 日後まで，海外統合及び 182 試験では治験薬投与終了後 30 日後までの安全性を観察し，海外統合では後観察期間の有害事象を対象に有害事象の発現割合を集計した。211 試験では，283 試験及び 284 試験の治験薬投与終了後 30 日間の安全性観察を終えた被験者の安全性を 2 ヵ月間観察した。なお，いずれの試験でも，治験薬投与終了後の観察期間はブレクスピプラゾール以外の薬剤の使用を可能とした。

88 試験では，184 試験に移行しなかった被験者に対して，治験薬投与終了後の安全性を観察した。88 試験で投与終了後に初回発現した有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 2.7%（3/112 例），2 mg 群 2.0%（3/149 例），プラセボ群 4.0%（6/149 例）であった。ブレクスピプラゾール群で投与終了後のみに 2 例以上に発現した事象は，細菌性結膜炎（2 mg 群で 1.3%，2 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.8.1 参照）。

184 試験で投与終了後に初回発現した有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 4.9%（5/102 例），プラセボ群継続例 3.2%（2/62 例）であった。投与終了後のみに 2 例以上に発現した事象は，ブレクスピプラゾール群継続例ではアカシジア（4.9%，5 例），関節痛（2.9%，3 例），結膜炎（2.0%，2 例），プラセボ群継続例では尿路感染（3.2%，2 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.9.1 参照）。

海外統合のブレクスピプラゾール全体では，治験薬投与終了後 30 日間の後観察期にのみ 2 例以上に発現した事象はなかった（資料番号 5.3.5.3-02，CT-ST-6.2.1.1，CT-ST-6.10.1 参照）。

211 試験の 2 ヵ月の観察期間中に発現した有害事象の発現割合は，先行試験ブレクスピプラゾール群 21.8%（57/262 例），先行試験プラセボ群 19.7%（37/188 例）であった。先行試験ブレクスピプラゾール群で発現割合 2%以上かつ先行試験プラセボ群より発現割合が高かった事象は，頭痛［先行試験ブレクスピプラゾール群 5.3%（14/262 例），先行試験プラセボ群 4.8%（9/188 例），以降同順］及び激越［3.1%（8/262 例），2.7%（5/188 例）］であった（資料番号 5.3.5.3-

06，CT-8.2.2 参照）。

薬剤離脱症候群などの薬剤離脱に関連する有害事象はいずれの試験でも認められなかった。また，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの市販後の使用経験でも，ブレクスピプラゾールの離脱症状及び反跳現象を示唆する新たな安全性情報は報告されていない。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

AD アジテーション患者を対象とした，ブレクスピプラゾールの自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を観察する目的での臨床試験は実施していない。

自動車運転や機械操作に影響すると考えられる起立性障害関連有害事象及び過鎮静関連有害事象は，それぞれ 2.7.4.2.1.5(10)及び 2.7.4.2.1.5(15)で評価した。自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性のある有害事象として，88 試験では運動緩慢，傾眠，筋固縮などがブレクスピプラゾール全体の 10%程度に認められ，184 試験でのブレクスピプラゾール群継続例でも同様の結果であった。海外統合では，浮動性めまいや傾眠などがブレクスピプラゾール全体で 3%程度に認められ，182 試験でも同様の結果であった。AD 患者では，自動車運転や機械操作の能力が低下していると考えられることからも，ブレクスピプラゾール投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意喚起する必要がある。なお，現行のブレクスピプラゾール添付文書には，これらの注意喚起を既に記載している。

2.7.4.6　市販後データ

ブレクスピプラゾールの最初の承認は，2015 年 7 月 10 日（国際誕生日）に，統合失調症の治療及び大うつ病性障害の補助療法を適応として米国で取得した。AD アジテーションを適応とした承認は，2023 年 5 月に米国で取得した。本項の推定曝露患者数及び得られた知見に対する見解は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに収集した安全性情報を取りまとめたブレクスピプラゾールの PSUR 第 [redacted] 版を引用して示した。

2.7.4.6.1　推定曝露患者数

20[redacted] 年 [redacted] 月時点で，累積で 20,853 人がブレクスピプラゾールの臨床試験プログラムに組入れられ，このうち 14,444 人の被験者にブレクスピプラゾールが投与された（資料番号 5.3.6-01，Table 5.1-1 参照）。当該 PSUR の調査期間（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に販売されたブレクスピプラゾール錠剤の使用患者数は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の販売データを基に全世界で市販されたブレクスピプラゾール錠剤の各規格（0.25～4 mg/日）数を 365 で除した値を合計し，約 418,998.79 人/年と推定した。各規格の合計は 152,934,559 錠であった（資料番号 5.3.6-01，Table 5.2.1.1-1 参照）。

2.7.4.6.2　国内及び海外で報告された重篤な副作用

当該 PSUR の調査期間に収集された重篤な副作用は，自発報告では 570 件，市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告では 237 件であった。このうち，10 件以上報告された重篤な副作用は，自発報告では，遅発性ジスキネジアが 69 件，自殺念慮が 44 件，ジストニアが 20 件，幻聴が 19 件，眼球回転発作が 18 件，痙攣発作が 14 件，統合失調症が 12 件，心電図 QT 延長が

10 件であり，市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告では，自殺念慮が 22 件，死亡が 20 件，統合失調症が 12 件であった（資料番号 5.3.6-01，Appendix 21.3 参照）。

2.7.4.7　付録

表 2.7.4.7-1　　臨床的に重要な臨床検査値の基準

Laboratory Tests	Criteria
Chemistry	
AST (SGOT)	≥ 3 x upper limit of normal (ULN)
ALT (SGPT)	≥ 3 x ULN
Alkaline phosphatase	≥ 3 x ULN
LDH	≥ 3 x ULN
BUN	≥ 30 mg/dL
Creatinine	≥ 2.0 mg/dL
Uric Acid	
Men	≥ 10.5 mg/dL
Women	≥ 8.5 mg/dL
Bilirubin (total)	≥ 2.0 mg/dL
CPK	≥ 3 x ULN
Endocrinology	
Prolactin	> ULN
Hematology	
Hematocrit	
Men	≤ 37 % and decrease of ≥ 3 percentage points from Baseline
Women	≤ 32 % and decrease of ≥ 3 percentage points from Baseline
Hemoglobin	
Men	≤ 11.5 g/dL
Women	≤ 9.5 g/dL
White blood count	≤ 2,800/ mm^3 or ≥ 16,000/ mm^3
Eosinophils	≥ 10%
Neutrophils	≤ 15%
Absolute neutrophil count	≤ 1,000/ mm^3
Platelet count	≤ 75,000/ mm^3 or ≥ 700,000/ mm^3
Urinalysis	
Protein	Increase of ≥ 2 units
Glucose	Increase of ≥ 2 units
Additional Criteria	
Chloride	≤ 90 mEq/L or ≥ 118 mEq/L
Potassium	≤ 2.5 mEq/L or ≥ 6.5 mEq/L
Sodium	≤ 126 mEq/L or ≥ 156 mEq/L
Calcium	≤ 8.2 mg/dL or ≥ 12 mg/dL
Glucose	
Fasting	≥ 100 mg/dL
Non-Fasting	≥ 200 mg/dL
Total Cholesterol, Fasting	≥ 240 mg/dL
LDL Cholesterol, Fasting	≥ 160 mg/dL
HDL Cholesterol, Fasting	
Men	< 40 mg/dL
Women	< 50 mg/dL
Triglycerides, Fasting	≥ 150 mg/dL

＜資料番号 5.3.5.1-01：16.1.9 付録 2＞

表 2.7.4.7-2　　糖，脂質代謝関連パラメータの変化の基準（国内試験）

LAB PARAMETER	BASELINE	ANYTIME POST BASELINE
Cholesterol, Fasting (mg/dL)	Normal <200 Borderline 200-<240 Normal/Borderline <240 Normal <200 Any Value	High ≥240 High ≥240 High ≥240 Borderline/High ≥200 Increased ≥40
LDL Cholesterol, Fasting (mg/dL)	Normal <100 Borderline 100-<160 Normal/Borderline <160 Normal <100 Any Value	High ≥160 High ≥160 High ≥160 Borderline/High ≥100 Increased ≥30
HDL Cholesterol, Fasting (mg/dL)	Normal ≥40 Any Value	Low <40 Decreased ≥20
Triglycerides, Fasting (mg/dL)	Normal <150 Normal <150 Borderline 150-<200 Normal/Borderline <200 Normal/Borderline <200 Normal <150 Normal/Borderline/high <500 Any Value	High 200-<500 Very High ≥500 High 200-<500 High 200-<500 Very High ≥500 Borderline/High/Very High ≥150 Very High ≥500 Increased ≥50
Glucose Fasting, Serum (mg/dL)	Normal <100 Impaired 100-<126 Normal/Impaired <126 Any Value	High ≥126 High ≥126 High ≥126 Increased ≥10

＜資料番号 5.3.5.1-01：16.1.9＞

表 2.7.4.7-3　　糖，脂質代謝関連パラメータの変化の基準（海外統合）

Incidence of Treatment-Emergent Significant Change in Lipids: Base on NCEP-based Classifications for Adults*

Parameters	Baseline	Anytime post baseline
Total Cholesterol, fasting (mg/dl)	Normal <200	High ≥240
	Borderline 200-<240	High ≥240
	Normal/Borderline <240	High ≥240
	Normal <200	Borderline/High ≥200
	Any value	Increased ≥40
LDL direct, fasting (mg/dl)	Normal <100	High ≥160
	Borderline 100-<160	High ≥160
	Normal/borderline <160	High ≥160
	Normal <100	Borderline/high ≥100
	Any value	Increased ≥30
HDL cholesterol, fasting (mg/dl)	Normal ≥40	Low <40
	Any value	Decreased ≥30
Triglycerides, fasting (mg/dl)	Normal <150	High 200-<500
	Normal <150	Very High ≥500
	Borderline 150-<200	High 200-<500
	Borderline 150-<200	Very High ≥500
	Normal/borderline <200	High 200-<500
	Normal/borderline <200	Very High ≥500
	Normal <150	Borderline/High/Very High ≥150
	Any value	Increased ≥50

* NCEP Adult Treatment Program Classifications of lipids refer to fasting lipid measurements. However, given that total cholesterol and HDL cholesterol measurements are not significantly changed by fasting status and that the majority of clinical trial lipid data is non-fasting, we elect to include fasting and non-fasting values for total cholesterol and HDL cholesterol in combined analyses.

Incidence of Treatment-Emergent Significant Change in Glucose

Parameters	Baseline	Anytime post baseline
Glucose fasting, serum (mg/dl)	Normal <100	High ≥126
	Impaired 100-<126	High ≥126
	Normal/impaired <126	High ≥126
	Any value	Increased >10
Glucose non-fasting, serum (mg/dl)	Normal <140	High ≥200
	Borderline 140-<200	High ≥200
	Normal <140	Borderline/High ≥140
	Normal/ Borderline <200	High ≥200
	Any value	Increased >20

＜資料番号 5.3.5.3-02：Appendix 4＞

表 2.7.4.7-4　　臨床的に重要なバイタルサインと体重の基準

Variable	Criterion Value[a]	Change Relative to Baseline[a]
Pulse Rate	> 120 bpm < 50 bpm	≥ 15 bpm increase ≥ 15 bpm decrease
Systolic Blood Pressure	> 180 mmHg < 90 mmHg	≥ 20 mmHg increase ≥ 20 mmHg decrease
Diastolic Blood Pressure	> 105 mmHg < 50 mmHg	≥ 15 mmHg increase ≥ 15 mmHg decrease
Weight	-	≥ 7% increase ≥ 7% decrease

[a] In order to be identified as potentially clinically relevant, an on-treatment value must meet the “Criterion Value” and also represent a change from the subject’s baseline value of at least the magnitude shown in the “Change Relative to Baseline” column.

＜資料番号 5.3.5.1-01：16.1.9＞

表 2.7.4.7-5　　臨床的に重要なバイタルサインと体重の基準

Variable	Criterion Value[a]	Change Relative to Baseline[a]
Heart Rate	≥ 120 bpm ≤ 50 bpm	increase of ≥ 15 bpm decrease of ≥ 15 bpm
PR	≥ 200 msec	increase of ≥ 50 msec
QRS	≥ 120 msec	increase of ≥ 20 msec
QTcF	> 450 msec (males) > 470 msec (females)	

[a] In order to be identified as potentially clinically relevant, an on-treatment value must meet the “Criterion Value” and also represent a change from the subject’s baseline value of at least the magnitude shown in the “Change Relative to Baseline” column.

＜資料番号 5.3.5.1-01：16.1.9 付録 3＞

表 2.7.4.7-6　臨床的に重要な心電図所見の基準（海外試験）

Variable	Criterion Value[a]	Change Relative to Baseline[a]
Rate		
Tachycardia	≥ 120 bpm	increase of ≥ 15 bpm
Bradycardia	≤ 50 bpm	decrease of ≥ 15 bpm
Rhythm		
Sinus tachycardia[b]	≥ 120 bpm	increase of ≥ 15 bpm
Sinus bradycardia[c]	≤ 50 bpm	decrease of ≥ 15 bpm
Supraventricular premature beat	all	not present → present
Ventricular premature beat	all	not present → present
Supraventricular tachycardia	all	not present → present
Ventricular tachycardia	all	not present → present
Atrial fibrillation	all	not present → present
Atrial flutter	all	not present → present
Conduction		
1° atrioventricular block	PR ≥ 200 msec	increase of ≥ 50 msec
2° atrioventricular block	all	not present → present
3° atrioventricular block	all	not present → present
Left bundle-branch block	all	not present → present
Right bundle-branch block	all	not present → present
Pre-excitation syndrome	all	not present → present
Other intraventricular conduction block[d]	QRS ≥ 120 msec	increase of ≥ 20 msec
Infarction		
Acute or subacute	all	not present → present
Old	all	not present → present ≥ 12 weeks post study entry
ST/T Morphological		
Myocardial Ischemia	all	not present → present
Symmetrical T-wave inversion	all	not present → present
Increase in QTc	QTcF ≥ 450 msec (men) and ≥ 470 msec (women)	

[a] In order to be identified as potentially clinically relevant, an on-treatment value must meet the “Criterion Value” and also represent a change from the subject’s baseline value of at least the magnitude shown in the “Change Relative to Baseline” column.

[b] No current diagnosis of supraventricular tachycardia, ventricular tachycardia, atrial fibrillation, atrial flutter, or other rhythm abnormality.

[c] No current diagnosis of atrial fibrillation, atrial flutter, or other rhythm abnormality.

[d] No current diagnosis of left bundle branch block or right bundle branch block.

＜資料番号 5.3.5.3-02：Appendix 3＞

表 2.7.4.7-7　　治験薬の投与期間：88 試験

	Brexpiprazole 1 mg (N = 112)	Brexpiprazole 2 mg (N = 149)	Total Brexpiprazole (N = 261)	Placebo (N = 149)
Days of exposure (days)				
N	112	149	261	149
Mean	59.7	59.7	59.7	61.0
SD	20.2	18.1	19.0	18.9
Median	70.0	70.0	70.0	70.0
Min	4	1	1	2
Max	78	77	78	77
Days of exposure, n (%)				
1 - 7 days	3 (2.7)	1 (0.7)	4 (1.5)	2 (1.3)
8 - 14 days	5 (4.5)	4 (2.7)	9 (3.4)	6 (4.0)
15 - 21 days	4 (3.6)	5 (3.4)	9 (3.4)	3 (2.0)
22 - 28 days	4 (3.6)	6 (4.0)	10 (3.8)	9 (6.0)
29 - 35 days	5 (4.5)	3 (2.0)	8 (3.1)	3 (2.0)
36 - 42 days	1 (0.9)	10 (6.7)	11 (4.2)	3 (2.0)
43 - 49 days	1 (0.9)	10 (6.7)	11 (4.2)	3 (2.0)
50 - 56 days	3 (2.7)	4 (2.7)	7 (2.7)	4 (2.7)
57 - 63 days	1 (0.9)	1 (0.7)	2 (0.8)	0 (0.0)
64 - 70 days	72 (64.3)	86 (57.7)	158 (60.5)	92 (61.7)
> 70 days	13 (11.6)	19 (12.8)	32 (12.3)	24 (16.1)
≥ 7 days	111 (99.1)	148 (99.3)	259 (99.2)	148 (99.3)
≥ 14 days	107 (95.5)	145 (97.3)	252 (96.6)	145 (97.3)
≥ 28 days	98 (87.5)	135 (90.6)	233 (89.3)	133 (89.3)
≥ 42 days	90 (80.4)	127 (85.2)	217 (83.1)	123 (82.6)
≥ 56 days	87(77.7)	108 (72.5)	195 (74.7)	117 (78.5)
≥ 70 days	64 (57.1)	79 (53.0)	143 (54.8)	94 (63.1)
Any exposure	112 (100.0)	149 (100.0)	261(100.0)	149 (100.0)

Note: Exposure is calculated as study drug end date - study drug start date + 1.

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

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-7.1, CT-7.2＞

表 2.7.4.7-8　　治験薬の投与期間：184 試験

	Rollover Brex (N = 102)	Rollover Placebo (N = 62)	Rollover Total (N = 164)
Days of exposure (days)			
N	102	62	164
Mean	82.5	83.4	82.8
SD	28.6	26.4	27.7
Median	98.0	98.0	98.0
Min	8	2	2
Max	105	104	105
Days of exposure, n (%)			
1 - 7 days	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.6)
8 - 14 days	4 (3.9)	1 (1.6)	5 (3.0)
15 - 21 days	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (1.8)
22 - 28 days	3 (2.9)	1 (1.6)	4 (2.4)
29 - 35 days	2 (2.0)	3 (4.8)	5 (3.0)
36 - 42 days	4 (3.9)	2 (3.2)	6 (3.7)
43 - 49 days	2 (2.0)	2 (3.2)	4 (2.4)
50 - 56 days	4 (3.9)	2 (3.2)	6 (3.7)
57 - 63 days	2 (2.0)	2 (3.2)	4 (2.4)
64 - 70 days	2 (2.0)	1 (1.6)	3 (1.8)
71 - 77 days	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
78 - 84 days	2 (2.0)	2 (3.2)	4 (2.4)
85 - 91 days	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.6)
92 - 98 days	59 (57.8)	36 (58.1)	95 (57.9)
> 98 days	15 (14.7)	8 (12.9)	23 (14.0)
≥ 7 days	102 (100.0)	61 (98.4)	163 (99.4)
≥ 14 days	98 (96.1)	60 (96.8)	158 (96.3)
≥ 28 days	93 (91.2)	59 (95.2)	152 (92.7)
≥ 42 days	86 (84.3)	55 (88.7)	141 (86.0)
≥ 56 days	80 (78.4)	51 (82.3)	131 (79.9)
≥ 70 days	76 (74.5)	47 (75.8)	123 (75.0)
≥ 84 days	76 (74.5)	45 (72.6)	121 (73.8)
≥ 98 days	64 (62.7)	38 (61.3)	102 (62.2)
Any exposure	102 (100.0)	62 (100.0)	164 (100.0)

Note: Exposure is calculated as study drug end date - study drug start date + 1.

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

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-7.1, CT-7.2＞

表 2.7.4.7-9　　治験薬の投与量：184 試験

			Rollover Brex (N = 102)	Rollover Placebo (N = 62)	Rollover Total (N = 164)
Overall	Average daily dose (mg)	N	102	62	164
		Mean	1.42	1.45	1.43
		SD	0.40	0.35	0.38
		Median	1.50	1.48	1.49
		Min	0.5	0.5	0.5
		Max	1.8	1.8	1.8
	Modal dose n (%)	N	102	62	164
		0.5 mg	5 (4.9)	2 (3.2)	7 (4.3)
		1 mg	43 (42.2)	25 (40.3)	68 (41.5)
		2 mg	54 (52.9)	35 (56.5)	89 (54.3)
	Final dose n (%)	N	102	62	164
		0.5 mg	2 (2.0)	1 (1.6)	3 (1.8)
		1 mg	46 (45.1)	34 (54.8)	80 (48.8)
		2 mg	54 (52.9)	27 (43.5)	81 (49.4)
1 - 7 days	Average daily dose (mg)	N	102	62	164
		Mean	0.51	0.51	0.51
		SD	0.03	0.03	0.03
		Median	0.50	0.50	0.50
		Min	0.5	0.5	0.5
		Max	0.6	0.6	0.6
	Modal dose n (%)	N	102	62	164
		0.5 mg	102 (100.0)	62 (100.0)	164 (100.0)
		1 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		2 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
8 - 14 days	Average daily dose (mg)	N	102	61	163
		Mean	0.99	1.02	1.00
		SD	0.10	0.09	0.10
		Median	1.00	1.00	1.00
		Min	0.5	0.9	0.5
		Max	1.3	1.3	1.3
	Modal dose n (%)	N	102	61	163
		0.5 mg	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.2)
		1 mg	100 (98.0)	61 (100.0)	161 (98.8)
		2 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
15 - 21 days	Average daily dose (mg)	N	98	60	158
		Mean	1.78	1.90	1.83
		SD	0.38	0.23	0.33
		Median	2.00	2.00	2.00
		Min	1.0	1.0	1.0
		Max	2.0	2.0	2.0
	Modal dose n (%)	N	98	60	158
		0.5 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		1 mg	18 (18.4)	4 (6.7)	22 (13.9)
		2 mg	80 (81.6)	56 (93.3)	136 (86.1)
22 - 28 days	Average daily dose (mg)	N	95	60	155
		Mean	1.75	1.85	1.79
		SD	0.43	0.35	0.41
		Median	2.00	2.00	2.00
		Min	0.9	1.0	0.9
		Max	2.0	2.0	2.0
	Modal dose n (%)	N	95	60	155
		0.5 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		1 mg	22 (23.2)	9 (15.0)	31 (20.0)
		2 mg	73 (76.8)	51 (85.0)	124 (80.0)

			Rollover Brex (N = 102)	Rollover Placebo (N = 62)	Rollover Total (N = 164)
29 - 35 days	Average daily dose (mg)	N	92	59	151
		Mean	1.66	1.71	1.68
		SD	0.47	0.45	0.46
		Median	2.00	2.00	2.00
		Min	0.7	1.0	0.7
		Max	2.0	2.0	2.0
	Modal dose n (%)	N	92	59	151
		0.5 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		1 mg	31 (33.7)	16 (27.1)	47 (31.1)
		2 mg	61 (66.3)	43 (72.9)	104 (68.9)
36 - 42 days	Average daily dose (mg)	N	90	56	146
		Mean	1.63	1.69	1.65
		SD	0.49	0.46	0.48
		Median	2.00	2.00	2.00
		Min	0.6	1.0	0.6
		Max	2.0	2.0	2.0
	Modal dose n (%)	N	90	56	146
		0.5 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		1 mg	32 (35.6)	17 (30.4)	49 (33.6)
		2 mg	58 (64.4)	39 (69.6)	97 (66.4)
43 - 49 days	Average daily dose (mg)	N	86	54	140
		Mean	1.59	1.53	1.57
		SD	0.50	0.51	0.50
		Median	2.00	2.00	2.00
		Min	0.7	0.6	0.6
		Max	2.0	2.0	2.0
	Modal dose n (%)	N	86	54	140
		0.5 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		1 mg	35 (40.7)	25 (46.3)	60 (42.9)
		2 mg	51 (59.3)	29 (53.7)	80 (57.1)
50 - 56 days	Average daily dose (mg)	N	84	52	136
		Mean	1.61	1.56	1.59
		SD	0.49	0.50	0.49
		Median	2.00	2.00	2.00
		Min	0.7	1.0	0.7
		Max	2.0	2.0	2.0
	Modal dose n (%)	N	84	52	136
		0.5 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		1 mg	33 (39.3)	23 (44.2)	56 (41.2)
		2 mg	51 (60.7)	29 (55.8)	80 (58.8)
57 - 63 days	Average daily dose (mg)	N	80	50	130
		Mean	1.60	1.59	1.59
		SD	0.49	0.48	0.49
		Median	2.00	2.00	2.00
		Min	0.7	1.0	0.7
		Max	2.0	2.0	2.0
	Modal dose n (%)	N	80	50	130
		0.5 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		1 mg	32 (40.0)	20 (40.0)	52 (40.0)
		2 mg	48 (60.0)	30 (60.0)	78 (60.0)
64 - 70 days	Average daily dose (mg)	N	78	48	126
		Mean	1.60	1.62	1.61
		SD	0.50	0.48	0.49
		Median	2.00	2.00	2.00
		Min	0.7	1.0	0.7

			Rollover Brex (N = 102)	Rollover Placebo (N = 62)	Rollover Total (N = 164)
		Max	2.0	2.0	2.0
	Modal dose n (%)	N	78	48	126
		0.5 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		1 mg	31 (39.7)	18 (37.5)	49 (38.9)
		2 mg	47 (60.3)	30 (62.5)	77 (61.1)
71 - 77 days	Average daily dose (mg)	N	76	47	123
		Mean	1.61	1.58	1.60
		SD	0.49	0.49	0.49
		Median	2.00	2.00	2.00
		Min	1.0	1.0	1.0
		Max	2.0	2.0	2.0
	Modal dose n (%)	N	76	47	123
		0.5 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		1 mg	30 (39.5)	20 (42.6)	50 (40.7)
		2 mg	46 (60.5)	27 (57.4)	73 (59.3)
78 - 84 days	Average daily dose (mg)	N	76	47	123
		Mean	1.61	1.57	1.59
		SD	0.49	0.49	0.49
		Median	2.00	2.00	2.00
		Min	1.0	1.0	1.0
		Max	2.0	2.0	2.0
	Modal dose n (%)	N	76	47	123
		0.5 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		1 mg	30 (39.5)	20 (42.6)	50 (40.7)
		2 mg	46 (60.5)	27 (57.4)	73 (59.3)
85 - 91 days	Average daily dose (mg)	N	74	45	119
		Mean	1.62	1.54	1.59
		SD	0.49	0.50	0.49
		Median	2.00	2.00	2.00
		Min	1.0	1.0	1.0
		Max	2.0	2.0	2.0
	Modal dose n (%)	N	74	45	119
		0.5 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		1 mg	28 (37.8)	21 (46.7)	49 (41.2)
		2 mg	46 (62.2)	24 (53.3)	70 (58.8)
92 - 98 days	Average daily dose (mg)	N	74	44	118
		Mean	1.62	1.52	1.58
		SD	0.49	0.51	0.50
		Median	2.00	2.00	2.00
		Min	0.9	1.0	0.9
		Max	2.0	2.0	2.0
	Modal dose n (%)	N	74	44	118
		0.5 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		1 mg	28 (37.8)	21 (47.7)	49 (41.5)
		2 mg	46 (62.2)	23 (52.3)	69 (58.5)
> 98 days	Average daily dose (mg)	N	15	8	23
		Mean	1.73	1.38	1.61
		SD	0.46	0.52	0.50
		Median	2.00	1.00	2.00
		Min	1.0	1.0	1.0
		Max	2.0	2.0	2.0
	Modal dose n (%)	N	15	8	23
		0.5 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		1 mg	4 (26.7)	5 (62.5)	9 (39.1)
		2 mg	11 (73.3)	3 (37.5)	14 (60.9)

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-7.3, CT-7.4＞

表 2.7.4.7-10　　治験薬の投与期間：海外統合

	Brex ≤ 1 mg (N = 157)	Brex 2 and 3 mg (N = 366)	Brex 0.5–2 mg (N = 132)	All Brex (N = 655)	Placebo (N = 388)	Total (N = 1043)
Treatment duration (days)						
N	157	366	132	655	388	1043
Mean (SD)	78.4 (15.6)	79.8 (13.9)	79.3 (15.6)	79.4 (14.7)	80 (13.7)	79.6 (14.3)
Min, Max	4, 88	7, 92	5, 89	4, 92	1, 94	1, 94
Treatment duration, n (%)						
≥ 1 day	157 (100.0)	366 (100.0)	132 (100.0)	655 (100.0)	388 (100.0)	1043 (100.0)
≥ 7 days	156 (99.4)	366 (100.0)	131 (99.2)	653 (99.7)	386 (99.5)	1039 (99.6)
≥ 14 days	155 (98.7)	364 (99.5)	130 (98.5)	649 (99.1)	382 (98.5)	1031 (98.8)
≥ 21 days	155 (98.7)	362 (98.9)	128 (97.0)	645 (98.5)	382 (98.5)	1027 (98.5)
≥ 28 days	154 (98.1)	357 (97.5)	128 (97.0)	639 (97.6)	379 (97.7)	1018 (97.6)
≥ 35 days	151 (96.2)	354 (96.7)	126 (95.5)	631 (96.3)	377 (97.2)	1008 (96.6)
≥ 42 days	149 (94.9)	349 (95.4)	125 (94.7)	623 (95.1)	376 (96.9)	999 (95.8)
≥ 49 days	144 (91.7)	346 (94.5)	123 (93.2)	613 (93.6)	368 (94.8)	981 (94.1)
≥ 56 days	139 (88.5)	339 (92.6)	121 (91.7)	599 (91.5)	364 (93.8)	963 (92.3)
≥ 63 days	139 (88.5)	333 (91.0)	121 (91.7)	593 (90.5)	358 (92.3)	951 (91.2)
≥ 70 days	136 (86.6)	329 (89.9)	120 (90.9)	585 (89.3)	356 (91.8)	941 (90.2)
≥ 77 days	134 (85.4)	325 (88.8)	118 (89.4)	577 (88.1)	344 (88.7)	921 (88.3)
≥ 84 days	114 (72.6)	245 (66.9)	89 (67.4)	448 (68.4)	268 (69.1)	716 (68.6)
Any exposure	157 (100.0)	366 (100.0)	132 (100.0)	655 (100.0)	388 (100.0)	1043 (100.0)

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

Note: Treatment groups consist of Brex ≤ 1 mg consisting of 0.5 mg/day and 1 mg/day arms in Trial 331-12-283; Brex 0.5–2 mg arm in Trial 331-12-284; Brex 2 and 3 mg/day arms in Trials 331-12-283 and 331-14-213; and placebo arms in Trials 331-12-283, 331-12-284, and 331-14-213.

＜資料番号 5.3.5.3-02：Table 2.7.4.1.2.1-1＞

表 2.7.4.7-11　　治験薬の投与量：海外統合

Dosing Summary	Brex ≤1 mg (N = 157)	Brex 2 mg and 3 mg (N = 366)	Brex 0.5 mg–2 mg (N = 132)	All Brex (N = 655)	Placebo (N = 388)
Mean daily dose (mg)					
N	157	366	132	655	388
Mean (SD)	0.8 (0.2)	1.9 (0.5)	1.2 (0.4)	1.5 (0.6)	0 (0.0)
Min, Max	0.3, 0.9	0.4, 2.5	0.4, 1.6	0.3, 2.5	0, 0
Modal daily dose (mg), n (%)					
< 1 mg	21 (13.4)	5 (1.4)	10 (7.6)	36 (5.5)	388 (100)
1 mg	136 (86.6)	4 (1.1)	51 (38.6)	191 (29.2)	0 (0.0)
2 mg	0 (0.0)	211 (57.7)	71 (53.8)	282 (43.1)	0 (0.0)
3 mg	0 (0.0)	146 (39.9)	0 (0.0)	146 (22.3)	0 (0.0)
4 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 4 mg[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
End dose (mg), n (%)					
< 1 mg	21 (13.4)	4 (1.1)	12 (9.1)	37 (5.6)	388 (100)
1 mg	135 (86.0)	4 (1.1)	43 (32.6)	182 (27.8)	0 (0.0)
2 mg	1 (0.6)	208 (56.8)	77 (58.3)	286 (43.7)	0 (0.0)
3 mg	0 (0.0)	149 (40.7)	0 (0.0)	149 (22.7)	0 (0.0)
4 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 4 mg[a]	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)

Note: Modal dose is the dose most frequently taken by a subject; end dose is the last dose taken by a subject.

Note: Percentages are based on the number of subjects in the safety sample.

[a] Subject 33112283-[redacted] took an excess number of tablets on the last day of dosing (noncompliance).

＜資料番号 5.3.5.3-02：Table 2.7.4.1.2.5-1＞

表 2.7.4.7-12　治験薬の投与期間：182 試験

Duration of Exposure	Prior Brexpiprazole (N = 163)	Prior Placebo (N = 96)	Total (N = 259)
1 Week	1 (0.6)	1 (1.0)	2 (0.8)
2 Weeks	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
3 Weeks	2 (1.2)	1 (1.0)	3 (1.2)
4 Weeks	1 (0.6)	1 (1.0)	2 (0.8)
5 Weeks	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
6 Weeks	3 (1.8)	1 (1.0)	4 (1.5)
7 Weeks	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
8 Weeks	1 (0.6)	4 (4.2)	5 (1.9)
9 Weeks	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
10 Weeks	4 (2.5)	1 (1.0)	5 (1.9)
11 Weeks	2 (1.2)	3 (3.1)	5 (1.9)
12 Weeks	97 (59.5)	57 (59.4)	154 (59.5)
> 12 Weeks[a]	45 (27.6)	27 (28.1)	72 (27.8)
Any Exposure	163 (100.0)	96 (100.0)	259 (100.0)

N = total number of subjects in prior dose group.

[a]The Week 12 visit occurred on Day 84, with a + 2-day visit window.

＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 12.1-1＞

表 2.7.4.7-13

CT-7.2.1
Number and Percentage of Subjects Receiving Study Medication and Mean and Range of Average Daily Dose
(Safety Sample)

TIME INTERVAL OF EXPOSURE	TREATMENT GROUP	N[1]	n	(%)	AVERAGE DAILY DOSE(mg/day) MEAN	MED	SD	MIN	MAX
1 WEEK	PRIOR BREXPIPRAZOLE	163	163	(100.0)	2.6	3.0	0.4	2.0	3.0
	PRIOR PLACEBO	96	96	(100.0)	0.5	0.5	0.0	0.5	0.7
	TOTAL	259	259	(100.0)	1.8	2.0	1.1	0.5	3.0
2 WEEKS	PRIOR BREXPIPRAZOLE	163	161	(98.7)	2.6	3.0	0.4	2.0	3.0
	PRIOR PLACEBO	96	95	(98.9)	1.0	1.0	0.1	0.5	1.5
	TOTAL	259	256	(98.8)	2.0	2.0	0.8	0.5	3.0
3 WEEKS	PRIOR BREXPIPRAZOLE	163	159	(97.5)	2.6	3.0	0.4	2.0	3.0
	PRIOR PLACEBO	96	95	(98.9)	1.9	2.0	0.0	1.4	2.0
	TOTAL	259	254	(98.0)	2.4	2.0	0.5	1.4	3.0
4 WEEKS	PRIOR BREXPIPRAZOLE	163	158	(96.9)	2.6	3.0	0.4	2.0	3.0
	PRIOR PLACEBO	96	94	(97.9)	2.0	2.0	0.0	2.0	2.0
	TOTAL	259	252	(97.3)	2.4	2.0	0.4	2.0	3.0
5 WEEKS	PRIOR BREXPIPRAZOLE	163	157	(96.3)	2.6	3.0	0.4	2.0	3.0
	PRIOR PLACEBO	96	93	(96.8)	2.0	2.0	0.0	2.0	2.0
	TOTAL	259	250	(96.5)	2.4	2.0	0.4	2.0	3.0
6 WEEKS	PRIOR BREXPIPRAZOLE	163	155	(95.0)	2.6	3.0	0.4	2.0	3.0
	PRIOR PLACEBO	96	93	(96.8)	2.0	2.0	0.0	2.0	2.1
	TOTAL	259	248	(95.7)	2.3	2.0	0.4	2.0	3.0
7 WEEKS	PRIOR BREXPIPRAZOLE	163	152	(93.2)	2.6	3.0	0.4	2.0	3.0
	PRIOR PLACEBO	96	92	(95.8)	2.0	2.0	0.2	2.0	3.0
	TOTAL	259	244	(94.2)	2.4	2.0	0.4	2.0	3.0

CALCULATIONS DO NOT INCLUDE TREATMENT INTERRUPTIONS.
[1]ENDPOINT REFLECTS THE LAST NON-MISSING DOSE TAKEN DURING THE STUDY.

FILE: adex4a.lis, RUN: [redacted]20[redacted] 15:32; ANALYSIS DATASETS CREATED: [redacted]20[redacted] 12:32
PROGRAM: /opt/sas/Data/DAP/OPC34712/P33120100182/PROGRAM.DEV/adex4.sas
OPDC, NEW DRUG APPLICATION, IND # 115,960 BREXPIPRAZOLE CT-7.2.1 FINAL

CT-7.2.1

Number and Percentage of Subjects Receiving Study Medication and Mean and Range of Average Daily Dose
(Safety Sample)

TIME INTERVAL OF EXPOSURE	TREATMENT GROUP	N[1]	n	(%)	AVERAGE DAILY DOSE(mg/day) MEAN	MED	SD	MIN	MAX
8 WEEKS	PRIOR BREXPIPRAZOLE	163	150	(92.0)	2.6	3.0	0.4	2.0	3.0
	PRIOR PLACEBO	96	92	(95.8)	2.1	2.0	0.2	2.0	3.0
	TOTAL	259	242	(93.4)	2.4	2.0	0.4	2.0	3.0
9 WEEKS	PRIOR BREXPIPRAZOLE	163	149	(91.4)	2.6	3.0	0.4	2.0	3.0
	PRIOR PLACEBO	96	88	(91.6)	2.0	2.0	0.2	2.0	3.0
	TOTAL	259	237	(91.5)	2.4	2.0	0.4	2.0	3.0
10 WEEKS	PRIOR BREXPIPRAZOLE	163	147	(90.1)	2.6	3.0	0.4	2.0	3.0
	PRIOR PLACEBO	96	88	(91.6)	2.0	2.0	0.2	2.0	3.0
	TOTAL	259	235	(90.7)	2.4	2.0	0.4	2.0	3.0
11 WEEKS	PRIOR BREXPIPRAZOLE	163	144	(88.3)	2.6	3.0	0.4	2.0	3.0
	PRIOR PLACEBO	96	87	(90.6)	2.0	2.0	0.2	2.0	3.0
	TOTAL	259	231	(89.1)	2.4	2.0	0.4	2.0	3.0
12 WEEKS	PRIOR BREXPIPRAZOLE	163	142	(87.1)	2.6	3.0	0.4	2.0	3.0
	PRIOR PLACEBO	96	84	(87.5)	2.1	2.0	0.2	2.0	3.0
	TOTAL	259	226	(87.2)	2.4	2.0	0.4	2.0	3.0
>12 WEEKS	PRIOR BREXPIPRAZOLE	163	45	(27.6)	2.5	3.0	0.4	2.0	3.0
	PRIOR PLACEBO	96	27	(28.1)	2.0	2.0	0.2	2.0	3.0
	TOTAL	259	72	(27.8)	2.3	2.0	0.4	2.0	3.0
ENDPOINT[1]	PRIOR BREXPIPRAZOLE	163	163	(100.0)	2.6	3.0	0.4	2.0	3.0
	PRIOR PLACEBO	96	96	(100.0)	2.0	2.0	0.3	0.5	3.0
	TOTAL	259	259	(100.0)	2.4	2.0	0.5	0.5	3.0

CALCULATIONS DO NOT INCLUDE TREATMENT INTERRUPTIONS.
[1]ENDPOINT REFLECTS THE LAST NON-MISSING DOSE TAKEN DURING THE STUDY.

FILE: adex4a.lis, RUN: [redacted]20[redacted] 15:32; ANALYSIS DATASETS CREATED: [redacted]20[redacted] 12:32
PROGRAM: /opt/sas/Data/DAP/OPC34712/P33120100182/PROGRAM.DEV/adex4.sas
OPDC, NEW DRUG APPLICATION, IND # 115,960 BREXPIPRAZOLE CT-7.2.1 FINAL

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-7.2.1＞

表 2.7.4.7-14

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00088

CT-4.2.2
Concomitant Medications (Antidementia Drug): Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

	BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		TOTAL BREX (N=261)		PLACEBO (N=149)		TOTAL (N=410)	
DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL USING ONE OR MORE MEDICATIONS	58	(51.8)	89	(59.7)	147	(56.3)	73	(49.0)	220	(53.7)
ANTICHOLINESTERASES	32	(28.6)	54	(36.2)	86	(33.0)	39	(26.2)	125	(30.5)
DONEPEZIL HYDROCHLORIDE	17	(15.2)	31	(20.8)	48	(18.4)	19	(12.8)	67	(16.3)
GALANTAMINE	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.5)
GALANTAMINE HYDROBROMIDE	10	(8.9)	18	(12.1)	28	(10.7)	14	(9.4)	42	(10.2)
GALANTAMINE HYDROCHLORIDE	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
RIVASTIGMINE	4	(3.6)	5	(3.4)	9	(3.4)	5	(3.4)	14	(3.4)
OTHER ANTI-DEMENTIA DRUGS	37	(33.0)	56	(37.6)	93	(35.6)	58	(38.9)	151	(36.8)
MEMANTINE	2	(1.8)	1	(0.7)	3	(1.1)	1	(0.7)	4	(1.0)
MEMANTINE HYDROCHLORIDE	35	(31.3)	55	(36.9)	90	(34.5)	57	(38.3)	147	(35.9)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-4.2.2＞

表 2.7.4.7-15

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL USING ONE OR MORE MEDICATIONS	101	(99.0)	61	(98.4)	162	(98.8)
ACE INHIBITORS, PLAIN	2	(2.0)	2	(3.2)	4	(2.4)
ALACEPRIL	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
ENALAPRIL MALEATE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
IMIDAPRIL HYDROCHLORIDE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
ADRENERGICS IN COMBINATION WITH CORTICOSTEROIDS OR OTHER DRUGS, EXCL. ANTICHOLINERGICS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
FLUTICASONE PROPIONATE;SALMETEROL XINAFOATE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
ALDOSTERONE ANTAGONISTS	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
SPIRONOLACTONE	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
ALPHA AND BETA BLOCKING AGENTS	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
AROTINOLOL HYDROCHLORIDE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
CARVEDILOL	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
ALPHA GLUCOSIDASE INHIBITORS	3	(2.9)	1	(1.6)	4	(2.4)
MIGLITOL	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
VOGLIBOSE	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS	5	(4.9)	7	(11.3)	12	(7.3)
DOXAZOSIN MESILATE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
NAFTOPIDIL	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
SILODOSIN	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
TAMSULOSIN	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE	2	(2.0)	3	(4.8)	5	(3.0)
URAPIDIL	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
AMIDES	4	(3.9)	4	(6.5)	8	(4.9)
EPINEPHRINE;LIDOCAINE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
LIDOCAINE	3	(2.9)	3	(4.8)	6	(3.7)
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS AND CALCIUM CHANNEL BLOCKERS	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
AMLODIPINE BESILATE;CANDESARTAN CILEXETIL	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
AMLODIPINE BESILATE;IRBESARTAN	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS, PLAIN	20	(19.6)	13	(21.0)	33	(20.1)
AZILSARTAN	4	(3.9)	4	(6.5)	8	(4.9)
CANDESARTAN CILEXETIL	5	(4.9)	1	(1.6)	6	(3.7)
LOSARTAN POTASSIUM	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
OLMESARTAN MEDOXOMIL	5	(4.9)	3	(4.8)	8	(4.9)
TELMISARTAN	3	(2.9)	2	(3.2)	5	(3.0)
VALSARTAN	3	(2.9)	3	(4.8)	6	(3.7)
ANILIDES	14	(13.7)	9	(14.5)	23	(14.0)
PARACETAMOL	14	(13.7)	9	(14.5)	23	(14.0)
ANTICHOLINESTERASES	38	(37.3)	23	(37.1)	61	(37.2)
DISTIGMINE BROMIDE	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
DONEPEZIL HYDROCHLORIDE	15	(14.7)	12	(19.4)	27	(16.5)
GALANTAMINE	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
GALANTAMINE HYDROBROMIDE	14	(13.7)	7	(11.3)	21	(12.8)
GALANTAMINE HYDROCHLORIDE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
RIVASTIGMINE	6	(5.9)	2	(3.2)	8	(4.9)
ANTIDIARRHEAL MICROORGANISMS	7	(6.9)	5	(8.1)	12	(7.3)
BACILLUS MESENTERICUS;CLOSTRIDIUM BUTYRICUM;ENTEROCOCCUS FAECALIS	4	(3.9)	3	(4.8)	7	(4.3)
BIFIDOBACTERIUM LACTIS	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
BIFIDOBACTERIUM NOS	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANTIGOUT PREPARATIONS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
ANTIGOUT PREPARATIONS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
ANTIHISTAMINES FOR TOPICAL USE	3	(2.9)	2	(3.2)	5	(3.0)
DIPHENHYDRAMINE	3	(2.9)	2	(3.2)	5	(3.0)
ANTIINFLAMMATORY AGENTS, NON-STEROIDS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
BROMFENAC SODIUM	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
ANTIINFLAMMATORY PREPARATIONS, NON-STEROIDS FOR TOPICAL USE	17	(16.7)	14	(22.6)	31	(18.9)
DICLOFENAC SODIUM	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
FELBINAC	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
INDOMETACIN	3	(2.9)	2	(3.2)	5	(3.0)
KETOPROFEN	10	(9.8)	7	(11.3)	17	(10.4)
LOXOPROFEN SODIUM	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE	2	(2.0)	4	(6.5)	6	(3.7)
ANTISEPTICS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
DEQUALINIUM CHLORIDE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
ANTIVERTIGO PREPARATIONS	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
BETAHISTINE MESILATE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANTIVIRALS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
VIDARABINE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
AROMATASE INHIBITORS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
ANASTROZOLE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
ASCORBIC ACID (VITAMIN C), COMBINATIONS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
ASCORBIC ACID;CALCIUM PANTOTHENATE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
ASCORBIC ACID (VITAMIN C), PLAIN	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
ASCORBIC ACID	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
BENZODIAZEPINE RELATED DRUGS	29	(28.4)	32	(51.6)	61	(37.2)
ESZOPICLONE	17	(16.7)	22	(35.5)	39	(23.8)
ZOLPIDEM	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
ZOLPIDEM TARTRATE	9	(8.8)	7	(11.3)	16	(9.8)
ZOPICLONE	4	(3.9)	7	(11.3)	11	(6.7)
BETA BLOCKING AGENTS	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
TIMOLOL MALEATE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
TIMOLOL MALEATE;TRAVOPROST	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	n	(%)	n	(%)	n	(%)
BETA BLOCKING AGENTS, SELECTIVE	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
ATENOLOL	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
BISOPROLOL FUMARATE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
BIGUANIDES	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
METFORMIN HYDROCHLORIDE	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
BILE ACIDS AND DERIVATIVES	3	(2.9)	1	(1.6)	4	(2.4)
URSODEOXYCHOLIC ACID	3	(2.9)	1	(1.6)	4	(2.4)
BISPHOSPHONATES	5	(4.9)	3	(4.8)	8	(4.9)
ALENDRONATE SODIUM	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
IBANDRONATE SODIUM	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
MINODRONIC ACID	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
RISEDRONATE SODIUM	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
CARBOHYDRATES NOS;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM CHLORIDE;SODIUM LACTATE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
BULK-FORMING LAXATIVES	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
POLYCARBOPHIL CALCIUM	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	n	(%)	n	(%)	n	(%)
CALCIUM	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
ASPARTATE CALCIUM	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
CARBAMIDE PRODUCTS	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
UREA	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
CARBONIC ANHYDRASE INHIBITORS	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
BRINZOLAMIDE	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
COMBINATIONS OF PENICILLINS, INCL. BETA-LACTAMASE INHIBITORS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
PIPERACILLIN SODIUM;TAZOBACTAM SODIUM	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
COMBINATIONS OF VITAMINS	1	(1.0)	3	(4.8)	4	(2.4)
ASCORBIC ACID;RIBOFLAVIN SODIUM PHOSPHATE;THIAMINE HYDROCHLORIDE	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
BENFOTIAMINE;CYANOCOBALAMIN;PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
CONTACT LAXATIVES	55	(53.9)	30	(48.4)	85	(51.8)
SENNA SPP.	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
SENNOSIDE A+B	2	(2.0)	3	(4.8)	5	(3.0)
SENNOSIDE A+B CALCIUM	19	(18.6)	10	(16.1)	29	(17.7)
SODIUM PICOSULFATE	37	(36.3)	21	(33.9)	58	(35.4)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	ROLLOVER BREX (N=102) n	(%)	ROLLOVER PLACEBO (N=62) n	(%)	ROLLOVER TOTAL (N=164) n	(%)
CORTICOSTEROIDS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
ALLANTOIN;LIDOCAINE;PREDNISOLONE ACETATE;TOCOPHERYL ACETATE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
CORTICOSTEROIDS, MODERATELY POTENT (GROUP II)	1	(1.0)	4	(6.5)	5	(3.0)
ALCLOMETASONE DIPROPIONATE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
CLOBETASONE BUTYRATE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
DEXAMETHASONE VALERATE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
HYDROCORTISONE BUTYRATE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
CORTICOSTEROIDS, POTENT (GROUP III)	0	(0.0)	3	(4.8)	3	(1.8)
BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
BETAMETHASONE VALERATE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
DIFLUPREDNATE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
CORTICOSTEROIDS, POTENT, COMBINATIONS WITH ANTIBIOTICS	5	(4.9)	3	(4.8)	8	(4.9)
BETAMETHASONE VALERATE;GENTAMICIN SULFATE	5	(4.9)	3	(4.8)	8	(4.9)
CORTICOSTEROIDS, VERY POTENT (GROUP IV)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
CLOBETASOL PROPIONATE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
CORTICOSTEROIDS, WEAK, OTHER COMBINATIONS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
CROTAMITON;HYDROCORTISONE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	n	(%)	n	(%)	n	(%)
DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES	34	(33.3)	17	(27.4)	51	(31.1)
AMLODIPINE	4	(3.9)	0	(0.0)	4	(2.4)
AMLODIPINE BESILATE	26	(25.5)	14	(22.6)	40	(24.4)
AZELNIDIPINE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
BENIDIPINE HYDROCHLORIDE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
NICARDIPINE HYDROCHLORIDE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
NIFEDIPINE	2	(2.0)	2	(3.2)	4	(2.4)
DIPEPTIDYL PEPTIDASE 4 (DPP-4) INHIBITORS	7	(6.9)	4	(6.5)	11	(6.7)
ALOGLIPTIN BENZOATE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
LINAGLIPTIN	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
SITAGLIPTIN PHOSPHATE	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
SITAGLIPTIN PHOSPHATE MONOHYDRATE	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
TENELIGLIPTIN HYDROBROMIDE	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
VILDAGLIPTIN	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
DIRECT FACTOR XA INHIBITORS	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
EDOXABAN TOSILATE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
RIVAROXABAN	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
DRUGS FOR PEPTIC ULCER AND GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GORD)	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
TEPRENONE	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	n	(%)	n	(%)	n	(%)
DRUGS FOR URINARY FREQUENCY AND INCONTINENCE	5	(4.9)	2	(3.2)	7	(4.3)
FESOTERODINE FUMARATE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
IMIDAFENACIN	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
OXYBUTYNIN HYDROCHLORIDE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
PROPIVERINE HYDROCHLORIDE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
SOLIFENACIN SUCCINATE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
VIBEGRON	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
DRUGS USED IN ERECTILE DYSFUNCTION	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
ALPROSTADIL ALFADEX	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
ELECTROLYTE SOLUTIONS	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
SODIUM CHLORIDE	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
RETINOL;TOCOPHEROL	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
ENEMAS	35	(34.3)	22	(35.5)	57	(34.8)
BISACODYL	14	(13.7)	13	(21.0)	27	(16.5)
GLYCEROL	25	(24.5)	12	(19.4)	37	(22.6)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ENZYME PREPARATIONS	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
CALCIUM CARBONATE;CINNAMOMUM VERUM POWDER;COPTIS TRIFOLIA;DIASTASE, TAKA;FOENICULUM VULGARE;GLYCYRRHIZA GLABRA;MENTHOL;SIMALDRATE;SODIUM BICARBONATE;SYZYGIUM AROMATICUM FLOWER;ZANTHOXYLUM AMERICANUM BARK;ZINGIBER OFFICINALE RHIZOME	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
CELLULASE;DIASTASE;LIPASE;PANCREATIN	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
ENZYMES	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
KALLIDINOGENASE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
ERGOT ALKALOIDS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
NICERGOLINE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
FAT/CARBOHYDRATES/PROTEINS/MINERALS/VITAMINS, COMBINATIONS	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
NUTRIENTS NOS	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
FENAMATES	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
UFENAMATE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
FIBRATES	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
BEZAFIBRATE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	ROLLOVER BREX (N=102) n	 (%)	ROLLOVER PLACEBO (N=62) n	 (%)	ROLLOVER TOTAL (N=164) n	 (%)
FLUOROQUINOLONES	7	(6.9)	4	(6.5)	11	(6.7)
LEVOFLOXACIN	4	(3.9)	3	(4.8)	7	(4.3)
OFLOXACIN	3	(2.9)	1	(1.6)	4	(2.4)
SITAFLOXACIN	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
FOLIC ACID AND DERIVATIVES	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
FOLIC ACID	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
FOURTH-GENERATION CEPHALOSPORINS	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
CEFEPIME HYDROCHLORIDE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 (GLP-1) ANALOGUES	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
DULAGLUTIDE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
H2-RECEPTOR ANTAGONISTS	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
FAMOTIDINE	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
HERBAL DIURETICS, OTHER	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
ALISMA PLANTAGO-AQUATICA VAR. ORIENTALE TUBER;ATRACTYLODES SPP. RHIZOME;CINNAMOMUM CASSIA BARK;POLYPORUS UMBELLATUS SCLEROTIUM;PORIA COCOS SCLEROTIUM	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	ROLLOVER BREX (N=102) n	(%)	ROLLOVER PLACEBO (N=62) n	(%)	ROLLOVER TOTAL (N=164) n	(%)
HERBAL EXPECTORANTS AND EMOLLIENTS	3	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.8)
CINNAMOMUM CASSIA BARK;EPHEDRA SPP. HERB;GLYCYRRHIZA SPP. ROOT;PAEONIA LACTIFLORA ROOT;PUERARIA LOBATA ROOT;ZINGIBER OFFICINALE RHIZOME;ZIZIPHUS JUJUBA VAR. INERMIS FRUIT	3	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.8)
HMG COA REDUCTASE INHIBITORS	13	(12.7)	12	(19.4)	25	(15.2)
ATORVASTATIN CALCIUM	4	(3.9)	4	(6.5)	8	(4.9)
PITAVASTATIN CALCIUM	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
PRAVASTATIN SODIUM	3	(2.9)	3	(4.8)	6	(3.7)
ROSUVASTATIN	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
ROSUVASTATIN CALCIUM	4	(3.9)	3	(4.8)	7	(4.3)
SIMVASTATIN	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
IMIDAZOLE AND TRIAZOLE DERIVATIVES	3	(2.9)	3	(4.8)	6	(3.7)
BIFONAZOLE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
EFINACONAZOLE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
KETOCONAZOLE	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
LULICONAZOLE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
INFLUENZA VACCINES	17	(16.7)	7	(11.3)	24	(14.6)
INFLUENZA VACCINE	17	(16.7)	7	(11.3)	24	(14.6)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	n	(%)	n	(%)	n	(%)
IODINE PRODUCTS	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
IODINE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
POVIDONE-IODINE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
IRON BIVALENT, ORAL PREPARATIONS	5	(4.9)	0	(0.0)	5	(3.0)
FERROUS SODIUM CITRATE	5	(4.9)	0	(0.0)	5	(3.0)
IRON TRIVALENT, ORAL PREPARATIONS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
FERRIC PYROPHOSPHATE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
LEUKOTRIENE RECEPTOR ANTAGONISTS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
MONTELUKAST SODIUM	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
LIVER THERAPY	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
LIVER HYDROLYSATE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
MACROLIDES	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
AZITHROMYCIN	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
MAGNESIUM COMPOUNDS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
MAGNESIUM OXIDE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	n	(%)	n	(%)	n	(%)
MEDICATED DRESSINGS	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
MEDICATED DRESSINGS	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
MELATONIN RECEPTOR AGONISTS	18	(17.6)	4	(6.5)	22	(13.4)
RAMELTEON	18	(17.6)	4	(6.5)	22	(13.4)
MUCOLYTICS	6	(5.9)	5	(8.1)	11	(6.7)
AMBROXOL HYDROCHLORIDE	4	(3.9)	2	(3.2)	6	(3.7)
BROMHEXINE HYDROCHLORIDE	0	(0.0)	3	(4.8)	3	(1.8)
CARBOCISTEINE	3	(2.9)	1	(1.6)	4	(2.4)
NEURAMINIDASE INHIBITORS	3	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.8)
OSELTAMIVIR PHOSPHATE	3	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.8)
NICOTINIC ACID AND DERIVATIVES	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
TOCOPHERYL NICOTINATE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
NUCLEOSIDES AND NUCLEOTIDES EXCL. REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
OPHTHALMOLOGICALS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
OPHTHALMOLOGICALS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	ROLLOVER BREX (N=102) n	 (%)	ROLLOVER PLACEBO (N=62) n	 (%)	ROLLOVER TOTAL (N=164) n	 (%)
OPIOIDS IN COMBINATION WITH NON-OPIOID ANALGESICS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
BROMHEXINE HYDROCHLORIDE;CAFFEINE;CARBINOXAMINE MALEATE;DIHYDROCODEINE PHOSPHATE;METHYLEPHEDRINE HYDROCHLORIDE-DL;PARACETAMOL;RIBOFLAVIN;SULBUTIAMINE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
OPIUM ALKALOIDS AND DERIVATIVES	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
CHLORPHENAMINE MALEATE;DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE;PHENYLPROPANOLAMINE HYDROCHLORIDE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
ORGANIC NITRATES	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
GLYCERYL TRINITRATE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
ISOSORBIDE DINITRATE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
OSMOTICALLY ACTING LAXATIVES	30	(29.4)	21	(33.9)	51	(31.1)
LACTULOSE	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
MACROGOL 4000	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
MAGNESIUM OXIDE	29	(28.4)	20	(32.3)	49	(29.9)
OTHER AGENTS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
TRANEXAMIC ACID	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	ROLLOVER BREX (N=102) n	(%)	ROLLOVER PLACEBO (N=62) n	(%)	ROLLOVER TOTAL (N=164) n	(%)
OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	3	(2.9)	5	(8.1)	8	(4.9)
CLOSTRIDIUM BUTYRICUM	3	(2.9)	5	(8.1)	8	(4.9)
OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
PREGABALIN	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
OTHER ANTI-DEMENTIA DRUGS	38	(37.3)	20	(32.3)	58	(35.4)
MEMANTINE	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
MEMANTINE HYDROCHLORIDE	36	(35.3)	20	(32.3)	56	(34.1)
OTHER ANTIALLERGICS	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
KETOTIFEN FUMARATE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
OLOPATADINE HYDROCHLORIDE	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
OTHER ANTIBIOTICS FOR TOPICAL USE	6	(5.9)	9	(14.5)	15	(9.1)
BACITRACIN;NEOMYCIN SULFATE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
GENTAMICIN SULFATE	6	(5.9)	7	(11.3)	13	(7.9)
NEOMYCIN SULFATE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
OTHER ANTIDIARRHEALS	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
CITRUS RETICULATA PEEL;CREOSOTE;GLYCYRRHIZA SPP. ROOT;PHELLODENDRON SPP. BARK;UNCARIA GAMBIR LEAF WITH TWIG	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	n	(%)	n	(%)	n	(%)
OTHER ANTIFUNGALS FOR TOPICAL USE	2	(2.0)	4	(6.5)	6	(3.7)
TERBINAFINE HYDROCHLORIDE	2	(2.0)	4	(6.5)	6	(3.7)
OTHER ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	6	(5.9)	4	(6.5)	10	(6.1)
AZELASTINE HYDROCHLORIDE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
EBASTINE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
EPINASTINE HYDROCHLORIDE	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE	2	(2.0)	2	(3.2)	4	(2.4)
RUPATADINE FUMARATE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
OTHER ANTIPRURITICS	4	(3.9)	1	(1.6)	5	(3.0)
CROTAMITON	4	(3.9)	1	(1.6)	5	(3.0)
OTHER CAPILLARY STABILIZING AGENTS	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
TRIBENOSIDE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
OTHER DERMATOLOGICALS	2	(2.0)	7	(11.3)	9	(5.5)
ASCORBIC ACID	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
GUAIAZULENE	2	(2.0)	6	(9.7)	8	(4.9)
OTHER DRUGS AFFECTING BONE STRUCTURE AND MINERALIZATION	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
DENOSUMAB	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	ROLLOVER BREX (N=102) n	(%)	ROLLOVER PLACEBO (N=62) n	(%)	ROLLOVER TOTAL (N=164) n	(%)
OTHER DRUGS FOR CONSTIPATION	12	(11.8)	8	(12.9)	20	(12.2)
CANNABIS SATIVA FRUIT;CITRUS SPP. UNRIPE FRUIT;MAGNOLIA SPP. BARK;PAEONIA LACTIFLORA ROOT;PRUNUS SPP. SEED;RHEUM SPP. RHIZOME	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
ELOBIXIBAT	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
LINACLOTIDE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
LUBIPROSTONE	2	(2.0)	4	(6.5)	6	(3.7)
PANAX GINSENG ROOT;ZANTHOXYLUM PIPERITUM PERICARP;ZINGIBER OFFICINALE PROCESSED RHIZOME	2	(2.0)	2	(3.2)	4	(2.4)
SODIUM BICARBONATE;SODIUM PHOSPHATE MONOBASIC (ANHYDROUS)	8	(7.8)	1	(1.6)	9	(5.5)
OTHER DRUGS FOR PEPTIC ULCER AND GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GORD)	7	(6.9)	5	(8.1)	12	(7.3)
ALDIOXA	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
AZULENE SODIUM SULFONATE;LEVOGLUTAMIDE	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
LEVOGLUTAMIDE;SODIUM GUALENATE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
POLAPREZINC	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
REBAMIPIDE	5	(4.9)	2	(3.2)	7	(4.3)
OTHER EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	6	(5.9)	8	(12.9)	14	(8.5)
HEPARINOID	4	(3.9)	5	(8.1)	9	(5.5)
MUCOPOLYSACCHARIDE POLYSULFURIC ACID ESTER	2	(2.0)	2	(3.2)	4	(2.4)
PARAFFIN SOFT	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	ROLLOVER BREX (N=102) n	(%)	ROLLOVER PLACEBO (N=62) n	(%)	ROLLOVER TOTAL (N=164) n	(%)
OTHER HYPNOTICS AND SEDATIVES	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
LEMBOREXANT	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	3	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.8)
EICOSAPENTAENOIC ACID ETHYL ESTER	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
EZETIMIBE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
OTHER OPHTHALMOLOGICALS	6	(5.9)	3	(4.8)	9	(5.5)
DIQUAFOSOL TETRASODIUM	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
HYALURONATE SODIUM	2	(2.0)	2	(3.2)	4	(2.4)
PIRENOXINE	4	(3.9)	0	(0.0)	4	(2.4)
SODIUM GUALENATE HYDRATE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
OTHER PERIPHERAL VASODILATORS	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
IFENPRODIL TARTRATE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
OTHER PLAIN VITAMIN PREPARATIONS	3	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.8)
PANTETHINE	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
TOCOPHERYL ACETATE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
LACTOSE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	ROLLOVER BREX (N=102) n	 (%)	ROLLOVER PLACEBO (N=62) n	 (%)	ROLLOVER TOTAL (N=164) n	 (%)
OTHER UROLOGICALS	1	(1.0)	3	(4.8)	4	(2.4)
ACHYRANTHES BIDENTATA ROOT;ACONITUM SPP. PROCESSED ROOT;ALISMA PLANTAGO-AQUATICA VAR. ORIENTALE TUBER;CINNAMOMUM CASSIA BARK;CORNUS OFFICINALIS FRUIT;DIOSCOREA SPP. RHIZOME;PAEONIA X SUFFRUTICOSA ROOT BARK;PLANTAGO ASIATICA SEED;PORIA COCOS SCLEROTIUM;REHMANNIA GLUTINOSA ROOT	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
ACONITUM SPP. PROCESSED ROOT;ALISMA PLANTAGO-AQUATICA VAR. ORIENTALE TUBER;CINNAMOMUM CASSIA BARK;CORNUS OFFICINALIS FRUIT;DIOSCOREA SPP. RHIZOME;PAEONIA X SUFFRUTICOSA ROOT BARK;PORIA COCOS SCLEROTIUM;REHMANNIA GLUTINOSA ROOT	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
PIPERAZINE DERIVATIVES	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
PLATELET AGGREGATION INHIBITORS EXCL. HEPARIN	7	(6.9)	2	(3.2)	9	(5.5)
ACETYLSALICYLIC ACID	2	(2.0)	2	(3.2)	4	(2.4)
ACETYLSALICYLIC ACID;ALUMINIUM GLYCINATE;MAGNESIUM CARBONATE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
CILOSTAZOL	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
CLOPIDOGREL	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
CLOPIDOGREL BISULFATE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
TICLOPIDINE HYDROCHLORIDE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	n	(%)	n	(%)	n	(%)
POTASSIUM	6	(5.9)	3	(4.8)	9	(5.5)
POTASSIUM ASPARTATE	6	(5.9)	1	(1.6)	7	(4.3)
POTASSIUM GLUCONATE	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
PREPARATIONS INHIBITING URIC ACID PRODUCTION	3	(2.9)	1	(1.6)	4	(2.4)
ALLOPURINOL	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
FEBUXOSTAT	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
PREPARATIONS WITH SALICYLIC ACID DERIVATIVES	3	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.8)
CAMPHOR;CAPSICUM SPP. EXTRACT;METHYL SALICYLATE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
CAMPHOR;ENOXOLONE;LEVOMENTHOL;METHYL SALICYLATE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
GLYCOL SALICYLATE;MENTHOL	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
PROPIONIC ACID DERIVATIVES	5	(4.9)	2	(3.2)	7	(4.3)
LOXOPROFEN SODIUM	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE	5	(4.9)	0	(0.0)	5	(3.0)
PROPULSIVES	3	(2.9)	5	(8.1)	8	(4.9)
DOMPERIDONE	0	(0.0)	3	(4.8)	3	(1.8)
MOSAPRIDE CITRATE	3	(2.9)	2	(3.2)	5	(3.0)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	n	(%)	n	(%)	n	(%)
PROSTAGLANDIN ANALOGUES	4	(3.9)	1	(1.6)	5	(3.0)
BIMATOPROST	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
LATANOPROST	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
TAFLUPROST	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
PROTON PUMP INHIBITORS	13	(12.7)	8	(12.9)	21	(12.8)
ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM	2	(2.0)	2	(3.2)	4	(2.4)
LANSOPRAZOLE	5	(4.9)	3	(4.8)	8	(4.9)
OMEPRAZOLE	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
RABEPRAZOLE SODIUM	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
VONOPRAZAN FUMARATE	3	(2.9)	2	(3.2)	5	(3.0)
PYRETHRINES, INCL. SYNTHETIC COMPOUNDS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
PHENOTHRIN	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
RETINOIDS FOR TOPICAL USE IN ACNE	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
RETINOL	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
SALICYLIC ACID PREPARATIONS	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
SALICYLIC ACID	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
SECOND-GENERATION CEPHALOSPORINS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
CEFACLOR	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SELECTIVE BETA-2-ADRENORECEPTOR AGONISTS	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
TULOBUTEROL	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
RALOXIFENE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
RALOXIFENE HYDROCHLORIDE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
SOFT PARAFFIN AND FAT PRODUCTS	12	(11.8)	6	(9.7)	18	(11.0)
PETROLATUM	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
WHITE SOFT PARAFFIN	12	(11.8)	5	(8.1)	17	(10.4)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	ROLLOVER BREX (N=102) n	(%)	ROLLOVER PLACEBO (N=62) n	(%)	ROLLOVER TOTAL (N=164) n	(%)
SOLUTIONS AFFECTING THE ELECTROLYTE BALANCE	7	(6.9)	5	(8.1)	12	(7.3)
CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE;GLUCOSE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM LACTATE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE;MALTOSE MONOHYDRATE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM CHLORIDE;SODIUM LACTATE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE;MALTOSE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM CHLORIDE;SODIUM LACTATE	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM CHLORIDE;SODIUM LACTATE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
CALCIUM CHLORIDE;GLUCOSE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM ACETATE;SODIUM CHLORIDE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
CALCIUM CHLORIDE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM CHLORIDE;SODIUM LACTATE;SORBITOL	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
GLUCOSE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM CHLORIDE;SODIUM LACTATE	3	(2.9)	2	(3.2)	5	(3.0)
GLUCOSE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM CHLORIDE;SODIUM LACTATE;SODIUM PHOSPHATE;SODIUM PHOSPHATE DIBASIC	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
SODIUM CHLORIDE	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
SOLUTIONS FOR PARENTERAL NUTRITION	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
AMINO ACIDS NOS;ELECTROLYTES NOS;GLUCOSE;THIAMINE HYDROCHLORIDE	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
CALCIUM GLUCONATE;GLUCOSE;MAGNESIUM CHLORIDE;POTASSIUM CHLORIDE;POTASSIUM PHOSPHATE MONOBASIC;SODIUM ACETATE;SODIUM CHLORIDE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SULFONAMIDES	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
SULFADIAZINE SILVER	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
SULFONAMIDES, PLAIN	3	(2.9)	3	(4.8)	6	(3.7)
AZOSEMIDE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
FUROSEMIDE	1	(1.0)	3	(4.8)	4	(2.4)
TORASEMIDE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
SULFONYLUREAS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
GLIMEPIRIDE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
SYMPATHOMIMETICS IN GLAUCOMA THERAPY	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
BRIMONIDINE TARTRATE	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
SYNTHETIC ANTICHOLINERGICS, ESTERS WITH TERTIARY AMINO GROUP	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
TRIMEBUTINE MALEATE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
TESTOSTERONE-5-ALPHA REDUCTASE INHIBITORS	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
DUTASTERIDE	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
THIAZIDES, PLAIN	3	(2.9)	1	(1.6)	4	(2.4)
HYDROCHLOROTHIAZIDE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
TRICHLORMETHIAZIDE	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	ROLLOVER BREX (N=102) n	(%)	ROLLOVER PLACEBO (N=62) n	(%)	ROLLOVER TOTAL (N=164) n	(%)
THIRD-GENERATION CEPHALOSPORINS	5	(4.9)	2	(3.2)	7	(4.3)
CEFDINIR	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
CEFDITOREN PIVOXIL	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
CEFPODOXIME PROXETIL	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
CEFTERAM PIVOXIL	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
CEFTRIAXONE SODIUM SESQUATERHYDRATE	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
THYROID HORMONES	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
LEVOTHYROXINE SODIUM	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
ANGELICA ACUTILOBA ROOT;ASTRAGALUS SPP. ROOT;ATRACTYLODES SPP. RHIZOME;BUPLEURUM FALCATUM ROOT;CIMICIFUGA SPP. RHIZOME;CITRUS RETICULATA PEEL;GLYCYRRHIZA SPP. ROOT;PANAX GINSENG ROOT;ZINGIBER OFFICINALE RHIZOME;ZIZIPHUS JUJUBA VAR. INERMIS FRUIT	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
CINNAMOMUM CASSIA BARK;GLYCYRRHIZA SPP. ROOT;PAEONIA LACTIFLORA ROOT;ZINGIBER OFFICINALE RHIZOME;ZIZIPHUS JUJUBA VAR. INERMIS FRUIT	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
HERBAL POLLEN NOS	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
VIRAL VACCINES	12	(11.8)	4	(6.5)	16	(9.8)
VIRAL VACCINES	12	(11.8)	4	(6.5)	16	(9.8)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

CT-4.1.2
Concomitant Medications: Medications Taken During Study Therapy
(Safety Analysis Set)

	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
DRUG CLASS MEDICATION PREFERRED NAME	n	(%)	n	(%)	n	(%)
VISCOELASTIC SUBSTANCES	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
HYALURONATE SODIUM	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
VITAMIN B1 IN COMBINATION WITH VITAMIN B6 AND/OR VITAMIN B12	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
HYDROXOCOBALAMIN ACETATE;PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE;THIAMINE DISULFIDE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
VITAMIN B1, PLAIN	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
FURSULTIAMINE HYDROCHLORIDE	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
VITAMIN B12 (CYANOCOBALAMIN AND ANALOGUES)	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
MECOBALAMIN	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
VITAMIN D AND ANALOGUES	11	(10.8)	4	(6.5)	15	(9.1)
ALFACALCIDOL	7	(6.9)	3	(4.8)	10	(6.1)
ELDECALCITOL	4	(3.9)	1	(1.6)	5	(3.0)
XANTHINES	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
THEOPHYLLINE	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
ZINC PRODUCTS	0	(0.0)	5	(8.1)	5	(3.0)
ZINC OXIDE	0	(0.0)	5	(8.1)	5	(3.0)

PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS IN TREATMENT GROUP.
MEDICATIONS ARE CODED BY WHO DRUG DICTIONARY VERSION MAR 2018.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-4.1.2＞

表 2.7.4.7-16

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00088

CT-8.5.2
Incidence of Serious Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		TOTAL BREX (N=261)		PLACEBO (N=149)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		2	(1.8)	1	(0.7)	3	(1.1)	1	(0.7)
感染症および寄生虫症		1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	誤嚥性肺炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症		1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	大腿骨頚部骨折	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
神経系障害		0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
	アカシジア	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	錐体外路障害	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V25.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.5.2＞

表 2.7.4.7-17

CT-8.5.2
Incidence of Serious Drug-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		2	(2.0)	2	(3.2)	4	(2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	歩行障害	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
感染症および寄生虫症		0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
	肺炎	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	誤嚥性肺炎	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
臨床検査		1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
筋骨格系および結合組織障害		1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	筋固縮	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
神経系障害		1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	アカシジア	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	運動緩慢	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V25.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.5.2＞

表 2.7.4.7-18

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00088

CT-8.6.2
Incidence of Drug-related TEAEs Resulting in Discontinuation of IMP by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		TOTAL BREX (N=261)		PLACEBO (N=149)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		10	(8.9)	26	(17.4)	36	(13.8)	13	(8.7)
内分泌障害		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	高プロラクチン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	甲状腺機能低下症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
胃腸障害		1	(0.9)	6	(4.0)	7	(2.7)	0	(0.0)
	嚥下障害	0	(0.0)	3	(2.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
	流涎過多	1	(0.9)	3	(2.0)	4	(1.5)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		1	(0.9)	4	(2.7)	5	(1.9)	0	(0.0)
	歩行障害	0	(0.0)	4	(2.7)	4	(1.5)	0	(0.0)
	歩行不能	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
肝胆道系障害		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
感染症および寄生虫症		1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	誤嚥性肺炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症		0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)

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 V25.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

CT-8.6.2
Incidence of Drug-related TEAEs Resulting in Discontinuation of IMP by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		TOTAL BREX (N=261)		PLACEBO (N=149)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	転倒	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
臨床検査		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	心電図ＱＴ延長	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
代謝および栄養障害		1	(0.9)	2	(1.3)	3	(1.1)	1	(0.7)
	食欲減退	1	(0.9)	2	(1.3)	3	(1.1)	1	(0.7)
筋骨格系および結合組織障害		1	(0.9)	5	(3.4)	6	(2.3)	0	(0.0)
	筋固縮	1	(0.9)	3	(2.0)	4	(1.5)	0	(0.0)
	筋力低下	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	姿勢異常	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
神経系障害		8	(7.1)	23	(15.4)	31	(11.9)	6	(4.0)
	アカシジア	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	2	(1.3)
	運動緩慢	1	(0.9)	4	(2.7)	5	(1.9)	0	(0.0)
	浮動性めまい	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ジストニア	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	0	(0.0)
	錐体外路障害	2	(1.8)	3	(2.0)	5	(1.9)	1	(0.7)

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 V25.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

CT-8.6.2
Incidence of Drug-related TEAEs Resulting in Discontinuation of IMP by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		TOTAL BREX (N=261)		PLACEBO (N=149)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	傾眠	2	(1.8)	5	(3.4)	7	(2.7)	2	(1.3)
	振戦	2	(1.8)	2	(1.3)	4	(1.5)	0	(0.0)
	起立障害	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	0	(0.0)
	鎮静合併症	1	(0.9)	9	(6.0)	10	(3.8)	1	(0.7)
精神障害		0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	4	(2.7)
	激越	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	4	(2.7)
皮膚および皮下組織障害		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

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 V25.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.6.2＞

表 2.7.4.7-19

CT-8.6.2
Incidence of Drug-related TEAEs Resulting in Discontinuation of IMP by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		13	(12.7)	12	(19.4)	25	(15.2)
胃腸障害		1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
	便秘	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	悪心	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	流涎過多	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		3	(2.9)	1	(1.6)	4	(2.4)
	歩行障害	3	(2.9)	1	(1.6)	4	(2.4)
肝胆道系障害		3	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.8)
	肝機能異常	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	薬物性肝障害	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
感染症および寄生虫症		0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
	肺炎	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	誤嚥性肺炎	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
臨床検査		1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V25.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

CT-8.6.2
Incidence of Drug-related TEAEs Resulting in Discontinuation of IMP by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
代謝および栄養障害		0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
	食欲減退	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	過小食	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
筋骨格系および結合組織障害		4	(3.9)	1	(1.6)	5	(3.0)
	筋固縮	3	(2.9)	1	(1.6)	4	(2.4)
	横紋筋融解症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
神経系障害		8	(7.8)	9	(14.5)	17	(10.4)
	アカシジア	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
	運動緩慢	3	(2.9)	1	(1.6)	4	(2.4)
	ジストニア	2	(2.0)	2	(3.2)	4	(2.4)
	錐体外路障害	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
	パーキンソニズム	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	傾眠	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V25.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

CT-8.6.2
Incidence of Drug-related TEAEs Resulting in Discontinuation of IMP by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	失神	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	振戦	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	鎮静合併症	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
精神障害		0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	不眠症	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
腎および尿路障害		0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	緊張性膀胱	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
皮膚および皮下組織障害		1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	薬疹	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	多汗症	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V25.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.6.2＞

表 2.7.4.7-20

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00184

CT-8.7.2
Incidence of Drug-related TEAEs Resulting in Dose Reduction of IMP by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		29	(28.4)	27	(43.5)	56	(34.1)
胃腸障害		4	(3.9)	2	(3.2)	6	(3.7)
	流涎過多	4	(3.9)	2	(3.2)	6	(3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		4	(3.9)	1	(1.6)	5	(3.0)
	活動性低下	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	歩行障害	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	倦怠感	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
肝胆道系障害		1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	肝機能異常	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
臨床検査		2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	体重減少	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
代謝および栄養障害		2	(2.0)	3	(4.8)	5	(3.0)
	食欲亢進	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	食欲減退	2	(2.0)	2	(3.2)	4	(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 V25.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

CT-8.7.2
Incidence of Drug-related TEAEs Resulting in Dose Reduction of IMP by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害		4	(3.9)	1	(1.6)	5	(3.0)
	筋固縮	3	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.8)
	筋力低下	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	姿勢異常	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
神経系障害		22	(21.6)	18	(29.0)	40	(24.4)
	運動緩慢	5	(4.9)	1	(1.6)	6	(3.7)
	浮動性めまい	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	構音障害	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	錐体外路障害	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
	パーキンソニズム	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
	鎮静	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
	傾眠	7	(6.9)	5	(8.1)	12	(7.3)
	失神	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	振戦	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V25.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

CT-8.7.2
Incidence of Drug-related TEAEs Resulting in Dose Reduction of IMP by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	鎮静合併症	6	(5.9)	7	(11.3)	13	(7.9)
精神障害		0	(0.0)	4	(6.5)	4	(2.4)
	不眠症	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
	落ち着きのなさ	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
	せっかち	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
腎および尿路障害		2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
	排尿異常	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	尿失禁	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(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 V25.0.
[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-8.7.2＞

表 2.7.4.7-21

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00088

CT-10.3.1
Incidence of Laboratory Test Values With Potential Clinical Relevance
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=112)			BREX 2 mg (N=149)			TOTAL BREX (N=261)			PLACEBO (N=149)		
	TEST[a]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]
CHEMISTRY	AST (SGOT) >= 3 X UPPER LIMIT OF NORMAL (ULN)	111	0	(0.0)	147	0	(0.0)	258	0	(0.0)	147	1	(0.7)
	ALT (SGPT) >= 3 X ULN	111	0	(0.0)	147	0	(0.0)	258	0	(0.0)	147	1	(0.7)
	ALKALINE PHOSPHATASE >= 3 X ULN	111	0	(0.0)	146	0	(0.0)	257	0	(0.0)	147	1	(0.7)
	BILIRUBIN (TOTAL) >= 2.0 MG/DL	111	0	(0.0)	145	0	(0.0)	256	0	(0.0)	147	0	(0.0)
	BUN >= 30 MG/DL	108	2	(1.9)	145	7	(4.8)	253	9	(3.6)	147	2	(1.4)
	CPK >= 3 X ULN	109	2	(1.8)	146	7	(4.8)	255	9	(3.5)	147	0	(0.0)
	CREATININE >= 2.0 MG/DL	111	0	(0.0)	147	0	(0.0)	258	0	(0.0)	147	0	(0.0)
	LDH >= 3 X ULN	111	0	(0.0)	147	0	(0.0)	258	0	(0.0)	147	0	(0.0)
	URIC ACID, MALE >= 10.5 MG/DL	40	0	(0.0)	44	0	(0.0)	84	0	(0.0)	62	0	(0.0)
	URIC ACID, FEMALE >= 8.5 MG/DL	70	0	(0.0)	102	2	(2.0)	172	2	(1.2)	85	0	(0.0)
ENDOCRINOLOGY	PROLACTIN > ULN	100	19	(19.0)	130	18	(13.8)	230	37	(16.1)	127	19	(15.0)
HEMATOLOGY	ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNT =< 1,000 /MM^3	111	0	(0.0)	147	1	(0.7)	258	1	(0.4)	147	0	(0.0)
	EOSINOPHILS >= 10 %	111	4	(3.6)	147	1	(0.7)	258	5	(1.9)	145	0	(0.0)
	HEMATOCRIT, MALE =< 37 % AND DECREASE OF >= 3 PERCENTAGE POINTS FROM BASELINE	41	7	(17.1)	44	5	(11.4)	85	12	(14.1)	62	6	(9.7)
	HEMATOCRIT, FEMALE =< 32 % AND DECREASE OF >= 3 PERCENTAGE POINTS FROM BASELINE	70	4	(5.7)	103	7	(6.8)	173	11	(6.4)	85	2	(2.4)
	HEMOGLOBIN, MALE =< 11.5 G/DL	34	6	(17.6)	32	4	(12.5)	66	10	(15.2)	52	5	(9.6)

[a] TESTS ARE INCLUDED ONLY IF THEY HAVE CRITERIA FOR LABORATORY TEST VALUES WITH POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.
[b] Ne IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN LAB TEST AND THE BASELINE VALUE DID NOT MEET THE CRITERIA FOR POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.
[c] n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH A POTENTIALLY CLINICALLY RELEVANT LABORATORY TEST ABNORMALITY; THE DENOMINATOR FOR PERCENTAGE CALCULATION IS Ne.

CT-10.3.1
Incidence of Laboratory Test Values With Potential Clinical Relevance
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=112)			BREX 2 mg (N=149)			TOTAL BREX (N=261)			PLACEBO (N=149)		
	TEST[a]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]
HEMATOLOGY	HEMOGLOBIN, FEMALE =< 9.5 G/DL	70	1	(1.4)	100	1	(1.0)	170	2	(1.2)	84	0	(0.0)
	NEUTROPHILS =< 15 %	111	0	(0.0)	147	0	(0.0)	258	0	(0.0)	147	0	(0.0)
	PLATELET COUNT =< 75,000 /MM^3	110	0	(0.0)	147	0	(0.0)	257	0	(0.0)	147	0	(0.0)
	PLATELET COUNT >= 700,000 /MM^3	110	0	(0.0)	147	0	(0.0)	257	0	(0.0)	147	0	(0.0)
	WHITE BLOOD COUNT =< 2,800 /MM^3	111	0	(0.0)	143	4	(2.8)	254	4	(1.6)	142	4	(2.8)
	WHITE BLOOD COUNT >= 16,000 /MM^3	111	0	(0.0)	147	0	(0.0)	258	0	(0.0)	147	1	(0.7)
URINALYSIS	GLUCOSE INCREASE OF >= 2 UNITS	110	7	(6.4)	146	8	(5.5)	256	15	(5.9)	146	6	(4.1)
	PROTEIN INCREASE OF >= 2 UNITS	110	5	(4.5)	146	13	(8.9)	256	18	(7.0)	146	7	(4.8)
ADDITIONAL CRITERIA	CALCIUM =< 8.2 MG/DL	110	4	(3.6)	144	5	(3.5)	254	9	(3.5)	146	6	(4.1)
	CALCIUM >= 12 MG/DL	111	1	(0.9)	147	0	(0.0)	258	1	(0.4)	147	0	(0.0)
	CHLORIDE =< 90 MEQ/L	111	1	(0.9)	146	1	(0.7)	257	2	(0.8)	145	1	(0.7)
	CHLORIDE >= 118 MEQ/L	111	0	(0.0)	147	1	(0.7)	258	1	(0.4)	147	0	(0.0)
	GLUCOSE, FASTING >= 100 MG/DL	27	7	(25.9)	38	8	(21.1)	65	15	(23.1)	42	16	(38.1)
	GLUCOSE, NON-FASTING >= 200 MG/DL	78	5	(6.4)	109	6	(5.5)	187	11	(5.9)	105	3	(2.9)
	HDL CHOLESTEROL, FASTING, MALE < 40 MG/DL	14	2	(14.3)	11	0	(0.0)	25	2	(8.0)	20	4	(20.0)
	HDL CHOLESTEROL, FASTING, FEMALE < 50 MG/DL	20	4	(20.0)	28	3	(10.7)	48	7	(14.6)	20	3	(15.0)

[a] TESTS ARE INCLUDED ONLY IF THEY HAVE CRITERIA FOR LABORATORY TEST VALUES WITH POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.
[b] Ne IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN LAB TEST AND THE BASELINE VALUE DID NOT MEET THE CRITERIA FOR POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.
[c] n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH A POTENTIALLY CLINICALLY RELEVANT LABORATORY TEST ABNORMALITY; THE DENOMINATOR FOR PERCENTAGE CALCULATION IS Ne.

CT-10.3.1
Incidence of Laboratory Test Values With Potential Clinical Relevance
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=112)			BREX 2 mg (N=149)			TOTAL BREX (N=261)			PLACEBO (N=149)		
	TEST[a]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]
ADDITIONAL CRITERIA	LDL CHOLESTEROL, FASTING >= 160 MG/DL	36	3	(8.3)	48	4	(8.3)	84	7	(8.3)	51	4	(7.8)
	POTASSIUM =< 2.5 MEQ/L	111	0	(0.0)	147	1	(0.7)	258	1	(0.4)	147	0	(0.0)
	POTASSIUM >= 6.5 MEQ/L	110	1	(0.9)	147	0	(0.0)	257	1	(0.4)	147	0	(0.0)
	SODIUM =< 126 MEQ/L	111	1	(0.9)	146	0	(0.0)	257	1	(0.4)	146	0	(0.0)
	SODIUM >= 156 MEQ/L	111	0	(0.0)	145	1	(0.7)	256	1	(0.4)	147	1	(0.7)
	TOTAL CHOLESTEROL, FASTING >= 240 MG/DL	34	3	(8.8)	47	4	(8.5)	81	7	(8.6)	51	6	(11.8)
	TRIGLYCERIDES, FASTING >= 150 MG/DL	38	6	(15.8)	48	4	(8.3)	86	10	(11.6)	51	5	(9.8)

[a] TESTS ARE INCLUDED ONLY IF THEY HAVE CRITERIA FOR LABORATORY TEST VALUES WITH POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.
[b] Ne IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN LAB TEST AND THE BASELINE VALUE DID NOT MEET THE CRITERIA FOR POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.
[c] n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH A POTENTIALLY CLINICALLY RELEVANT LABORATORY TEST ABNORMALITY; THE DENOMINATOR FOR PERCENTAGE CALCULATION IS Ne.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-10.3.1＞

表 2.7.4.7-22

CT-10.3.1
Incidence of Laboratory Test Values With Potential Clinical Relevance
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=102)			ROLLOVER PLACEBO (N=62)			ROLLOVER TOTAL (N=164)		
	TEST[a]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]
CHEMISTRY	AST (SGOT) >= 3 X UPPER LIMIT OF NORMAL (ULN)	102	1	(1.0)	62	0	(0.0)	164	1	(0.6)
	ALT (SGPT) >= 3 X ULN	102	1	(1.0)	62	0	(0.0)	164	1	(0.6)
	ALKALINE PHOSPHATASE >= 3 X ULN	102	0	(0.0)	62	0	(0.0)	164	0	(0.0)
	BILIRUBIN (TOTAL) >= 2.0 MG/DL	102	0	(0.0)	62	0	(0.0)	164	0	(0.0)
	BUN >= 30 MG/DL	101	3	(3.0)	62	0	(0.0)	163	3	(1.8)
	CPK >= 3 X ULN	102	3	(2.9)	62	4	(6.5)	164	7	(4.3)
	CREATININE >= 2.0 MG/DL	102	2	(2.0)	62	0	(0.0)	164	2	(1.2)
	LDH >= 3 X ULN	102	0	(0.0)	62	0	(0.0)	164	0	(0.0)
	URIC ACID, MALE >= 10.5 MG/DL	37	1	(2.7)	26	0	(0.0)	63	1	(1.6)
	URIC ACID, FEMALE >= 8.5 MG/DL	65	0	(0.0)	36	0	(0.0)	101	0	(0.0)
ENDOCRINOLOGY	PROLACTIN > ULN	85	7	(8.2)	54	11	(20.4)	139	18	(12.9)
HEMATOLOGY	ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNT =< 1,000 /MM^3	102	0	(0.0)	62	1	(1.6)	164	1	(0.6)
	EOSINOPHILS >= 10 %	100	3	(3.0)	62	4	(6.5)	162	7	(4.3)
	HEMATOCRIT, MALE =< 37 % AND DECREASE OF >= 3 PERCENTAGE POINTS FROM BASELINE	37	4	(10.8)	26	6	(23.1)	63	10	(15.9)
	HEMATOCRIT, FEMALE =< 32 % AND DECREASE OF >= 3 PERCENTAGE POINTS FROM BASELINE	65	4	(6.2)	36	3	(8.3)	101	7	(6.9)
	HEMOGLOBIN, MALE =< 11.5 G/DL	30	5	(16.7)	24	5	(20.8)	54	10	(18.5)

[a] TESTS ARE INCLUDED ONLY IF THEY HAVE CRITERIA FOR LABORATORY TEST VALUES WITH POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.
[b] Ne IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN LAB TEST AND THE BASELINE VALUE DID NOT MEET THE CRITERIA FOR POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.
[c] n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH A POTENTIALLY CLINICALLY RELEVANT LABORATORY TEST ABNORMALITY; THE DENOMINATOR FOR PERCENTAGE CALCULATION IS Ne.

CT-10.3.1
Incidence of Laboratory Test Values With Potential Clinical Relevance
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=102)			ROLLOVER PLACEBO (N=62)			ROLLOVER TOTAL (N=164)		
	TEST[a]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]
HEMATOLOGY	HEMOGLOBIN, FEMALE =< 9.5 G/DL	65	2	(3.1)	36	1	(2.8)	101	3	(3.0)
	NEUTROPHILS =< 15 %	102	0	(0.0)	62	0	(0.0)	164	0	(0.0)
	PLATELET COUNT =< 75,000 /MM^3	102	0	(0.0)	62	0	(0.0)	164	0	(0.0)
	PLATELET COUNT >= 700,000 /MM^3	102	0	(0.0)	62	0	(0.0)	164	0	(0.0)
	WHITE BLOOD COUNT =< 2,800 /MM^3	101	2	(2.0)	61	2	(3.3)	162	4	(2.5)
	WHITE BLOOD COUNT >= 16,000 /MM^3	102	1	(1.0)	62	0	(0.0)	164	1	(0.6)
URINALYSIS	GLUCOSE INCREASE OF >= 2 UNITS	100	6	(6.0)	61	5	(8.2)	161	11	(6.8)
	PROTEIN INCREASE OF >= 2 UNITS	100	8	(8.0)	61	3	(4.9)	161	11	(6.8)
ADDITIONAL CRITERIA	CALCIUM =< 8.2 MG/DL	102	5	(4.9)	62	8	(12.9)	164	13	(7.9)
	CALCIUM >= 12 MG/DL	102	0	(0.0)	62	0	(0.0)	164	0	(0.0)
	CHLORIDE =< 90 MEQ/L	102	0	(0.0)	61	0	(0.0)	163	0	(0.0)
	CHLORIDE >= 118 MEQ/L	102	0	(0.0)	62	0	(0.0)	164	0	(0.0)
	GLUCOSE, FASTING >= 100 MG/DL	38	10	(26.3)	18	7	(38.9)	56	17	(30.4)
	GLUCOSE, NON-FASTING >= 200 MG/DL	68	3	(4.4)	45	1	(2.2)	113	4	(3.5)
	HDL CHOLESTEROL, FASTING, MALE < 40 MG/DL	17	3	(17.6)	7	3	(42.9)	24	6	(25.0)
	HDL CHOLESTEROL, FASTING, FEMALE < 50 MG/DL	17	2	(11.8)	9	3	(33.3)	26	5	(19.2)

[a] TESTS ARE INCLUDED ONLY IF THEY HAVE CRITERIA FOR LABORATORY TEST VALUES WITH POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.
[b] Ne IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN LAB TEST AND THE BASELINE VALUE DID NOT MEET THE CRITERIA FOR POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.
[c] n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH A POTENTIALLY CLINICALLY RELEVANT LABORATORY TEST ABNORMALITY; THE DENOMINATOR FOR PERCENTAGE CALCULATION IS Ne.

CT-10.3.1
Incidence of Laboratory Test Values With Potential Clinical Relevance
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=102)			ROLLOVER PLACEBO (N=62)			ROLLOVER TOTAL (N=164)		
	TEST[a]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]	Ne[b]	n[c]	(%)[c]
ADDITIONAL CRITERIA	LDL CHOLESTEROL, FASTING >= 160 MG/DL	38	2	(5.3)	16	1	(6.3)	54	3	(5.6)
	POTASSIUM =< 2.5 MEQ/L	101	0	(0.0)	62	0	(0.0)	163	0	(0.0)
	POTASSIUM >= 6.5 MEQ/L	102	1	(1.0)	62	0	(0.0)	164	1	(0.6)
	SODIUM =< 126 MEQ/L	102	0	(0.0)	62	1	(1.6)	164	1	(0.6)
	SODIUM >= 156 MEQ/L	102	0	(0.0)	62	0	(0.0)	164	0	(0.0)
	TOTAL CHOLESTEROL, FASTING >= 240 MG/DL	39	2	(5.1)	16	1	(6.3)	55	3	(5.5)
	TRIGLYCERIDES, FASTING >= 150 MG/DL	38	5	(13.2)	15	2	(13.3)	53	7	(13.2)

[a] TESTS ARE INCLUDED ONLY IF THEY HAVE CRITERIA FOR LABORATORY TEST VALUES WITH POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.
[b] Ne IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN LAB TEST AND THE BASELINE VALUE DID NOT MEET THE CRITERIA FOR POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.
[c] n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH A POTENTIALLY CLINICALLY RELEVANT LABORATORY TEST ABNORMALITY; THE DENOMINATOR FOR PERCENTAGE CALCULATION IS Ne.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-10.3.1＞

表 2.7.4.7-23

CT-ST-8.2.1.1
Incidence of Potentially Clinically Relevant Laboratory Test Abnormalities
12-Week Controlled Trials AAD
Safety Sample

			BREX <=1 mg (N=157)			BREX 2 and 3mg (N=366)			BREX 0.5 mg-2 mg (N=132)			ALL BREX (N=655)			PLACEBO (N=388)			TOTAL (N=1043)		
CATEGORY	TEST(UNITS)		Ne[1]	n[2]	(%)	Ne[1]	n[2]	(%)	Ne[1]	n[2]	(%)	Ne[1]	n[2]	(%)	Ne[1]	n[2]	(%)	Ne[1]	n[2]	(%)
CHEMISTRY	ALANINE AMINOTRANSFERASE (U/L)	HIGH	156	2	(1.3)	354	1	(0.3)	131	1	(0.8)	641	4	(0.6)	381	3	(0.8)	1022	7	(0.7)
	ALKALINE PHOSPHATASE (U/L)	HIGH	156	2	(1.3)	354	0	(0.0)	131	0	(0.0)	641	2	(0.3)	382	3	(0.8)	1023	5	(0.5)
	ASPARTATE AMINOTRANSFERASE (U/L)	HIGH	156	1	(0.6)	354	0	(0.0)	131	1	(0.8)	641	2	(0.3)	382	3	(0.8)	1023	5	(0.5)
	BILIRUBIN (mg/dL)	HIGH	154	1	(0.6)	348	0	(0.0)	131	0	(0.0)	633	1	(0.2)	374	5	(1.3)	1007	6	(0.6)
	BLOOD UREA NITROGEN (mg/dL)	HIGH	156	2	(1.3)	138	8	(5.8)	131	3	(2.3)	425	13	(3.1)	270	14	(5.2)	695	27	(3.9)
	CALCIUM (mg/dL)	LOW	156	6	(3.8)	354	7	(2.0)	131	3	(2.3)	641	16	(2.5)	382	12	(3.1)	1023	28	(2.7)
		HIGH	156	0	(0.0)	354	2	(0.6)	131	0	(0.0)	641	2	(0.3)	382	0	(0.0)	1023	2	(0.2)
	CHLORIDE (mEq/L)	LOW	156	1	(0.6)	354	0	(0.0)	131	1	(0.8)	641	2	(0.3)	382	3	(0.8)	1023	5	(0.5)
		HIGH	156	0	(0.0)	354	1	(0.3)	131	1	(0.8)	641	2	(0.3)	382	1	(0.3)	1023	3	(0.3)

TRIALS: 331-12-283, 331-12-284, 331-14-213.
NOTE: CRITERIA FOR POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE ARE DEFINED IN CT-ST-8.2.4
[1]Ne IS THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN LABORATORY PARAMETER.
[2]n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH LABORATORY OF POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.

FILE: adlb3a.lis, RUN: [redacted]20[redacted] 15:17; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 21:15
PROGRAM: /opt/sas/Data/DAP/OPC34712/NDA/sNDA/PROGRAM.DEV/AD/ST/adlb3.sas
OPDC, NEW DRUG APPLICATION, IND # 115,960 BREXPIPRAZOLE CT-ST-8.2.1.1 FINAL

CT-ST-8.2.1.1
Incidence of Potentially Clinically Relevant Laboratory Test Abnormalities
12-Week Controlled Trials AAD
Safety Sample

CATEGORY	TEST(UNITS)		BREX <=1 mg (N=157) Ne[1]	n[2]	(%)	BREX 2 and 3mg (N=366) Ne[1]	n[2]	(%)	BREX 0.5 mg-2 mg (N=132) Ne[1]	n[2]	(%)	ALL BREX (N=655) Ne[1]	n[2]	(%)	PLACEBO (N=388) Ne[1]	n[2]	(%)	TOTAL (N=1043) Ne[1]	n[2]	(%)
CHEMISTRY	CHOLESTEROL, FASTING (mg/dL)	HIGH	138	16	(11.6)	322	27	(8.4)	122	16	(13.1)	582	59	(10.1)	350	39	(11.1)	932	98	(10.5)
	CREATINE KINASE (U/L)	HIGH	156	3	(1.9)	353	10	(2.8)	131	5	(3.8)	640	18	(2.8)	381	11	(2.9)	1021	29	(2.8)
	CREATININE (mg/dL)	HIGH	156	1	(0.6)	354	1	(0.3)	131	1	(0.8)	641	3	(0.5)	382	4	(1.0)	1023	7	(0.7)
	GLUCOSE (mg/dL)	HIGH	52	2	(3.8)	78	4	(5.1)	34	2	(5.9)	164	8	(4.9)	93	2	(2.2)	257	10	(3.9)
	GLUCOSE, FASTING (mg/dL)	HIGH	138	35	(25.4)	322	91	(28.3)	123	39	(31.7)	583	165	(28.3)	351	81	(23.1)	934	246	(26.3)
	HDL CHOLESTEROL, FASTING (mg/dL)	LOW	138	31	(22.5)	322	55	(17.1)	122	21	(17.2)	582	107	(18.4)	350	48	(13.7)	932	155	(16.6)
	LACTATE DEHYDROGENASE (U/L)	HIGH	154	0	(0.0)	349	0	(0.0)	131	0	(0.0)	634	0	(0.0)	377	1	(0.3)	1011	1	(0.1)
	LDL CHOLESTEROL, FASTING (mg/dL)	HIGH	138	14	(10.1)	318	24	(7.5)	122	16	(13.1)	578	54	(9.3)	347	39	(11.2)	925	93	(10.1)

TRIALS: 331-12-283, 331-12-284, 331-14-213.
NOTE: CRITERIA FOR POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE ARE DEFINED IN CT-ST-8.2.4
[1]Ne IS THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN LABORATORY PARAMETER.
[2]n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH LABORATORY OF POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.

FILE: adlb3a.lis, RUN: [redacted]20[redacted] 15:17; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 21:15
PROGRAM: /opt/sas/Data/DAP/OPC34712/NDA/sNDA/PROGRAM.DEV/AD/ST/adlb3.sas
OPDC, NEW DRUG APPLICATION, IND # 115,960 BREXPIPRAZOLE CT-ST-8.2.1.1 FINAL

CT-ST-8.2.1.1
Incidence of Potentially Clinically Relevant Laboratory Test Abnormalities
12-Week Controlled Trials AAD
Safety Sample

CATEGORY	TEST(UNITS)		BREX <=1 mg (N=157) Ne[1]	n[2]	(%)	BREX 2 and 3mg (N=366) Ne[1]	n[2]	(%)	BREX 0.5 mg-2 mg (N=132) Ne[1]	n[2]	(%)	ALL BREX (N=655) Ne[1]	n[2]	(%)	PLACEBO (N=388) Ne[1]	n[2]	(%)	TOTAL (N=1043) Ne[1]	n[2]	(%)
CHEMISTRY	POTASSIUM (mEq/L)	LOW	156	0	(0.0)	354	0	(0.0)	131	0	(0.0)	641	0	(0.0)	382	1	(0.3)	1023	1	(0.1)
		HIGH	156	1	(0.6)	354	0	(0.0)	131	0	(0.0)	641	1	(0.2)	382	1	(0.3)	1023	2	(0.2)
	SODIUM (mEq/L)	LOW	156	0	(0.0)	354	0	(0.0)	131	0	(0.0)	641	0	(0.0)	382	2	(0.5)	1023	2	(0.2)
		HIGH	156	0	(0.0)	354	0	(0.0)	131	1	(0.8)	641	1	(0.2)	382	1	(0.3)	1023	2	(0.2)
	TRIGLYCERIDES, FASTING (mg/dL)	HIGH	138	39	(28.3)	322	57	(17.7)	122	22	(18.0)	582	118	(20.3)	350	70	(20.0)	932	188	(20.2)
	URATE (mg/dL)	HIGH	156	2	(1.3)	354	1	(0.3)	131	0	(0.0)	641	3	(0.5)	382	9	(2.4)	1023	12	(1.2)
	UREA NITROGEN (mg/dL)	HIGH	0	0	(0.0)	216	15	(6.9)	0	0	(0.0)	216	15	(6.9)	112	4	(3.6)	328	19	(5.8)
HEMATOLOGY	EOSINOPHILS/LEUKOCYTES (%)	HIGH	156	5	(3.2)	354	3	(0.8)	131	0	(0.0)	641	8	(1.2)	381	4	(1.0)	1022	12	(1.2)
	HEMATOCRIT (%)	LOW	156	16	(10.3)	352	40	(11.4)	131	7	(5.3)	639	63	(9.9)	381	32	(8.4)	1020	95	(9.3)
	HEMOGLOBIN (g/dL)	LOW	156	5	(3.2)	354	18	(5.1)	131	4	(3.1)	641	27	(4.2)	381	13	(3.4)	1022	40	(3.9)

TRIALS: 331-12-283, 331-12-284, 331-14-213.
NOTE: CRITERIA FOR POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE ARE DEFINED IN CT-ST-8.2.4
[1]Ne IS THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN LABORATORY PARAMETER.
[2]n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH LABORATORY OF POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.

FILE: adlb3a.lis, RUN: [redacted]20[redacted] 15:17; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 21:15
PROGRAM: /opt/sas/Data/DAP/OPC34712/NDA/sNDA/PROGRAM.DEV/AD/ST/adlb3.sas
OPDC, NEW DRUG APPLICATION, IND # 115,960 BREXPIPRAZOLE CT-ST-8.2.1.1 FINAL

CT-ST-8.2.1.1
Incidence of Potentially Clinically Relevant Laboratory Test Abnormalities
12-Week Controlled Trials AAD
Safety Sample

			BREX <=1 mg (N=157)			BREX 2 and 3mg (N=366)			BREX 0.5 mg-2 mg (N=132)			ALL BREX (N=655)			PLACEBO (N=388)			TOTAL (N=1043)		
CATEGORY	TEST(UNITS)		Ne[1]	n[2]	(%)	Ne[1]	n[2]	(%)	Ne[1]	n[2]	(%)	Ne[1]	n[2]	(%)	Ne[1]	n[2]	(%)	Ne[1]	n[2]	(%)
HEMATOLOGY	LEUKOCYTES (10^9/L)	LOW	156	3	(1.9)	354	6	(1.7)	131	5	(3.8)	641	14	(2.2)	381	3	(0.8)	1022	17	(1.7)
		HIGH	156	0	(0.0)	354	3	(0.8)	131	2	(1.5)	641	5	(0.8)	381	0	(0.0)	1022	5	(0.5)
	NEUTROPHILS (10^9/L)	LOW	156	0	(0.0)	354	3	(0.8)	131	1	(0.8)	641	4	(0.6)	381	2	(0.5)	1022	6	(0.6)
	NEUTROPHILS/LEUKOCYTES (%)	LOW	156	0	(0.0)	354	0	(0.0)	131	0	(0.0)	641	0	(0.0)	381	1	(0.3)	1022	1	(0.1)
	PLATELETS (10^9/L)	LOW	156	0	(0.0)	352	1	(0.3)	131	0	(0.0)	639	1	(0.2)	379	1	(0.3)	1018	2	(0.2)
		HIGH	156	0	(0.0)	352	0	(0.0)	131	0	(0.0)	639	0	(0.0)	379	0	(0.0)	1018	0	(0.0)
URINALYSIS	GLUCOSE (mg/dL), URINE	HIGH	151	1	(0.7)	351	12	(3.4)	127	2	(1.6)	629	15	(2.4)	372	3	(0.8)	1001	18	(1.8)
	HYALINE CASTS, URINE (/LPF)	HIGH	5	0	(0.0)	27	2	(7.4)	5	0	(0.0)	37	2	(5.4)	28	2	(7.1)	65	4	(6.2)
	PROTEIN (g/dL), URINE	HIGH	151	0	(0.0)	351	3	(0.9)	127	1	(0.8)	629	4	(0.6)	372	0	(0.0)	1001	4	(0.4)
	GRANULAR CASTS, URINE (/LPF)	HIGH	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	0	(0.0)	1	0	(0.0)

TRIALS: 331-12-283, 331-12-284, 331-14-213.
NOTE: CRITERIA FOR POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE ARE DEFINED IN CT-ST-8.2.4
[1]Ne IS THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN LABORATORY PARAMETER.
[2]n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH LABORATORY OF POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.

FILE: adlb3a.lis, RUN: [redacted]20[redacted] 15:17; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 21:15
PROGRAM: /opt/sas/Data/DAP/OPC34712/NDA/sNDA/PROGRAM.DEV/AD/ST/adlb3.sas
OPDC, NEW DRUG APPLICATION, IND # 115,960 BREXPIPRAZOLE CT-ST-8.2.1.1 FINAL

CT-ST-8.2.1.1
Incidence of Potentially Clinically Relevant Laboratory Test Abnormalities
12-Week Controlled Trials AAD
Safety Sample

CATEGORY	TEST(UNITS)		BREX <=1 mg (N=157) Ne[1]	n[2]	(%)	BREX 2 and 3mg (N=366) Ne[1]	n[2]	(%)	BREX 0.5 mg-2 mg (N=132) Ne[1]	n[2]	(%)	ALL BREX (N=655) Ne[1]	n[2]	(%)	PLACEBO (N=388) Ne[1]	n[2]	(%)	TOTAL (N=1043) Ne[1]	n[2]	(%)
OTHER	PROLACTIN (ng/mL)	HIGH	156	21	(13.5)	336	43	(12.8)	130	6	(4.6)	622	70	(11.3)	372	26	(7.0)	994	96	(9.7)

TRIALS: 331-12-283, 331-12-284, 331-14-213.
NOTE: CRITERIA FOR POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE ARE DEFINED IN CT-ST-8.2.4
[1]Ne IS THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN LABORATORY PARAMETER.
[2]n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH LABORATORY OF POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.

FILE: adlb3a.lis, RUN: [redacted]20[redacted] 15:17; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 21:15
PROGRAM: /opt/sas/Data/DAP/OPC34712/NDA/sNDA/PROGRAM.DEV/AD/ST/adlb3.sas
OPDC, NEW DRUG APPLICATION, IND # 115,960 BREXPIPRAZOLE CT-ST-8.2.1.1 FINAL

＜資料番号 5.3.5.3-02：CT-ST-8.2.1.1＞

表 2.7.4.7-24

CT-10.2.3
Incidence of Laboratory Test Values with Potential Clinical Relevance
(Safety Sample)

			PRIOR BREXPIPRAZOLE (N=163)			PRIOR PLACEBO (N=96)			TOTAL (N=259)		
	TEST(UNITS)		Ne[1]	n[2]	(%)	Ne[1]	n[2]	(%)	Ne[1]	n[2]	(%)
CHEMISTRY	ALANINE AMINOTRANSFERASE (U/L)	HIGH	140	1	(0.7)	87	0	(0.0)	227	1	(0.4)
	ALKALINE PHOSPHATASE (U/L)	HIGH	141	1	(0.7)	86	0	(0.0)	227	1	(0.4)
	ASPARTATE AMINOTRANSFERASE (U/L)	HIGH	139	1	(0.7)	86	0	(0.0)	225	1	(0.4)
	BILIRUBIN (mg/dL)	HIGH	133	1	(0.8)	81	0	(0.0)	214	1	(0.5)
	CALCIUM (mg/dL)	LOW	141	0	(0.0)	87	2	(2.3)	228	2	(0.9)
		HIGH	141	0	(0.0)	87	0	(0.0)	228	0	(0.0)
	CHLORIDE (mEq/L)	LOW	141	0	(0.0)	87	0	(0.0)	228	0	(0.0)
		HIGH	141	0	(0.0)	87	0	(0.0)	228	0	(0.0)
	CHOLESTEROL, FASTING (mg/dL)	HIGH	128	7	(5.5)	80	5	(6.3)	208	12	(5.8)
	CREATINE KINASE (U/L)	HIGH	141	0	(0.0)	87	0	(0.0)	228	0	(0.0)
	CREATININE (mg/dL)	HIGH	141	0	(0.0)	87	0	(0.0)	228	0	(0.0)
	GLUCOSE (mg/dL)	HIGH	15	1	(6.7)	6	0	(0.0)	21	1	(4.8)

NOTE: CRITERIA FOR POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE ARE DEFINED IN CT-10.1.
[1]Ne IS THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN LABORATORY PARAMETER.
[2]n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH LABORATORY OF POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.

FILE: adlb3a.lis, RUN: [redacted]20[redacted] 13:02; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 12:32
PROGRAM: /opt/sas/Data/DAP/OPC34712/P33120100182/PROGRAM.DEV/adlb3.sas
OPDC, NEW DRUG APPLICATION, IND # 115,960 BREXPIPRAZOLE CT-10.2.3 FINAL

CT-10.2.3
Incidence of Laboratory Test Values with Potential Clinical Relevance
(Safety Sample)

			PRIOR BREXPIPRAZOLE (N=163)			PRIOR PLACEBO (N=96)			TOTAL (N=259)		
	TEST(UNITS)		Ne[1]	n[2]	(%)	Ne[1]	n[2]	(%)	Ne[1]	n[2]	(%)
CHEMISTRY	GLUCOSE, FASTING (mg/dL)	HIGH	128	26	(20.3)	81	15	(18.5)	209	41	(19.6)
	HDL CHOLESTEROL, FASTING (mg/dL)	LOW	128	13	(10.2)	80	3	(3.8)	208	16	(7.7)
	LACTATE DEHYDROGENASE (U/L)	HIGH	132	0	(0.0)	83	0	(0.0)	215	0	(0.0)
	LDL CHOLESTEROL, FASTING (mg/dL)	HIGH	127	9	(7.1)	79	4	(5.1)	206	13	(6.3)
	POTASSIUM (mEq/L)	LOW	140	0	(0.0)	87	0	(0.0)	227	0	(0.0)
		HIGH	140	0	(0.0)	87	0	(0.0)	227	0	(0.0)
	SODIUM (mEq/L)	LOW	141	0	(0.0)	87	0	(0.0)	228	0	(0.0)
		HIGH	141	0	(0.0)	87	0	(0.0)	228	0	(0.0)
	TRIGLYCERIDES, FASTING (mg/dL)	HIGH	128	21	(16.4)	80	10	(12.5)	208	31	(14.9)
	URATE (mg/dL)	HIGH	141	2	(1.4)	87	2	(2.3)	228	4	(1.8)
	UREA NITROGEN (mg/dL)	HIGH	141	3	(2.1)	87	2	(2.3)	228	5	(2.2)

NOTE: CRITERIA FOR POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE ARE DEFINED IN CT-10.1.
[1]Ne IS THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN LABORATORY PARAMETER.
[2]n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH LABORATORY OF POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.

FILE: adlb3a.lis, RUN: [redacted]20[redacted] 13:02; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 12:32
PROGRAM: /opt/sas/Data/DAP/OPC34712/P33120100182/PROGRAM.DEV/adlb3.sas
OPDC, NEW DRUG APPLICATION, IND # 115,960 BREXPIPRAZOLE CT-10.2.3 FINAL

CT-10.2.3
Incidence of Laboratory Test Values with Potential Clinical Relevance
(Safety Sample)

			PRIOR BREXPIPRAZOLE (N=163)			PRIOR PLACEBO (N=96)			TOTAL (N=259)		
	TEST(UNITS)		Ne[1]	n[2]	(%)	Ne[1]	n[2]	(%)	Ne[1]	n[2]	(%)
HEMATOLOGY	EOSINOPHILS/LEUKOCYTES (%)	HIGH	138	1	(0.7)	83	0	(0.0)	221	1	(0.5)
	HEMATOCRIT (%)	LOW	134	5	(3.7)	80	5	(6.3)	214	10	(4.7)
	HEMOGLOBIN (g/dL)	LOW	138	4	(2.9)	83	1	(1.2)	221	5	(2.3)
	LEUKOCYTES (10^9/L)	LOW	138	0	(0.0)	83	2	(2.4)	221	2	(0.9)
		HIGH	138	0	(0.0)	83	0	(0.0)	221	0	(0.0)
	NEUTROPHILS (10^9/L)	LOW	138	0	(0.0)	83	0	(0.0)	221	0	(0.0)
	NEUTROPHILS/LEUKOCYTES (%)	LOW	138	0	(0.0)	83	0	(0.0)	221	0	(0.0)
	PLATELETS (10^9/L)	LOW	136	1	(0.7)	82	0	(0.0)	218	1	(0.5)
		HIGH	136	0	(0.0)	82	0	(0.0)	218	0	(0.0)
URINALYSIS	GLUCOSE, URINE	HIGH	138	0	(0.0)	87	0	(0.0)	225	0	(0.0)
	HYALINE CASTS, URINE (/LPF)	HIGH	5	0	(0.0)	3	0	(0.0)	8	0	(0.0)
	PROTEIN, URINE	HIGH	138	1	(0.7)	87	0	(0.0)	225	1	(0.4)

NOTE: CRITERIA FOR POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE ARE DEFINED IN CT-10.1.
[1]Ne IS THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN LABORATORY PARAMETER.
[2]n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH LABORATORY OF POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.

FILE: adlb3a.lis, RUN: [redacted]20[redacted] 13:02; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 12:32
PROGRAM: /opt/sas/Data/DAP/OPC34712/P33120100182/PROGRAM.DEV/adlb3.sas
OPDC, NEW DRUG APPLICATION, IND # 115,960 BREXPIPRAZOLE CT-10.2.3 FINAL

CT-10.2.3
Incidence of Laboratory Test Values with Potential Clinical Relevance
(Safety Sample)

			PRIOR BREXPIPRAZOLE (N=163)			PRIOR PLACEBO (N=96)			TOTAL (N=259)		
TEST(UNITS)			Ne[1]	n[2]	(%)	Ne[1]	n[2]	(%)	Ne[1]	n[2]	(%)
OTHER	PROLACTIN (ng/mL)	HIGH	140	7	(5.0)	87	6	(6.9)	227	13	(5.7)

NOTE: CRITERIA FOR POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE ARE DEFINED IN CT-10.1.
[1]Ne IS THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN LABORATORY PARAMETER.
[2]n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH LABORATORY OF POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.

FILE: adlb3a.lis, RUN: [redacted]20[redacted] 13:02; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 12:32
PROGRAM: /opt/sas/Data/DAP/OPC34712/P33120100182/PROGRAM.DEV/adlb3.sas
OPDC, NEW DRUG APPLICATION, IND # 115,960 BREXPIPRAZOLE CT-10.2.3 FINAL

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-10.2.3＞

表 2.7.4.7-25

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00088

CT-10.7.1
Incidence of Treatment-emergent Significant Change in Glucose
(Safety Analysis Set)

			BREX 1 mg (N=112)			BREX 2 mg (N=149)			TOTAL BREX (N=261)			PLACEBO (N=149)		
GLUCOSE PARAMETERS	BASELINE	ANYTIME POST BASELINE	Ne[a]	n[b]	(%)[b]	Ne[a]	n[b]	(%)[b]	Ne[a]	n[b]	(%)[b]	Ne[a]	n[b]	(%)[b]
GLUCOSE FASTING, SERUM (MG/DL)	NORMAL < 100	HIGH >= 126	25	0	(0.0)	33	0	(0.0)	58	0	(0.0)	36	1	(2.8)
	IMPAIRED 100 -< 126	HIGH >= 126	11	2	(18.2)	12	3	(25.0)	23	5	(21.7)	13	0	(0.0)
	NORMAL/IMPAIRED < 126	HIGH >= 126	36	2	(5.6)	45	3	(6.7)	81	5	(6.2)	49	1	(2.0)
	ANY VALUE	INCREASED >= 10	37	8	(21.6)	47	11	(23.4)	84	19	(22.6)	49	9	(18.4)

[a] Ne IS THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO MET THE BASELINE CRITERIA AND HAD A POST-BASELINE RESULT FOR THE GIVEN LAB TEST.
[b] n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH POTENTIAL CLINICALLY RELEVANT SHIFT; THE DENOMINATOR FOR PERCENTAGE CALCULATION IS Ne.

331_102_00088_ct_10_7_1.sas
RUN: [redacted]20[redacted] 17:12

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-10.7.1＞

表 2.7.4.7-26

CT-10.7.1
Incidence of Treatment-emergent Significant Change in Glucose
(Safety Analysis Set)

			ROLLOVER BREX (N=102)			ROLLOVER PLACEBO (N=62)			ROLLOVER TOTAL (N=164)		
GLUCOSE PARAMETERS	BASELINE	ANYTIME POST BASELINE	Ne[a]	n[b]	(%)[b]	Ne[a]	n[b]	(%)[b]	Ne[a]	n[b]	(%)[b]
GLUCOSE FASTING, SERUM (MG/DL)	NORMAL < 100	HIGH >= 126	33	0	(0.0)	13	1	(7.7)	46	1	(2.2)
	IMPAIRED 100 -< 126	HIGH >= 126	6	2	(33.3)	3	2	(66.7)	9	4	(44.4)
	NORMAL/IMPAIRED < 126	HIGH >= 126	39	2	(5.1)	16	3	(18.8)	55	5	(9.1)
	ANY VALUE	INCREASED >= 10	39	12	(30.8)	16	6	(37.5)	55	18	(32.7)

[a] Ne IS THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO MET THE BASELINE CRITERIA AND HAD A POST-BASELINE RESULT FOR THE GIVEN LAB TEST.
[b] n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH POTENTIAL CLINICALLY RELEVANT SHIFT; THE DENOMINATOR FOR PERCENTAGE CALCULATION IS Ne.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-10.7.1＞

表 2.7.4.7-27

BREXPIPRAZOLE 1 OF 1
sNDA AAD

CT-ST-8.5.1
Incidence of Treatment-Emergent Significant Change in Glucose
12-Week Controlled Trials AAD
Safety Sample

GLUCOSE PARAMETERS	BASELINE[1]	ANYTIME POST BASELINE	BREX <=1 mg (N=157) Ne[2]	n[3]	(%)	BREX 2 and 3mg (N=366) Ne[2]	n[3]	(%)	BREX 0.5 mg-2 mg (N=132) Ne[2]	n[3]	(%)	ALL BREX (N=655) Ne[2]	n[3]	(%)	PLACEBO (N=388) Ne[2]	n[3]	(%)	TOTAL (N=1043) Ne[2]	n[3]	(%)
GLUCOSE, FASTING (mg/dL)	NORMAL <100	HIGH >=126	95	11	(11.6)	198	20	(10.1)	83	11	(13.3)	376	42	(11.2)	207	17	(8.2)	583	59	(10.1)
	IMPAIRED 100-<126	HIGH >=126	29	4	(13.8)	94	21	(22.3)	34	7	(20.6)	157	32	(20.4)	108	27	(25.0)	265	59	(22.3)
	NORMAL/IMPAIRED <126	HIGH >=126	124	15	(12.1)	292	41	(14.0)	117	18	(15.4)	533	74	(13.9)	315	44	(14.0)	848	118	(13.9)
	ANY VALUE	INCREASED >=10	132	47	(35.6)	311	117	(37.6)	120	51	(42.5)	563	215	(38.2)	341	122	(35.8)	904	337	(37.3)

TRIALS: 331-12-283, 331-12-284, 331-14-213.
[1]FOR CLINICAL LABORATORY DATA, BASELINE IS THE VALUE OBTAINED BEFORE THE FIRST IMP DOSE.
[2]Ne IS THE TOTAL NUMBER OF TREATED SUBJECTS WHO MET THE BASELINE CRITERIA AND HAD A POST-BASELINE RESULT FOR THE GIVEN LAB TEST.
[3]n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH POTENTIAL CLINICALLY RELEVANT SHIFT; THE DENOMINATOR FOR PERCENTAGE CALCULATION IS Ne.

FILE: adlb8af.lis, RUN: [redacted]20[redacted] 21:22; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 21:15
PROGRAM: /opt/sas/Data/DAP/OPC34712/NDA/sNDA/PROGRAM.DEV/AD/ST/adlb8.sas
OPDC, NEW DRUG APPLICATION, IND # 115,960 BREXPIPRAZOLE CT-ST-8.5.1 FINAL

＜資料番号 5.3.5.3-02：CT-ST-8.5.1＞

表 2.7.4.7-28

CT-10.6.2.1
Incidence of Treatment-Emergent Significant Change in Glucose
(Safety Sample)

GLUCOSE PARAMETERS	BASELINE[1]	ANYTIME POST BASELINE	PRIOR BREXPIPRAZOLE (N=163) Ne[2]	n[3]	(%)	PRIOR PLACEBO (N=96) Ne[2]	n[3]	(%)	TOTAL (N=259) Ne[2]	n[3]	(%)
GLUCOSE, FASTING (mg/dL)	NORMAL <100	HIGH >=126	71	8	(11.3)	47	4	(8.5)	118	12	(10.2)
	IMPAIRED 100-<126	HIGH >=126	36	1	(2.8)	22	1	(4.5)	58	2	(3.4)
	NORMAL/IMPAIRED <126	HIGH >=126	107	9	(8.4)	69	5	(7.2)	176	14	(8.0)
	ANY VALUE	INCREASED >=10	121	28	(23.1)	78	20	(25.6)	199	48	(24.1)

[1] FOR CLINICAL LABORATORY DATA BASELINE IS THE VALUE OBTAINED BEFORE THE FIRST IMP DOSE.
[2]Ne IS THE TOTAL NUMBER OF RANDOMIZED SUBJECTS WHO MET THE BASELINE CRITERIA AND HAD A POST-BASELINE RESULT FOR THE GIVEN LAB TEST.
[3]n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH POTENTIAL CLINICALLY RELEVANT SHIFT; THE DENOMINATOR FOR PERCENTAGE CALCULATION IS Ne.

FILE: adlb8ba.lis, RUN: [redacted]20[redacted] 13:02; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 12:32
PROGRAM: /opt/sas/Data/DAP/OPC34712/P33120100182/PROGRAM.DEV/adlb8.sas
OPDC, NEW DRUG APPLICATION, IND # 115,960 BREXPIPRAZOLE CT-10.6.2.1 FINAL

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-10.6.2.1＞

表 2.7.4.7-29

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00088

CT-10.6.1
Incidence of Treatment-emergent Significant Change in Lipids
(Safety Analysis Set)

			BREX 1 mg (N=112)			BREX 2 mg (N=149)			TOTAL BREX (N=261)			PLACEBO (N=149)		
LIPIDS PARAMETERS	BASELINE	ANYTIME POST BASELINE	Ne[a]	n[b]	(%)[b]	Ne[a]	n[b]	(%)[b]	Ne[a]	n[b]	(%)[b]	Ne[a]	n[b]	(%)[b]
CHOLESTEROL, FASTING (MG/DL)	NORMAL < 200	HIGH >= 240	22	1	(4.5)	25	0	(0.0)	47	1	(2.1)	27	0	(0.0)
	BORDERLINE 200 -< 240	HIGH >= 240	10	2	(20.0)	17	3	(17.6)	27	5	(18.5)	18	3	(16.7)
	NORMAL/BORDERLINE < 240	HIGH >= 240	32	3	(9.4)	42	3	(7.1)	74	6	(8.1)	45	3	(6.7)
	NORMAL < 200	BORDERLINE/HIGH >= 200	22	4	(18.2)	25	6	(24.0)	47	10	(21.3)	27	3	(11.1)
	ANY VALUE	INCREASED >= 40	37	4	(10.8)	46	5	(10.9)	83	9	(10.8)	49	3	(6.1)
LDL CHOLESTEROL, FASTING (MG/DL)	NORMAL < 100	HIGH >= 160	13	0	(0.0)	19	0	(0.0)	32	0	(0.0)	21	0	(0.0)
	BORDERLINE 100 -< 160	HIGH >= 160	21	3	(14.3)	24	4	(16.7)	45	7	(15.6)	24	3	(12.5)
	NORMAL/BORDERLINE < 160	HIGH >= 160	34	3	(8.8)	43	4	(9.3)	77	7	(9.1)	45	3	(6.7)
	NORMAL < 100	BORDERLINE/HIGH >= 100	13	4	(30.8)	19	6	(31.6)	32	10	(31.3)	21	5	(23.8)
	ANY VALUE	INCREASED >= 30	37	4	(10.8)	46	7	(15.2)	83	11	(13.3)	49	3	(6.1)
HDL CHOLESTEROL, FASTING (MG/DL)	NORMAL >= 40	LOW < 40	33	3	(9.1)	42	0	(0.0)	75	3	(4.0)	44	4	(9.1)
	ANY VALUE	DECREASED >= 20	37	2	(5.4)	46	3	(6.5)	83	5	(6.0)	49	0	(0.0)
TRIGLYCERIDES, FASTING (MG/DL)	NORMAL < 150	HIGH 200 -< 500	36	1	(2.8)	43	0	(0.0)	79	1	(1.3)	45	0	(0.0)
	NORMAL < 150	VERY HIGH >= 500	36	0	(0.0)	43	0	(0.0)	79	0	(0.0)	45	0	(0.0)
	BORDERLINE 150 -< 200	HIGH 200 -< 500	0	0	(-)	2	0	(0.0)	2	0	(0.0)	1	1	(100.0)
	NORMAL/BORDERLINE < 200	HIGH 200 -< 500	36	1	(2.8)	45	0	(0.0)	81	1	(1.2)	46	1	(2.2)
	NORMAL/BORDERLINE < 200	VERY HIGH >= 500	36	0	(0.0)	45	0	(0.0)	81	0	(0.0)	46	0	(0.0)
	NORMAL < 150	BORDERLINE/HIGH/VERY HIGH >= 150	36	5	(13.9)	43	3	(7.0)	79	8	(10.1)	45	3	(6.7)
	NORMAL/BORDERLINE/HIGH < 500	VERY HIGH >= 500	37	0	(0.0)	46	0	(0.0)	83	0	(0.0)	49	0	(0.0)
	ANY VALUE	INCREASED >= 50	37	4	(10.8)	46	2	(4.3)	83	6	(7.2)	49	4	(8.2)

[a] Ne IS THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO MET THE BASELINE CRITERIA AND HAD A POST-BASELINE RESULT FOR THE GIVEN LAB TEST.
[b] n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH POTENTIAL CLINICALLY RELEVANT SHIFT; THE DENOMINATOR FOR PERCENTAGE CALCULATION IS Ne.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-10.6.1＞

表 2.7.4.7-30

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00184

CT-10.6.1
Incidence of Treatment-emergent Significant Change in Lipids
(Safety Analysis Set)

			ROLLOVER BREX (N=102)			ROLLOVER PLACEBO (N=62)			ROLLOVER TOTAL (N=164)		
LIPIDS PARAMETERS	BASELINE	ANYTIME POST BASELINE	Ne[a]	n[b]	(%)[b]	Ne[a]	n[b]	(%)[b]	Ne[a]	n[b]	(%)[b]
CHOLESTEROL, FASTING (MG/DL)	NORMAL < 200	HIGH >= 240	18	0	(0.0)	6	0	(0.0)	24	0	(0.0)
	BORDERLINE 200 -< 240	HIGH >= 240	15	2	(13.3)	6	1	(16.7)	21	3	(14.3)
	NORMAL/BORDERLINE < 240	HIGH >= 240	33	2	(6.1)	12	1	(8.3)	45	3	(6.7)
	NORMAL < 200	BORDERLINE/HIGH >= 200	18	1	(5.6)	6	1	(16.7)	24	2	(8.3)
	ANY VALUE	INCREASED >= 40	38	1	(2.6)	16	1	(6.3)	54	2	(3.7)
LDL CHOLESTEROL, FASTING (MG/DL)	NORMAL < 100	HIGH >= 160	11	0	(0.0)	5	0	(0.0)	16	0	(0.0)
	BORDERLINE 100 -< 160	HIGH >= 160	21	2	(9.5)	7	1	(14.3)	28	3	(10.7)
	NORMAL/BORDERLINE < 160	HIGH >= 160	32	2	(6.3)	12	1	(8.3)	44	3	(6.8)
	NORMAL < 100	BORDERLINE/HIGH >= 100	11	2	(18.2)	5	2	(40.0)	16	4	(25.0)
	ANY VALUE	INCREASED >= 30	38	0	(0.0)	16	0	(0.0)	54	0	(0.0)
HDL CHOLESTEROL, FASTING (MG/DL)	NORMAL >= 40	LOW < 40	34	4	(11.8)	13	3	(23.1)	47	7	(14.9)
	ANY VALUE	DECREASED >= 20	38	4	(10.5)	16	3	(18.8)	54	7	(13.0)
TRIGLYCERIDES, FASTING (MG/DL)	NORMAL < 150	HIGH 200 -< 500	32	2	(6.3)	11	1	(9.1)	43	3	(7.0)
	NORMAL < 150	VERY HIGH >= 500	32	0	(0.0)	11	0	(0.0)	43	0	(0.0)
	BORDERLINE 150 -< 200	HIGH 200 -< 500	6	1	(16.7)	3	2	(66.7)	9	3	(33.3)
	NORMAL/BORDERLINE < 200	HIGH 200 -< 500	38	3	(7.9)	14	3	(21.4)	52	6	(11.5)
	NORMAL/BORDERLINE < 200	VERY HIGH >= 500	38	0	(0.0)	14	0	(0.0)	52	0	(0.0)
	NORMAL < 150	BORDERLINE/HIGH/VERY HIGH >= 150	32	5	(15.6)	11	1	(9.1)	43	6	(14.0)
	NORMAL/BORDERLINE/HIGH < 500	VERY HIGH >= 500	38	0	(0.0)	16	0	(0.0)	54	0	(0.0)
	ANY VALUE	INCREASED >= 50	38	4	(10.5)	16	4	(25.0)	54	8	(14.8)

[a] Ne IS THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO MET THE BASELINE CRITERIA AND HAD A POST-BASELINE RESULT FOR THE GIVEN LAB TEST.
[b] n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH POTENTIAL CLINICALLY RELEVANT SHIFT; THE DENOMINATOR FOR PERCENTAGE CALCULATION IS Ne.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-10.6.1＞

表 2.7.4.7-31　脂質パラメータの変化：海外統合

LIPIDS PARAMETERS	BASELINE[1]	ANYTIME POST BASELINE	BREX <=1 mg (N=157) Ne[2]	n[3]	(%)	BREX 2 and 3mg (N=366) Ne[2]	n[3]	(%)	BREX 0.5 mg-2 mg (N=132) Ne[2]	n[3]	(%)	ALL BREX (N=655) Ne[2]	n[3]	(%)	PLACEBO (N=388) Ne[2]	n[3]	(%)
LDL CHOLESTEROL, FASTING (mg/dL)	NORMAL <100	HIGH >=160	51	4	(7.8)	111	6	(5.4)	36	2	(5.6)	198	12	(6.1)	118	7	(5.9)
	BORDERLINE 100-<160	HIGH >=160	65	10	(15.4)	160	17	(10.6)	64	13	(20.3)	289	40	(13.8)	175	32	(18.3)
	NORMAL/BORDERLINE <160	HIGH >=160	116	14	(12.1)	271	23	(8.5)	100	15	(15.0)	487	52	(10.7)	293	39	(13.3)
	NORMAL <100	BORDERLINE/HIGH >=100	51	27	(52.9)	111	55	(49.5)	36	13	(36.1)	198	95	(48.0)	118	50	(42.4)
	ANY VALUE	INCREASED >=30	131	34	(26.0)	307	55	(17.9)	118	19	(16.1)	556	108	(19.4)	332	59	(17.8)
HDL CHOLESTEROL, FASTING (mg/dL)	NORMAL >=40	LOW <40	110	25	(22.7)	259	40	(15.4)	99	15	(15.2)	468	80	(17.1)	277	38	(13.7)
	ANY VALUE	DECREASED >=20	131	9	(6.9)	311	23	(7.4)	118	9	(7.6)	560	41	(7.3)	337	21	(6.2)
TRIGLYCERIDES, FASTING (mg/dL)	NORMAL <150	HIGH 200-<500	114	9	(7.9)	227	23	(10.1)	89	5	(5.6)	430	37	(8.6)	253	20	(7.9)
	NORMAL <150	VERY HIGH >=500	114	1	(0.9)	227	1	(0.4)	89	0	(0.0)	430	2	(0.5)	253	1	(0.4)
	BORDERLINE 150-<200	HIGH 200-<500	7	2	(28.6)	48	13	(27.1)	22	7	(31.8)	77	22	(28.6)	41	5	(12.2)
	NORMAL/BORDERLINE <200	HIGH 200-<500	121	11	(9.1)	275	36	(13.1)	111	12	(10.8)	507	59	(11.6)	294	25	(8.5)
	NORMAL/BORDERLINE <200	VERY HIGH >=500	121	1	(0.8)	275	1	(0.4)	111	0	(0.0)	507	2	(0.4)	294	1	(0.3)
	NORMAL <150	BORDERLINE/HIGH/ VERY HIGH >=150	114	35	(30.7)	227	54	(23.8)	89	21	(23.6)	430	110	(25.6)	253	65	(25.7)
	NORMAL/BORDERLINE/HIGH <500	VERY HIGH >=500	131	2	(1.5)	311	2	(0.6)	118	1	(0.8)	560	5	(0.9)	335	5	(1.5)
	ANY VALUE	INCREASED >=50	131	36	(27.5)	311	71	(22.8)	118	32	(27.1)	560	139	(24.8)	337	76	(22.6)
CHOLESTEROL, FASTING (mg/dL)	NORMAL <200	HIGH >=240	79	8	(10.1)	183	9	(4.9)	54	4	(7.4)	316	21	(6.6)	181	17	(9.4)
	BORDERLINE 200-<240	HIGH >=240	37	8	(21.6)	87	17	(19.5)	43	11	(25.6)	167	36	(21.6)	99	21	(21.2)
	NORMAL/BORDERLINE <240	HIGH >=240	116	16	(13.8)	270	26	(9.6)	97	15	(15.5)	483	57	(11.8)	280	38	(13.6)
	NORMAL <200	BORDERLINE/HIGH >=200	79	28	(35.4)	183	51	(27.9)	54	12	(22.2)	316	91	(28.8)	181	59	(32.6)
	ANY VALUE	INCREASED >=40	131	27	(20.6)	311	52	(16.7)	118	17	(14.4)	560	96	(17.1)	337	54	(16.0)

TRIALS: 331-12-283, 331-12-284, 331-14-213.
[1]FOR CLINICAL LABORATORY DATA, BASELINE IS THE VALUE OBTAINED BEFORE THE FIRST IMP DOSE.
[2]Ne IS THE TOTAL NUMBER OF TREATED SUBJECTS WHO MET THE BASELINE CRITERIA AND HAD A POST-BASELINE RESULT FOR THE GIVEN LAB TEST.
[3]n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH POTENTIAL CLINICALLY RELEVANT SHIFT; THE DENOMINATOR FOR PERCENTAGE CALCULATION IS Ne.

＜資料番号 5.3.5.3-02：CT-ST-8.4.1.1，CT-ST-8.4.1.2，CT-ST-8.4.1.3，CT-ST-8.4.1.4＞

表 2.7.4.7-32

CT-10.6.1.1
Incidence of Treatment-Emergent Significant Change in Lipids
(Safety Sample)

LIPIDS PARAMETERS	BASELINE[1]	ANYTIME POST BASELINE	PRIOR BREXPIPRAZOLE (N=163) Ne[2]	n[3]	(%)	PRIOR PLACEBO (N=96) Ne[2]	n[3]	(%)	TOTAL (N=259) Ne[2]	n[3]	(%)
CHOLESTEROL, FASTING (mg/dL)	NORMAL <200	HIGH >=240	75	3	(4.0)	41	1	(2.4)	116	4	(3.4)
	BORDERLINE 200-<240	HIGH >=240	33	1	(3.0)	22	3	(13.6)	55	4	(7.3)
	NORMAL/BORDERLINE <240	HIGH >=240	108	4	(3.7)	63	4	(6.3)	171	8	(4.7)
	NORMAL <200	BORDERLINE/HIGH >=200	75	10	(13.3)	41	7	(17.1)	116	17	(14.7)
	ANY VALUE	INCREASED >=40	121	5	(4.1)	78	7	(9.0)	199	12	(6.0)
LDL CHOLESTEROL, FASTING (mg/dL)	NORMAL <100	HIGH >=160	44	1	(2.3)	30	0	(0.0)	74	1	(1.4)
	BORDERLINE 100-<160	HIGH >=160	59	5	(8.5)	38	3	(7.9)	97	8	(8.2)
	NORMAL/BORDERLINE <160	HIGH >=160	103	6	(5.8)	68	3	(4.4)	171	9	(5.3)
	NORMAL <100	BORDERLINE/HIGH >=100	44	14	(31.8)	30	11	(36.7)	74	25	(33.8)
	ANY VALUE	INCREASED >=30	119	10	(8.4)	76	8	(10.5)	195	18	(9.2)
HDL CHOLESTEROL, FASTING (mg/dL)	NORMAL >=40	LOW <40	105	9	(8.6)	68	2	(2.9)	173	11	(6.4)
	ANY VALUE	DECREASED >=20	121	6	(5.0)	78	2	(2.6)	199	8	(4.0)
TRIGLYCERIDES, FASTING (mg/dL)	NORMAL <150	HIGH 200-<500	92	6	(6.5)	57	1	(1.8)	149	7	(4.7)
	BORDERLINE 150-<200	HIGH 200-<500	19	7	(36.8)	11	2	(18.2)	30	9	(30.0)
	NORMAL/BORDERLINE <200	HIGH 200-<500	111	13	(11.7)	68	3	(4.4)	179	16	(8.9)
	NORMAL <150	BORDERLINE/HIGH/VERY HIGH >=150	92	18	(19.6)	57	9	(15.8)	149	27	(18.1)
	ANY VALUE	INCREASED >=50	121	19	(15.7)	78	9	(11.5)	199	28	(14.1)

[1] FOR CLINICAL LABORATORY DATA BASELINE IS THE VALUE OBTAINED BEFORE THE FIRST IMP DOSE.
[2]Ne IS THE TOTAL NUMBER OF RANDOMIZED SUBJECTS WHO MET THE BASELINE CRITERIA AND HAD A POST-BASELINE RESULT FOR THE GIVEN LAB TEST.
[3]n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH POTENTIAL CLINICALLY RELEVANT SHIFT; THE DENOMINATOR FOR PERCENTAGE CALCULATION IS Ne.

FILE: adlb8aa.lis, RUN: [redacted]20[redacted] 13:02; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 12:32
PROGRAM: /opt/sas/Data/DAP/OPC34712/P33120100182/PROGRAM.DEV/adlb8.sas
OPDC, NEW DRUG APPLICATION, IND # 115,960 BREXPIPRAZOLE CT-10.6.1.1 FINAL

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-10.6.1.1＞

表 2.7.4.7-33

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00088

CT-11.6
Incidence of Potentially Clinically Relevant Weight Gain or Loss by Baseline BMI
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=112)			BREX 2 mg (N=149)			TOTAL BREX (N=261)			PLACEBO (N=149)		
CRITERIA	CATEGORY[d]	N[a]	n[b]	(%)[c]	N[a]	n[b]	(%)[c]	N[a]	n[b]	(%)[c]	N[a]	n[b]	(%)[c]
WEIGHT DECREASE OF >= 7 %		104	5	(4.8)	145	6	(4.1)	249	11	(4.4)	145	4	(2.8)
	BMI < 18.5 KG/M^2	24	1	(4.2)	33	2	(6.1)	57	3	(5.3)	35	1	(2.9)
	BMI >= 18.5 KG/M^2 - < 25 KG/M^2	71	4	(5.6)	91	4	(4.4)	162	8	(4.9)	100	3	(3.0)
	BMI >= 25 KG/M^2 - < 30 KG/M^2	9	0	(0.0)	19	0	(0.0)	28	0	(0.0)	9	0	(0.0)
	BMI >= 30 KG/M^2	0	0	(-)	2	0	(0.0)	2	0	(0.0)	1	0	(0.0)
WEIGHT INCREASE OF >= 7 %		104	3	(2.9)	145	9	(6.2)	249	12	(4.8)	145	4	(2.8)
	BMI < 18.5 KG/M^2	24	1	(4.2)	33	4	(12.1)	57	5	(8.8)	35	2	(5.7)
	BMI >= 18.5 KG/M^2 - < 25 KG/M^2	71	2	(2.8)	91	4	(4.4)	162	6	(3.7)	100	2	(2.0)
	BMI >= 25 KG/M^2 - < 30 KG/M^2	9	0	(0.0)	19	1	(5.3)	28	1	(3.6)	9	0	(0.0)
	BMI >= 30 KG/M^2	0	0	(-)	2	0	(0.0)	2	0	(0.0)	1	0	(0.0)

[a] N = NUMBER OF SAFETY SUBJECTS WHO HAD AT LEAST ONE POST BASELINE NUMERICAL RESULT FOR THE GIVEN TEST.
[b] n = NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST BASELINE POTENTIALLY CLINICALLY RELEVANT TEST ABNORMALITY OBSERVATION.
[c] PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS WHO HAD AT LEAST ONE POST BASELINE NUMERICAL RESULT FOR THE GIVEN TEST.
[d] BMI VALUE AT BASELINE.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-11.6＞

表 2.7.4.7-34

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00184

CT-11.6
Incidence of Potentially Clinically Relevant Weight Gain or Loss by Baseline BMI
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=102)			ROLLOVER PLACEBO (N=62)			ROLLOVER TOTAL (N=164)		
CRITERIA	CATEGORY[d]	N[a]	n[b]	(%)[c]	N[a]	n[b]	(%)[c]	N[a]	n[b]	(%)[c]
WEIGHT DECREASE OF >= 7 %		99	10	(10.1)	62	5	(8.1)	161	15	(9.3)
	BMI < 18.5 KG/M^2	22	2	(9.1)	16	3	(18.8)	38	5	(13.2)
	BMI >= 18.5 KG/M^2 - < 25 KG/M^2	65	7	(10.8)	40	2	(5.0)	105	9	(8.6)
	BMI >= 25 KG/M^2 - < 30 KG/M^2	12	1	(8.3)	6	0	(0.0)	18	1	(5.6)
	BMI >= 30 KG/M^2	0	0	(-)	0	0	(-)	0	0	(-)
WEIGHT INCREASE OF >= 7 %		99	7	(7.1)	62	6	(9.7)	161	13	(8.1)
	BMI < 18.5 KG/M^2	22	5	(22.7)	16	2	(12.5)	38	7	(18.4)
	BMI >= 18.5 KG/M^2 - < 25 KG/M^2	65	2	(3.1)	40	4	(10.0)	105	6	(5.7)
	BMI >= 25 KG/M^2 - < 30 KG/M^2	12	0	(0.0)	6	0	(0.0)	18	0	(0.0)
	BMI >= 30 KG/M^2	0	0	(-)	0	0	(-)	0	0	(-)

[a] N = NUMBER OF SAFETY SUBJECTS WHO HAD AT LEAST ONE POST BASELINE NUMERICAL RESULT FOR THE GIVEN TEST.
[b] n = NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST BASELINE POTENTIALLY CLINICALLY RELEVANT TEST ABNORMALITY OBSERVATION.
[c] PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS WHO HAD AT LEAST ONE POST BASELINE NUMERICAL RESULT FOR THE GIVEN TEST.
[d] BMI VALUE AT BASELINE.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-11.6＞

表 2.7.4.7-35

CT-ST-9.3.2.1
Incidence of Potentially Clinically Relevant Weight Abnormalities
12-Week Controlled Trials AAD
Safety Sample

	BREX <=1 mg (N=157)			BREX 2 and 3mg (N=366)			BREX 0.5 mg-2 mg (N=132)			ALL BREX (N=655)			PLACEBO (N=388)			TOTAL (N=1043)		
CRITERIA	N[1]	n[2]	(%)	N[1]	n[2]	(%)	N[1]	n[2]	(%)	N[1]	n[2]	(%)	N[1]	n[2]	(%)	N[1]	n[2]	(%)
DECREASE OF >=7% IN BODY WEIGHT	157	6	(3.8)	360	8	(2.2)	132	0	(0.0)	649	14	(2.2)	382	11	(2.9)	1031	25	(2.4)
INCREASE OF >=7% IN BODY WEIGHT	157	3	(1.9)	360	6	(1.7)	132	2	(1.5)	649	11	(1.7)	382	3	(0.8)	1031	14	(1.4)
UNDERWEIGHT (BMI<18.5)	4	0	(0.0)	5	1	(16.7)	1	0	(0.0)	10	1	(9.1)	4	0	(0.0)	14	1	(7.1)
NORMAL WEIGHT (BMI >=18.5 AND <25)	75	2	(66.7)	159	4	(66.7)	76	2	(100.0)	310	8	(72.7)	176	3	(100.0)	486	11	(78.6)
OVERWEIGHT (BMI>= 25 AND <30)	58	0	(0.0)	144	1	(16.7)	35	0	(0.0)	237	1	(9.1)	143	0	(0.0)	380	1	(7.1)
OBESE (BMI>=30)	20	1	(33.3)	52	0	(0.0)	20	0	(0.0)	92	1	(9.1)	59	0	(0.0)	151	1	(7.1)

TRIALS: 331-12-283, 331-12-284, 331-14-213.
[1]N=# OF SAFETY SUBJECTS WHO HAD AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERICAL RESULT FOR THE GIVEN TEST.
[2]n=# OF SUBJECTS WITH ONE POST BASELINE POTENTIALLY CLINICALLY RELEVANT TEST ABNORMALITY OBSERVATION.

FILE: advs4a.lis, RUN: [redacted]20[redacted] 21:23; ANALYSIS DATASETS CREATED: [redacted]20[redacted] 21:16
PROGRAM: /opt/sas/Data/DAP/OPC34712/NDA/sNDA/PROGRAM.DEV/AD/ST/advs4.sas
OPDC, NEW DRUG APPLICATION, IND # 115,960 BREXPIPRAZOLE CT-ST-9.3.2.1 FINAL

＜資料番号 5.3.5.3-02：CT-ST-9.3.2.1＞

表 2.7.4.7-36

CT-11.2.1
Incidence of Potentially Clinically Relevant Weight Gain or Loss
(Safety Sample)

		PRIOR BREXPIPRAZOLE (N=163)			PRIOR PLACEBO (N=96)			TOTAL (N=259)		
CRITERIA	VISIT	N[1]	n[2]	(%)	N[1]	n[2]	(%)	N[1]	n[2]	(%)
DECREASE OF >=7% IN BODY WEIGHT	WEEK 12	141	4	(2.8)	86	3	(3.5)	227	7	(3.1)
	EARLY TERMINATION	12	1	(8.3)	6	0	(0.0)	18	1	(5.6)
	LAST VISIT	153	5	(3.3)	92	3	(3.3)	245	8	(3.3)
INCREASE OF >=7% IN BODY WEIGHT	WEEK 12	141	3	(2.1)	86	4	(4.7)	227	7	(3.1)
	EARLY TERMINATION	12	0	(0.0)	6	0	(0.0)	18	0	(0.0)
	LAST VISIT	153	3	(2.0)	92	4	(4.3)	245	7	(2.9)

[1]N=# OF SAFETY SUBJECTS WHO HAD AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERICAL RESULT FOR THE GIVEN TEST.
[2]n=# OF SUBJECTS WITH ONE POST BASELINE POTENTIALLY CLINICALLY REVELANT TEST ABNORMALITY OBSERVATION.

FILE: advs4c.lis, RUN: [redacted]20[redacted] 13:03; ANALYSIS DATASETS CREATED: [redacted]20[redacted] 12:33
PROGRAM: /opt/sas/Data/DAP/OPC34712/P33120100182/PROGRAM.DEV/advs4.sas
OPDC, NEW DRUG APPLICATION, IND # 115,960 BREXPIPRAZOLE CT-11.2.1 FINAL

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-11.2.1＞

表 2.7.4.7-37

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00088

CT-8.9.8
Incidence of TEAEs for Haematopoietic/Leukopenia
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		TOTAL BREX (N=261)		PLACEBO (N=149)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		4	(3.6)	5	(3.4)	9	(3.4)	3	(2.0)
血液およびリンパ系障害		1	(0.9)	2	(1.3)	3	(1.1)	1	(0.7)
	貧血	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	1	(0.7)
	鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
臨床検査		1	(0.9)	3	(2.0)	4	(1.5)	0	(0.0)
	フィブリンDダイマー増加	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	好中球数増加	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	プロトロンビン時間延長	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	白血球数増加	1	(0.9)	2	(1.3)	3	(1.1)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害		2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.8)	3	(2.0)
	紫斑	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.8)	3	(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 V25.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.9.8＞

表 2.7.4.7-38

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00184

CT-8.10.8
Incidence of TEAEs for Haematopoietic/Leukopenia
(Safety Analysis Set)

SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	ROLLOVER BREX (N=102) n	(%)	ROLLOVER PLACEBO (N=62) n	(%)	ROLLOVER TOTAL (N=164) n	(%)
TOTAL[a]		2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
血液およびリンパ系障害		1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	貧血	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
臨床検査		1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	白血球数増加	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V25.0.
[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-8.10.8＞

表 2.7.4.7-39

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00088

CT-8.9.9
Incidence of TEAEs for Hypersensitivity
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		TOTAL BREX (N=261)		PLACEBO (N=149)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		18	(16.1)	22	(14.8)	40	(15.3)	23	(15.4)
眼障害		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	眼窩周囲腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
胃腸障害		1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	2	(1.3)
	歯肉腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	口内炎	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	1	(0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	顔面腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
感染症および寄生虫症		1	(0.9)	4	(2.7)	5	(1.9)	1	(0.7)
	結膜炎	1	(0.9)	4	(2.7)	5	(1.9)	1	(0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
	喘息	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
皮膚および皮下組織障害		17	(15.2)	16	(10.7)	33	(12.6)	17	(11.4)
	水疱	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V25.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

CT-8.9.9
Incidence of TEAEs for Hypersensitivity
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		TOTAL BREX (N=261)		PLACEBO (N=149)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	接触皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	湿疹	4	(3.6)	2	(1.3)	6	(2.3)	4	(2.7)
	貨幣状湿疹	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	紅斑	5	(4.5)	6	(4.0)	11	(4.2)	2	(1.3)
	そう痒症	2	(1.8)	3	(2.0)	5	(1.9)	3	(2.0)
	発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)
	皮膚びらん	2	(1.8)	5	(3.4)	7	(2.7)	2	(1.3)
	皮膚剥脱	4	(3.6)	2	(1.3)	6	(2.3)	7	(4.7)
	表皮融解	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)

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 V25.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.9.9＞

表 2.7.4.7-40

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00184

CT-8.10.9
Incidence of TEAEs for Hypersensitivity
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		15	(14.7)	12	(19.4)	27	(16.5)
胃腸障害		1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	口唇腫脹	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	口内炎	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
感染症および寄生虫症		2	(2.0)	2	(3.2)	4	(2.4)
	結膜炎	2	(2.0)	2	(3.2)	4	(2.4)
皮膚および皮下組織障害		13	(12.7)	10	(16.1)	23	(14.0)
	血管浮腫	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	水疱	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	皮膚炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	接触皮膚炎	0	(0.0)	3	(4.8)	3	(1.8)
	薬疹	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	湿疹	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	紅斑	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)

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 V25.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

CT-8.10.9
Incidence of TEAEs for Hypersensitivity
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	発疹	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	小水疱性皮疹	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	皮膚びらん	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	皮膚剥脱	4	(3.9)	1	(1.6)	5	(3.0)
	皮膚腫脹	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V25.0.
[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-8.10.9＞

表 2.7.4.7-41

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00088

CT-10.5.1
Incidence of Laboratory Test Values With Potential Clinical Relevance - Prolactin
(Safety Analysis Set)

			BREX 1 mg (N=112)			BREX 2 mg (N=149)			TOTAL BREX (N=261)			PLACEBO (N=149)		
GENDER	TEST (UNITS)	CRITERIA	Ne[a]	n[b]	(%)[b]	Ne[a]	n[b]	(%)[b]	Ne[a]	n[b]	(%)[b]	Ne[a]	n[b]	(%)[b]
FEMALE	PROLACTIN (UG/L)	> 1 X ULN	70	7	(10.0)	103	8	(7.8)	173	15	(8.7)	85	1	(1.2)
		> 2 X ULN	70	1	(1.4)	103	0	(0.0)	173	1	(0.6)	85	1	(1.2)
		> 3 X ULN	70	0	(0.0)	103	2	(1.9)	173	2	(1.2)	85	1	(1.2)
MALE	PROLACTIN (UG/L)	> 1 X ULN	41	10	(24.4)	44	7	(15.9)	85	17	(20.0)	62	14	(22.6)
		> 2 X ULN	41	1	(2.4)	44	1	(2.3)	85	2	(2.4)	62	1	(1.6)
		> 3 X ULN	41	0	(0.0)	44	0	(0.0)	85	0	(0.0)	62	1	(1.6)
TOTAL	PROLACTIN (UG/L)	> 1 X ULN	111	17	(15.3)	147	15	(10.2)	258	32	(12.4)	147	15	(10.2)
		> 2 X ULN	111	2	(1.8)	147	1	(0.7)	258	3	(1.2)	147	2	(1.4)
		> 3 X ULN	111	0	(0.0)	147	2	(1.4)	258	2	(0.8)	147	2	(1.4)

[a] Ne IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN LAB TEST.
[b] n IS THE NUMBER OF SUBJECTS COUNTED ONCE FOR THE MOST SEVERE OF CRITERIA; THE DENOMINATOR FOR PERCENTAGE CALCULATION IS Ne.
NOTE: NEW ONSET (> 1 X ULN, > 2 X ULN, > 3 X ULN) PROLACTIN MEANS A SUBJECT WHO ATTAINS A CATEGORICAL CHANGE DURING TREATMENT PERIOD BUT NOT AT BASELINE. FOR CLINICAL LABORATORY DATA BASELINE IS THE VALUE OBTAINED AT PREDOSE.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-10.5.1＞

表 2.7.4.7-42

CT-10.5.1
Incidence of Laboratory Test Values With Potential Clinical Relevance - Prolactin
(Safety Analysis Set)

			ROLLOVER BREX (N=102)			ROLLOVER PLACEBO (N=62)			ROLLOVER TOTAL (N=164)		
GENDER	TEST (UNITS)	CRITERIA	Ne[a]	n[b]	(%)[b]	Ne[a]	n[b]	(%)[b]	Ne[a]	n[b]	(%)[b]
FEMALE	PROLACTIN (UG/L)	> 1 X ULN	65	2	(3.1)	36	3	(8.3)	101	5	(5.0)
		> 2 X ULN	65	0	(0.0)	36	1	(2.8)	101	1	(1.0)
		> 3 X ULN	65	0	(0.0)	36	0	(0.0)	101	0	(0.0)
MALE	PROLACTIN (UG/L)	> 1 X ULN	37	4	(10.8)	26	7	(26.9)	63	11	(17.5)
		> 2 X ULN	37	0	(0.0)	26	0	(0.0)	63	0	(0.0)
		> 3 X ULN	37	1	(2.7)	26	0	(0.0)	63	1	(1.6)
TOTAL	PROLACTIN (UG/L)	> 1 X ULN	102	6	(5.9)	62	10	(16.1)	164	16	(9.8)
		> 2 X ULN	102	0	(0.0)	62	1	(1.6)	164	1	(0.6)
		> 3 X ULN	102	1	(1.0)	62	0	(0.0)	164	1	(0.6)

[a] Ne IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN LAB TEST.
[b] n IS THE NUMBER OF SUBJECTS COUNTED ONCE FOR THE MOST SEVERE OF CRITERIA; THE DENOMINATOR FOR PERCENTAGE CALCULATION IS Ne.
NOTE: NEW ONSET (> 1 X ULN, > 2 X ULN, > 3 X ULN) PROLACTIN MEANS A SUBJECT WHO ATTAINS A CATEGORICAL CHANGE DURING TREATMENT PERIOD BUT NOT AT BASELINE. FOR CLINICAL LABORATORY DATA BASELINE IS THE VALUE OBTAINED AT PREDOSE.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-10.5.1＞

表 2.7.4.7-43

CT-ST-8.3.1
Incidence of Laboratory Test Values with Potential Clinical Relevance in Prolactin
12-Week Controlled Trials AAD
Safety Sample

GENDER	NEW ONSET CRITERIA[3]	BREX <=1 mg Ne[1]	BREX <=1 mg n[2]	BREX <=1 mg (%)[2]	BREX 2 and 3mg Ne[1]	BREX 2 and 3mg n[2]	BREX 2 and 3mg (%)[2]	BREX 0.5 mg-2 mg Ne[1]	BREX 0.5 mg-2 mg n[2]	BREX 0.5 mg-2 mg (%)[2]	ALL BREX Ne[1]	ALL BREX n[2]	ALL BREX (%)[2]	PLACEBO Ne[1]	PLACEBO n[2]	PLACEBO (%)[2]	TOTAL Ne[1]	TOTAL n[2]	TOTAL (%)[2]
FEMALE	>1 x ULN	89	5	(5.6)	195	13	(6.7)	80	3	(3.8)	364	21	(5.8)	207	6	(2.9)	571	27	(4.7)
	>2 x ULN	89	2	(2.2)	195	3	(1.5)	80	1	(1.3)	364	6	(1.6)	207	2	(1.0)	571	8	(1.4)
	>3 x ULN	89	1	(1.1)	195	0	(0.0)	80	0	(0.0)	364	1	(0.3)	207	2	(1.0)	571	3	(0.5)
MALE	>1 x ULN	67	10	(14.9)	141	23	(16.3)	50	2	(4.0)	258	35	(13.6)	164	14	(8.5)	422	49	(11.6)
	>2 x ULN	67	3	(4.5)	141	7	(5.0)	50	0	(0.0)	258	10	(3.9)	164	3	(1.8)	422	13	(3.1)
	>3 x ULN	67	6	(9.0)	141	1	(0.7)	50	0	(0.0)	258	7	(2.7)	164	5	(3.0)	422	12	(2.8)

TRIALS: 331-12-283, 331-12-284, 331-14-213.
[1]Ne IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN LAB TEST.
[2]n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH NEW ONSET MEETING THE CRITERIA; THE DENOMINATOR FOR PERCENTAGE CALCULATION IS Ne.
[3]NEW ONSET MEANS A SUBJECT WHO ATTAINS A VALUE(> 1 x ULN, > 2 x ULN, 3 X ULN OF PROLACTIN LEVEL) DURING TREATMENT PERIOD BUT NOT AT BASELINE VISIT.

FILE: adlb6a.lis, RUN: [redacted]20[redacted] 21:22; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 21:22
PROGRAM: /opt/sas/Data/DAP/OPC34712/NDA/sNDA/PROGRAM.DEV/AD/ST/adlb6.sas
OPDC, NEW DRUG APPLICATION, IND # 115,960 BREXPIPRAZOLE CT-ST-8.3.1 FINAL

＜資料番号 5.3.5.3-02：CT-ST-8.3.1＞

表 2.7.4.7-44

CT-10.2.4
Incidence of Categorical Increase in Prolactin Level (ng/mL) by Gender
(Safety Sample)

GENDER	TEST (UNITS)	CRITERIA	PRIOR BREXPIPRAZOLE (N=163) Ne[1]	n[2]	(%)[2]	PRIOR PLACEBO (N=96) Ne[1]	n[2]	(%)[2]	TOTAL (N=259) Ne[1]	n[2]	(%)[2]
FEMALE	PROLACTIN (ng/mL)	>1 x ULN	81	3	(3.7)	41	3	(7.3)	122	6	(4.9)
		>2 x ULN	81	0	(0.0)	41	0	(0.0)	122	0	(0.0)
		>3 x ULN	81	0	(0.0)	41	0	(0.0)	122	0	(0.0)
MALE	PROLACTIN (ng/mL)	>1 x ULN	54	4	(7.4)	44	3	(6.8)	98	7	(7.1)
		>2 x ULN	54	0	(0.0)	44	0	(0.0)	98	0	(0.0)
		>3 x ULN	54	1	(1.9)	44	1	(2.3)	98	2	(2.0)
TOTAL	PROLACTIN (ng/mL)	>1 x ULN	135	7	(5.2)	85	6	(7.1)	220	13	(5.9)
		>2 x ULN	135	0	(0.0)	85	0	(0.0)	220	0	(0.0)
		>3 x ULN	135	1	(0.7)	85	1	(1.2)	220	2	(0.9)

[1]Ne IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN LAB TEST.
[2]n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH NEW ONSET MEETING THE CRITERIA; THE DENOMINATOR FOR PERCENTAGE CALCULATION IS Ne.
NOTE: NEW ONSET (> 1 x ULN, > 2 x ULN, 3 X ULN) PROLACTIN MEANS A SUBJECT WHO ATTAINS A CATEGORICAL CHANGE DURING TREATMENT PERIOD BUT NOT AT BASELINE. FOR CLINICAL LABORATORY DATA BASELINE IS THE VALUE OBTAINED AT PREDOSE.

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-10.2.4＞

表 2.7.4.7-45

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00088

CT-8.9.12
Incidence of TEAEs for Effect on Prolactin
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		TOTAL BREX (N=261)		PLACEBO (N=149)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		3	(2.7)	4	(2.7)	7	(2.7)	3	(2.0)
内分泌障害		1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	2	(1.3)
	高プロラクチン血症	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	2	(1.3)
臨床検査		2	(1.8)	3	(2.0)	5	(1.9)	1	(0.7)
	血中プロラクチン増加	2	(1.8)	3	(2.0)	5	(1.9)	1	(0.7)

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 V25.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.9.12＞

表 2.7.4.7-46
BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00184

CT-8.10.12
Incidence of TEAEs for Effect on Prolactin
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
内分泌障害		0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	高プロラクチン血症	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V25.0.
[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-8.10.12＞

表 2.7.4.7-47

CT-12.3
Incidence of Categorical Increases in QT Evaluations
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=112)			BREX 2 mg (N=149)			TOTAL BREX (N=261)			PLACEBO (N=149)		
CLASSIFICATION	CATEGORY	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)
QTcB	NEW ONSET (> 450 MSEC)[a]	112	11	(9.8)	148	22	(14.9)	260	33	(12.7)	147	19	(12.9)
	NEW ONSET (> 480 MSEC)[a]	112	3	(2.7)	148	4	(2.7)	260	7	(2.7)	147	3	(2.0)
	NEW ONSET (> 500 MSEC)[a]	112	1	(0.9)	148	1	(0.7)	260	2	(0.8)	147	0	(0.0)
	NEW ONSET (> 450 MSEC)[a] AND >10 % INCREASE	112	2	(1.8)	148	6	(4.1)	260	8	(3.1)	147	3	(2.0)
	INCREASE > 30 MSEC	112	14	(12.5)	148	18	(12.2)	260	32	(12.3)	147	19	(12.9)
	INCREASE > 60 MSEC	112	1	(0.9)	148	1	(0.7)	260	2	(0.8)	147	2	(1.4)
QTcF	NEW ONSET (> 450 MSEC)[a]	112	8	(7.1)	148	9	(6.1)	260	17	(6.5)	147	7	(4.8)
	NEW ONSET (> 480 MSEC)[a]	112	1	(0.9)	148	1	(0.7)	260	2	(0.8)	147	1	(0.7)
	NEW ONSET (> 500 MSEC)[a]	112	0	(0.0)	148	0	(0.0)	260	0	(0.0)	147	0	(0.0)
	NEW ONSET (> 450 MSEC)[a] AND >10 % INCREASE	112	1	(0.9)	148	2	(1.4)	260	3	(1.2)	147	1	(0.7)
	INCREASE > 30 MSEC	112	3	(2.7)	148	6	(4.1)	260	9	(3.5)	147	5	(3.4)
	INCREASE > 60 MSEC	112	1	(0.9)	148	1	(0.7)	260	2	(0.8)	147	1	(0.7)
QTcN	NEW ONSET (> 450 MSEC)[a]	112	10	(8.9)	148	11	(7.4)	260	21	(8.1)	147	9	(6.1)
	NEW ONSET (> 480 MSEC)[a]	112	2	(1.8)	148	2	(1.4)	260	4	(1.5)	147	2	(1.4)
	NEW ONSET (> 500 MSEC)[a]	112	0	(0.0)	148	1	(0.7)	260	1	(0.4)	147	0	(0.0)
	NEW ONSET (> 450 MSEC)[a] AND >10 % INCREASE	112	1	(0.9)	148	2	(1.4)	260	3	(1.2)	147	1	(0.7)
	INCREASE > 30 MSEC	112	4	(3.6)	148	7	(4.7)	260	11	(4.2)	147	7	(4.8)
	INCREASE > 60 MSEC	112	1	(0.9)	148	1	(0.7)	260	2	(0.8)	147	1	(0.7)

[a] NEW ONSET (> 450 MSEC /> 480 MSEC /> 500 MSEC) IN QTcB, QTcF, QTcN MEANS A SUBJECT WHO ATTAINS A VALUE > 450 MSEC /> 480 MSEC /> 500 MSEC DURING TREATMENT PERIOD BUT NOT AT BASELINE VISIT.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-12.3＞

表 2.7.4.7-48

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00184

CT-12.3
Incidence of Categorical Increases in QT Evaluations
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=102)			ROLLOVER PLACEBO (N=62)			ROLLOVER TOTAL (N=164)		
CLASSIFICATION	CATEGORY	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)
QTcB	NEW ONSET (> 450 MSEC)[a]	102	19	(18.6)	62	17	(27.4)	164	36	(22.0)
	NEW ONSET (> 480 MSEC)[a]	102	2	(2.0)	62	2	(3.2)	164	4	(2.4)
	NEW ONSET (> 500 MSEC)[a]	102	0	(0.0)	62	0	(0.0)	164	0	(0.0)
	NEW ONSET (> 450 MSEC)[a] AND > 10 % INCREASE	102	0	(0.0)	61	2	(3.3)	163	2	(1.2)
	INCREASE > 30 MSEC	102	12	(11.8)	61	15	(24.6)	163	27	(16.6)
	INCREASE > 60 MSEC	102	0	(0.0)	61	0	(0.0)	163	0	(0.0)
QTcF	NEW ONSET (> 450 MSEC)[a]	102	1	(1.0)	62	8	(12.9)	164	9	(5.5)
	NEW ONSET (> 480 MSEC)[a]	102	0	(0.0)	62	0	(0.0)	164	0	(0.0)
	NEW ONSET (> 500 MSEC)[a]	102	0	(0.0)	62	0	(0.0)	164	0	(0.0)
	NEW ONSET (> 450 MSEC)[a] AND > 10 % INCREASE	102	0	(0.0)	61	1	(1.6)	163	1	(0.6)
	INCREASE > 30 MSEC	102	2	(2.0)	61	4	(6.6)	163	6	(3.7)
	INCREASE > 60 MSEC	102	0	(0.0)	61	0	(0.0)	163	0	(0.0)
QTcN	NEW ONSET (> 450 MSEC)[a]	102	7	(6.9)	62	8	(12.9)	164	15	(9.1)
	NEW ONSET (> 480 MSEC)[a]	102	0	(0.0)	62	0	(0.0)	164	0	(0.0)
	NEW ONSET (> 500 MSEC)[a]	102	0	(0.0)	62	0	(0.0)	164	0	(0.0)
	NEW ONSET (> 450 MSEC)[a] AND > 10 % INCREASE	102	0	(0.0)	61	1	(1.6)	163	1	(0.6)
	INCREASE > 30 MSEC	102	3	(2.9)	61	6	(9.8)	163	9	(5.5)
	INCREASE > 60 MSEC	102	0	(0.0)	61	0	(0.0)	163	0	(0.0)

[a] NEW ONSET (> 450 MSEC /> 480 MSEC /> 500 MSEC) IN QTcB, QTcF, QTcN MEANS A SUBJECT WHO ATTAINS A VALUE > 450 MSEC /> 480 MSEC /> 500 MSEC DURING TREATMENT PERIOD BUT NOT AT BASELINE VISIT.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-12.3＞

表 2.7.4.7-49

CT-ST-10.3.1
Incidence of Categorical Changes in QTcB or QTcF
12-Week Controlled Trials AAD
Safety Sample

		BREX <=1 mg			BREX 2 and 3mg			BREX 0.5 mg-2 mg			ALL BREX			PLACEBO		
CLASSIFICATION	CATEGORY	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)
QTcB	NEW ONSET (> 500 MSEC)¥	155	0	(0.0)	359	0	(0.0)	131	0	(0.0)	645	0	(0.0)	382	4	(1.0)
	30 - 60 MSEC	155	22	(14.2)	359	59	(16.4)	131	15	(11.5)	645	96	(14.9)	382	58	(15.2)
	>= 60 MSEC	155	2	(1.3)	359	3	(0.8)	131	0	(0.0)	645	5	(0.8)	382	11	(2.9)
QTcF	NEW ONSET (> 500 MSEC)¥	155	0	(0.0)	359	0	(0.0)	131	0	(0.0)	645	0	(0.0)	382	0	(0.0)
	30 - 60 MSEC	155	14	(9.0)	359	40	(11.1)	131	12	(9.2)	645	66	(10.2)	382	44	(11.5)
	>= 60 MSEC	155	2	(1.3)	359	0	(0.0)	131	0	(0.0)	645	2	(0.3)	382	6	(1.6)

TRIALS: 331-12-283, 331-12-284, 331-14-213.
¥ NEW ONSET >500 MSEC IN QTcB, QTcF MEANS A SUBJECT WHO ATTAINS A VALUE >500 MSEC DURING
TREATMENT PERIOD BUT NOT AT BASELINE VISIT.
FILE: adeg4a.lis, RUN: [redacted]20[redacted] 21:21; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 21:14
PROGRAM: /opt/sas/Data/DAP/OPC34712/NDA/sNDA/PROGRAM.DEV/AD/ST/adeg4.sas
OPDC, NEW DRUG APPLICATION, IND # 115,960 BREXPIPRAZOLE CT-ST-10.3.1 FINAL

＜資料番号 5.3.5.3-02：CT-ST-10.3.1＞

表 2.7.4.7-50

CT-12.5.1
Incidence of Categorical Increases in QT Evaluations
(Safety Sample)

CLASSIFICATION	CATEGORY¥	PRIOR BREXPIPRAZOLE N	n	(%)	PRIOR PLACEBO N	n	(%)	TOTAL N	n	(%)
QT	NEW ONSET (>= 450 MSEC IN MEN OR >= 470 MSEC IN WOMEN)	145	3	(2.1)	89	1	(1.1)	234	4	(1.7)
QTcB	NEW ONSET (>= 450 MSEC IN MEN OR >= 470 MSEC IN WOMEN)	145	4	(2.8)	89	1	(1.1)	234	5	(2.1)
	NEW ONSET (>= 450 MSEC IN MEN OR >= 470 MSEC IN WOMEN AND > 10% INCREASE)	145	1	(0.7)	89	0	(0.0)	234	1	(0.4)
	NEW ONSET (> 500 MSEC)	145	0	(0.0)	89	0	(0.0)	234	0	(0.0)
	> 30 - <= 60 MSEC CHANGE	145	12	(8.3)	89	4	(4.5)	234	16	(6.8)
	> 60 MSEC CHANGE	145	2	(1.4)	89	0	(0.0)	234	2	(0.9)
QTcF	NEW ONSET (>= 450 MSEC IN MEN OR >= 470 MSEC IN WOMEN)	145	3	(2.1)	89	1	(1.1)	234	4	(1.7)
	NEW ONSET (>= 450 MSEC IN MEN OR >= 470 MSEC IN WOMEN AND > 10% INCREASE)	145	1	(0.7)	89	0	(0.0)	234	1	(0.4)
	NEW ONSET (> 500 MSEC)	145	0	(0.0)	89	0	(0.0)	234	0	(0.0)
	> 30 - <= 60 MSEC CHANGE	145	7	(4.8)	89	1	(1.1)	234	8	(3.4)
	> 60 MSEC CHANGE	145	1	(0.7)	89	0	(0.0)	234	1	(0.4)
QTcN	NEW ONSET (>= 450 MSEC IN MEN OR >= 470 MSEC IN WOMEN)	145	4	(2.8)	89	2	(2.2)	234	6	(2.6)
	NEW ONSET (>= 450 MSEC IN MEN OR >= 470 MSEC IN WOMEN AND > 10% INCREASE)	145	1	(0.7)	89	0	(0.0)	234	1	(0.4)
	NEW ONSET (> 500 MSEC)	145	0	(0.0)	89	0	(0.0)	234	0	(0.0)
	> 30 - <= 60 MSEC CHANGE	145	5	(3.4)	89	1	(1.1)	234	6	(2.6)
	> 60 MSEC CHANGE	145	1	(0.7)	89	0	(0.0)	234	1	(0.4)

¥ NEW ONSET (>=450 MSEC OR >=470 MSEC/>500 MSEC) IN QT, QTcB, QTcF, QTcN MEANS A SUBJECT WHO ATTAINS A VALUE >=450 MSEC OR >=470 MSEC/>500 MSEC DURING TREATMENT PERIOD BUT NOT AT BASELINE VISIT.

FILE: adeg4a.lis, RUN: [redacted]20[redacted] 13:01; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 12:32
PROGRAM: /opt/sas/Data/DAP/OPC34712/P33120100182/PROGRAM.DEV/adeg4.sas
OPDC, NEW DRUG APPLICATION, IND # 115,960 BREXPIPRAZOLE CT-12.5.1 FINAL

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-12.5.1＞

表 2.7.4.7-51

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00088

CT-8.9.13
Incidence of TEAEs for QT Prolongation
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		TOTAL BREX (N=261)		PLACEBO (N=149)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		1	(0.9)	5	(3.4)	6	(2.3)	3	(2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	心臓死	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
臨床検査		0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	1	(0.7)
	心電図ＱＴ延長	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	1	(0.7)
神経系障害		0	(0.0)	3	(2.0)	3	(1.1)	2	(1.3)
	意識消失	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	1	(0.7)
	失神	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)

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 V25.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.9.13＞

表 2.7.4.7-52

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00184

CT-8.10.13
Incidence of TEAEs for QT Prolongation
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
臨床検査		1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	心電図ＱＴ延長	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
神経系障害		1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	失神	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V25.0.
[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-8.10.13＞

表 2.7.4.7-53

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00088

CT-8.9.14
Incidence of TEAEs for Rhabdomyolysis and CPK Elevation
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		TOTAL BREX (N=261)		PLACEBO (N=149)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		5	(4.5)	9	(6.0)	14	(5.4)	4	(2.7)
臨床検査		3	(2.7)	6	(4.0)	9	(3.4)	1	(0.7)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(2.7)	6	(4.0)	9	(3.4)	0	(0.0)
	血中クレアチニン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
筋骨格系および結合組織障害		1	(0.9)	3	(2.0)	4	(1.5)	2	(1.3)
	筋力低下	1	(0.9)	3	(2.0)	4	(1.5)	1	(0.7)
	筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
腎および尿路障害		1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)
	乏尿	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	腎機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

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 V25.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.9.14＞

表 2.7.4.7-54

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00184

CT-8.10.14
Incidence of TEAEs for Rhabdomyolysis and CPK Elevation
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		7	(6.9)	5	(8.1)	12	(7.3)
臨床検査		1	(1.0)	3	(4.8)	4	(2.4)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(1.0)	3	(4.8)	4	(2.4)
代謝および栄養障害		1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	高クレアチニン血症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
筋骨格系および結合組織障害		4	(3.9)	2	(3.2)	6	(3.7)
	筋力低下	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	筋骨格痛	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	筋肉痛	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	横紋筋融解症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
腎および尿路障害		1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	急性腎障害	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V25.0.
[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-8.10.14＞

表 2.7.4.7-55

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00088

CT-8.9.15
Incidence of TEAEs for Seizures
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		TOTAL BREX (N=261)		PLACEBO (N=149)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	0	(0.0)
神経系障害		0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	0	(0.0)
	痙攣発作	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	認知障害発作	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)

ALL ADVERSE EVENTS WHICH STARTED AFTER START OF STUDY DRUG TREATMENT.
SUBJECTS ARE COUNTED ONCE, PER TERM, FOR THE MOST SEVERE OF MULTIPLE OCCURRENCES OF A SPECIFIC MEDDRA PREFERRED TERM.
ADVERSE EVENTS ARE PRESENTED IN ORDER OF SOC CODE AND PT CODE.
ADVERSE EVENTS ARE CODED IN MEDDRA V25.0.
[a] SUBJECTS WITH ADVERSE EVENTS IN MULTIPLE SYSTEM ORGAN CLASSES WERE COUNTED ONLY ONCE TOWARDS THE TOTAL.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.9.15＞

表 2.7.4.7-56

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00184

CT-8.10.15
Incidence of TEAEs for Seizures
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		ROLLOVER TOTAL (N=164)	
SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL[a]		0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
神経系障害		0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
	痙攣発作	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(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 V25.0.
[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-8.10.15＞

表 2.7.4.7-57

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00088

CT-11.2
Incidence of Potentially Clinically Relevant Abnormalities in Vital Signs
(Safety Analysis Set)

			BREX 1 mg (N=112)			BREX 2 mg (N=149)			TOTAL BREX (N=261)			PLACEBO (N=149)		
TEST (UNITS)	POSITION	CRITERIA	N[a]	n[b]	(%)[c]	N[a]	n[b]	(%)[c]	N[a]	n[b]	(%)[c]	N[a]	n[b]	(%)[c]
PULSE RATE (BEATS/MIN)	SITTING	< 50 BPM AND DECREASE OF >= 15 BPM	112	2	(1.8)	149	1	(0.7)	261	3	(1.1)	148	2	(1.4)
		> 120 BPM AND INCREASE OF >= 15 BPM	112	0	(0.0)	149	0	(0.0)	261	0	(0.0)	148	0	(0.0)
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE (MMHG)	SITTING	< 90 MMHG AND DECREASE OF >= 20 MMHG	112	1	(0.9)	149	4	(2.7)	261	5	(1.9)	148	5	(3.4)
		> 180 MMHG AND INCREASE OF >= 20 MMHG	112	2	(1.8)	149	2	(1.3)	261	4	(1.5)	148	1	(0.7)
DIASTOLIC BLOOD PRESSURE (MMHG)	SITTING	< 50 MMHG AND DECREASE OF >= 15 MMHG	112	0	(0.0)	149	5	(3.4)	261	5	(1.9)	148	6	(4.1)
		> 105 MMHG AND INCREASE OF >= 15 MMHG	112	1	(0.9)	149	2	(1.3)	261	3	(1.1)	148	0	(0.0)

[a] N = NUMBER OF SAFETY SUBJECTS WHO HAD AT LEAST ONE POST BASELINE NUMERICAL RESULT FOR THE GIVEN TEST.
[b] n = NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST BASELINE POTENTIALLY CLINICALLY RELEVANT TEST ABNORMALITY OBSERVATION.
[c] PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS WHO HAD AT LEAST ONE POST BASELINE NUMERICAL RESULT FOR THE GIVEN TEST.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-11.2＞

表 2.7.4.7-58

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00184

CT-11.2
Incidence of Potentially Clinically Relevant Abnormalities in Vital Signs
(Safety Analysis Set)

			ROLLOVER BREX (N=102)			ROLLOVER PLACEBO (N=62)			ROLLOVER TOTAL (N=164)		
TEST (UNITS)	POSITION	CRITERIA	N[a]	n[b]	(%)[c]	N[a]	n[b]	(%)[c]	N[a]	n[b]	(%)[c]
PULSE RATE (BEATS/MIN)	SITTING	< 50 BPM AND DECREASE OF >= 15 BPM	102	1	(1.0)	62	1	(1.6)	164	2	(1.2)
		> 120 BPM AND INCREASE OF >= 15 BPM	102	0	(0.0)	62	1	(1.6)	164	1	(0.6)
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE (MMHG)	SITTING	< 90 MMHG AND DECREASE OF >= 20 MMHG	102	4	(3.9)	62	4	(6.5)	164	8	(4.9)
		> 180 MMHG AND INCREASE OF >= 20 MMHG	102	0	(0.0)	62	0	(0.0)	164	0	(0.0)
DIASTOLIC BLOOD PRESSURE (MMHG)	SITTING	< 50 MMHG AND DECREASE OF >= 15 MMHG	102	1	(1.0)	62	0	(0.0)	164	1	(0.6)
		> 105 MMHG AND INCREASE OF >= 15 MMHG	102	1	(1.0)	62	3	(4.8)	164	4	(2.4)

[a] N = NUMBER OF SAFETY SUBJECTS WHO HAD AT LEAST ONE POST BASELINE NUMERICAL RESULT FOR THE GIVEN TEST.
[b] n = NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST BASELINE POTENTIALLY CLINICALLY RELEVANT TEST ABNORMALITY OBSERVATION.
[c] PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS WHO HAD AT LEAST ONE POST BASELINE NUMERICAL RESULT FOR THE GIVEN TEST.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-11.2＞

表 2.7.4.7-59

CT-ST-9.3.1.1
Incidence of Potentially Clinically Relevant Vital Sign
12-Week Controlled Trials AAD
Safety Sample

VITAL SIGN PARAMETER		BREX <=1 mg (N=157) Ne[1]	n[2]	(%)	BREX 2 and 3mg (N=366) Ne[1]	n[2]	(%)	BREX 0.5 mg-2 mg (N=132) Ne[1]	n[2]	(%)	ALL BREX (N=655) Ne[1]	n[2]	(%)	PLACEBO (N=388) Ne[1]	n[2]	(%)	TOTAL (N=1043) Ne[1]	n[2]	(%)
HEART RATE SITTING (beats/min)	LOW	157	0	(0.0)	366	0	(0.0)	132	0	(0.0)	655	0	(0.0)	387	1	(0.3)	1042	1	(0.1)
	HIGH	157	0	(0.0)	366	0	(0.0)	132	0	(0.0)	655	0	(0.0)	387	0	(0.0)	1042	0	(0.0)
HEART RATE STANDING (beats/min)	LOW	157	0	(0.0)	366	1	(0.3)	132	0	(0.0)	655	1	(0.2)	386	0	(0.0)	1041	1	(0.1)
	HIGH	157	1	(0.6)	366	0	(0.0)	132	1	(0.8)	655	2	(0.3)	386	0	(0.0)	1041	2	(0.2)
HEART RATE SUPINE (beats/min)	LOW	157	0	(0.0)	366	1	(0.3)	132	0	(0.0)	655	1	(0.2)	387	2	(0.5)	1042	3	(0.3)
	HIGH	157	1	(0.6)	366	1	(0.3)	132	0	(0.0)	655	2	(0.3)	387	0	(0.0)	1042	2	(0.2)
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE SITTING (mmHg)	LOW	157	0	(0.0)	366	1	(0.3)	132	1	(0.8)	655	2	(0.3)	387	3	(0.8)	1042	5	(0.5)
	HIGH	157	0	(0.0)	366	0	(0.0)	132	0	(0.0)	655	0	(0.0)	387	0	(0.0)	1042	0	(0.0)
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE STANDING (mmHg)	LOW	157	0	(0.0)	366	0	(0.0)	132	1	(0.8)	655	1	(0.2)	386	4	(1.0)	1041	5	(0.5)
	HIGH	157	0	(0.0)	366	1	(0.3)	132	0	(0.0)	655	1	(0.2)	386	2	(0.5)	1041	3	(0.3)
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE SUPINE (mmHg)	LOW	157	0	(0.0)	366	0	(0.0)	132	0	(0.0)	655	0	(0.0)	387	2	(0.5)	1042	2	(0.2)
	HIGH	157	1	(0.6)	366	0	(0.0)	132	0	(0.0)	655	1	(0.2)	387	1	(0.3)	1042	2	(0.2)
DIASTOLIC BLOOD PRESSURE SITTING (mmHg)	LOW	157	1	(0.6)	366	0	(0.0)	132	0	(0.0)	655	1	(0.2)	387	6	(1.6)	1042	7	(0.7)
	HIGH	157	0	(0.0)	366	0	(0.0)	132	0	(0.0)	655	0	(0.0)	387	0	(0.0)	1042	0	(0.0)
DIASTOLIC BLOOD PRESSURE STANDING (mmHg)	LOW	157	1	(0.6)	366	1	(0.3)	132	0	(0.0)	655	2	(0.3)	386	3	(0.8)	1041	5	(0.5)

TRIALS: 331-12-283, 331-12-284, 331-14-213.
[1]Ne IS THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN VITALS PARAMETER.
[2]n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH VITAL SIGN OF POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.

FILE: advs3a.lis, RUN: [redacted]20[redacted] 21:23; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 21:16
PROGRAM: /opt/sas/Data/DAP/OPC34712/NDA/sNDA/PROGRAM.DEV/AD/ST/advs3.sas
OPDC, NEW DRUG APPLICATION, IND # 115,960 BREXPIPRAZOLE CT-ST-9.3.1.1 FINAL

CT-ST-9.3.1.1
Incidence of Potentially Clinically Relevant Vital Sign
12-Week Controlled Trials AAD
Safety Sample

VITAL SIGN PARAMETER		BREX <=1 mg (N=157)			BREX 2 and 3mg (N=366)			BREX 0.5 mg-2 mg (N=132)			ALL BREX (N=655)			PLACEBO (N=388)			TOTAL (N=1043)		
		Ne[1]	n[2]	(%)	Ne[1]	n[2]	(%)	Ne[1]	n[2]	(%)	Ne[1]	n[2]	(%)	Ne[1]	n[2]	(%)	Ne[1]	n[2]	(%)
DIASTOLIC BLOOD PRESSURE STANDING (mmHg)	HIGH	157	0	(0.0)	366	0	(0.0)	132	0	(0.0)	655	0	(0.0)	386	0	(0.0)	1041	0	(0.0)
DIASTOLIC BLOOD PRESSURE SUPINE (mmHg)	LOW	157	0	(0.0)	366	1	(0.3)	132	0	(0.0)	655	1	(0.2)	387	2	(0.5)	1042	3	(0.3)
	HIGH	157	0	(0.0)	366	0	(0.0)	132	0	(0.0)	655	0	(0.0)	387	0	(0.0)	1042	0	(0.0)
WEIGHT (kg)	LOW	157	6	(3.8)	360	8	(2.2)	132	0	(0.0)	649	14	(2.2)	382	11	(2.9)	1031	25	(2.4)
	HIGH	157	3	(1.9)	360	6	(1.7)	132	2	(1.5)	649	11	(1.7)	382	3	(0.8)	1031	14	(1.4)
ORTHOSTATIC HYPOTENSION	LOW	157	1	(0.6)	366	2	(0.5)	132	2	(1.5)	655	5	(0.8)	386	2	(0.5)	1041	7	(0.7)

TRIALS: 331-12-283, 331-12-284, 331-14-213.
[1]Ne IS THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN VITALS PARAMETER.
[2]n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH VITAL SIGN OF POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.

FILE: advs3a.lis, RUN: [redacted]20[redacted] 21:23; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 21:16
PROGRAM: /opt/sas/Data/DAP/OPC34712/NDA/sNDA/PROGRAM.DEV/AD/ST/advs3.sas
OPDC, NEW DRUG APPLICATION, IND # 115,960 BREXPIPRAZOLE CT-ST-9.3.1.1 FINAL

＜資料番号 5.3.5.3-02：CT-ST-9.3.1.1＞

表 2.7.4.7-60

CT-11.1.3
Incidence of Potentially Clinically Relevance Abnormalities in Vital Signs
(Safety Sample)

VITAL SIGN PARAMETER		PRIOR BREXPIPRAZOLE (N=163) Ne[1]	n[2]	(%)	PRIOR PLACEBO (N=96) Ne[1]	n[2]	(%)	TOTAL (N=259) Ne[1]	n[2]	(%)
ORTHOSTATIC HYPOTENSION	LOW	163	0	(0.0)	96	0	(0.0)	259	0	(0.0)
HEART RATE SITTING (beats/min)	LOW	163	0	(0.0)	96	0	(0.0)	259	0	(0.0)
	HIGH	163	0	(0.0)	96	0	(0.0)	259	0	(0.0)
HEART RATE STANDING (beats/min)	LOW	163	0	(0.0)	96	0	(0.0)	259	0	(0.0)
	HIGH	163	0	(0.0)	96	0	(0.0)	259	0	(0.0)
HEART RATE SUPINE (beats/min)	LOW	163	0	(0.0)	96	0	(0.0)	259	0	(0.0)
	HIGH	163	0	(0.0)	96	0	(0.0)	259	0	(0.0)
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE SITTING (mmHg)	LOW	163	0	(0.0)	96	0	(0.0)	259	0	(0.0)
	HIGH	163	1	(0.6)	96	0	(0.0)	259	1	(0.4)
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE STANDING (mmHg)	LOW	163	0	(0.0)	96	0	(0.0)	259	0	(0.0)
	HIGH	163	0	(0.0)	96	0	(0.0)	259	0	(0.0)
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE SUPINE (mmHg)	LOW	163	0	(0.0)	96	0	(0.0)	259	0	(0.0)
	HIGH	163	0	(0.0)	96	0	(0.0)	259	0	(0.0)
DIASTOLIC BLOOD PRESSURE SITTING (mmHg)	LOW	163	0	(0.0)	96	0	(0.0)	259	0	(0.0)
	HIGH	163	0	(0.0)	96	0	(0.0)	259	0	(0.0)

NOTE: CRITERIA FOR POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE ARE DEFINED IN CT-11.1.1.
[1]Ne IS THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN VITALS PARAMETER.
[2]n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH VITAL SIGN OF POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.

FILE: advs3a.lis, RUN: [redacted]20[redacted] 13:03; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 12:33
PROGRAM: /opt/sas/Data/DAP/OPC34712/P33120100182/PROGRAM.DEV/advs3.sas
OPDC, NEW DRUG APPLICATION, IND # 115,960 BREXPIPRAZOLE CT-11.1.3 FINAL

CT-11.1.3
Incidence of Potentially Clinically Relevance Abnormalities in Vital Signs
(Safety Sample)

VITAL SIGN PARAMETER		PRIOR BREXPIPRAZOLE (N=163) Ne[1]	n[2]	(%)	PRIOR PLACEBO (N=96) Ne[1]	n[2]	(%)	TOTAL (N=259) Ne[1]	n[2]	(%)
DIASTOLIC BLOOD PRESSURE STANDING (mmHg)	LOW	163	0	(0.0)	96	0	(0.0)	259	0	(0.0)
	HIGH	163	0	(0.0)	96	0	(0.0)	259	0	(0.0)
DIASTOLIC BLOOD PRESSURE SUPINE (mmHg)	LOW	163	0	(0.0)	96	0	(0.0)	259	0	(0.0)
	HIGH	163	0	(0.0)	96	0	(0.0)	259	0	(0.0)
WEIGHT (kg)	LOW	153	5	(3.3)	92	3	(3.3)	245	8	(3.3)
	HIGH	153	3	(2.0)	92	4	(4.3)	245	7	(2.9)

NOTE: CRITERIA FOR POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE ARE DEFINED IN CT-11.1.1.
[1]Ne IS THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN VITALS PARAMETER.
[2]n IS THE NUMBER OF SUBJECTS WITH VITAL SIGN OF POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE.

FILE: advs3a.lis, RUN: [redacted]20[redacted] 13:03; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 12:33
PROGRAM: /opt/sas/Data/DAP/OPC34712/P33120100182/PROGRAM.DEV/advs3.sas
OPDC, NEW DRUG APPLICATION, IND # 115,960 BREXPIPRAZOLE CT-11.1.3 FINAL

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-11.1.3＞

表 2.7.4.7-61

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00088

CT-12.4
Incidence of Potentially Clinically Relevant Abnormalities in ECG Evaluations
(Safety Analysis Set)

		BREX 1 mg (N=112)			BREX 2 mg (N=149)			TOTAL BREX (N=261)			PLACEBO (N=149)		
TEST	CRITERIA	N[a]	n[b]	(%)[c]	N[a]	n[b]	(%)[c]	N[a]	n[b]	(%)[c]	N[a]	n[b]	(%)[c]
HEART RATE	>= 120 BEATS/MIN AND INCREASE OF >= 15 BEATS/MIN	112	0	(0.0)	148	0	(0.0)	260	0	(0.0)	147	0	(0.0)
	=< 50 BEATS/MIN AND DECREASE OF >= 15 BEATS/MIN	112	0	(0.0)	148	1	(0.7)	260	1	(0.4)	147	1	(0.7)
PR	>= 200 MSEC AND INCREASE OF >= 50 MSEC	111	1	(0.9)	147	0	(0.0)	258	1	(0.4)	146	1	(0.7)
QRS	>= 120 MSEC AND INCREASE OF >= 20 MSEC	112	2	(1.8)	148	2	(1.4)	260	4	(1.5)	147	1	(0.7)
QTcF	> 450 MSEC (MALE)	41	3	(7.3)	44	1	(2.3)	85	4	(4.7)	61	3	(4.9)
	> 470 MSEC (FEMALE)	71	1	(1.4)	104	5	(4.8)	175	6	(3.4)	86	2	(2.3)

[a] N = NUMBER OF SAFETY SUBJECTS WHO HAD AT LEAST ONE POST BASELINE NUMERICAL RESULT FOR THE GIVEN TEST.
[b] n = NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST BASELINE POTENTIALLY CLINICALLY RELEVANT TEST ABNORMALITY OBSERVATION.
[c] PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS WHO HAD AT LEAST ONE POST BASELINE NUMERICAL RESULT FOR THE GIVEN TEST.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-12.4＞

表 2.7.4.7-62

BREXPIPRAZOLE
PROTOCOL 331-102-00184

CT-12.4
Incidence of Potentially Clinically Relevant Abnormalities in ECG Evaluations
(Safety Analysis Set)

		ROLLOVER BREX (N=102)			ROLLOVER PLACEBO (N=62)			ROLLOVER TOTAL (N=164)		
TEST	CRITERIA	N[a]	n[b]	(%)[c]	N[a]	n[b]	(%)[c]	N[a]	n[b]	(%)[c]
HEART RATE	>= 120 BEATS/MIN AND INCREASE OF >= 15 BEATS/MIN	102	0	(0.0)	62	0	(0.0)	164	0	(0.0)
	=< 50 BEATS/MIN AND DECREASE OF >= 15 BEATS/MIN	102	1	(1.0)	62	0	(0.0)	164	1	(0.6)
PR	>= 200 MSEC AND INCREASE OF >= 50 MSEC	102	0	(0.0)	61	0	(0.0)	163	0	(0.0)
QRS	>= 120 MSEC AND INCREASE OF >= 20 MSEC	102	1	(1.0)	62	0	(0.0)	164	1	(0.6)
QTcF	> 450 MSEC (MALE)	37	0	(0.0)	26	1	(3.8)	63	1	(1.6)
	> 470 MSEC (FEMALE)	65	1	(1.5)	36	0	(0.0)	101	1	(1.0)

[a] N = NUMBER OF SAFETY SUBJECTS WHO HAD AT LEAST ONE POST BASELINE NUMERICAL RESULT FOR THE GIVEN TEST.
[b] n = NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST BASELINE POTENTIALLY CLINICALLY RELEVANT TEST ABNORMALITY OBSERVATION.
[c] PERCENTAGES ARE BASED ON THE NUMBER OF SUBJECTS WHO HAD AT LEAST ONE POST BASELINE NUMERICAL RESULT FOR THE GIVEN TEST.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-12.4＞